

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2018-507210

(P2018-507210A)

(43) 公表日 平成30年3月15日(2018.3.15)

(51) Int.Cl.	F 1		テーマコード (参考)
C07C 217/64 (2006.01)	C07C 217/64	C S P	4 C 084
A61K 31/138 (2006.01)	A61K 31/138		4 C 206
A61P 43/00 (2006.01)	A61P 43/00	1 1 1	4 H 006
A61P 21/00 (2006.01)	A61P 21/00		
A61P 25/16 (2006.01)	A61P 25/16		

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 101 頁) 最終頁に続く

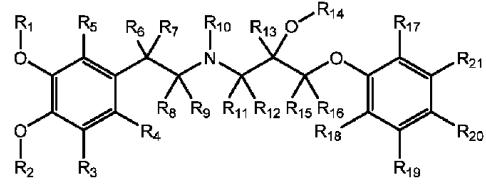
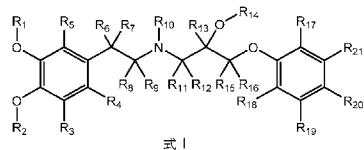
(21) 出願番号	特願2017-543828 (P2017-543828)	(71) 出願人	515247864 オースペックス ファーマシューティカル ズ インコーポレイテッド アメリカ合衆国 カリフォルニア 920 37 ラ ホヤ ノース トリー パイ ンズ コート 3333 スイート 40 0
(86) (22) 出願日	平成28年2月17日 (2016.2.17)	(74) 代理人	110000475 特許業務法人みのり特許事務所
(85) 翻訳文提出日	平成29年10月3日 (2017.10.3)	(72) 発明者	チャン, チエンジー アメリカ合衆国、カリフォルニア州 92 037、ラ ホヤ、スウェット 400、 ノース トリー パインズ コート 3 333
(86) 國際出願番号	PCT/US2016/018222		
(87) 國際公開番号	W02016/133989		
(87) 國際公開日	平成28年8月25日 (2016.8.25)		
(31) 優先権主張番号	62/117,654		
(32) 優先日	平成27年2月18日 (2015.2.18)		
(33) 優先権主張国	米国(US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】小胞モノアミン輸送体2のジメトキシフェニル系阻害剤

(57) 【要約】

VMAT2のジメトキシフェニル系阻害剤、それを含む医薬組成物、及びそれを使用する方法を提供する。



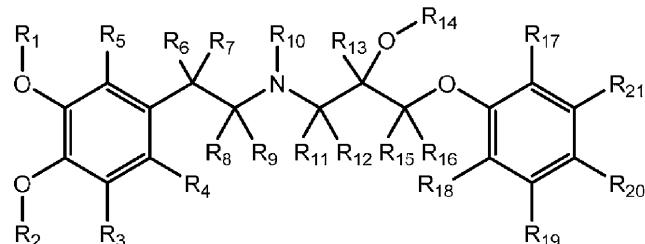
【選択図】なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I の化合物又はその塩：

【化 1】



(I)

10

式中、

R₁、R₂及びR₂₁はそれぞれ独立して、-CH₃、-CH₂D、-CD₂H、又は-CD₃であり；

R₃～R₂₀はそれぞれ独立して、水素又は重水素であり；

R₁～R₂₁の少なくとも1つは、重水素であるか、又は重水素を含み；及び

R₁～R₂₁の少なくとも1つは、約1%以上の重水素濃縮度を有する。

【請求項 2】

R₁₀及びR₁₄が水素である、請求項1に記載の化合物。

20

【請求項 3】

R₁がCD₃である、請求項1又は2に記載の化合物。

【請求項 4】

R₂がCD₃である、請求項1～3のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項 5】

R₂₁がCD₃である、請求項1～4のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項 6】

R₆及びR₇が重水素である、請求項1～5のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項 7】

R₈及びR₉が重水素である、請求項1～6のいずれか1項に記載の化合物。

30

【請求項 8】

R₆～R₉が重水素である、請求項1～7のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項 9】

R₁₁及びR₁₂が重水素である、請求項1～8のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項 10】

R₁₃が重水素である、請求項1～9のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項 11】

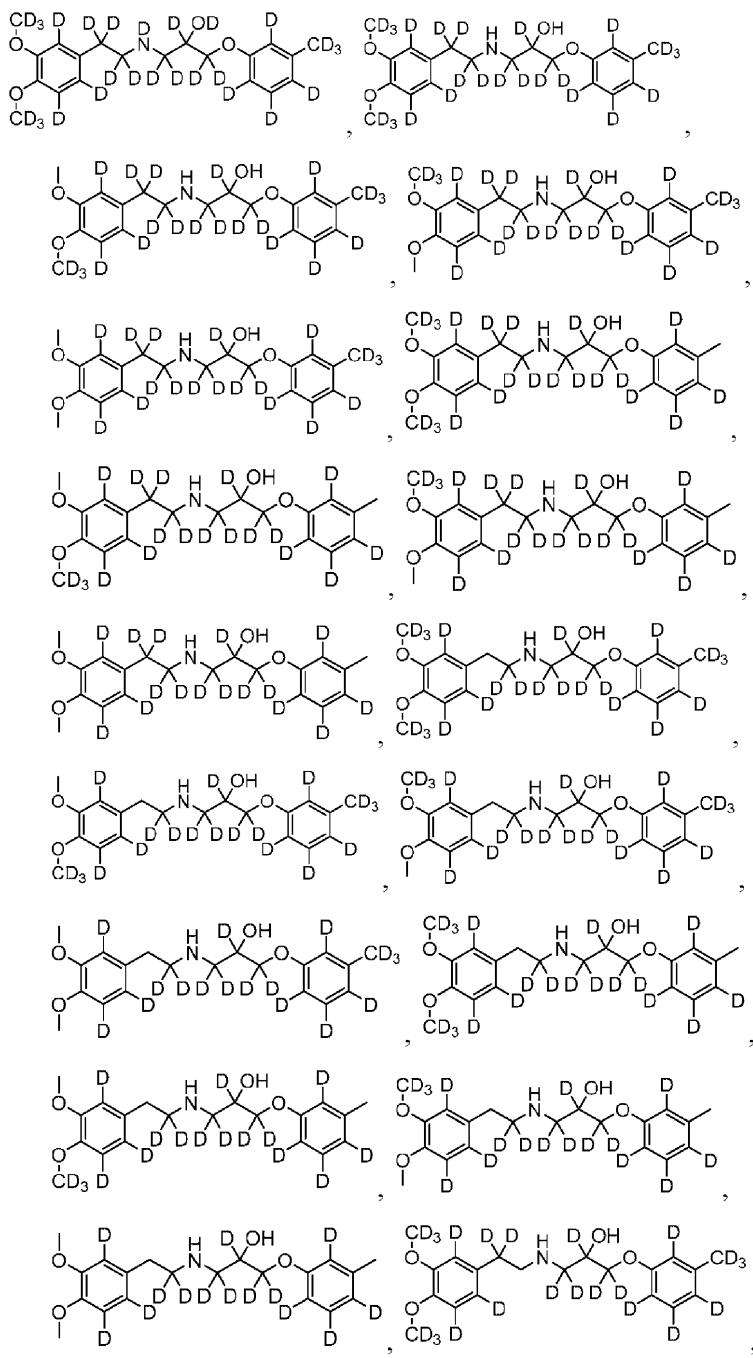
R₁₅及びR₁₆が重水素である、請求項1～10のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項 12】

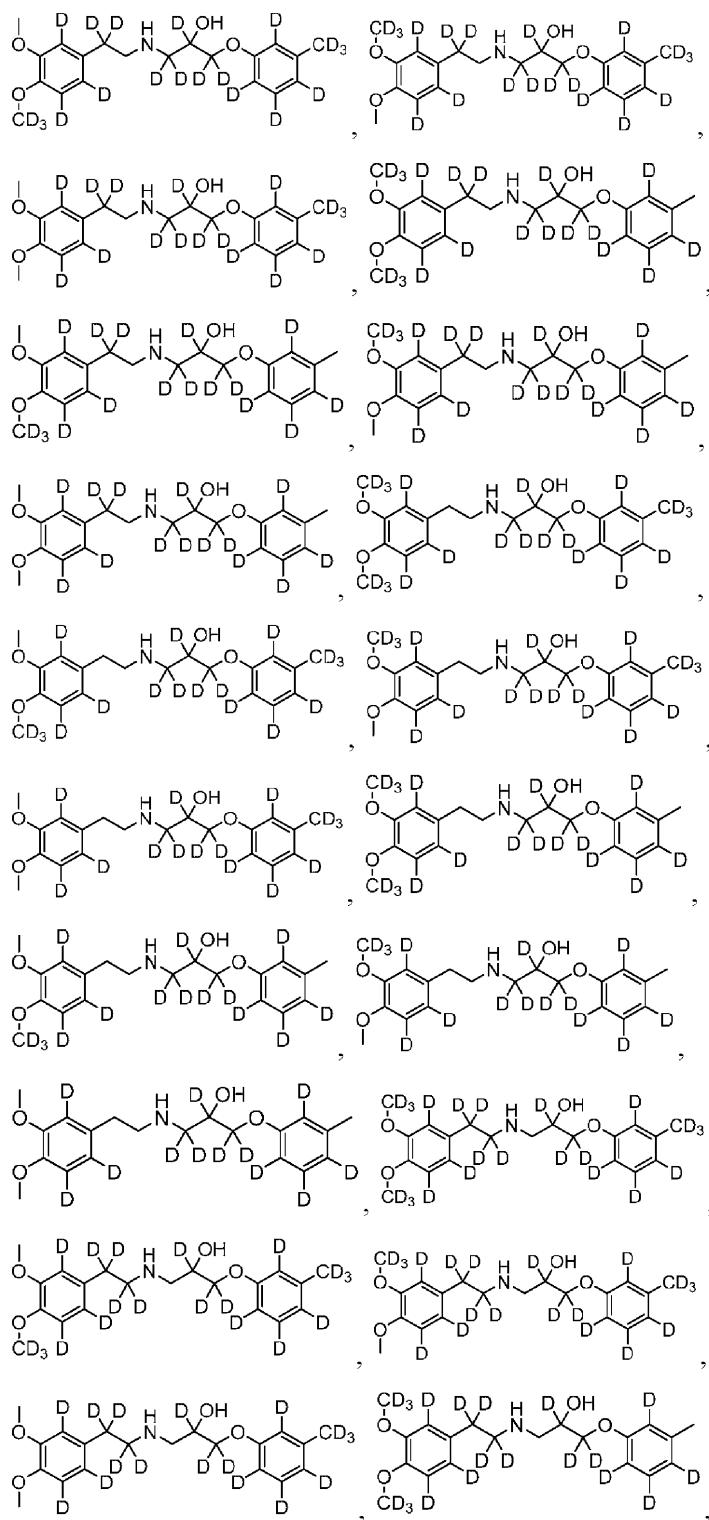
前記化合物が以下の化合物である、請求項1に記載の化合物。

40

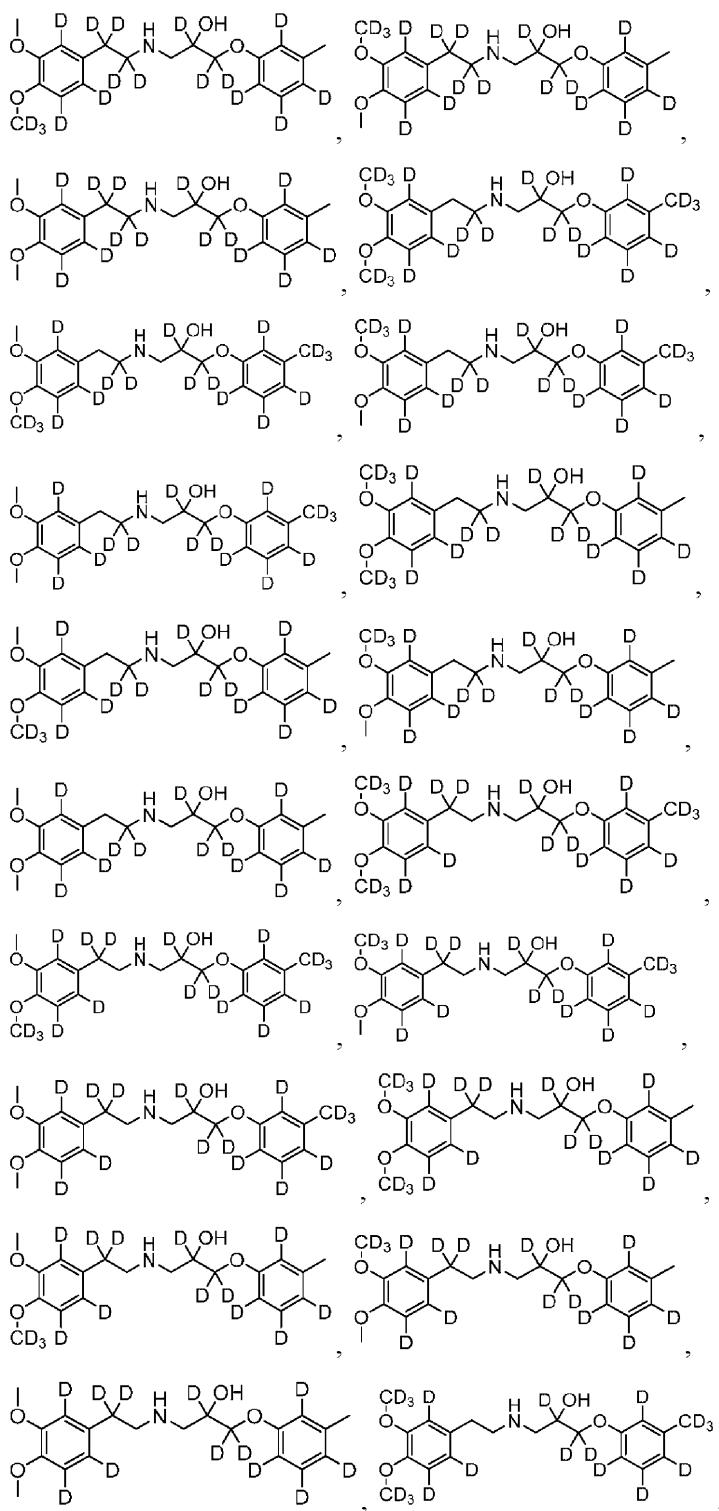
【化 2】



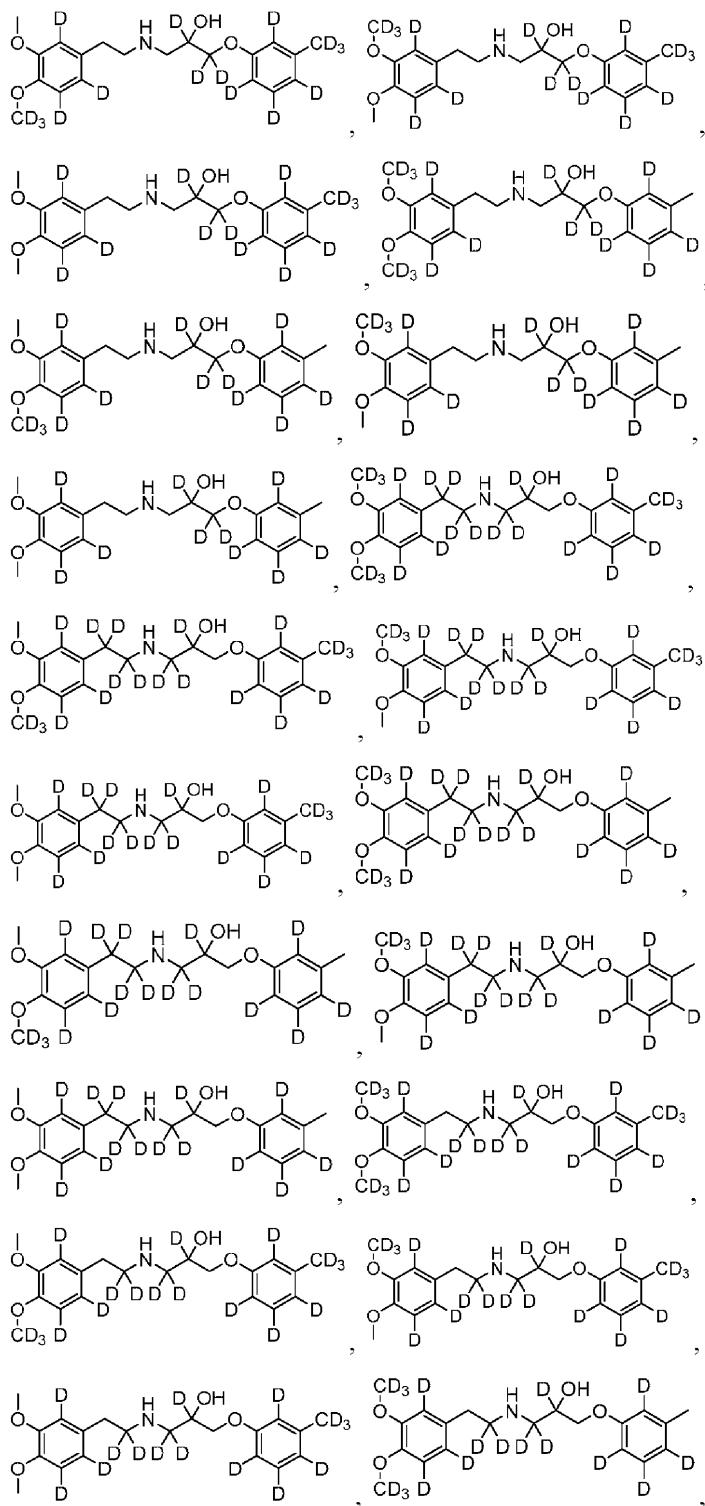
【化 3】



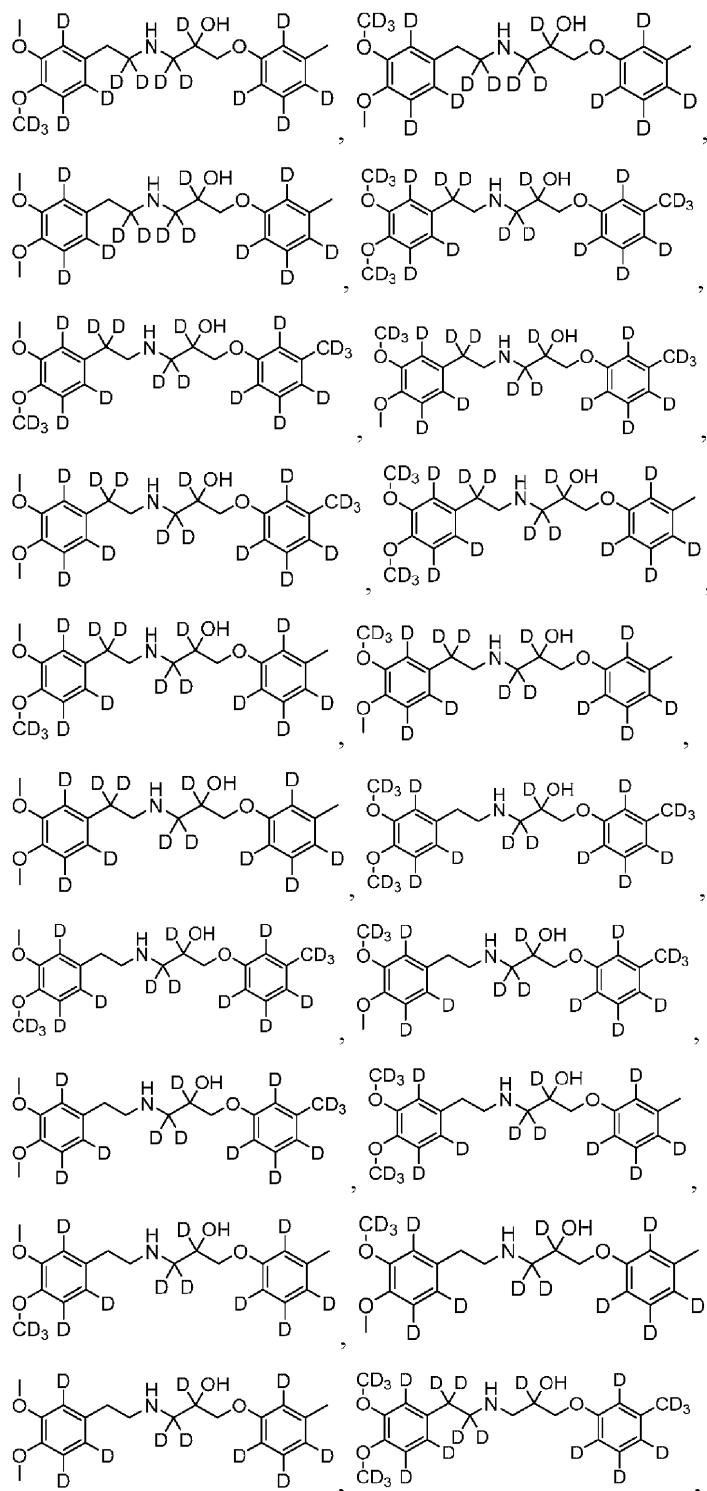
【化 4】



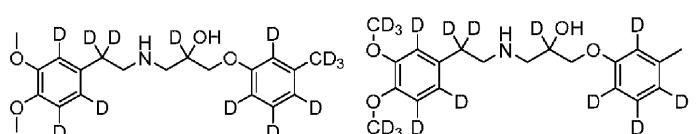
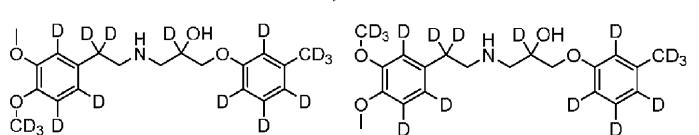
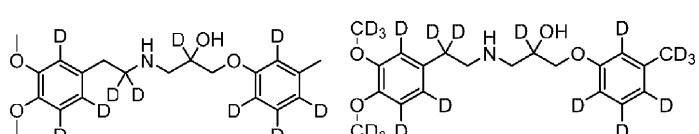
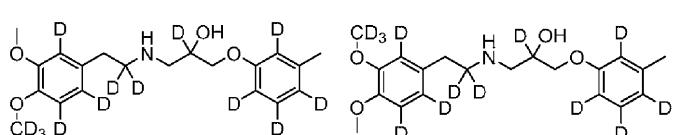
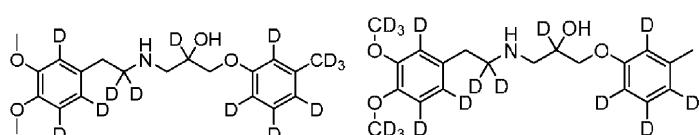
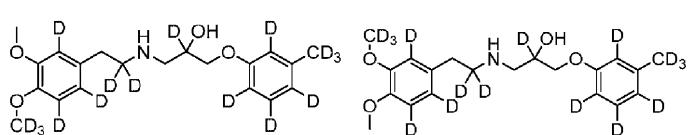
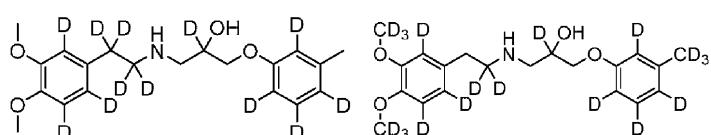
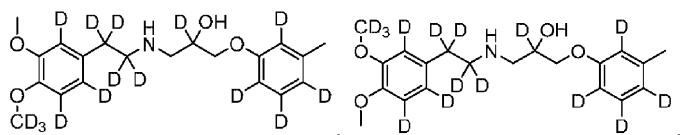
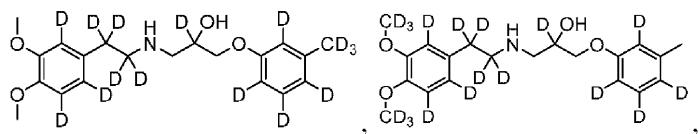
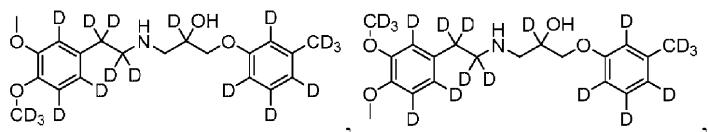
【化 5】



【化6】



【化 7】



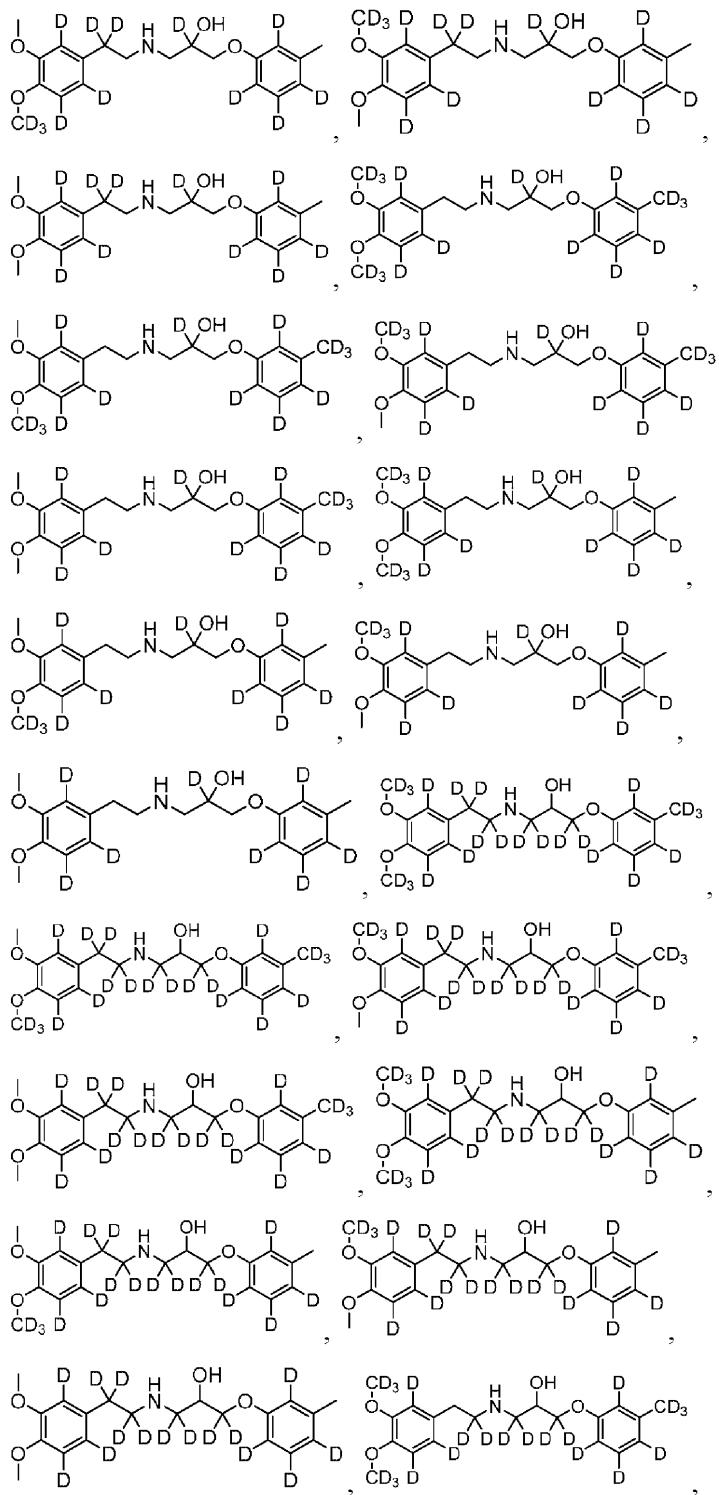
10

20

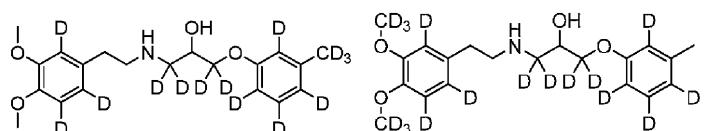
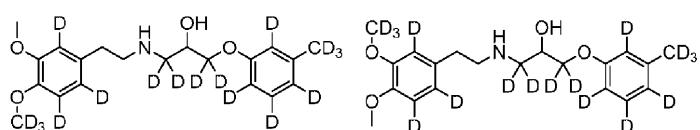
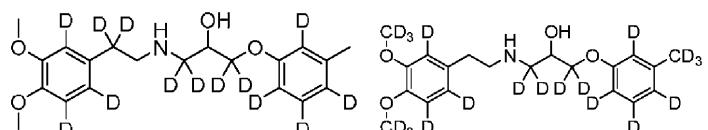
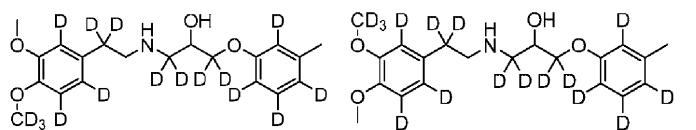
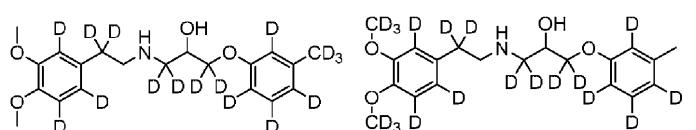
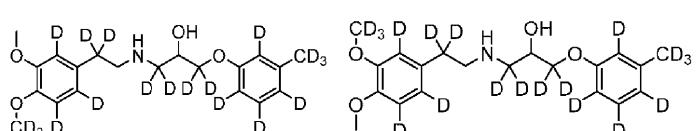
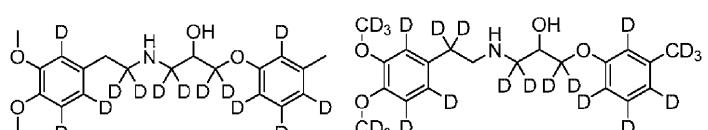
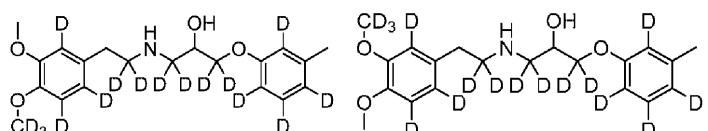
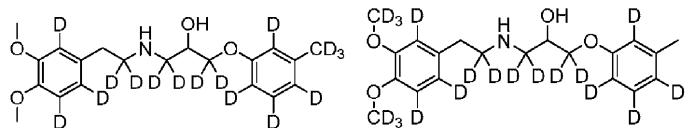
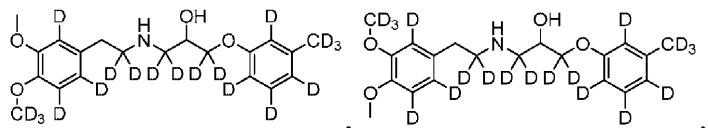
30

40

【化 8】



【化 9】



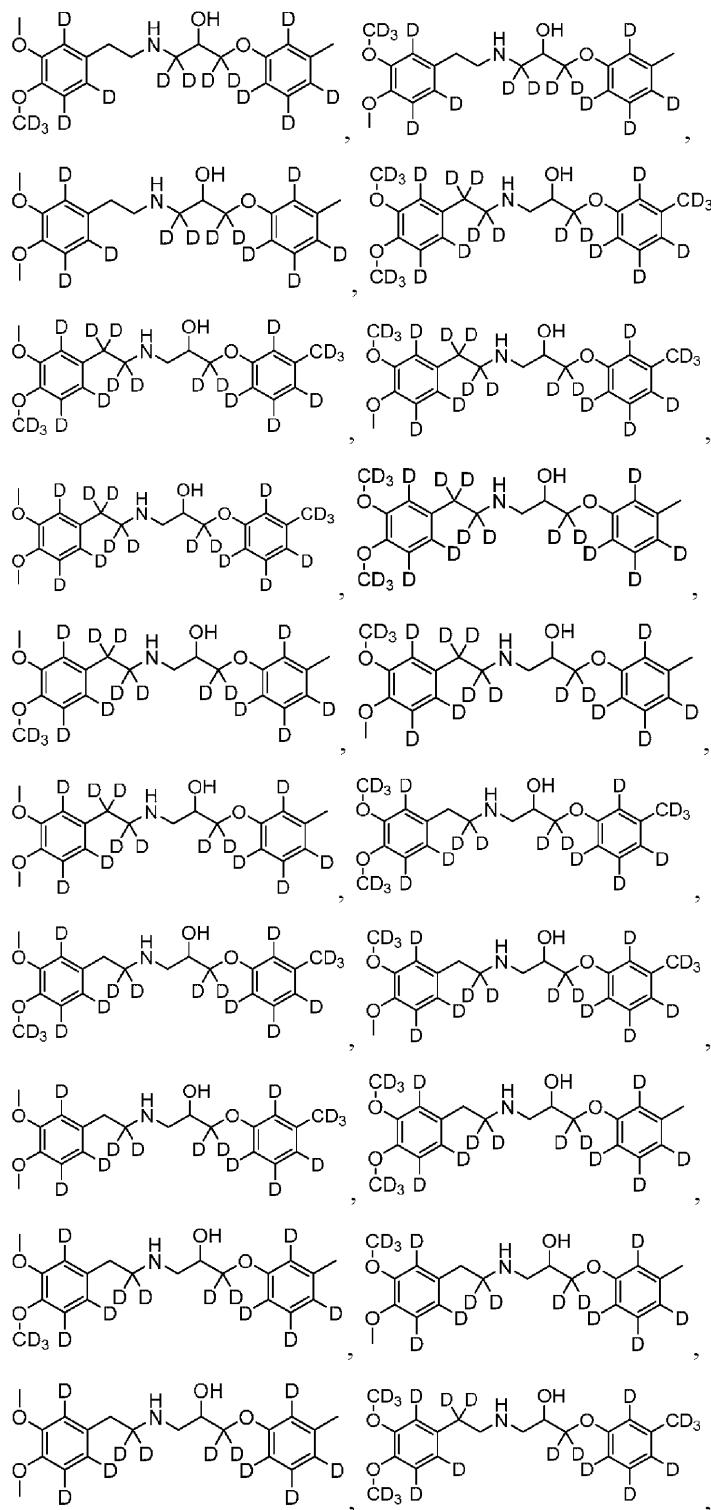
10

20

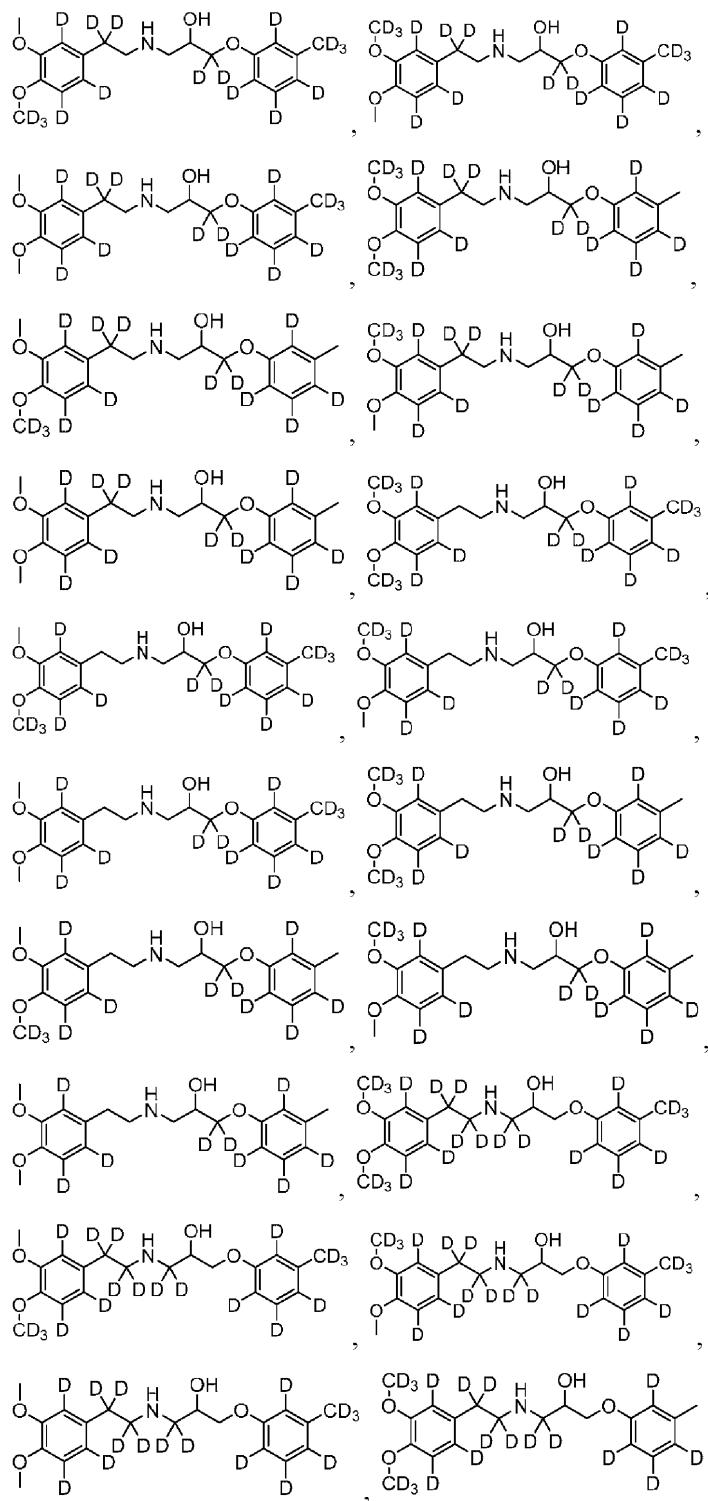
30

40

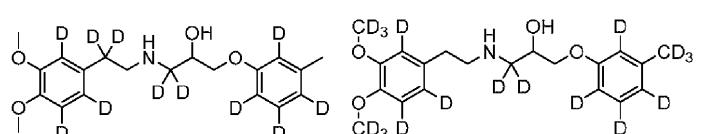
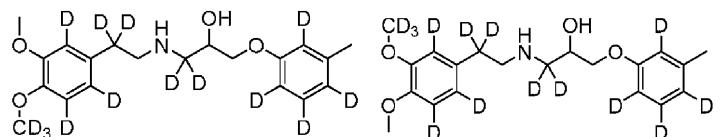
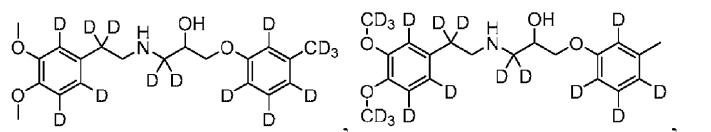
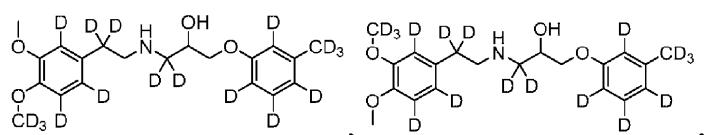
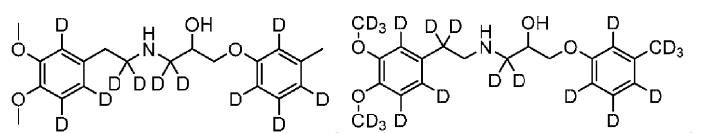
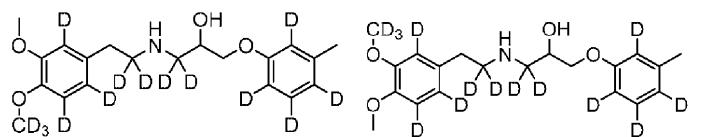
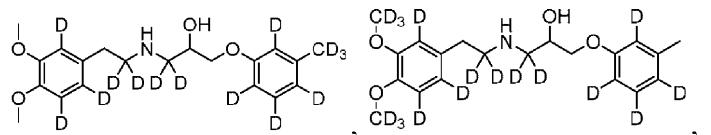
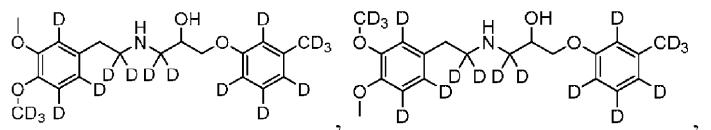
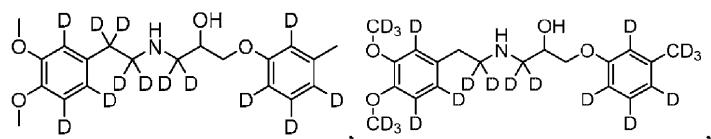
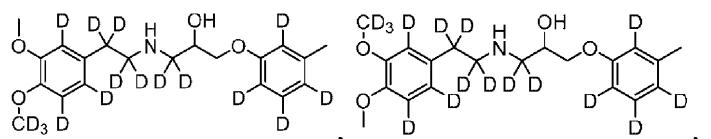
【化 10】



【化 11】



【化 1 2】



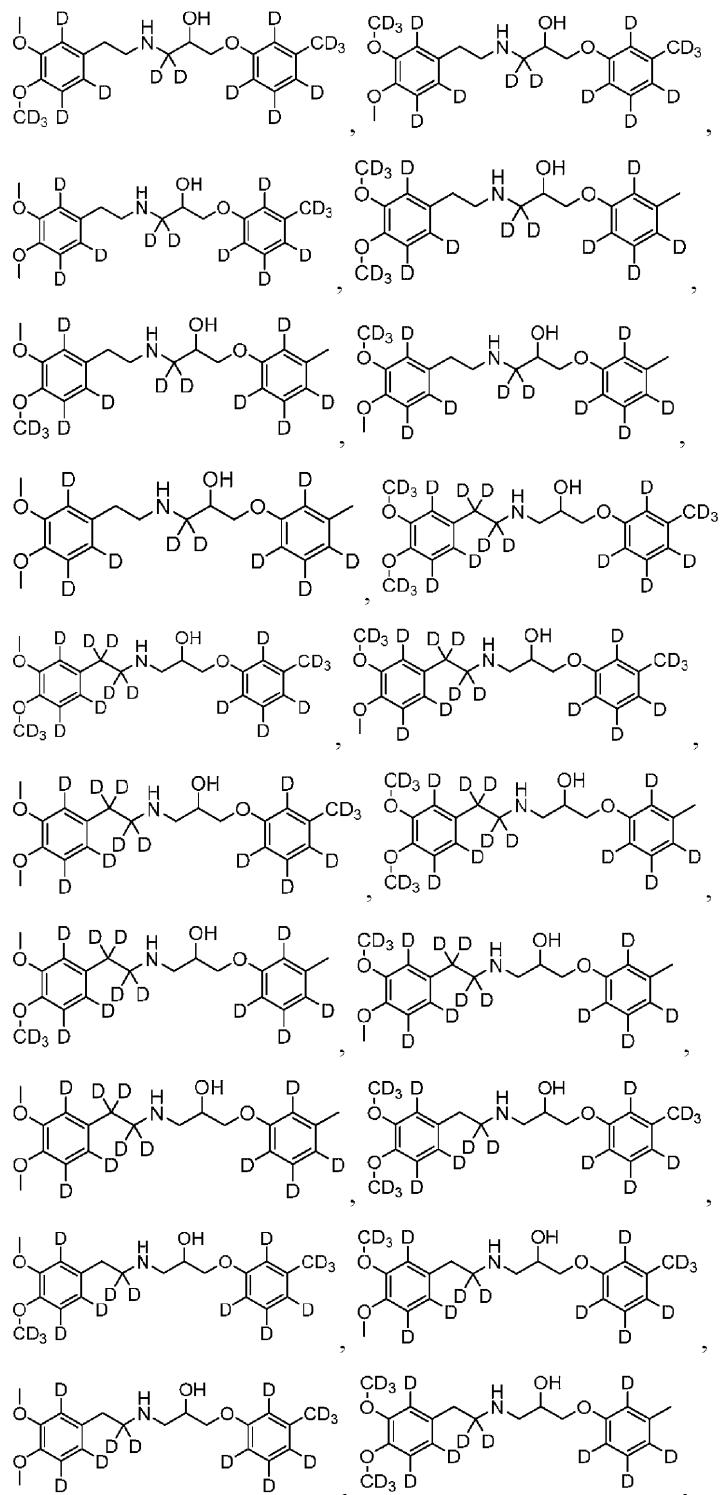
10

20

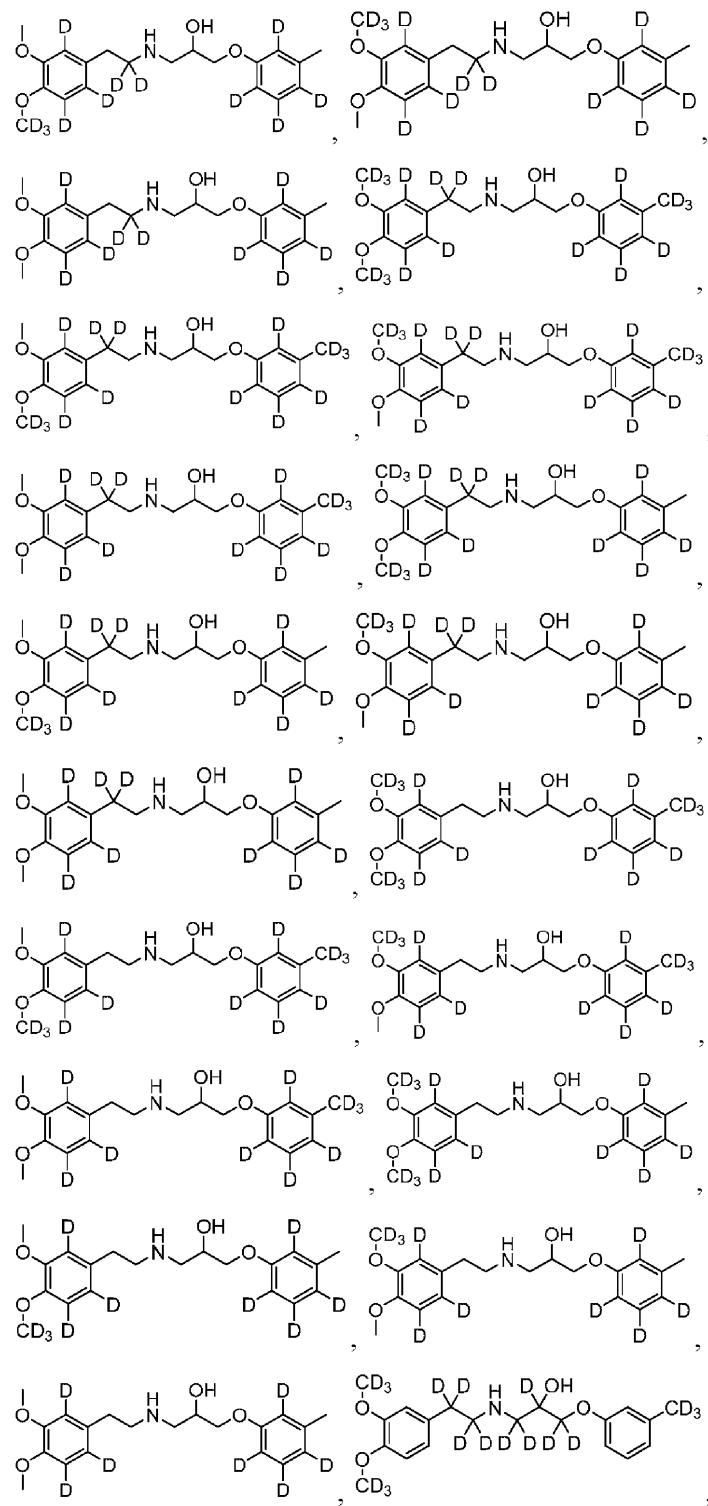
30

40

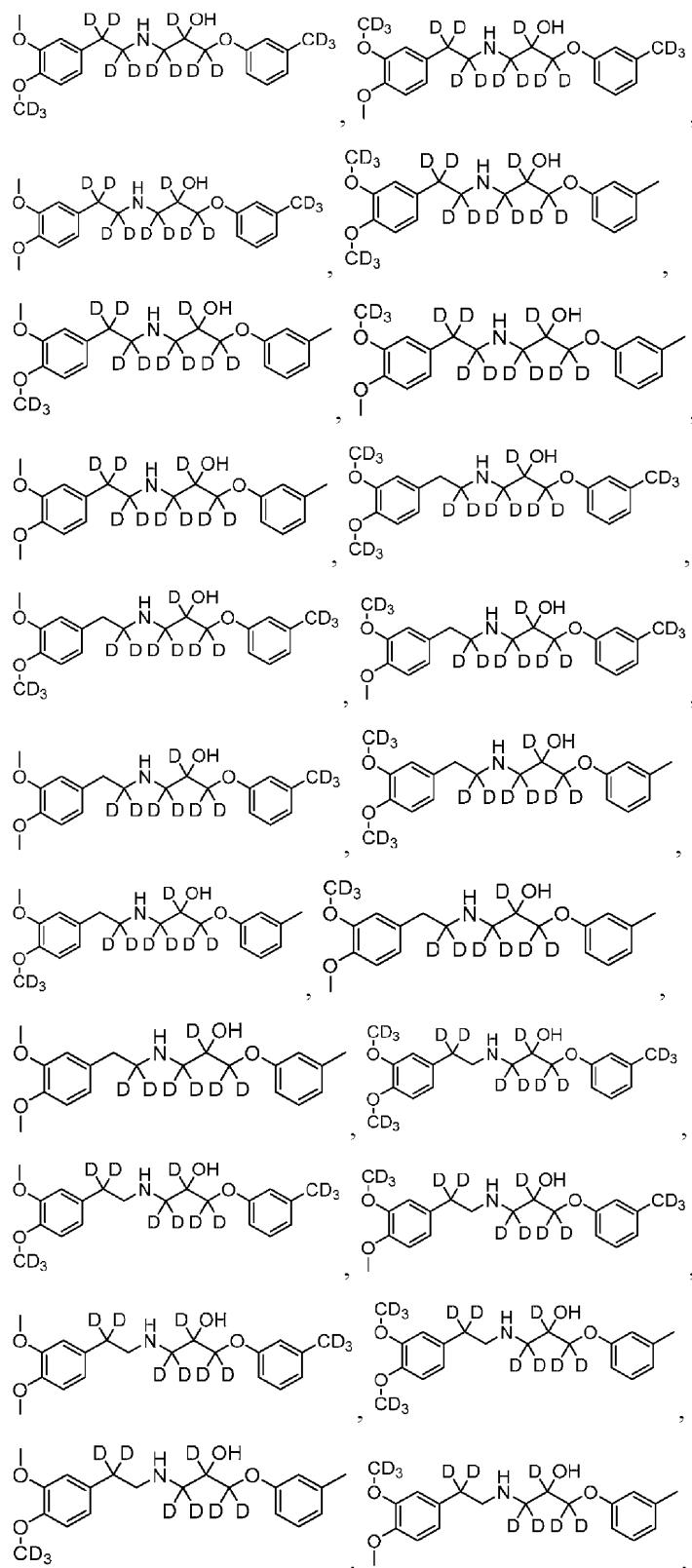
【化 1 3】



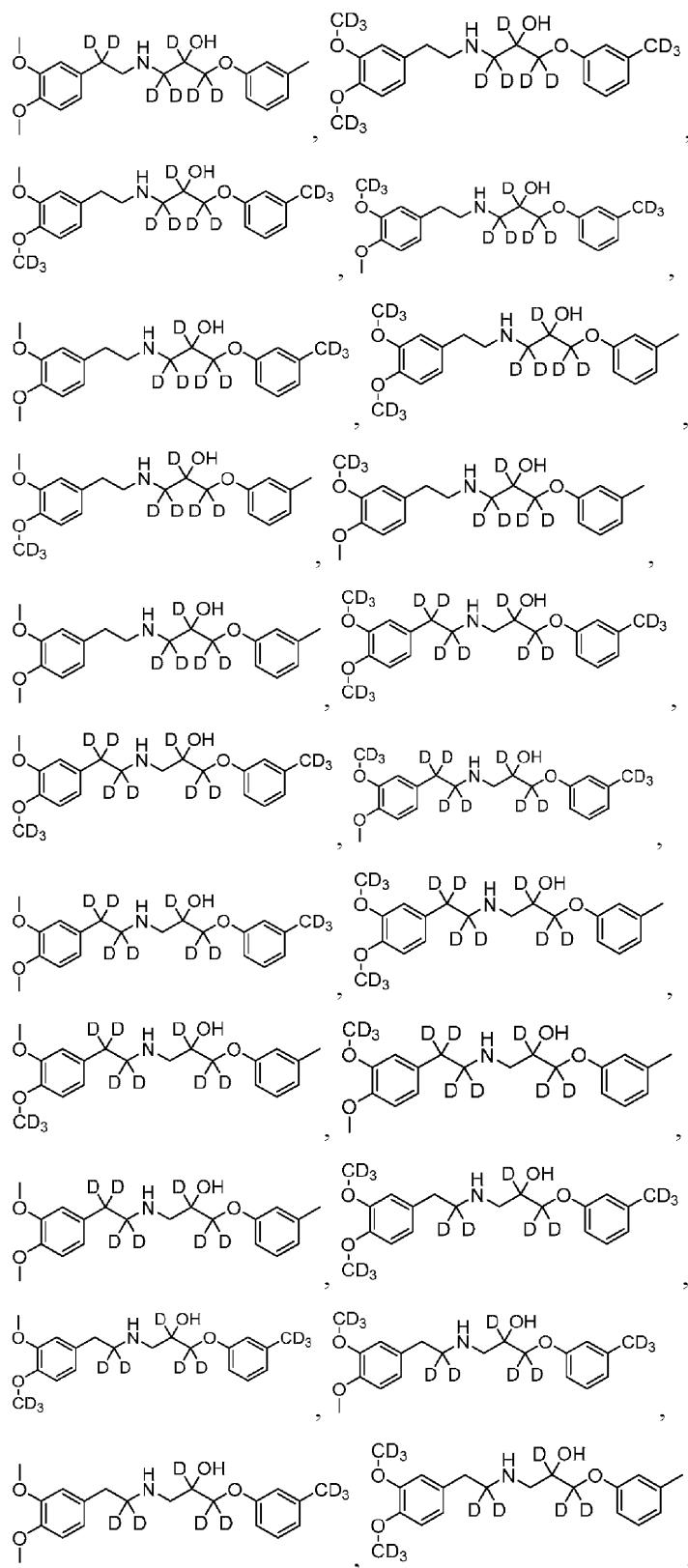
【化 14】



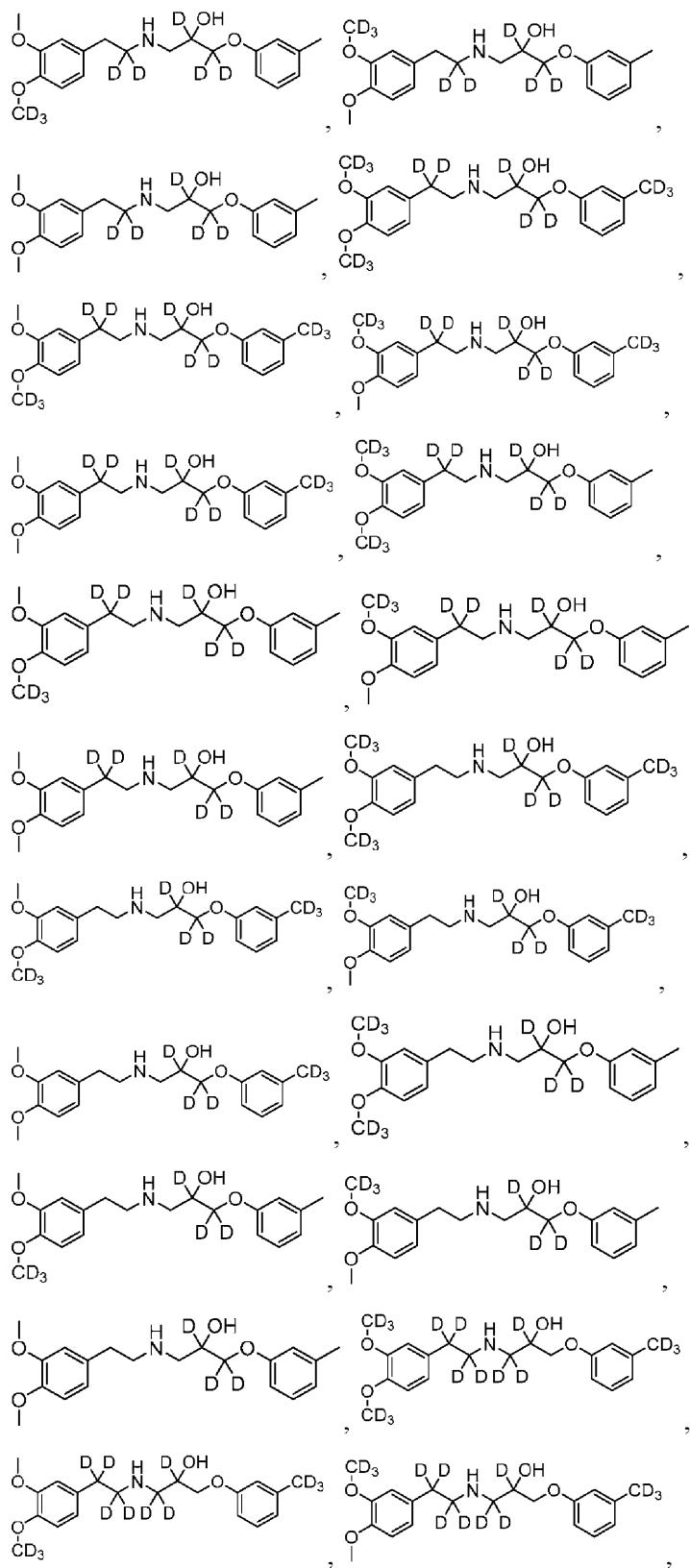
【化 15】



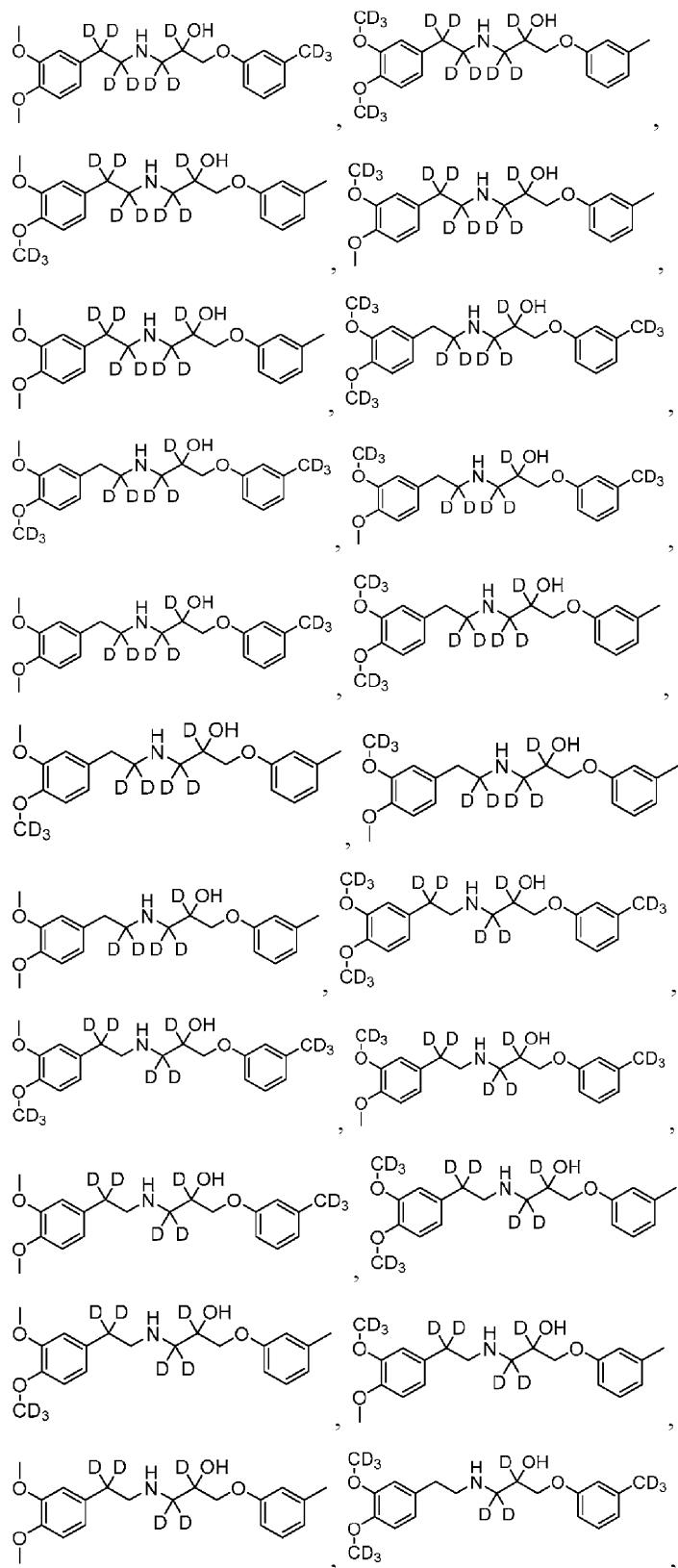
【化 16】



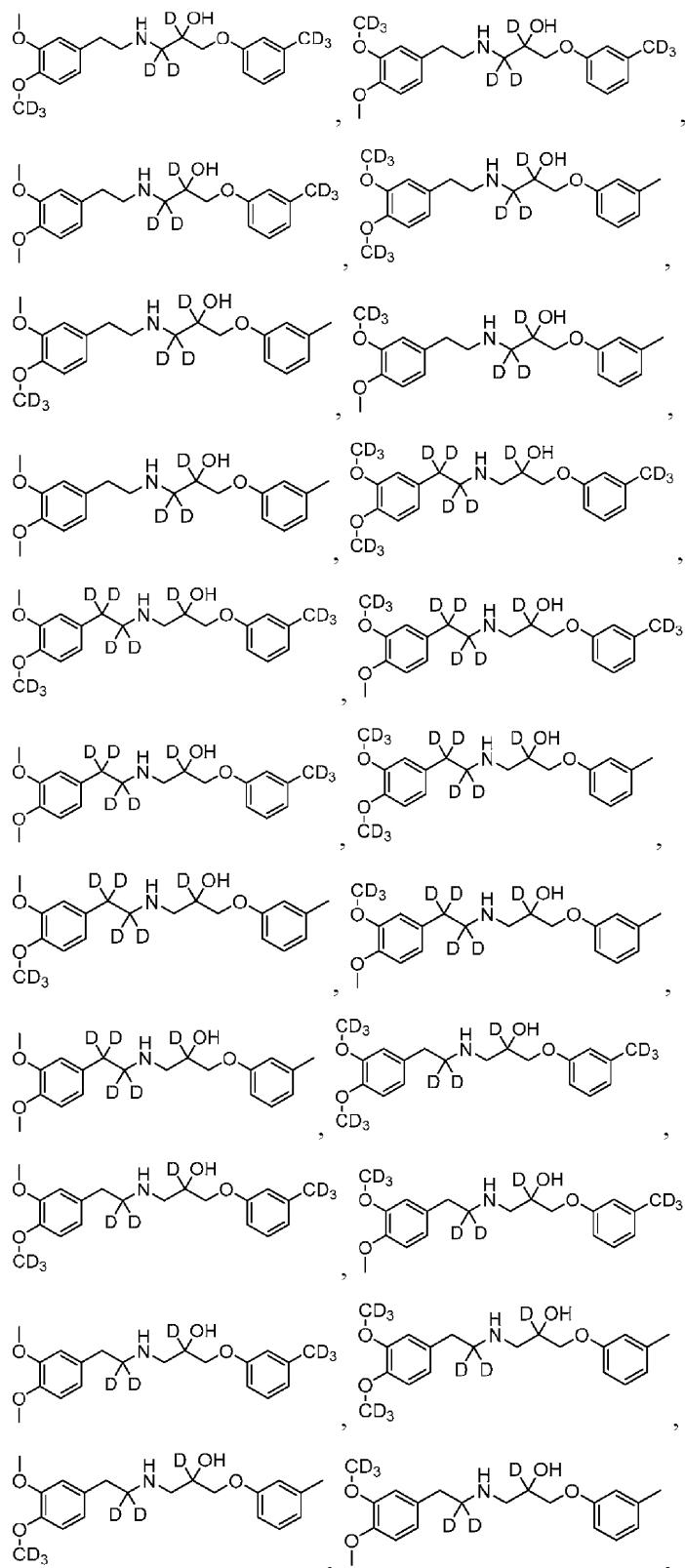
【化17】



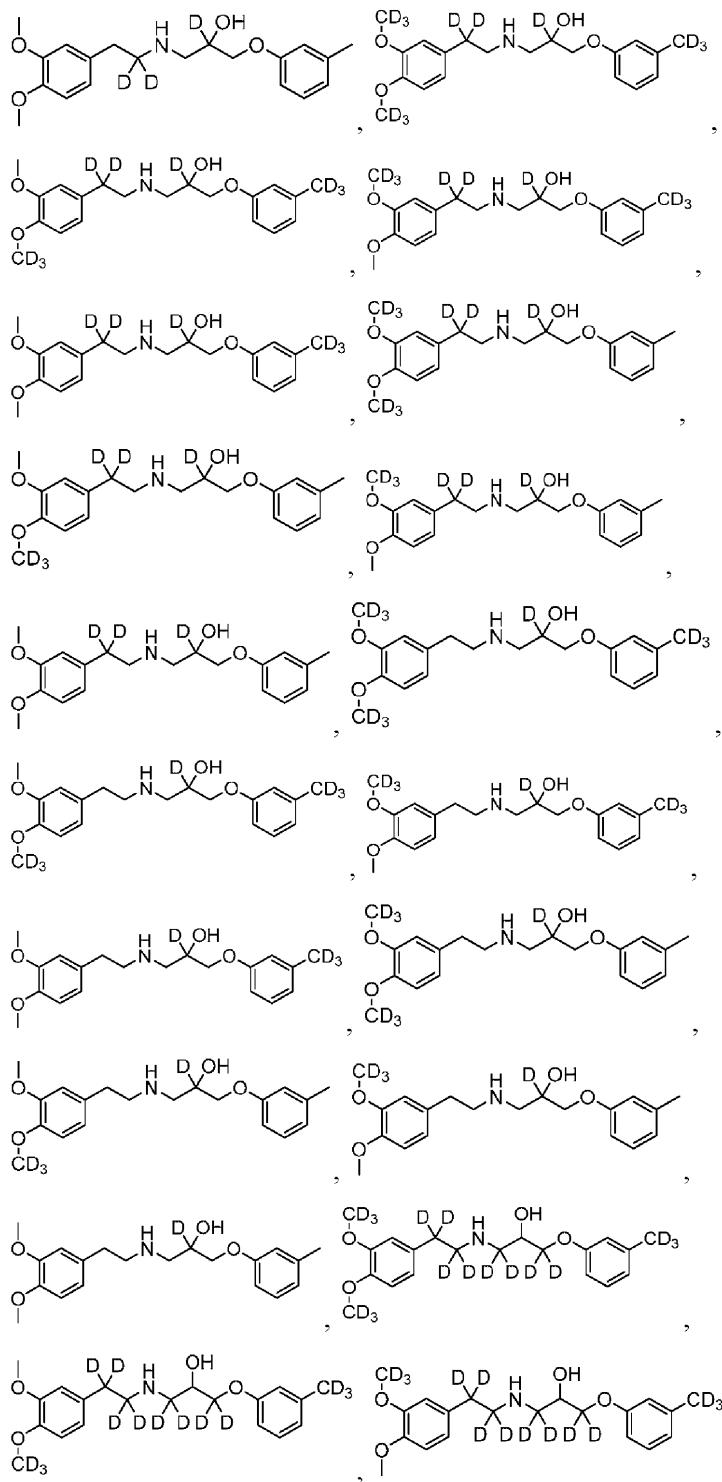
【化 18】



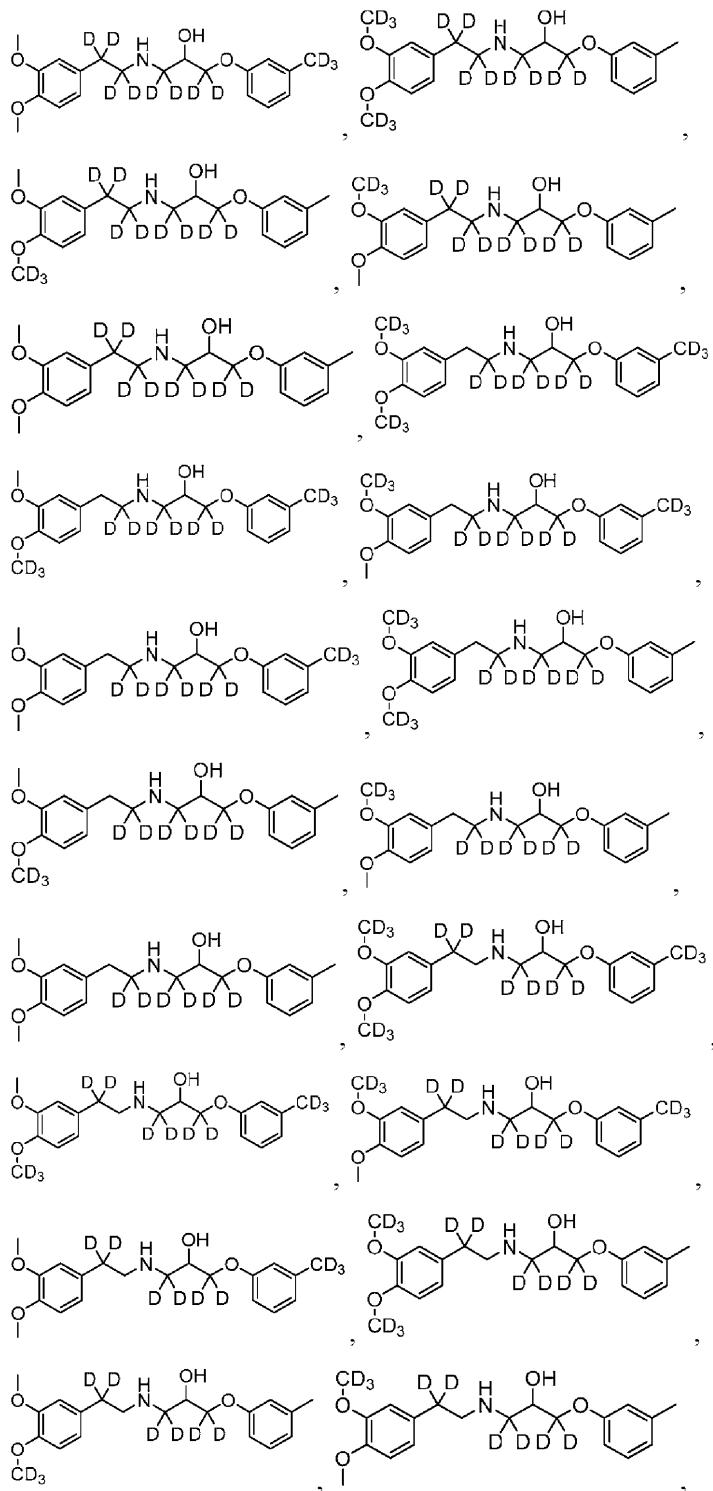
【化 19】



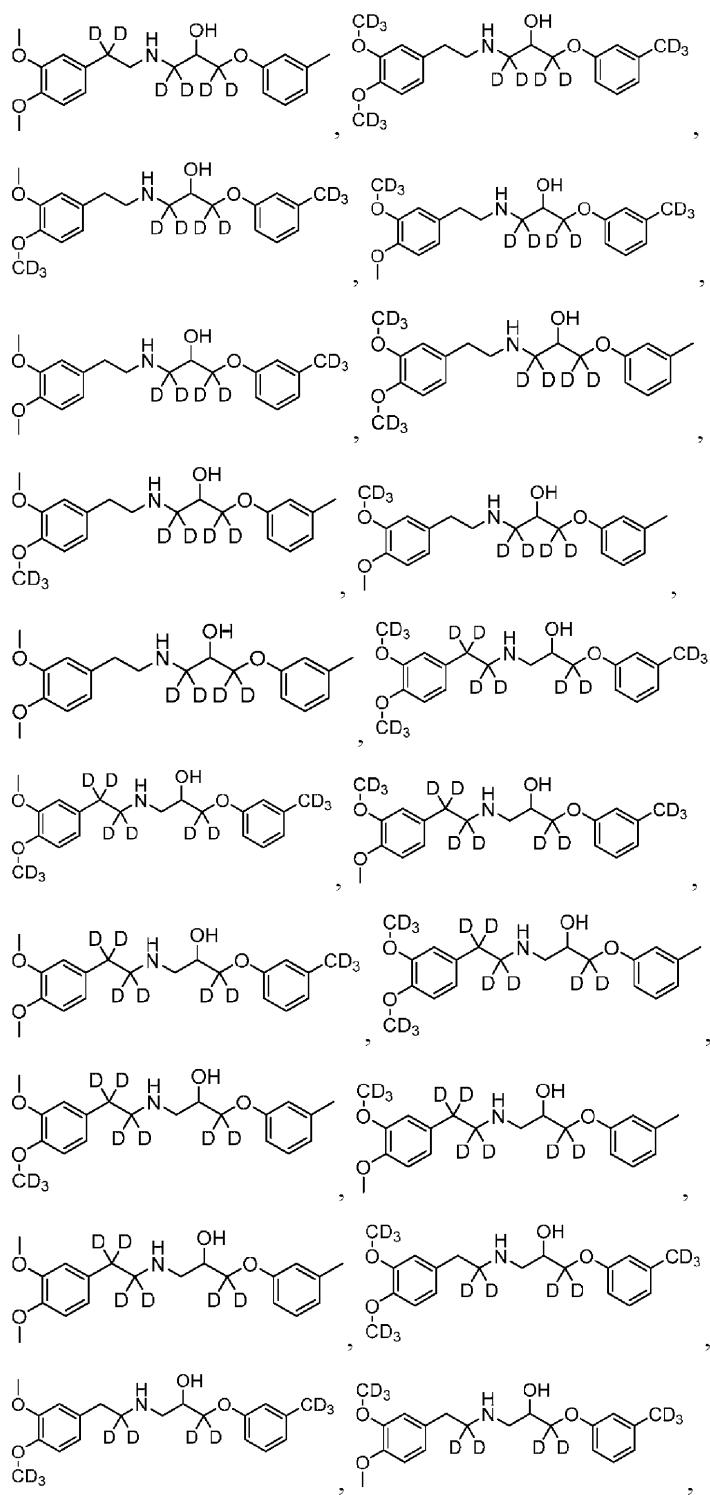
【化 2 0】



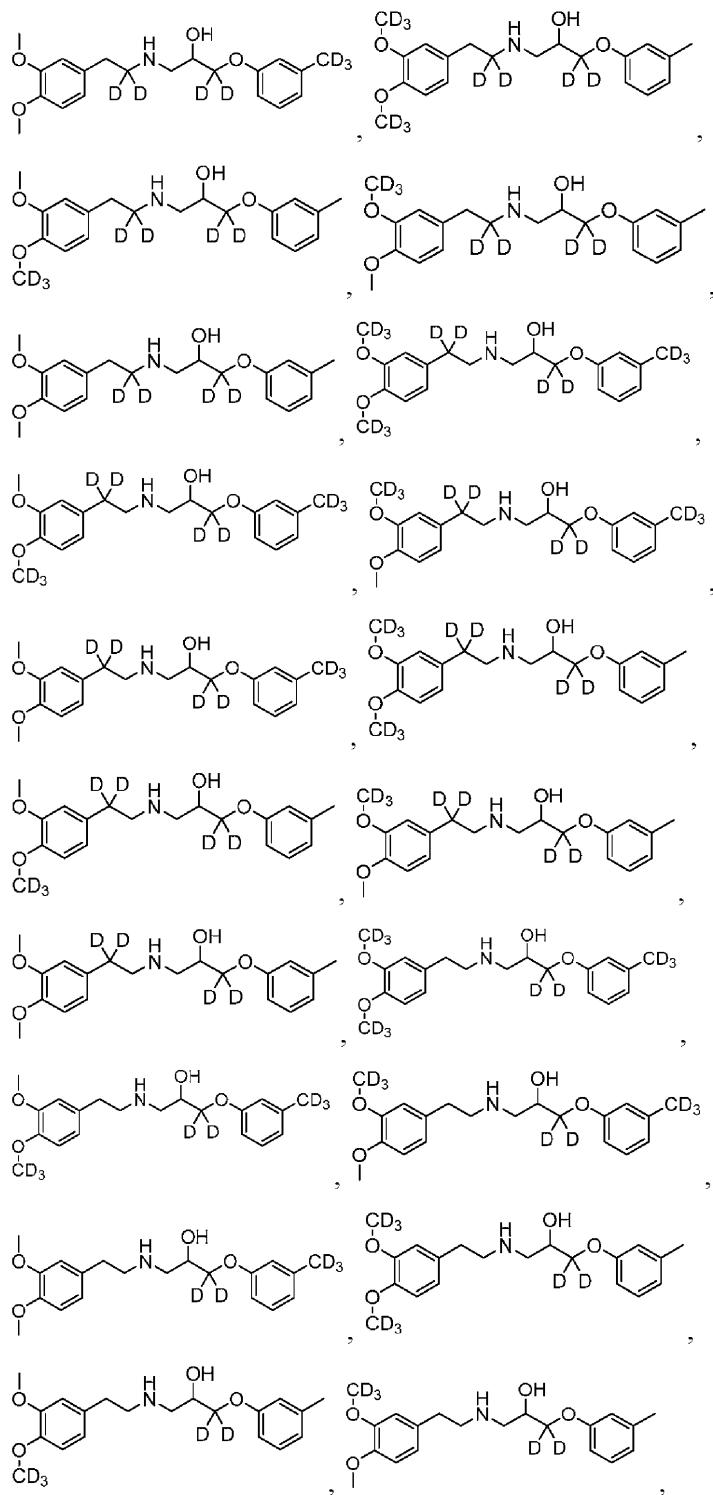
【化 2 1】



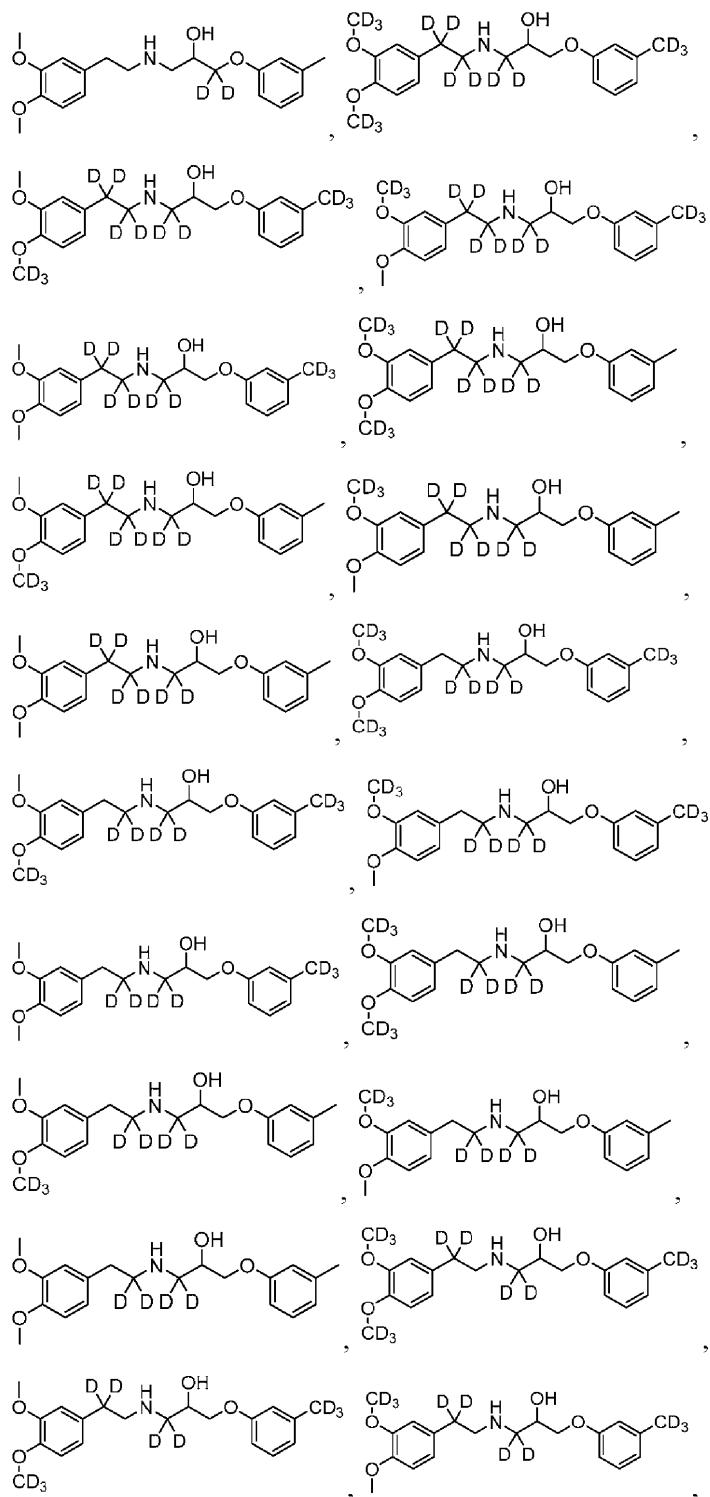
【化 2 2】



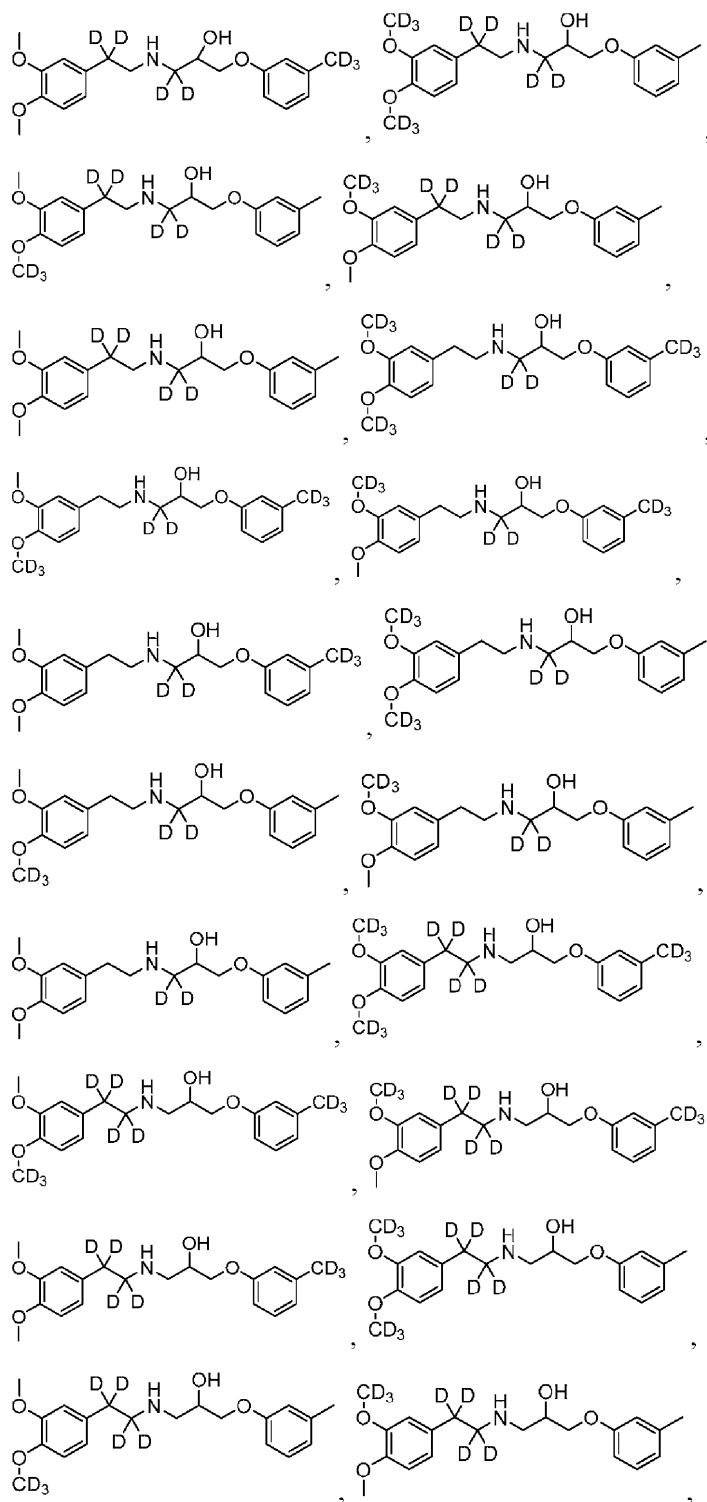
【化 2 3】



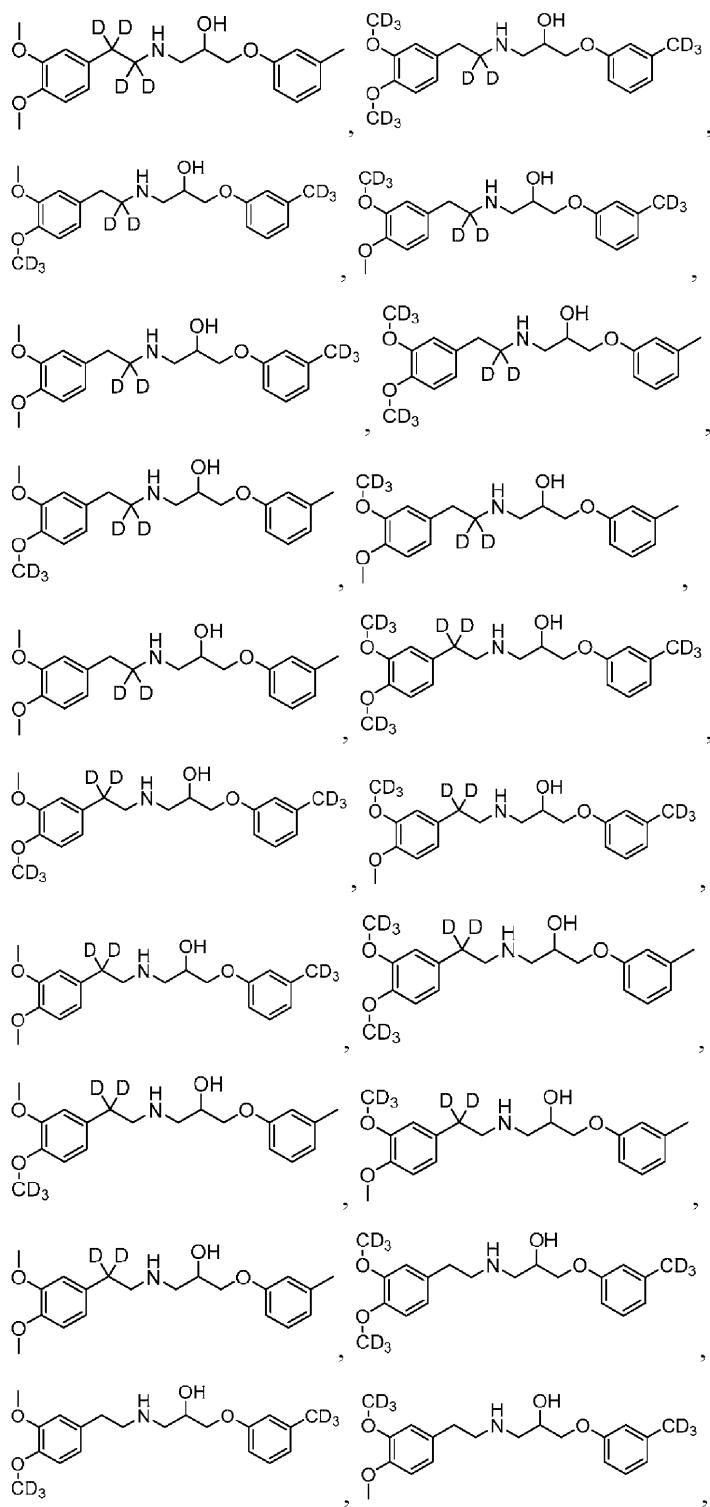
【化 2 4】



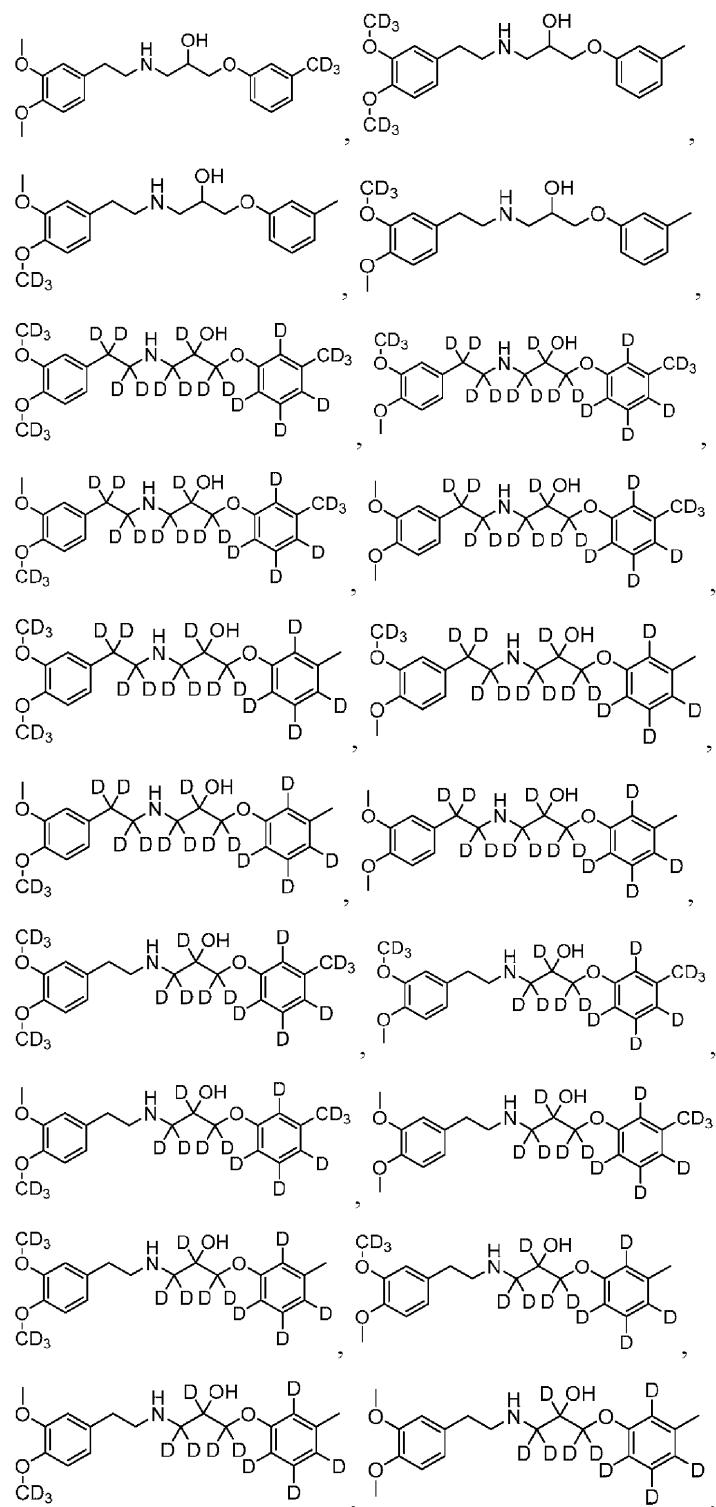
【化 25】



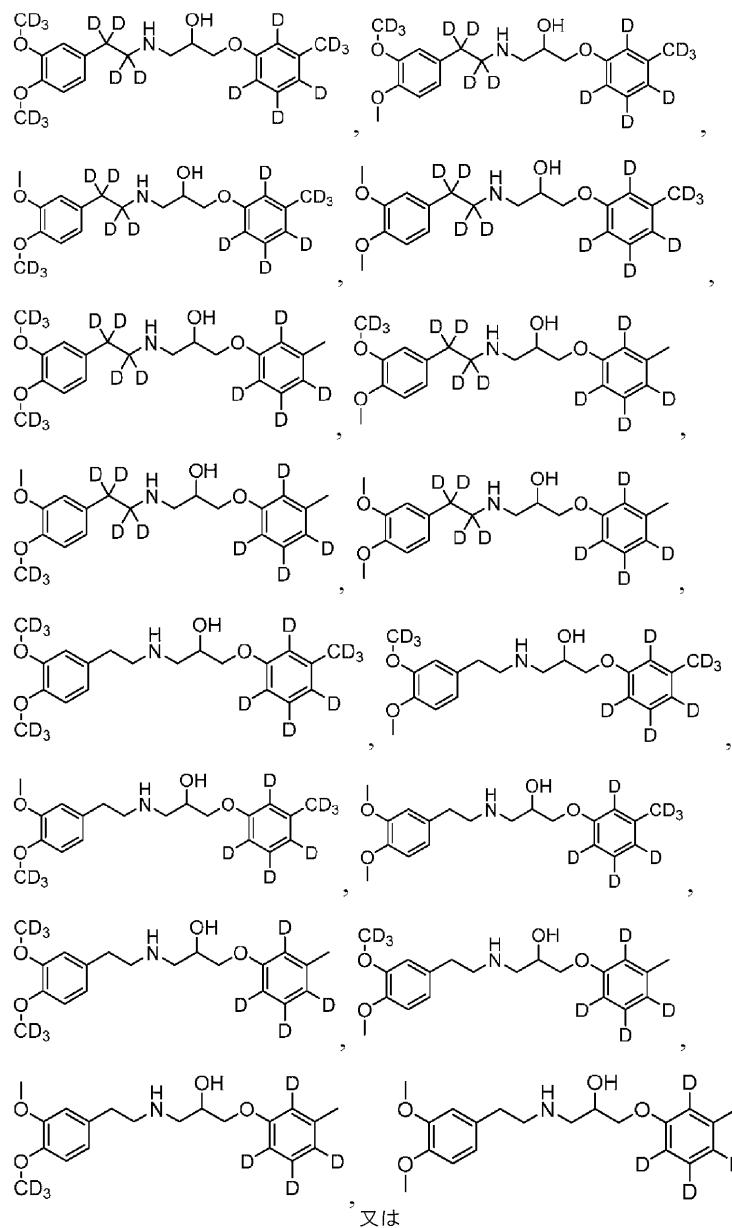
【化 2 6】



【化 2 7】



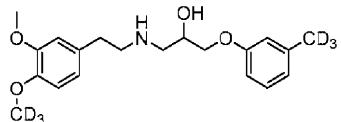
【化 2 8】



【請求項 1 3】

前記化合物が以下の化合物である、請求項 1 に記載の化合物。

【化 2 9】

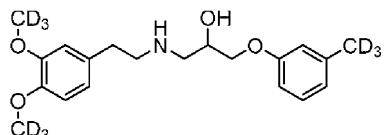


40

【請求項 1 4】

前記化合物が以下の化合物である、請求項 1 2 に記載の化合物。

【化 3 0】

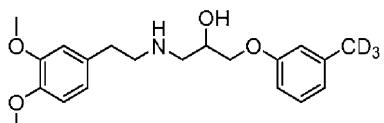


50

【請求項 1 5】

前記化合物が以下の化合物である、請求項 1 2 に記載の化合物。

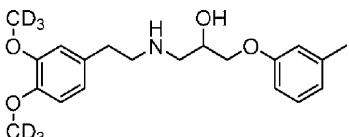
【化31】



【請求項16】

前記化合物が以下の化合物である、請求項12に記載の化合物。

【化32】

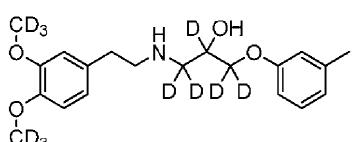


10

【請求項17】

前記化合物が以下の化合物である、請求項12に記載の化合物。

【化33】

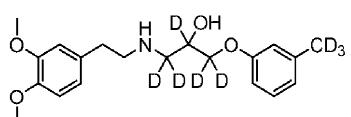


20

【請求項18】

前記化合物が以下の化合物である、請求項12に記載の化合物。

【化34】

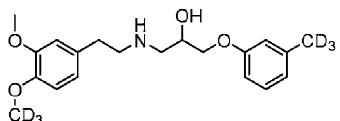


30

【請求項19】

前記化合物が以下の化合物である、請求項12に記載の化合物。

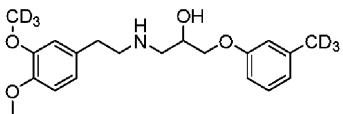
【化35】



【請求項20】

前記化合物が以下の化合物である、請求項12に記載の化合物。

【化36】

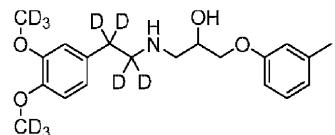


40

【請求項21】

前記化合物が以下の化合物である、請求項12に記載の化合物。

【化37】

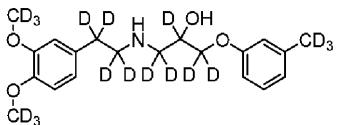


【請求項22】

50

前記化合物が以下の化合物である、請求項 1 2 に記載の化合物。

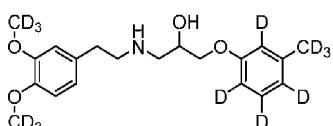
【化 3 8】



【請求項 2 3】

前記化合物が以下の化合物である、請求項 1 2 に記載の化合物。

【化 3 9】



10

【請求項 2 4】

D で表される各位置が、約 10 % 以上の重水素濃縮度を有する、請求項 1 ~ 2 3 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 2 5】

D で表される各位置が、約 50 % 以上の重水素濃縮度を有する、請求項 1 ~ 2 4 のいずれか 1 項に記載の化合物。

20

【請求項 2 6】

D で表される各位置が、約 90 % 以上の重水素濃縮度を有する、請求項 1 ~ 2 5 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 2 7】

D で表される各位置が、約 98 % 以上の重水素濃縮度を有する、請求項 1 ~ 2 6 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 2 8】

請求項 1 ~ 2 7 のいずれか 1 項に記載の化合物と、薬学的に許容されるキャリアを含む、医薬組成物。

【請求項 2 9】

V M A T 2 - 介在性疾患を治療する方法であって、前記治療の必要がある患者に、請求項 1 ~ 2 8 のいずれか 1 項に記載の化合物を治療的有効量で、投与することを含む、V M A T 2 - 介在性疾患の治療方法。

30

【請求項 3 0】

前記疾患が、慢性の運動過剰症、トウレット症候群、パーキンソン病、ハンチントン病、ハンチントン舞蹈病、シデナム舞蹈病、遅発性ジスキネジア/ジストニア、パーキンソン病レボドバ誘発性ジスキネジア、レボドバ誘発性ジスキネジア、運動失調、大脳皮質基底核変性症、ジスキネジア(発作性の)、ジストニア(全身性の、分節性の、限局性の)(眼瞼痙攣、痙性斜頸[頸部ジストニア]、書痙[四肢ジストニア]、喉頭ジストニア[痙攣性発生障害]、及び顎口腔ジストニアを含む)、本態性振戦、遺伝性痙性対麻痺、多系統委縮症(シャイ・ドレーガー症候群)、ミオクローヌス、進行性核上麻痺、下肢静止不能症候群、レット症候群、脳卒中による痙縮、脳性麻痺、多発性硬化症、脊髄又は脳の損傷、チック症状、ウィルソン病、反抗的行為障害、ハンチントン病様疾患(H D L 1、H D L 2 及び H D L 3)、良性遺伝性舞蹈病、神経有棘赤血球症、脳鉄蓄積を伴う神経変性(N B I A)、アテトーシス、フリードライヒ運動失調症、脊髄小脳失調症、多系統委縮症、歯状核赤核淡蒼球ルイ委縮症、眼球運動失効を伴う運動失調(タイプ 1 及び 2)、毛細血管拡張性運動失調症、限局性ジストニア、特発性ジストニア、例えば、オッペンハイム・ジストニア及び斜頸、ジストニア・プラス症候群、二次性ジストニア、デュシェンヌ型筋ジストロフィー、又はダウン症候群である、請求項 2 9 に記載の方法。

40

【請求項 3 1】

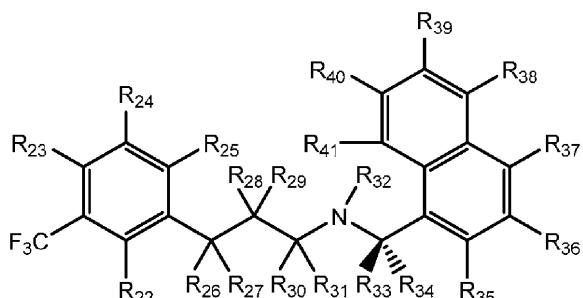
さらなる治療薬を投与することをさらに含む、請求項 2 9 又は 3 0 に記載の方法。

50

【請求項 3 2】

前記さらなる治療薬が、式IIの化合物又はその塩である、請求項31に記載の方法。

【化40】



(II)

式中、

$R_{22} \sim R_{32}$ 及び $R_{34} \sim R_{41}$ は、それぞれ独立して、水素又は重水素であり；

R_{33} は、 $-CH_3$ 、 $-CH_2D$ 、 $-CD_2H$ 、又は $-CD_3$ であり；及び

$R_{22} \sim R_{41}$ の少なくとも1つは、重水素であるか、又は重水素を含む。

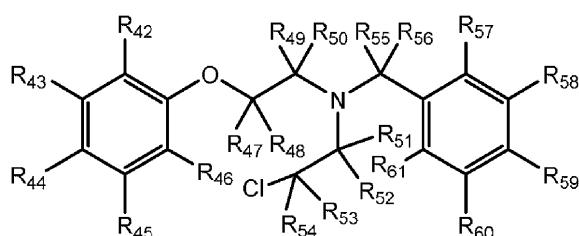
10

【請求項 3 3】

前記さらなる治療薬が、式IIIの化合物又はその塩である、請求項31に記載の方法。

【化41】

20



(III)

式中、

$R_{42} \sim R_{49}$ 及び $R_{51} \sim R_{61}$ は、それぞれ独立して、水素又は重水素であり；

30

R_{50} は、 $-CH_3$ 、 $-CH_2D$ 、 $-CD_2H$ 、又は $-CD_3$ であり；及び

$R_{42} \sim R_{61}$ の少なくとも1つは、重水素であるか、又は重水素を含む。

【請求項 3 4】

前記さらなる治療薬が、テトラベナジン、ジヒドロテトラベナジン、テトラベナジンの重水素化類似体、又はジヒドロテトラベナジンの重水素化類似体である、請求項31に記載の方法。

【請求項 3 5】

さらに、以下からなる群より選択される少なくとも1つの効果をもたらす、請求項29に記載の方法：

40

a . 同位体的に濃縮されていない化合物と比べて、前記化合物又はその代謝物の血漿中濃度の個体間変動が減少する；

b . 同位体的に濃縮されていない化合物と比べて、その投与量単位あたりの前記化合物の平均血漿中濃度が増加する；

c . 同位体的に濃縮されていない化合物と比べて、その投与量単位あたりの前記化合物の少なくとも1種の代謝物の平均血漿中濃度が減少する；

d . 同位体的に濃縮されていない化合物と比べて、その投与量単位あたりの前記化合物の少なくとも1種の代謝物の平均血漿中濃度が増加する；及び

e . 同位体的に濃縮されていない化合物と比べて、その投与量単位あたりの、被検者における治療の際の臨床効果が向上する。

【請求項 3 6】

50

前記方法が、同位体的に濃縮されていない対応化合物と比べて、被検者において、少なくとも1種の多形的に発現されるシトクロムP₄₅₀アイソフォームによる、その投与量単位あたりの前記化合物の代謝の減少をもたらす、請求項29に記載の方法。

【請求項37】

前記シトクロムP₄₅₀アイソフォームが、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP3A4、及びCYP2D6からなる群より選択される、請求項36に記載の方法。

【請求項38】

前記化合物が、同位体的に濃縮されていない化合物と比べて、その投与量単位あたり、被検者において、少なくとも1種のシトクロムP₄₅₀又はモノアミン酸化酵素アイソフォームの低減された阻害を特徴とする、請求項29に記載の方法。

10

【請求項39】

前記シトクロムP₄₅₀又はモノアミン酸化酵素アイソフォームが、CYP1A1、CYP1A2、CYP1B1、CYP2A6、CYP2A13、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C18、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1、CYP2G1、CYP2J2、CYP2R1、CYP2S1、CYP3A4、CYP3A5、CYP3A5P1、CYP3A5P2、CYP3A7、CYP4A11、CYP4B1、CYP4F2、CYP4F3、CYP4F8、CYP4F11、CYP4F12、CYP4X1、CYP4Z1、CYP5A1、CYP7A1、CYP7B1、CYP8A1、CYP8B1、CYP11A1、CYP11B1、CYP11B2、CYP17、CYP19、CYP21、CYP24、CYP26A1、CYP26B1、CYP27A1、CYP27B1、CYP39、CYP46、CYP51、MAO_A、及びMAO_Bからなる群より選択される、請求項38に記載の方法。

20

【請求項40】

前記方法が、同位体的に濃縮されていない対応化合物と比べて、診断上の肝胆機能評価項目における有害な変化を減少させる、請求項29に記載の方法。

【請求項41】

前記診断上の肝胆機能評価項目が、アラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT)、血清グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ(SGPT)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(AST又はSGOT)、ALT/AST比、血清アルドラーゼ、アルカリホスファターゼ(ALP)、アンモニアレベル、ビリルビン、-グルタミルトランスペプチダーゼ(GGT P、-GTP、又はGGT)、ロイシンアミノペプチダーゼ(LAP)、肝生検、肝臓の超音波検査、肝臓核スキャン、5'-ヌクレオチダーゼ、及び血液タンパク質からなる群より選択される、請求項40に記載の方法。

30

【請求項42】

医薬として使用するための、請求項1～27のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項43】

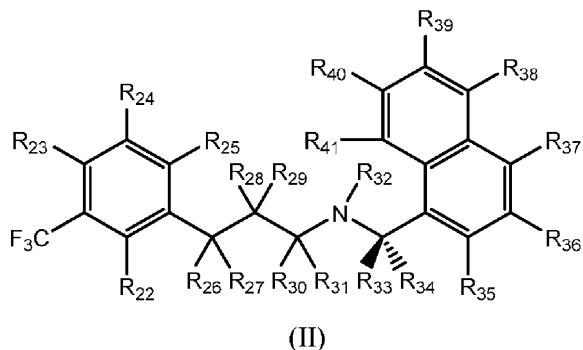
VMAT2の阻害によって寛解する疾患を予防又は治療するための医薬の製造で使用するための、請求項1～27のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項44】

40

式IIの化合物、又はその塩：

【化42】



10

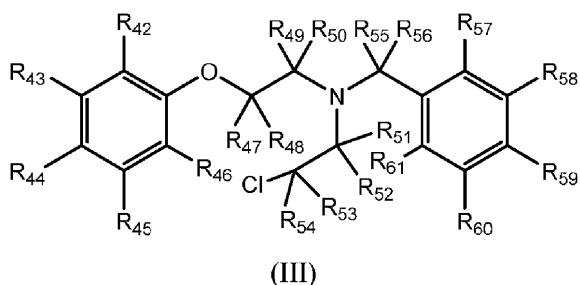
式中、

$R_{22} \sim R_{32}$ 及び $R_{34} \sim R_{41}$ は、それぞれ独立して、水素又は重水素であり；
 R_{33} は、-CH₃、-CH₂D、-CD₂H、又は-CD₃であり；
 $R_{22} \sim R_{41}$ の少なくとも1つは、重水素であるか、又は重水素を含み、及び
 $R_1 \sim R_{21}$ の少なくとも1つは、独立して、約1%以上の重水素濃縮度を有する。

【請求項45】

式IIIの化合物、又はその塩：

【化43】



20

式中、

$R_{42} \sim R_{49}$ 及び $R_{51} \sim R_{61}$ は、それぞれ独立して、水素又は重水素であり；
 R_{50} は、-CH₃、-CH₂D、-CD₂H、又は-CD₃であり；
 $R_{42} \sim R_{61}$ の少なくとも1つは、重水素であるか、又は重水素を含み；及び
 $R_1 \sim R_{21}$ の少なくとも1つは、独立して、約1%以上の重水素濃縮度を有する。

30

【発明の詳細な説明】

【関連出願の相互参照】

【0001】

本願は、2015年2月18日に出願された米国仮出願62/117,654の優先権の利益を主張し、その開示は、その全体が本明細書に記述されるかのように、参照により本明細書に包含される。

【技術分野】

【0002】

本明細書に開示されるのは、新規のジメトキシフェニル化合物及び組成物、及び疾患の治療のための医薬品としてのそれらの応用である。被検者において小胞モノアミン輸送体2(VMAT2)の活性を阻害する方法も、例えば以下の疾患の治療のために提供される：慢性の運動過剰症、トウレット症候群、パーキンソン病、ハンチントン病、ハンチントン舞蹈病、シデナム舞蹈病、遅発性ジスキネジア/ジストニア、パーキンソン病レボドバ誘発性ジスキネジア、レボドバ誘発性ジスキネジア、運動失調、大脳皮質基底核変性症、ジスキネジア(発作性の)、ジストニア(全身性の、分節性の、限局性の)(眼瞼痙攣、痙攣性斜頸[頸部ジストニア]、書痙[四肢ジストニア]、喉頭ジストニア[痙攣性発生障害]、及び顎口腔ジストニアを含む)、本態性振戦、遺伝性痙攣性対麻痺、多系統委縮症(シャイ・ドレーガー症候群)、ミオクローヌス、進行性核上麻痺、下肢静止不能症候群、レット症候群、

40

50

脳卒中による痙攣、脳性麻痺、多発性硬化症、脊髄又は脳の損傷、チック症状、ウィルソン病、反抗的行為障害、ハンチントン病様疾患(HDL1、HDL2及びHDL3)、良性遺伝性舞蹈病、神経有棘赤血球症、脳鉄蓄積を伴う神経変性(NBIA)、アテトーシス、フリードライヒ運動失調症、脊髄小脳失調症、多系統委縮症、歯状核赤核淡蒼球ルイ委縮症、眼球運動失効を伴う運動失調(タイプ1及び2)、毛細血管拡張性運動失調症、限局性ジストニア、特発性ジストニア、例えばオッペンハイム・ジストニア及び斜頸、ジストニア・プラス症候群、二次性ジストニア、デュシェンヌ型筋ジストロフィー、及びダウン症候群。被検者における1アドレナリン受容体活性の拮抗及びカルシウムチャネル遮断の方法も、例えば以下の疾患の治療又は予防のために提供される；心筋梗塞、狭心症、心房細動、心不整脈、鬱血性心不全、閉塞性肥大型心筋症、本態性振戦、緑内障、高血圧、片頭痛(予防)、僧房弁逸脱、心筋梗塞症、褐色細胞腫、体位性起立性頻拍症候群、不安神経症、多汗症、及び甲状腺機能亢進症。

10

【背景技術】

【0003】

ベバントロール((±)-ベバントロール；DL-ベバントロール；NSC 132348；1-[2-(3,4-ジメトキシフェニル)エチル]アミノ]-3-(3-メチルフェノキシ)-2-プロパノール；CAS# 59170-23-9)は、小胞モノアミン輸送体2(VMAT2)阻害剤である。ベバントロールは、慢性の運動過剰症、トゥレット症候群、パーキンソン病、ハンチントン病、ハンチントン舞蹈病、シデナム舞蹈病、遅発性ジスキネジア/ジストニア、パーキンソン病レボドバ誘発性ジスキネジア、レボドバ誘発性ジスキネジア、運動失調、大脳皮質基底核変性症、ジスキネジア(発作性の)、ジストニア(全身性の、分節性の、限局性の)(眼瞼痙攣、痙性斜頸[頸部ジストニア]、書痙[四肢ジストニア]、喉頭ジストニア[痙攣性発生障害]、及び頸口腔ジストニアを含む)、本態性振戦、遺伝性痙性対麻痺、多系統委縮症(シャイ・ドレーガー症候群)、ミオクローヌス、進行性核上麻痺、下肢静止不能症候群、レット症候群、脳卒中による痙攣、脳性麻痺、多発性硬化症、脊髄又は脳の損傷、チック症状、ウィルソン病、反抗的行為障害、ハンチントン病様疾患(HDL1、HDL2及びHDL3)、良性遺伝性舞蹈病、神経有棘赤血球症、脳鉄蓄積を伴う神経変性(NBIA)、アテトーシス、フリードライヒ運動失調症、脊髄小脳失調症、多系統委縮症、歯状核赤核淡蒼球ルイ委縮症、眼球運動失効を伴う運動失調(タイプ1及び2)、毛細血管拡張性運動失調症、限局性ジストニア、特発性ジストニア、例えば、オッペンハイム・ジストニア及び斜頸、ジストニア・プラス症候群、二次性ジストニア、デュシェンヌ型筋ジストロフィー、及びダウン症候群の治療に有望である(WO 2014/202646)。

20

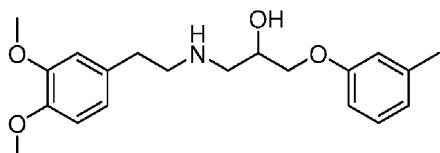
【0004】

ベバントロールは、1アドレナリン受容体遮断薬(Vaughan Williams, "Bevantolol: a beta-1 adrenoreceptor antagonist with unique additional actions", J. Clin. Pharmacol. 1987, 27, 450-460)及びカルシウムチャネル遮断薬(T. Omura, T. Kobayashi, K. Nishioka, N. Miyake, N. Akaike, "Ca(2+)-antagonistic action of bevantolol on hypothalamic neurons in vitro: its comparison with those of other beta-adrenoreceptor antagonists, a local anesthetic and a Ca(2+)-antagonist", Brain Res. 1996, 706, 289-292)としても知られる。これらの作用のおかげで、ベバントロールは高血圧及び狭心症の治療に有用である(W.H. Fishman, R.J. Goldberg, P. Benfield, "Bevantolol. A preliminary review of its pharmacodynamics and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy in hypertension and angina pectoris", Drugs, 1988, 35, 1-21; H. Kaplan, "Pharmacology of bevantolol hydrochloride", Am. J. Cardiol. 1986, 58, E3-E7.)。それは、例えば、アメリカ、イギリス、フランス及び日本において、冠動脈心疾患からの高血圧及び狭心症の治療のために承認されている。

30

40

【化1】



ベバントロール (Bevantolol)

【0005】

ベバントロールは、メチルを有するフェニル環のヒドロキシル化、芳香族メチル基のヒドロキシル化、それに続くカルボン酸へのさらなる酸化、メトキシ基の酸化的脱メチル化を含む、広範な CYP₄₅₀-介在性酸化的代謝を受ける(Kaplan et al., New Drugs Annual : Cardiovascular Drugs, 1985, Vol. 3. Latts, J. R., Clinical Pharmacokinetics and Metabolism of Bevantolol, Angiology - Journal of Vascular Diseases, March 1986, p. 221-225)。

10

【0006】

重水素同位体効果

治療剤等の外来性の基質を排除するために、動物の体は、シトクロム P₄₅₀酵素(CYP)、エステラーゼ、プロテアーゼ、リダクターゼ、デヒドログナーゼ及びモノアミンオキシダーゼ等の様々な酵素を発現して、これらの外来性基質と反応して、腎排泄のためにより極性の高い中間体又は代謝物に変換する。このような代謝反応には、しばしば炭素-酸素(C-O)結合又は炭素-炭素(C-C)結合のどちらかを生じる、炭素-水素(C-H)結合の酸化が関与する。その結果得られた代謝物は、生理的コンディション下で、安定であるか又は不安定であり、親化合物と比べて、実質的に異なる薬物動態学的、薬力学的、及び急性・長期毒性特性を有し得る。一般的に、ほとんどの薬物では、このような酸化は急速であり、最終的に、複数回の投与又は高い一日投与量をもたらす。

20

【0007】

活性化工エネルギーと反応速度との間の関係は、アレニウスの式、 $k = A e^{-E_{act}/RT}$ によって定めることができる。アレニウスの式は、所定の温度において、化学反応の速度が指數関数的に活性化工エネルギー(E_{act})によって決まることを示す。

30

【0008】

反応における遷移状態は、本来の結合がその限界まで伸長する反応経路にそった、短命な状態である。定義によって、反応のための活性化工エネルギー E_{act} は、その反応の遷移状態に達するために必要なエネルギーである。一旦遷移状態に達すると、分子は元の反応物に戻るか、あるいは新しい結合を形成して反応生成物を生成し得る。触媒は、遷移状態をもたらす活性化工エネルギーを低下させることによって、反応プロセスを促進する。酵素は、生物学的触媒の例である。

【0009】

炭素-水素結合強度は、結合の基底状態振動エネルギーの絶対値に正比例する。この振動エネルギーは、その結合を形成する原子の質量に依存し、かつ結合を形成する1つ又は両方の原子の質量が増加するにつれて増加する。重水素(D)は、プロチウム(¹H)の二倍の質量を有するため、C-D結合は、対応するC-¹H結合よりも強い。C-¹H結合が、化学反応における律速段階(すなわちもっとも高い遷移状態エネルギーをもつ段階)の間に壊れた場合、そのプロチウムの重水素への置換は、反応速度の減少を引き起こす可能性がある。この現象は、重水素速度論的同位体効果(DKE)として知られている。DKEの大きさは、C-¹H結合が破壊される所定の反応の速度と、プロチウムが重水素に置換される同一の反応の速度との間の比として表すことができる。DKEは、約1(同位体効果なし)~非常に大きな数字(例えば、50以上)の範囲をとり得る。水素をトリチウムで置換すると、重水素よりもさらに強い結合となり、非常に大きな同位体効果が得られる。

40

50

【0010】

重水素(²H又はD)は、プロチウム(¹H)の約二倍の質量を有する水素の安定な、非放射性同位体であり、最も一般的な水素の同位体である。重水(D₂O又は"heavy water")は、H₂Oのように見え、かつH₂Oのような味がするが、異なる物理的特性を有する。

【0011】

純粋なD₂Oがげっ歯類に与えられた場合、簡単に吸収される。毒性を誘導するのに必要な重水素の量は非常に高い。体内の水の約0～15%がD₂Oによって置換された場合、動物は健康であるが、対照(未処理)群と同じ速さで体重を増やすことはできない。約15～約20%の体内の水がD₂Oによって置換された場合、動物は興奮しやすくなる。約20～25%の体内の水がD₂Oによって置換された場合、動物は刺激した時に、頻繁にけいれん状態になるほど興奮する。皮膚病変、足及び鼻口部における潰瘍、及び尾の壊死が発生する。これらの動物はまた、非常に攻撃的になる。約30%の体内の水がD₂Oに置換された場合、これらの動物は食べることを拒絶し、昏睡状態となる。その体重は急速に減少し、その代謝速度は正常時よりはるかに低下し、約30～約35%のD₂Oの置換にて、死亡する。D₂Oによって以前の体重が30%を超えて減少しない限り、効果は可逆的である。研究はまた、D₂Oの使用が、癌細胞の増殖を遅延させ、特定の抗悪性腫瘍薬の細胞傷害性を増強できることも証明している。

10

【0012】

薬物動態(PK)、薬理学(PD)及び毒性特性を改善するために、医薬品の重水素化が、いくつかのクラスの薬物で、すでに実証されている。例えば、DKIEが使用され、おそらく塩化トリフルオロアセチル等の反応種の生成が制限されることによって、ハロタンの肝毒性が減少した。しかしながら、この方法は、すべての薬物クラスに適用可能ではないかもしれない。例えば、重水素取り込みは、代謝スイッチングを導き得る。代謝スイッチングは、第1相酵素によって隔離された異種物が、一過性に結合し、化学反応(例えば酸化)の前に、様々な立体配座にて再結合する場合に生じる。代謝スイッチングは、多くの第I相酵素における比較的大きなサイズの結合ポケットと、多くの代謝反応の乱雑な性質によって可能となる。代謝スイッチングは、異なる割合の既知の代謝物、及び完全に新しい代謝物を導き得る。この新しい代謝プロファイルは、程度の差はあるが毒性を与える。このような潜在的な危険は、自明ではなく、任意の薬物クラスに関して先駆的に予測可能ではない。

20

【0013】

ベバントロールは、小胞モノアミン輸送体2(VMAT2)阻害剤である。ベバントロールの炭素-水素結合は、自然発生の分布の水素同位元素、すなわち¹H又はプロチウム(約99.9844%)、²H又は重水素(約0.0156%)、及び³H又はトリチウム(10¹⁸プロチウム原子当たり約0.5個から67個の範囲のトリチウム原子)を含有する。重水素の取り込みレベルが増加すると、検出可能な重水素速度論的同位体効果(DKIE)が生じる可能性があり、自然発生レベルの重水素を有する化合物と比べて、ベバントロールの薬物動態学的、薬理学的及び/又は毒素学的プロファイルに影響を与える可能性がある。

30

【0014】

我々の研究所でなされた発見に基づいて、ならびに文献を考慮すると、ベバントロールは、ヒトにおいて、芳香族メチル及びメトキシ基、メチルを有するフェニル環、ベンジル型メチレン基、N-メチレン基、O-メチレン基、及びO-メチン基で、代謝される可能性がある。現在のアプローチは、これらの部位で代謝を防ぐ可能性を有する。分子上の他の部位はまた、変換を受け、未知の薬理学/毒物学を有する代謝物をもたらし得る。これらの代謝物の生成を制限することは、このような薬物の投与による危険を減少させる可能性があり、さらに投与量の増大、及び/又は有効性の増大を可能とし得る。これらの変換のすべては、多形的に発現した酵素を通じて発生する可能性があり、患者間のばらつきを悪化させる可能性がある。さらに、いくつかの疾患は、被験者が24時間体制で又は長期間にわたって投薬される場合、最善に治療される。すべての前述の理由のため、より長い半減期を有する薬物はより大きな有効性及びコスト削減をもたらし得る。様々な重水素化パ

40

50

ターンは、 a)望まれない代謝物を減少又は排除するために、 b)親薬剤の半減期を増大させるために、 c)所望の効果を達成するのに必要な投与回数を減らすために、 d)所望の効果を達成するのに必要な用量を減らすために、 e)いずれかが形成された場合、活性代謝物の形成を増大させるために、 f)特定の組織での有害な代謝物の生成を減らすために、及び / 又は、 (g)より有効な薬剤及び / 又は多剤併用のためにより安全な薬剤を作製するために、使い得る(多剤併用が意図的であってもなくても)。重水素化アプローチは、ベバントロールの代謝を遅らせ、患者間のばらつきを減弱させる強力な可能性がある。

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0015】

新規化合物及び医薬組成物が(それらの複数が、カルシウムチャネル又はアドレナリン受容体活性をブロックする、及び / 又はV M A T 2 を阻害することが見い出された)、該化合物の合成及び使用の方法(該化合物の投与による患者の疾患の治療のための方法を含む)と共に発見された。

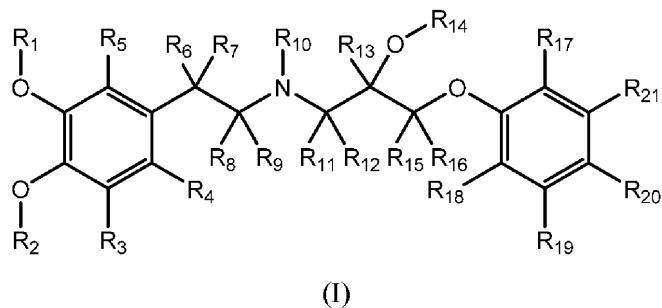
10

【発明を実施するための形態】

【0016】

本発明のある実施形態において、化合物は構造式 I を有するか、又はその塩であり、

【化2】



20

式中、

R₁ , R₂ 及び R₂₁ はそれぞれ独立して、 - C H₃ 、 - C H₂ D 、 - C D₂ H 、及び - C D₃ からなる群より選択され、

30

R₃ ~ R₂₀ はそれぞれ独立して水素及び重水素からなる群より選択され、及び

R₁ ~ R₂₁ の少なくとも 1 つは、重水素であるか、又は重水素を含む。

【0017】

ある実施形態において、 R₁₀ 及び R₁₄ は水素である。

【0018】

ある実施形態において、 R₁ は C D₃ である。

【0019】

ある実施形態において、 R₂ は C D₃ である。

【0020】

ある実施形態において、 R₁ は C D₃ であり、且つ、 R₂ は C D₃ である。

40

【0021】

ある実施形態において、 R₂₁ は C D₃ である。

【0022】

ある実施形態において、 R₁ 及び R₂ の 1 つは C D₃ であり、且つ、 R₂₁ は C D₃ である。

【0023】

ある実施形態において、 R₁ は C D₃ であり、 R₂ は C D₃ であり、且つ、 R₂₁ は C D₃ である。

【0024】

ある実施形態において、 R₆ 及び R₇ は重水素である。

【0025】

50

ある実施形態において、 R_8 及び R_9 は重水素である。

【0026】

ある実施形態において、 R_6 ～ R_9 は重水素である。

【0027】

ある実施形態において、 R_{11} 及び R_{12} は重水素である。

【0028】

ある実施形態において、 R_{13} は重水素である。

【0029】

ある実施形態において、 R_{15} 及び R_{16} は重水素である。

【0030】

ある実施形態において、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{15} 、及び R_{16} は重水素である。

10

【0031】

ある実施形態において、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{15} 、及び R_{16} は重水素である。

【0032】

ある実施形態において、 R_6 ～ R_9 、 R_{11-13} 、及び R_{15} 、及び R_{16} は重水素である。

【0033】

ある実施形態において、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{15} 、及び R_{16} は重水素であり、 R_1 はCD₃であり、且つ、 R_2 はCD₃である。

【0034】

ある実施形態において、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{15} 、及び R_{16} は重水素であり、 R_1 はCD₃であり、且つ、 R_2 はCD₃である。

20

【0035】

ある実施形態において、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{15} 、及び R_{16} は重水素であり、且つ、 R_{21} はCD₃である。

【0036】

ある実施形態において、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{15} 、及び R_{16} は重水素であり、 R_1 はCD₃であり、 R_2 はCD₃であり、且つ、 R_{21} はCD₃である。

【0037】

ある実施形態において、 R_6 ～ R_9 は重水素であり、 R_1 はCD₃であり、且つ、 R_2 はCD₃である。

30

【0038】

ある実施形態において、 R_6 ～ R_9 は重水素であり、 R_1 はCD₃であり、 R_2 はCD₃であり、及び R_{21} はCD₃である。

【0039】

ある実施形態において、 R_6 ～ R_9 、 R_{11-13} 、及び R_{15} 、及び R_{16} は重水素であり、 R_1 はCD₃であり、且つ、 R_2 はCD₃である。

【0040】

ある実施形態において、 R_6 ～ R_9 、 R_{11-13} 、及び R_{15} 、及び R_{16} は重水素であり、且つ、 R_{21} はCD₃である。

【0041】

ある実施形態において、 R_6 ～ R_9 、 R_{11-13} 、及び R_{15} 、及び R_{16} は重水素であり、 R_1 はCD₃であり、 R_2 はCD₃であり、且つ、 R_{21} はCD₃である。

40

【0042】

本明細書では、上記各実施形態による実施形態も提供され、そこでは、重水素と特定されていない R_3 ～ R_{20} のうちの他の全ての置換基は水素であり；及び R_1 、 R_2 及び R_{21} のいずれか1以上が-CD₃であると特定されていない場合、それ(それら)は-CH₃である。

【0043】

ある実施形態では、 R_1 ～ R_{21} の少なくとも1つは独立して、約1%以上の重水素濃縮度を有する。ある実施形態では、 R_1 ～ R_{21} の少なくとも1つは独立して、約10%以上

50

の重水素濃縮度を有する。ある実施形態では、R₁～R₂₁の少なくとも1つは独立して、約50%以上の重水素濃縮度を有する。ある実施形態では、R₁～R₂₁の少なくとも1つは独立して、約90%以上の重水素濃縮度を有する。ある実施形態では、R₁～R₂₁の少なくとも1つは独立して、約98%以上の重水素濃縮度を有する。

【0044】

本明細書に開示される特定の化合物は、有益なVMA T 2阻害活性を有し、VMA T 2が積極的な役割をはたしている疾患の治療や予防に用いられ得る。このように、ある実施形態は、本明細書で開示された1以上の化合物を、薬剤的に許容しうるキャリアとともに含む医薬組成物、ならびに該化合物と組成物の製造方法及び使用方法も提供する。ある実施形態は、VMA T 2を阻害する方法を提供する。他の実施形態は、そのような治療を必要としている患者が罹患しているVMA T 2-介在性疾患の治療方法を提供し、当該方法は、本発明に係る化合物あるいは組成物の治療的有効量を、前記患者に投与することを含む。また、VMA T 2を阻害することによって寛解する疾患の予防や治療のため、本明細書に開示した特定の化合物を医薬の製造に用いることを提供する。

10

【0045】

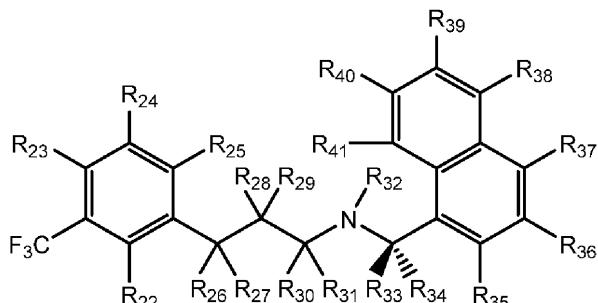
本明細書に開示される特定の化合物は、有益な-1アドレナリン受容体拮抗活性、及び、さらにカルシウムチャネル遮断活性を有し、-1アドレナリン受容体拮抗活性及び/又はカルシウムチャネル遮断活性が有用である循環器疾患の治療に用いられ得る。ある実施形態は、-1アドレナリン受容体に拮抗する、及び/又はカルシウムチャネルを遮断する方法を提供する。他の実施形態は、そのような治療を必要としている患者の循環器疾患の治療方法を提供し、当該方法は、本発明に係る化合物の治療的有効量を、前記患者に投与することを含む。いくつかの実施形態において、前記循環器疾患は高血圧又は狭心症である。また、-1アドレナリン受容体拮抗又はカルシウムチャネル遮断によって寛解される循環器疾患の治療のため、本明細書に開示した特定の化合物を医薬の製造に用いることを提供する。

20

【0046】

本発明のある実施形態では、化合物は構造式IIを有するか、又はその塩である。

【化3】



30

(II)

式中、

R₂₂～R₃₂及びR₃₄～R₄₁は、それぞれ独立して、水素及び重水素からなる群より選択され；

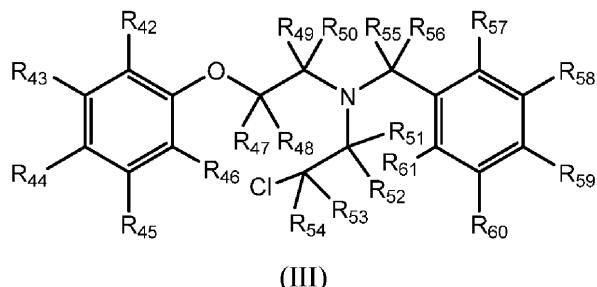
40

R₃₃は、-CH₃、-CH₂D、-CD₂H、及び-CD₃からなる群より選択され；及びR₂₂～R₄₁の少なくとも1つは、重水素であるか、又は重水素を含む。

【0047】

本発明のある実施形態では、化合物は構造式IIIを有するか、又はその塩である。

【化4】



式中、

10

$R_{42} \sim R_{49}$ 及び $R_{51} \sim R_{61}$ は、それぞれ独立して、水素及び重水素からなる群より選択され；

R_{50} は、 $-CH_3$ 、 $-CH_2D$ 、 $-CD_2H$ 、及び $-CD_3$ からなる群より選択され；及び $R_{42} \sim R_{61}$ の少なくとも1つは、重水素であるか、又は重水素を含む。

【0048】

20

本明細書に開示される化合物はまた、他の元素のあまり一般的ではない同位体を含有してもよい。これらの同位体には、炭素の代わりの ^{13}C 又は ^{14}C 、硫黄の代わりの ^{33}S 、 ^{34}S 、又は ^{36}S 、窒素の代わりの ^{15}N 、及び酸素の代わりの ^{17}O 又は ^{18}O が含まれるが、これらに限定されない。

【0049】

20

ある実施形態において、本明細書に開示される化合物のすべてのC-D結合が、 D_2O 又は DHO として代謝され且つ放出されると仮定して、本明細書に開示される化合物は、最大で約0.000005% D_2O 又は約0.00001% DHO まで患者に暴露されてもよい。ある実施形態において、動物において毒性を生じると見られる D_2O のレベルは、本明細書に開示される重水素濃縮化合物の投与で生じる暴露の最大制限よりもはるかに大きい。このように、ある実施形態において、本明細書に開示される重水素濃縮化合物は、薬物代謝の際の D_2O 又は DHO の形成によって、さらなる毒性を引き起こさないはずである。

【0050】

30

ある実施形態において、本明細書に開示される重水素化化合物は、実質的に、最大耐用量を増加させ、毒性を減少させ、半減期($T_{1/2}$)を増加させ、最小有効用量(MED)の最大血漿濃度(C_{max})を低下させ、効果的な用量を低下させ、このようにして非メカニズム関連毒性を減少させ、及び/又は薬物どうしの相互作用の可能性を低下させながら、対応する非-同位体的濃縮分子の有益な側面を維持する。

【0051】

30

実施例から選択される化合物及び本明細書に開示される化合物も提供される。

【0052】

40

ある実施形態では、Dで表される各位置が約1%以上の重水素濃縮度を有する、本明細書で開示される化合物が提供される。ある実施形態では、Dで表される各位置が約10%以上の重水素濃縮度を有する、本明細書で開示される化合物が提供される。ある実施形態では、Dで表される各位置が約50%以上の重水素濃縮度を有する、本明細書で開示される化合物が提供される。ある実施形態では、Dで表される各位置が約90%以上の重水素濃縮度を有する、本明細書で開示される化合物が提供される。ある実施形態では、Dで表される各位置が約95%以上の重水素濃縮度を有する、本明細書で開示される化合物が提供される。ある実施形態では、Dで表される各位置が約98%以上の重水素濃縮度を有する、本明細書で開示される化合物が提供される。

【0053】

40

本明細書に開示される化合物とともに、薬学的に許容されるキャリアを含む医薬組成物も提供される。

【0054】

50

本明細書に開示される化合物を治療的有効量で、その必要がある患者に投与することを

含む、V M A T 2 -介在性疾患の治療方法も提供される。疾患の治療における、本明細書に開示される化合物の対応する使用も提供される。V M A T 2 -介在性疾患の治療における、本明細書に開示される化合物の対応する使用も提供される。疾患、例えばV M A T 2 -介在性疾患を治療するための医薬の製造における、本明細書に開示される化合物の対応する使用も提供される。

【0055】

ある実施形態では、前記疾患は、慢性の運動過剰症、トゥレット症候群、パーキンソン病、ハンチントン病、ハンチントン舞蹈病、シデナム舞蹈病、遅発性ジスキネジア/ジストニア、パーキンソン病レボドパ誘発性ジスキネジア、レボドパ誘発性ジスキネジア、運動失調、大脳皮質基底核変性症、ジスキネジア(発作性の)、ジストニア(全身性の、分節性の、限局性の)(眼瞼痙攣、痙性斜頸[頸部ジストニア]、書症[四肢ジストニア]、喉頭ジストニア[痙攣性発生障害]、及び顎口腔ジストニアを含む)、本態性振戦、遺伝性痙性対麻痺、多系統委縮症(シャイ・ドレーガー症候群)、ミオクローヌス、進行性核上麻痺、下肢静止不能症候群、レット症候群、脳卒中による痙縮、脳性麻痺、多発性硬化症、脊髄又は脳の損傷、チック症状、ウィルソン病、反抗的行為障害、ハンチントン病様疾患(H D L 1、H D L 2 及びH D L 3)、良性遺伝性舞蹈病、神経有棘赤血球症、脳鉄蓄積を伴う神経変性(N B I A)、アテトーシス、フリードライヒ運動失調症、脊髄小脳失調症、多系統委縮症、歯状核赤核淡蒼球ルイ委縮症、眼球運動失効を伴う運動失調(タイプ1及び2)、毛細血管拡張性運動失調症、限局性ジストニア、特発性ジストニア、例えば、オッペンハイム・ジストニア及び斜頸、ジストニア・プラス症候群、二次性ジストニア、デュシェンヌ型筋ジストロフィー、及びダウン症候群からなる群より選択される。
10

【0056】

本明細書に開示される化合物を治療的有効量で、その必要がある患者に投与することを含む、1アドレナリン受容体及び/又はカルシウムチャネル-介在性疾患の治療方法も提供される。疾患の治療における、本明細書に開示される化合物の対応する使用も提供される。1アドレナリン受容体及び/又はカルシウムチャネル-介在性疾患の治療における、本明細書に開示される化合物の対応する使用も提供される。疾患、例えば1アドレナリン受容体及び/又はカルシウムチャネル-介在性疾患を治療するための医薬の製造における、本明細書に開示される化合物の対応する使用も提供される。
20

【0057】

ある実施形態では、前記疾患は、心筋梗塞、狭心症、心房細動、心不整脈、鬱血性心不全、閉塞性肥大型心筋症、本態性振戦、緑内障、高血圧、片頭痛(予防)、僧房弁逸脱、心筋梗塞症、褐色細胞腫、体位性起立性頻拍症候群、不安神経症、多汗症、及び甲状腺機能亢進症からなる群より選択される。
30

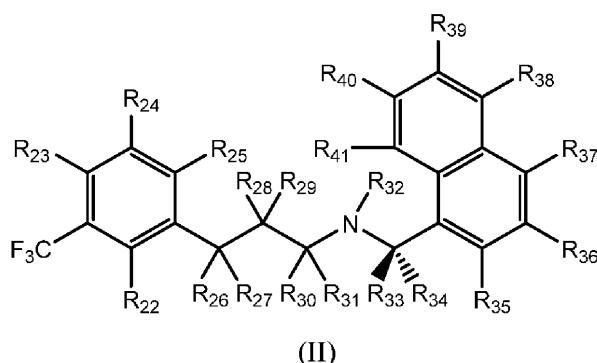
【0058】

ある実施形態では、前記方法は、さらなる治療薬の投与をさらに含む。

【0059】

ある実施形態では、前記さらなる治療薬は、構造式IIの化合物又はその塩である：

【化5】



式中、

40

50

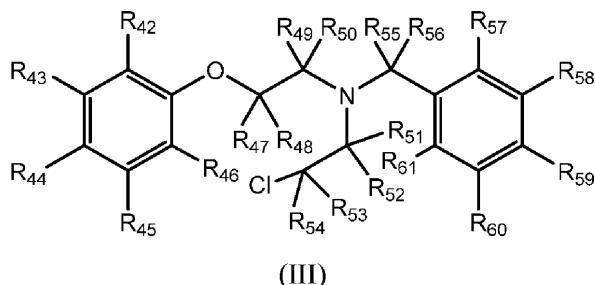
$R_{22} \sim R_{32}$ 及び $R_{34} \sim R_{41}$ は、それぞれ独立して、水素及び重水素からなる群より選択され；

R_{33} は、-CH₃、-CH₂D、-CD₂H、及び-CD₃からなる群より選択され；及び $R_{22} \sim R_{41}$ の少なくとも1つは、重水素であるか、又は重水素を含む。

【0060】

ある実施形態では、前記さらなる治療薬は、構造式IIIの化合物又はその塩である。

【化6】



10

式中、

$R_{42} \sim R_{49}$ 及び $R_{51} \sim R_{61}$ は、それぞれ独立して、水素及び重水素からなる群より選択され；

R_{50} は、-CH₃、-CH₂D、-CD₂H、及び-CD₃からなる群より選択され；及び $R_{42} \sim R_{61}$ の少なくとも1つは、重水素であるか、又は重水素を含む。

20

【0061】

ある実施形態では、前記さらなる治療薬は、テトラベナジン、ジヒドロテトラベナジン、テトラベナジンの重水素化類似体、及びジヒドロテトラベナジンの重水素化類似体からなる群より選択される。

【0062】

ある実施形態では、前記治療方法は、さらに、以下からなる群より選択される少なくとも1つの効果をもたらす：

a. 同位体的に濃縮されていない化合物と比べて、前記化合物又はその代謝物の血漿中濃度の個体間変動が減少する；

b. 同位体的に濃縮されていない化合物と比べて、その投与量単位あたりの化合物の平均血漿中濃度が増加する；

c. 同位体的に濃縮されていない化合物と比べて、その投与量単位あたりの、前記化合物の少なくとも1種の代謝物の平均血漿中濃度が減少する；

d. 同位体的に濃縮されていない化合物と比べて、その投与量単位あたりの、前記化合物の少なくとも1種の代謝物の平均血漿中濃度が増加する；及び

e. 同位体的に濃縮されていない化合物と比べて、その投与量単位あたりの、被検者における治療の際の臨床効果が向上する。

【0063】

ある実施形態では、前記治療方法は、さらに、以下からなる群より選択される少なくとも2つの効果をもたらす：

a. 同位体的に濃縮されていない化合物と比べて、前記化合物又はその代謝物の血漿中濃度の個体間変動が減少する；

b. 同位体的に濃縮されていない化合物と比べて、その投与量単位あたりの化合物の平均血漿中濃度が増加する；

c. 同位体的に濃縮されていない化合物と比べて、その投与量単位あたりの、前記化合物の少なくとも1種の代謝物の平均血漿中濃度が減少する；

d. 同位体的に濃縮されていない化合物と比べて、その投与量単位あたりの、前記化合物の少なくとも1種の代謝物の平均血漿中濃度が増加する；及び

e. 同位体的に濃縮されていない化合物と比べて、その投与量単位あたりの、被検者における治療の際の臨床効果が向上する。

30

40

50

【0064】

ある実施形態では、前記方法は、被検者において、同位体的に濃縮されていない対応化合物と比べて、少なくとも1種の多形的に発現されるシトクロムP₄₅₀アイソフォームによる、その投与量単位あたりの化合物の代謝を減少させる。

【0065】

ある実施形態では、前記シトクロムP₄₅₀アイソフォームは、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP3A4、及びCYP2D6からなる群より選択される。

【0066】

ある実施形態では、前記化合物は、同位体的に濃縮されていない化合物と比べて、その投与量単位あたり、被検者において、少なくとも1種のシトクロムP₄₅₀又はモノアミン酸化酵素アイソフォームの抑制の減少を特徴とする。 10

【0067】

ある実施形態では、前記シトクロムP₄₅₀又はモノアミン酸化酵素アイソフォームは、CYP1A1、CYP1A2、CYP1B1、CYP2A6、CYP2A13、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C18、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1、CYP2G1、CYP2J2、CYP2R1、CYP2S1、CYP3A4、CYP3A5、CYP3A5P1、CYP3A5P2、CYP3A7、CYP4A11、CYP4B1、CYP4F2、CYP4F3、CYP4F8、CYP4F11、CYP4F12、CYP4X1、CYP4Z1、CYP5A1、CYP7A1、CYP7B1、CYP8A1、CYP8B1、CYP11A1、CYP11B1、CYP11B2、CYP17、CYP19、CYP21、CYP24、CYP26A1、CYP26B1、CYP27A1、CYP27B1、CYP39、CYP46、CYP51、MAO_A、及びMAO_Bからなる群より選択される。 20

【0068】

ある実施形態では、前記方法は、同位体的に濃縮されていない対応化合物と比べて、診断上の肝胆機能評価項目における、有害な変化を減少させる。

【0069】

ある実施形態では、前記診断上の肝胆機能評価項目は、アラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT)、血清グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ(SGPT)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(AST、SGOT)、ALT/AST比、血清アルドラーーゼ、アルカリホスファターゼ(ALP)、アンモニアレベル、ビリルビン、-グルタミルトランスペプチダーゼ(GGT-P、-GTP、GGT)、ロイシンアミノペプチダーゼ(LAP)、肝生検、肝臓の超音波検査、肝臓核スキャン、5'-ヌクレオチダーゼ、及び血液タンパク質からなる群より選択される。 30

【0070】

医薬として使用するための、本明細書に開示される化合物も提供される。

【0071】

VMAT2の阻害によって寛解する疾患を予防又は治療するための医薬の製造において使用するための、本明細書に開示される化合物も提供される。

【0072】

本明細書に記載されるすべての発行物及び参考文献は、それら全体を参照することにより本明細書に明確に包含される。しかしながら、組み込まれた発行物又は参考文献と、本願に明示的に記載される又は定義されるものとの、両方で見られる類似又は同一の用語に関しては、本願に明示的に記載されるそれらの用語の定義又は意味が、あらゆる点で、効力をを持つものとする。 40

【0073】

本明細書で使用される以下の用語は、以下に示す意味を有する。

【0074】

単数形("a"、"an"、及び"the")は、特に別段の定めがない限り、複数のものを指してもよい。

【0075】

本明細書で使用される「約」という用語は、変更された数値を認定することを意図し、例えば、誤差範囲内で変動する値を表す。特定の誤差範囲(例えば、データのチャート又は表に付される平均値の標準偏差)が記載されていない場合、「約」という用語は、有効数字を考慮して、記載された値及び四捨五入によりその数値に含まれる範囲を含む値域を意味すると理解されるべきである。

【0076】

値の範囲が開示される場合、及び表示法「 $n_1 \dots \sim n_2$ 」又は「 $n_1 \sim n_2$ 」(ここで n_1 及び n_2 は数字である)が使用される場合、別段の定めがない限り、この表示法は、その数値自体及びそれら間の範囲を含むことを意図する。この範囲は、それら間で総合的又は連続的で有り得、且つ、両端の値を含む。

10

【0077】

「重水素濃縮度」という用語は、分子の所定の位置で、水素の代わりに重水素が取り込まれている割合を指す。例えば、ある位置での重水素濃縮度が1%であることは、ある試料中の分子の1%が特定の位置で重水素を含有していることを意味する。自然発生的な重水素の分布は、約0.0156%であるので、濃縮していない出発物質を使用して合成した化合物中の、任意の位置における重水素濃縮度は、約0.0156%である。重水素濃縮度は、質量分析及び核磁気共鳴分光法を含む当業者に既知の従来の解析方法を使用して、決定することができる。

20

【0078】

「重水素である」という用語は、分子中の $R_1 \sim R_{61}$ 等の所定の位置を説明するために使用される場合、又は記号「D」が、分子構造の図において所定の位置を示すために使用される場合、それらは、特定の位置が、自然発生的な重水素の分布を超えて重水素で濃縮されていることを意味する。一実施形態において、特定の位置における重水素濃縮度は、約1%以上、別の実施形態では約5%以上、別の実施形態では約10%以上、別の実施形態では約20%以上、別の実施形態では約50%以上、別の実施形態では約70%以上、別の実施形態では約80%以上、別の実施形態では約90%以上、あるいは別の実施形態では約98%以上の重水素である。

【0079】

「同位体濃縮度」という用語は、分子のある位置において、ある元素のより存在比の小さい同位体が、その元素のより存在比の大きい同位体の代わりに取り込まれている割合を指す。

30

【0080】

「同位体的に濃縮されていない」という用語は、各種同位体の割合が、天然に存在する割合と実質的に同一である分子を指す。

【0081】

本明細書に開示される化合物には、不斉中心が存在する。これらの中心は、キラル炭素原子周囲の置換基の立体配置に依存して、記号「R」又は「S」で表される。本発明は、ジアステレオマー、エナンチオマー、及びエピマー形態、ならびにd-異性体及びl-異性体、及びそれらの混合物を含むすべての立体化学的異性体を包含すると解される。化合物の個々の立体異性体は、キラル中心を含む商業的に入手可能な出発物質から合成的に調製することができ、又はエナンチオマー製品の混合物の調製とそれに続くジアステレオマー混合物への変換、それに続く分離又は再結晶、クロマトグラフィー技術、キラルクロマトグラフィーカラムにおけるエナンチオマーの直接分離、もしくは当分野において既知の、任意の他の適切な方法等の分離技術によって調製することができる。特定の立体化学の出発物質は、商業的に入手可能であるか、又は当分野で既知の技術によって作製及び分離できる。さらに、本明細書に開示される化合物は、幾何異性体として存在してもよい。本発明は、すべてのシス、トランス、シン、アンチ、E(entgegen)、及びZ(zusammen)異性体、ならびにそれらの適切な混合物を含む。さらに、化合物は、互変異性体として存在してもよく、すべての互変異性体が、本発明によって提供される。さらに、本明細書に開示さ

40

50

れる化合物は、非溶媒和形態で存在てもよく、あるいは水、エタノール等の薬学的に許容される溶媒との溶媒和形態で存在してもよい。一般に、溶媒和形態は、非溶媒和物形態と等価であると考えられる。

【0082】

「結合」という用語は、2つの原子間の共有結合、あるいは、結合によって接続された原子がより大きな部分構造の一部であると考えられる場合は、2つの部分間の共有結合を指す。結合は、他に規定がない限り、単一結合、二重結合、又は三重結合であってもよい。分子図における2つの原子間の破線は、その位置に、付加的な結合が存在するか又は存在しないことを示唆する。

【0083】

本明細書で使用される「疾患」という用語は、用語「疾病」及び「状態」(医学的状態等)と一般的に同義語であって、それらと互換的に使用され、それら全てが、ヒトあるいは動物の体、又は、その一部が正常に機能することを妨げている異常な状態を反映しており、一般的には、特徴的な徵候と症状によって明らかになる。

【0084】

「治療する」、「治療すること」、及び「治療」という用語は、疾患又は疾患に関連した1以上の症状を緩和する、あるいは抑止すること、又は疾患それ自体の原因を軽減すること、あるいは根絶すること、を含むことを意味する。本明細書で使用される疾患の「治療」への言及は、予防を含むことを意図する。「予防する」、「予防すること」、及び「予防」という用語は、疾患の発症及び/又は疾患の付帯症状を遅延させる又は妨げる、被験者の罹患を防ぐ、又は被検者が罹患するリスクを減少させる、方法を指す。

【0085】

「治療的有効量」という用語は、投与した際に、治療している疾患の1以上の症状の発症を予防するために、又はある程度緩和するために十分な化合物の量を指す。「治療的有効量」という用語はまた、研究者、獣医、医者又は臨床医によって探究されている細胞、組織、系、動物又はヒトの生物学的又は医学的応答を誘引するために十分な化合物の量を指す。

【0086】

「被験者」という用語は、靈長類(例えば、ヒト、サル、チンパンジー、ゴリラ等)、げつ歯類(例えば、ラット、マウス、スナネズミ、ハムスター、フェレット等)、ウサギ目の動物、イノシシ属の動物(例えば、ブタ、ミニブタ)、ウマ科、イヌ科、ネコ科等を含むが、これらに限定されない動物を指す。「被験者」及び「患者」という用語は、例えば、ヒト患者等の哺乳動物の被験者に関して、本明細書で互換的に使用される。

【0087】

「併用療法」という用語は、本明細書に記載された治療上の疾患を治療するための、2以上の治療薬の投与を意味する。このような投与には、複数の活性成分を一定比率で含む単一のカプセル、又は各活性成分のための複数の別個のカプセルなど、実質的に同時の様式でこれらの治療薬を共投与することが含まれる。加えて、そのような投与は、各種治療薬の連続的な様式での使用も包含する。当該治療計画は、どちらの場合でも、本明細書に説明する疾患の治療において、薬物併用による有益な効果を提供することができる。

【0088】

「VMAT2」という用語は、モノアミン(特に、ドバミン、ノルエピネフリン、セロトニン、及びヒスタミン等の神経伝達物質)を、細胞サイトゾルからシナプス小胞へ輸送するために作用する内在性膜タンパク質である小胞モノアミン輸送体2を指す。

【0089】

「VMAT2-介在性疾患」という用語は、異常なVMAT2活性を特徴とする疾患を指す。VMAT2-介在性疾患は、VMAT2を調節することによって完全に又は部分的に媒介され得る。特に、VMAT2-介在性疾患は、VMAT2の阻害が基礎疾患に対していくらかの効果をもたらす疾患(例えば、VMAT2阻害剤の投与が、治療されている患者の少なくとも何人かにいくらかの改善をもたらす疾患)である。

10

20

30

40

50

【0090】

「V M A T 2 阻害剤」、「V M A T 2 を阻害する」、又は「V M A T 2 の阻害」という用語は、V M A T 2 の機能を変化させる、本明細書に開示される化合物の能力を指す。V M A T 2 阻害剤は、阻害剤とV M A T 2 の間で可逆的又は不可逆的な共有結合を形成することにより、又は非共有結合複合体の形成を通じて、V M A T 2 の活性をブロック又は減少させ得る。このような阻害は、特定の細胞タイプにおいてのみ現れ得る、又は特定の生物学的事象を条件とし得る。「V M A T 2 阻害剤」、「V M A T 2 を阻害する」、又は「V M A T 2 の阻害」という用語は、V M A T 2 と天然基質との間で複合体が形成される確率を低下させることにより、V M A T 2 の機能を変化させることも指す。

【0091】

10

「 α -1 アドレナリン受容体拮抗(遮断)活性」、「 α -1 アドレナリン受容体の拮抗作用」、又は「 α -1 アドレナリン受容体に拮抗する」という用語は、 α -1 アドレナリン受容体によって媒介されるシグナル経路を、当該受容体への結合によって阻害する、本明細書に開示される化合物の能力を指す。拮抗作用は、競合的拮抗、非競合的拮抗、又は部分的拮抗のいずれでもよい。そのような化合物は「ブロッカー」と呼ばれることがある。

【0092】

「治療上許容される」という用語は、過剰な毒性、刺激作用、アレルギー性応答、免疫原生がなく、患者の組織と接触させて使用するのに適しており、つり合いのとれた妥当な利益／リスク比を有し、使用目的にとって、有効な化合物(又は塩、プロドラッグ、互変異性体、両性イオン形態等)を指す。

20

【0093】

「薬学的に許容されるキャリア(担体)」、「薬学的に許容される賦形剤」、「生理学的に許容されるキャリア」又は「生理学的に許容される賦形剤」という用語は、液体又は固体フィラー、希釈剤、賦形剤、溶媒又はカプセル材料のような、薬学的に許容される材料、組成物、又はビヒクルを指す。各成分は、医薬品製剤の他の成分と適合性であるという意味で、「薬学的に許容される」ものでなければならない。また、過剰な毒性、刺激作用、アレルギー性応答、免疫原性、又は他の問題あるいは合併症なしに、つり合いのとれた妥当な利益／リスク比を有し、ヒト及び動物の組織又は器官との接觸による使用のために適切でなければならない。

【0094】

30

「活性成分」、「活性化合物」、及び「活性基質」という用語は、疾患の1以上の症状を治療するため、予防するため、又は寛解するために、被験者に、単独で、又は1以上の薬学的に許容される賦形剤又はキャリアとともに、投与される化合物を指す。

【0095】

「薬物」、「治療薬(治療剤)」、及び「化学療法剤」という用語は、疾患の1以上の症状を治療するため、予防するため、又は寛解するために、被験者に投与される、化合物又はその医薬組成物を指す。

【0096】

40

「放出制御賦形剤」という用語は、従来の即時放出型の剤形と比べて、剤形から活性基質を放出する期間、又は場所を変更することを主要機能とする、賦形剤を指す。

【0097】

「非放出制御賦形剤」という用語は、従来の即時放出型の剤形と比べて、剤形から活性基質を放出する期間、又は場所を変更することを主要機能としない、賦形剤を指す。

【0098】

50

「プロドラッグ」という用語は、本明細書に開示される化合物の機能的誘導体を指し、それは生体内で容易に親化合物に変換可能である。プロドラッグは、一部の状況において、親化合物よりも投与するのが簡単であるため、しばしば有用である。それらは、例えば、経口投与によって生体利用可能である(親化合物がそうでないのに対して)。プロドラッグはまた、親化合物と比べて、医薬組成物中での溶解度が高くてよい。プロドラッグは、酵素的プロセス及び代謝的加水分解を含む各種メカニズムによって、親薬物に変換され

る。

【0099】

本明細書に開示される化合物は、治療上許容される塩として存在できる。本明細書で使用される「治療上許容される塩」という用語は、本明細書に開示される化合物の塩又は両性イオン形態であって、本明細書で定義しているように、治療上許容されるものを表す。塩は、化合物の最終的な単離及び精製の段階で調製でき、あるいは適切な化合物を適切な酸又は塩基と反応させることによって個別に調製できる。治療上許容される塩には、酸付加塩及び塩基付加塩が含まれる。

【0100】

薬剤的に許容される塩を調製するために使用される適切な酸には、酢酸、2,2-ジクロロ酢酸、アシル化アミノ酸、アジピン酸、アルギン酸、アスコルビン酸、L-アスパラギン酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、4-アセトアミド安息香酸、ホウ酸、(+)-カンフル酸、カンファースルホン酸、(+)-(1S)-カンフル-10-スルホン酸、カブリン酸、カプロン酸、カプリル酸、桂皮酸、クエン酸、シクラミン酸、シクロヘキサンスルファミン酸、ドデシル硫酸、エタン-1,2-ジスルホン酸、エタンスルホン酸、2-ヒドロキシ-エタンスルホン酸、ギ酸、フマル酸、ガラクトタル酸、ゲンチシン酸、グルコヘプトン酸、D-グルコン酸、D-グルクロン酸、L-グルタミン酸、-オキソ-グルタル酸、グリコール酸、馬尿酸、臭化水素酸、塩酸、ヨウ化水素酸、(+)-L-乳酸、(±)-DL-乳酸、ラクトビオン酸、ラウリン酸、マレイン酸、(-)-L-リンゴ酸、マロン酸、(±)-DL-マンデル酸、メタンスルホン酸、ナフタレン-2-スルホン酸、ナフタレン-1,5-ジスルホン酸、1-ヒドロキシ-2-ナフト酸、ニコチン酸、硝酸、オレイン酸、オロト酸、シュウ酸、パルミチン酸、バモン酸、過塩素酸、リン酸、L-ピログルタミン酸、糖酸、サリチル酸、4-アミノ-サリチル酸、セバシン酸、ステアリン酸、コハク酸、硫酸、タンニン酸、(+)-L-酒石酸、チオシアノ酸、p-トルエンスルホン酸、ウンデシレン酸、及び吉草酸が含まれるが、これらに限定されない。

【0101】

薬剤的に許容される塩を調製するために使用される適切な塩基には、水酸化マグネシウム、水酸化カルシウム、水酸化カリウム、水酸化亜鉛、又は水酸化ナトリウム等の無機塩基；及び、L-アルギニン、ベネタミン、ベンザチン、コリン、デアノール、ジエタノールアミン、ジエチルアミン、ジメチルアミン、ジプロピルアミン、ジイソプロピルアミン、2-(ジエチルアミノ)-エタノール、エタノールアミン、エチルアミン、エチレンジアミン、イソプロピルアミン、N-メチル-グルカミン、ヒドラバミン、1H-イミダゾール、L-リジン、モルホリン、4-(2-ヒドロキシエチル)-モルホリン、メチルアミン、ピペリジン、ピペラジン、プロピルアミン、ピロリジン、1-(2-ヒドロキシエチル)-ピロリジン、ピリジン、キヌクリジン、キノリン、イソキノリン、第二級アミン類、トリエタノールアミン、トリメチルアミン、トリエチルアミン、N-メチル-D-グルカミン、2-アミノ-2-(ヒドロキシメチル)-1,3-プロパンジオール及びトロメタミンを含む、第一級、第二級、第三級及び第四級の、脂肪族及び芳香族アミン類等の有機塩基が含まれるが、これらに限定されない。

【0102】

主題発明の化合物は、未加工の化学薬品として投与できる一方、それらは医薬組成物として存在してもよい。従って、本明細書で提供される医薬組成物は、1以上の薬学的に許容されるキャリア及び任意で1以上の他の治療成分と一緒に、1以上の本明細書で開示される特定の化合物、又は1以上の薬学的に許容される塩、プロドラッグ、又はそれらの溶媒和物を含む。適切な処方は、選択した投与経路に依存する。周知の技術、キャリア、及び賦形剤のいずれもが適切なものとして、かつ当分野において知られているものとして(例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences)使用され得る。本明細書で開示される医薬組成物は、当分野で既知のいかなる方法でも、例えば、従来の混合、溶解、顆粒化、糖衣錠作製、微粒子化、乳化、カプセル化、封入又は加圧工程の手段によって製造され得る。医薬組成物はまた、遅延放出剤形、徐放剤形、長期放出剤形、持続放出剤形、パルス

10

20

30

40

50

放出剤形、制御放出剤形、加速放出剤形及び高速放出剤形、標的化放出剤形、プログラム型放出剤形、ならびに胃貯留剤形等の、修正放出剤形として製剤化されてもよい。これらの剤形は、当業者に既知の従来の方法及び技術に従って調製可能である。

【0103】

最も適切な経路は、例えば、レシピエントの状態及び疾患に依存するが、前記組成物は、経口、非経口(皮下、皮内、筋肉内、静脈内、関節内、及び髄内を含む)、腹腔内、経粘膜的、経皮、直腸、及び局所(皮膚、頬側、舌下、及び眼内を含む)投与に適しているものを含む。前記組成物は、便利なように単位剤形で存在してもよく、薬学分野で周知の任意の方法で調製されてもよい。典型的には、これら方法は、主題発明の化合物又は薬学的な塩、プロドラッグ、又はそれらの溶媒和化合物(活性成分)を、1以上の付加的成分を構成するキャリアと合わせるステップを含む。一般に、前記組成物は、活性成分を、液体キャリア又は微粉化した固体キャリアもしくは両方と均一に及び密接に合わせることによって調製し、もし必要であれば、その生成物を所望の製剤に成形する。

【0104】

本明細書で開示される経口投与に適切な化合物の製剤は、所定の量の活性成分を含有する、カプセル、カシェー(cachet)、又は錠剤等の別個の単位として、粉末又は顆粒として、溶液又は水性液もしくは非水性液体における懸濁剤として、又は水中油型乳濁液もしくは油中水型乳濁液として存在してもよい。前記活性成分は、巨丸剤(bolus)、舐剤(electuary)、又はペーストとして存在してもよい。

【0105】

経口で使用できる医薬品は、錠剤、ゼラチンからなるプッシュフィット型(push-fit)カプセル、ならびに、ゼラチン及び可塑剤(グリセロール又はソルビトール等)からなるソフト密封カプセルを含む。錠剤は、任意で1以上の付加的成分と共に、圧縮又は成形によって作製され得る。圧縮錠剤は、粉末又は顆粒等の自由流動形態の活性成分を、任意で、結合剤、不活性希釈剤、又は潤滑、表面活性又は分散剤と混合して、適切な機械で加圧することによって調製することができる。成形錠剤は、不活性希釈液で湿らせた粉末化合物の混合物を、適切な機械で成形することにより作製し得る。錠剤は、その中に含まれる活性成分の徐放又は制御放出を可能にするため、任意で、コーティングされたり、刻み目を入れたりして、製剤化されてもよい。経口投与の全ての製剤は、そのような投与に適切な薬用量でなければいけない。プッシュフィット型カプセルは、活性成分を、乳糖等のフィラー、澱粉等の結合剤、及び/又はタルク又はステアリン酸マグネシウム等の潤滑剤、及び任意で、安定剤との混合物として含むことができる。ソフトカプセル中では、活性化合物は、脂肪油、液体パラフィン、又は液体ポリエチレングリコール等の適切な液体に溶解又は懸濁されていてもよい。さらに、安定剤が添加されてもよい。糖衣錠コアは、好適なコーティングを施される。この目的のため、任意でアラビアゴム、タルク、ポリビニルピロリドン、カーボポールゲル、ポリエチレングリコール、及び/又は二酸化チタン、ラッカー溶液、及び適切な有機溶剤又は溶媒混合物を含有し得る濃縮糖溶液が使用されてもよい。異なる活性化合物用量の組み合わせを識別するため又は特徴付けるために、染料又は色素が、錠剤又は糖衣コーティングに添加されてもよい。

【0106】

前記化合物は、注入(例えば、ボーラス注入又は持続点滴)による非経口投与のために、製剤化されてもよい。注入のための製剤は、添加保存料と共に、単位用量の形態で存在してもよい(例えば、アンプル中又は複数用量(multi-dose)容器)。これらの組成物は、懸濁液、溶液、又は油性もしくは水性媒体における乳濁液等の形態を取ることができ、かつ懸濁化剤、安定化剤及び/又は分散剤等の製剤化剤を含有してもよい。これらの製剤は、単位用量又は複数用量容器中に、例えば密封したアンプル及びバイアル中に存在してもよく、かつ粉末形態又はフリーズドライ(凍結乾燥)状態で貯蔵されてもよく、これらは、使用直前に、無菌液体キャリア(例えば、生理食塩水又は発熱物質を含まない滅菌水)の添加のみを必要とする。即時注射液及び懸濁液は、上記した種類の無菌粉末、顆粒、及び錠剤から調製されてもよい。

10

20

30

40

50

【0107】

非経口投与のための製剤には、抗酸化剤、緩衝液、静菌薬、及び対象とするレシピエントの血液と製剤を等張にするための溶質を含有し得る、活性化合物の水性及び非水性(油性)減菌注射液；及び、懸濁化剤及び増粘剤を含み得る水性及び非水性無菌懸濁液が含まれる。適切な親油性溶剤又は媒体には、ゴマ油のような脂肪油、又はオレイン酸エチルもしくはトリグリセリド等の合成脂肪酸エステル、又はリポソームが含まれる。水性注入懸濁液は、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ソルビトール、又はデキストラン等の、懸濁液の粘性を増加させる物質を含んでもよい。懸濁剤は、任意で、高濃縮溶液の調製を可能にするために、化合物の溶解度を増加する適切な安定剤又は薬剤を含んでもよい。

【0108】

前述の製剤に加えて、化合物はデボ製剤として製剤化されてもよい。このような長時間作用型製剤は、埋め込み(例えば、皮下又は筋肉内に)もしくは筋肉内注射により、投与できる。したがって、例えば、化合物は適切なポリマー又は疎水性物質(例えば、許容される油中のエマルジョンとして)又はイオン交換樹脂とともに製剤化されてもよく、あるいはやや溶けにくい誘導体、例えばやや溶けにくい塩として製剤化されてもよい。

【0109】

顆又は舌下投与では、前記組成物は、従来の様式で製剤化された錠剤、薬用キャンディー、トローチ、又はゲルの形態を取り得る。このような組成物は、ショ糖及びアカシア又はトラガント等のフレーバー基剤中に、活性成分を含んでもよい。

【0110】

これらの化合物はまた、坐剤又は停留浣腸(例えば、ココアバター、ポリエチレングリコール、又は他のグリセリド等の従来の坐剤の基剤を含むもの)等の直腸組成物として製剤化されてもよい。

【0111】

本明細書で開示される特定の化合物は、局所的に、すなわち非全身性の投与によって投与されてもよい。これには、本明細書で開示される化合物の表皮外部又は頬内口腔への塗布及び、このような化合物の耳、眼、及び鼻への滴下が含まれ、それゆえ化合物は血流には有意に進入しない。対照的に、全身性投与には、経口、静脈内、腹腔内、及び筋肉内投与が含まれる。

【0112】

局所投与に適切な製剤には、皮膚から炎症部位への浸透に適切な液体又は半液体製剤が含まれる。例えばゲル、リニメント、ローション、クリーム、軟膏又はペースト、及び眼、耳、又は鼻への投与に好適な滴下剤が挙げられる。

【0113】

吸入による投与では、ガス注入器(insufflator)、ネブライザー加圧パック、あるいはエアゾールスプレーを送達する他の簡便な手段によって、前記化合物を送達できる。加圧パックは、ジクロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン、ジクロロテトラフルオロエタン、二酸化炭素、又は他の適した気体等の適切な噴霧剤を含み得る。加圧エアゾールの場合、投与量単位は、計量された量を送達するバルブを提供することによって決定されてもよい。あるいは、吸入又はガス注入による投与のために、本発明による化合物は、乾燥粉末組成物の形態、例えば化合物と適切な粉末基剤(乳糖又は澱粉等)の粉末混合物の形態を取ってもよい。粉末組成物は、粉末が吸入器又はガス注入器の補助で投与される単位用量の形態で、例えば、カプセル、カートリッジ、ゼラチン、又はプリスター包装で存在してもよい。

【0114】

好みしい単位用量製剤は、以下に詳述するように、活性成分の有効量又はその適切な画分を含有するものである。

【0115】

化合物は、経口的に又は注入により、一日当たり0.1～500 mg/kgの用量で投与できる。ヒトの成人の用量範囲は、一般に5 mg～2 g/日である。別個の単位で提供される錠剤又は

10

20

30

40

50

他の形態は、1以上の化合物の量(有効的な量)を含有すること、又は、同じものを複数、例えば、5 mg ~ 500 mg、通常約10 mg ~ 200 mgを含む同じ単位を複数、含有することが便利である。

【0116】

キャリア物質とともに单一用量の剤形を作る活性成分の量は、治療されるホストと、特定の投与方式によって変わる。

【0117】

前記化合物は、様々な様式で、例えば、経口的、局所的、又は注入により投与できる。患者へ投与される化合物の正確な量は、治療する医師が責任を負う。特定の患者に対する特定の用量レベルは、用いられる具体的な化合物の活性、年齢、体重、一般的健康、性別、食事、投与時間、投与経路、排泄速度、合剤、治療中の正確な疾患名、及び治療中の疾患の重症度を含む様々な因子に依存する。投与経路は、疾患及びその重症度によっても変わり得る。

10

【0118】

患者の状態が改善されない場合は、本化合物の投与は医師の裁量で、患者の疾患の症状を寛解するために、そうでなければコントロール又は制限するために、慢性的に、すなわち長期間(例えば、患者の寿命の間中)にわたって投与されてもよい。

【0119】

患者の状態が改善される場合、医師の裁量で、本化合物の投与は、連続的に、又は一定期間の間一時的に中止して(すなわち、休薬期間)行われてもよい。

20

【0120】

患者のコンディションが改善された時点で、必要であれば維持量が投与される。その後、症状に応じて、投与の量又は頻度、あるいはその両方を、疾患の改善が維持されるレベルまで、減らすことができる。しかしながら、患者は、症状の再発に応じて、長期にわたる断続的な治療を要求できる。

【0121】

V M A T 2 介在性疾患を治療する方法が本明細書に開示され、当該方法は、そのような疾患に罹患した、又は罹患していると疑われる被験者に、本明細書に開示される化合物又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、あるいはプロドラッグを治療的有効量で投与することを含む。

30

【0122】

V M A T 2 -介在性疾患には、以下の疾患が含まれるが、これらに限定されない：慢性的運動過剰症、トゥレット症候群、パーキンソン病、ハンチントン病、ハンチントン舞蹈病、シデナム舞蹈病、遅発性ジスキネジア/ジストニア、パーキンソン病レボドバ誘発性ジスキネジア、レボドバ誘発性ジスキネジア、運動失調、大脳皮質基底核変性症、ジスキネジア(発作性の)、ジストニア(全身性の、分節性の、限局性の)(眼瞼痙攣、痙性斜頸[頸部ジストニア]、書痙[四肢ジストニア]、喉頭ジストニア[痙攣性発生障害]、及び顎口腔ジストニアを含む)、本態性振戦、遺伝性痙性対麻痺、多系統委縮症(シャイ・ドレーガー症候群)、ミオクローヌス、進行性核上麻痺、下肢静止不能症候群、レット症候群、脳卒中による痙縮、脳性麻痺、多発性硬化症、脊髄又は脳の損傷、チック症状、ウィルソン病、反抗的行為障害、ハンチントン病様疾患(H D L 1、H D L 2 及びH D L 3)、良性遺伝性舞蹈病、神経有棘赤血球症、脳鉄蓄積を伴う神経変性(N B I A)、アテトーシス、フリードライヒ運動失調症、脊髄小脳失調症、多系統委縮症、歯状核赤核淡蒼球ルイ委縮症、眼球運動失効を伴う運動失調(タイプ1及び2)、毛細血管拡張性運動失調症、限局性ジストニア、特発性ジストニア、例えばオッペンハイム・ジストニア及び斜頸、ジストニア・プラス症候群、二次性ジストニア、デュシェンヌ型筋ジストロフィー、及びダウン症候群、及び/又は、V M A T 2 阻害剤の投与によって、軽減、緩和、又は予防できる任意の疾患。

40

【0123】

本明細書には、1アドレナリン受容体と拮抗すること、及び/又はカルシウムチャネ

50

ル遮断によって寛解される循環器疾患を治療する方法が開示され、当該方法は、そのような疾患に罹患した、又は罹患していると疑われる被験者に、本明細書に開示される化合物又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、あるいはプロドラッグを治療的有効量で投与することを含む。

【0124】

1アドレナリン受容体と拮抗すること、及び／又はカルシウムチャネル遮断によって寛解される疾患には、以下の疾患が含まれるが、これらに限定されない：心筋梗塞、狭心症、心房細動、心不整脈、鬱血性心不全、閉塞性肥大型心筋症、本態性振戻、線内障、高血圧、片頭痛(予防)、僧房弁逸脱、心筋梗塞症、褐色細胞腫、体位性起立性頻拍症候群、不安神経症、多汗症、及び甲状腺機能亢進症。

10

【0125】

ある実施形態では、VMA T 2、1アドレナリン受容体、及び／又はカルシウムチャネルが媒介する疾患を治療する方法は、(1)化合物又はその代謝物の血漿中濃度における、個体間の変動の減少；(2)投与量単位当たりの、化合物の平均血漿中濃度の増加、又は化合物の少なくとも1種の代謝物の平均血漿中濃度の減少；(3)被験者における、少なくとも1種のシトクロムP₄₅₀もしくはモノアミン酸化酵素アイソフォームの阻害の減少、及び／又はそれらによる代謝の減少；(4)被験者における、少なくとも1種の多形的に発現したシトクロムP₄₅₀アイソフォームによる代謝の減少；(5)少なくとも1種の統計的に有意に改善された疾患制御及び／又は疾患根絶評価項目；(6)疾患の治療の間に改善された臨床効果；(7)主な臨床的有用性として異常な食事性パラメータ又は肝臓パラメータの再発の防止、又は低下の遅延もしくは出現の遅延；又は(8)同位体的に濃縮されていない対応化合物と比べて、任意の診断上の肝胆機能評価項目における、有害な変化の低減又は排除；に影響を及ぼすために、本明細書に開示される化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、又はプロドラッグの治療的有効量を被験者に投与することを含む。

20

【0126】

ある実施形態では、本明細書に開示される化合物、又はその代謝物の血漿中濃度の個体間変動が小さくなり、本明細書に開示される化合物の平均血漿中濃度が増大し、本明細書に開示される化合物の代謝物の平均血漿中濃度が減少し、本明細書に開示される化合物によりシトクロムP₄₅₀又はモノアミン酸化酵素アイソフォームの阻害が減少し、又は少なくとも1つの多形的に発現したシトクロムP₄₅₀アイソフォームによる本明細書に開示される化合物の代謝が減少し、これらの変化は同位体的に濃縮されていない対応化合物と比べて、約5%より大きい、約10%より大きい、約20%より大きい、約30%より大きい、約40%より大きい、又は約50%より大きい。

30

【0127】

本明細書に開示される化合物、又はその代謝物の血漿中濃度は、Kaplanらによる「New Drugs Annual: Cardiovascular Drugs, 1985, Vol. 3」に記載の方法を使用して測定することができ、この方法は参照により本明細書に包含される。

【0128】

哺乳動物被験者におけるシトクロムP₄₅₀アイソフォームの例には、以下が含まれるが、これらに限定されない：CYP1A1、CYP1A2、CYP1B1、CYP2A6、CYP2A13、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C18、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1、CYP2G1、CYP2J2、CYP2R1、CYP2S1、CYP3A4、CYP3A5、CYP3A5P1、CYP3A5P2、CYP3A7、CYP4A11、CYP4B1、CYP4F2、CYP4F3、CYP4F8、CYP4F11、CYP4F12、CYP4X1、CYP4Z1、CYP5A1、CYP7A1、CYP7B1、CYP8A1、CYP8B1、CYP11A1、CYP11B1、CYP11B2、CYP17、CYP19、CYP21、CYP24、CYP26A1、CYP26B1、CYP27A1、CYP27B1、CYP39、CYP46、CYP51。

40

【0129】

50

哺乳動物被験者におけるモノアミン酸化酵素アイソフォームの例には、MAO_A及びMAO_Bが含まれるが、これらに限定されない。

【0130】

シトクロムP₄₅₀アイソフォームの阻害は、Koらの方法(British Journal of Clinical Pharmacology, 2000, 49, 343-351)によって測定される。MAO_Aアイソフォームの阻害は、Weylerらの方法(J. Biol Chem. 1985, 260, 13199-13207)によって測定される。MAO_Bアイソフォームの阻害は、Uebelhackらの方法(Pharmacopsychiatry, 1998, 31, 187-192)によって測定される。

【0131】

哺乳動物被験者において多型的に発現したシトクロムP₄₅₀アイソフォームの例には、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、及びCYP2D6が含まれるが、これらに限定されない。

10

【0132】

肝ミクロソーム、シトクロムP₄₅₀アイソフォーム、及びモノアミン酸化酵素アイソフォームの代謝活性は、本明細書に記載される方法によって測定される。

【0133】

改善された疾患制御及び/又は疾患根絶評価項目(エンドポイント)、又は改善された臨床効果の例には、統一ハンチントン病評価尺度(UHDRS)の舞蹈病スコアにおけるベースラインからの変化が含まれるが、これに限定されない。

20

【0134】

改善された疾患制御及び/又は疾患根絶評価項目、又は改善された臨床効果のさらなる例には、以下が含まれるが、これらに限定されない：

- a . 減少した攻撃性；
- b . テンパーロス(temper loss)のインシデントの割合又は重症度の減少；
- c . 成人との言い争いのインシデントの割合又は重症度の減少；
- d . 成人の要求又はルールに従うことへの反抗的態度又は拒絶のインシデントの割合又は重症度の減少；
- e . 他人をその不正行為又は誤りのために責めるインシデントの割合又は重症度の減少；
- f . 短気又は他人への腹立ち易さの減少
- g . 腹を立てること及び/又は怒りの減少
- h . 意地悪さ及び/又は執念深さの減少
- i . 口論のインシデントの割合又は重症度の減少；
- j . ネガティブな行動への結果として、特権を失うこと気にするなど主張するインシデントの割合又は重症度の減少；
- k . 他人に責任をなすりつけるインシデントの割合又は重症度の減少；
- l . 行動に対する責任を負わないインシデントの割合又は重症度の減少；
- m . 指示を無視するインシデントの割合又は重症度の減少；
- n . 成人を互いに争わせるインシデントの割合又は重症度の減少；
- o . 「タイムアウト」になることを拒絶するインシデントの割合又は重症度の減少；
- p . 指図に抵抗するインシデントの割合又は重症度の減少；
- q . 頑固さの減少
- r . 限界を試すインシデントの割合又は重症度の減少；及び
- s . 成人又は仲間に妥協する、負けを認める、又は交渉する気が無いというインシデントの割合又は重症度の減少。

30

40

【0135】

改善された疾患制御及び/又は疾患根絶評価項目、又は改善された臨床効果のさらなる例には、以下が含まれるが、これらに限定されない：

- a . 統一パーキンソン病評価尺度スコアの改善；
- b . 異常付随意運動評価尺度スコアの改善；

50

- c . Goetzジスキネジア評価尺度スコアの改善；
- d . 統一ジスキネジア評価尺度スコアの改善；
- e . PDQ-39パーキンソン病質問票スコアの改善；及び
- f . 全靈長類ジスキネジア評価尺度スコアの改善

【 0 1 3 6 】

診断上の肝胆機能評価項目の例には、アラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT)、血清グルタミン酸ピルビン酸トランスマニナーゼ(SGPT)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(AST又はSGOT)、ALT / AST比、血清アルドラーーゼ、アルカリホスファターゼ(ALP)、アンモニアレベル、ビリルビン、-グルタミルトランスペプチダーゼ(GGT P、-GTP、又はGGT)、ロイシンアミノペプチダーゼ(LAP)、肝生検、肝臓の超音波検査、肝臓核スキャン、5'-ヌクレオチダーゼ、及び血液タンパク質が含まれるが、これらに限定されない。肝胆の評価項目は、「“Diagnostic and Laboratory Test Reference”，4th edition, Mosby, 1999」による規定の正常レベルと比較される。これらのアッセイは、標準プロトコルに従って、公認の研究室により実行される。

10

【 0 1 3 7 】

ヒトの治療に有用であることに加え、本明細書で開示される特定の化合物及び製剤は、哺乳類、げっ歯類等を含む、コンパニオン・アニマル、エキゾチック・アニマル、及び家畜についての獣医治療にも有用で有り得る。さらに好ましい動物には、ウマ、イヌ、及びネコが含まれる。

20

【 0 1 3 8 】

併用療法

【 0 1 3 9 】

本明細書に開示される化合物はまた、VMA T 2介在性疾患の治療に有用である他の薬剤と併用又は組み合わせて使用することができる。又は、単なる一例として、本明細書に記述される化合物の1つの治療有効性は、アジュバントの投与によって増強され得る(すなわち、アジュバント自体は、最小の治療的有用性のみを示し得るが、別の治療剤と組み合わせると、患者に対する総合的な治療的有用性が増強される)。

【 0 1 4 0 】

このような他の薬剤、アジュバント、又は薬物は、本明細書に開示される化合物とともに、又は連続的に、その目的のために一般的に使用されるルートによって、及び量で投与されてもよい。本明細書に開示される化合物を、1以上の他の薬物と一緒に使用する場合、本明細書に開示される化合物に加えて、このような他の薬物を含有する医薬組成物を利用してもよいが、このことは必須ではない。

30

【 0 1 4 1 】

ある実施形態では、本明細書に開示される化合物は、クロルプロマジン、レボメプロマジン、プロマジン、アセプロマジン、トリフルプロマジン、シアメマジン、クロルプロエタジン、ジキシラジン、フルフェナジン、ペルフェナジン、プロクロルペラジン、チオプロバザート、トリフロペラジン、アセトフェナジン、チオプロペラジン、ブタペラジン、ペラジン、ペリシアジン、チオリダジン、メソリダジン、ピポチアジン、ハロペリドール、トリフルペリドール、メルペロン、モペロン、ピパンペロン、プロムペリドール、ベンペリドール、ドロペリドール、フルアニソン、オキシペルチン、モリンドン、セルチンドール、ジプラシドン、フルベンチキソール、クロベンチキソール、クロルプロチキセン、チオチキセン、ズクロベンチキソール、フルスピリレン、ピモジド、ベンフルリドール、ロキサピン、クロザピン、オランザピン、クエチアピン、テトラベナジン、スルピリド、スルトプリド、チアブリド、レモキシブリド、アミスルブリド、ベラリブリド、レボスルブリド、リチウム、プロチベンジル、リスペリドン、クロチアピン、モサプラミン、ゾテピン、プリビプラゾール(pripiprazole)、及びパリペリドンを含むが、これらに限定されない1以上の抗精神病薬と併用することができる。

40

【 0 1 4 2 】

ある実施形態では、本明細書に開示される化合物は、アルプラゾラム、アジナゾラム、

50

プロマゼパム、カマゼパム、クロバザム、クロナゼパム、クロチアゼパム、クロキサゾラム、ジアゼパム、ロフラゼブ酸エチル、エスティゾラム(estizolam)、フルジアゼパム、フルニトラゼパム、ハラゼパム、ケタゾラム、ロラゼパム、メダゼパム、デゾラム、ニトラゼパム、ノルダゼパム、オキサゼパム、クロラゼブ酸カリウム、ピナゼパム、プラゼパム、トフィソパム、トリアゾラム、テマゼパム、及びクロルジアゼポキシド、を含むが、これらに限定されないベンゾジアゼピン類(マイナートランキライザー)の1以上と併用することができる。

【0143】

ある実施形態では、本明細書に開示される化合物は、オランザピン又はピモジドと併用可能である。 10

【0144】

ある実施形態では、本明細書に開示される化合物は、1以上のドバミン前駆体(レボドパを含むがこれに限定されない)と併用可能である。

【0145】

ある実施形態では、本明細書に開示される化合物は、1以上のDOPA脱炭酸酵素阻害剤(カルビドパを含むが、これに限定されない)と併用可能である。

【0146】

ある実施形態では、本明細書に開示される化合物は、1以上のカテコール-O-メチルトランスフェラーゼ(COMT)阻害剤(オピカポン(opicapone)、エンタカポン、及びトルカポンを含むが、これらに限定されない)と併用可能である。 20

【0147】

ある実施形態では、本明細書に開示される化合物は、1以上のドバミン受容体作用薬(アポモルヒネ、プロモクリプチン、ロピニロール、及びプラミペキソールを含むが、これらに限定されない)と併用可能である。

【0148】

ある実施形態では、本明細書に開示される化合物は、1以上の神経保護薬(セレゲリン(selegeline)及びリルゾールを含むが、これらに限定されない)と併用可能である。

【0149】

ある実施形態では、本明細書に開示される化合物は、1以上のNMDA拮抗薬(アマンチジン(amantidine)を含むが、これに限定されない)と併用可能である。 30

【0150】

ある実施形態では、本明細書に開示される化合物は、アルプラゾラム、アジナゾラム、プロマゼパム、カマゼパム、クロバザム、クロナゼパム、クロチアゼパム、クロキサゾラム、ジアゼパム、ロフラゼブ酸エチル、エスティゾラム(estizolam)、フルジアゼパム、フルニトラゼパム、ハラゼパム、ケタゾラム、ロラゼパム、メダゼパム、デゾラム、ニトラゼパム、ノルダゼパム、オキサゼパム、クロラゼブ酸カリウム、ピナゼパム、プラゼパム、トフィソパム、トリアゾラム、テマゼパム、及びクロルジアゼポキシド、を含むが、これらに限定されない1以上のベンゾジアゼピン類(マイナートランキライザー)と併用可能である。

【0151】

ある実施形態では、本明細書に開示される化合物は、オランザピン又はピモジドと併用可能である。 40

【0152】

ある実施形態では、前記DOPA脱炭酸酵素阻害剤はカルビドパである。

【0153】

ある実施形態では、前記カテコール-O-メチルトランスフェラーゼ(COMT)阻害剤は、オピカポン、エンタカポン及びトルカポンからなる群より選択される。

【0154】

ある実施形態では、前記ドバミン受容体作用薬は、アポモルヒネ、プロモクリプチン、ロピニロール、及びプラミペキソールからなる群より選択される。 50

【0155】

ある実施形態では、前記神経保護薬は、セレゲリン及びリルゾールからなる群より選択される。

【0156】

ある実施形態では、前記NMDA拮抗薬は、アマンタジンである。

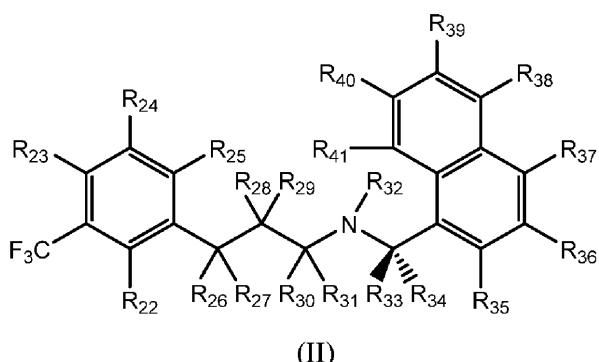
【0157】

ある実施形態では、前記抗精神病薬は、クロザピンである。

【0158】

実施形態では、本明細書に開示される化合物は、1以上の構造式IIの化合物又はその塩と併用可能である。

【化7】



10

20

式中、

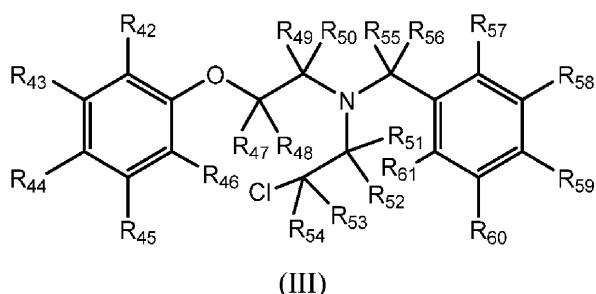
R₂₂～R₃₂及びR₃₄～R₄₁は、それぞれ独立して、水素及び重水素からなる群より選択され；

R₃₃は、-CH₃、-CH₂D、-CD₂H、及び-CD₃からなる群より選択され；及びR₂₂～R₄₁の少なくとも1つは、重水素であるか、又は重水素を含む。

【0159】

ある実施形態では、本明細書に開示される化合物は、1以上の構造式IIIの化合物又はその塩と併用可能である。

【化8】



30

式中、

R₄₂～R₄₉及びR₅₁～R₆₁は、それぞれ独立して、水素及び重水素からなる群より選択され；

R₅₀は、-CH₃、-CH₂D、-CD₂H、及び-CD₃からなる群より選択され；及びR₄₂～R₆₁の少なくとも1つは、重水素であるか、又は重水素を含む。

【0160】

ある実施形態では、本明細書に開示される化合物は、テトラベナジン又はテトラベナジンの重水素化類似体と併用可能である。

【0161】

ある実施形態では、本明細書に開示される化合物は、その全体を参照することにより本明細書に包含される、US 20150004231に開示された1以上の化合物又は組成物と併用可能である。

40

50

【0162】

本明細書に開示される化合物はまた、以下を含むがこれらに限定されない他のクラスの化合物との併用で投与されてもよい：アトモキセチン等のノルエピネフリン再取り込み阻害剤（N R I）；メチルフェニデート等のドパミン再取り込み阻害剤（D A R I）；ミルナシプラン等のセロトニン-ノルエピネフリン再取り込み阻害剤（S N R I）；ジアゼパム等の鎮静剤；プロロピオン等のノルエピネフリン-ドパミン再取り込み阻害剤（N D R I）；ベンラファキシン等のセロトニン-ノルエピネフリン-ドパミン再取り込み阻害剤（S N D R I）；セレギリン等のモノアミン酸化酵素阻害剤；視床下部リン脂質；ホスホラミドン等のエンドセリン変換酵素（E C E）阻害剤；トラマドール等のオピオイド；イフェトロバン等のトロンボキサン受容体拮抗薬；カリウムチャネル開口薬；ヒルジン等のトロンビン阻害剤；視床下部リン脂質；P D G F 活性修飾薬等の成長因子阻害剤；血小板活性化因子（P A F）拮抗薬；G P IIb/IIIa遮断薬（例えば、アブシキシマブ、エプチフィバチド、及びチロフィバン）、P 2 Y（A C）拮抗薬（例えば、クロピドグレル、チクロピジン、及びC S - 7 4 7）、及びアスピリン等の抗血小板薬；ワルファリン等の抗凝血剤；エノキサバリン等の低分子量ヘパリン；第VIIa因子阻害剤及び第X a 因子阻害剤；レニン阻害剤；中性エンドペプチダーゼ（N E P）阻害剤；オマパトリラト及びゲモパトリラト等のパソペプチダーゼ阻害剤（二重N E P - A C E 阻害剤）；プラバスタチン、ロバスタチン、アトルバスタチン、シンバスタチン、N K - 1 0 4（イタバスタチン、ニスバスタチン（nisvastatin）、又はニスバスタチン（nisbastatin）として公知である）、及びZ D - 4 5 2 2（ロスバスタチン、又はアタバスタチン（atavastatin）又はビサスタチン（visastatin）として公知である）等のH M G C o A 還元酵素阻害剤；スクアレン合成酵素阻害剤；フィブラーート系薬剤；クエストラン等の胆汁酸捕捉剤；ナイアシン；A C A T 阻害剤等の抗アテローム性動脈硬化剤；M T P 阻害剤；ベシル酸アムロジピン等のカルシウムチャネル遮断薬；カリウムチャネル活性化剤；-ムスカリン性薬物；カルベジロール及びメトプロロール等の-ムスカリン性薬物；抗不整脈薬；クロロチアジド、ヒドロクロロチアジド、フルメチアジド、ヒドロフルメチアジド、ベンドロフルメチアジド、メチルクロロチアジド、トリクロロメチアジド、ポリチアジド、ベンゾチラジド、エタクリン酸、トリクリナフェン（tricrynenafen）、クロルタリドン、フロセニルド（furosenilde）、ムソリミン（musolimine）、ブメタニド、トリアムテレン、アミロライド、及びスピロノラクトン等の利尿薬；組織プラスミノーゲン活性化因子（t P A）、組換t P A、ストレプトキナーゼ、ウロキナーゼ、プロウロキナーゼ、ならびにアニソイル化（anisoylated）プラスミノーゲンストレプトキナーゼ活性化因子複合体（A P S A C）等の血栓溶解剤；ビグアニド（例えば、メトホルミン）、グルコシダーゼ阻害剤（例えば、アカルボース）、インシュリン、メグリチニド（meglitinide）（例えば、レバグリニド）、スルホニル尿素（例えば、グリメピリド、グリブリド、及びグリビジド）、チオゾリジンジオン（例えば、トログリタゾン、ロシグリタゾン、及びピオグリタゾン）、及びP P A R - ガンマ作動薬等の抗糖尿病治療薬；スピロノラクトン及びエプレレノン等のミネラルコルチコイド受容体拮抗薬；成長ホルモン分泌促進物質；a P 2 阻害剤；P D E III阻害剤（例えば、シロスタゾール）及びP D E V 阻害剤（例えば、シルデナフィル、タadalafil、バルデナフィル）等のホスホジエステラーゼ阻害剤；タンパク質チロシンキナーゼ阻害剤；抗炎症薬；メトレキサート、F K 5 0 6（タクロリムス、プログラフ）、ミコフェノール酸モフェチル等の抗増殖剤；化学療法剤；免疫抑制剤；抗癌剤及び細胞傷害性薬物（例えば、ナイトロジエンマスター、アルキルスルホン酸、二トロソ尿素、エチレンイミン、及びトリアゼン等のアルキル化剤）；葉酸拮抗薬、プリン類似体、及びピリジン類似体等の代謝拮抗薬；アントラサイクリン類、ブレオマイシン類、マイトイシン、ダクチノマイシン、及びプリカマイシン等の抗生素質；L - アスパラギナーゼ等の酵素；ファルネシル-タンパク質トランスフェラーゼ阻害剤；グルココルチコイド（例えば、コルチゾン）、エストロゲン / 抗エストロゲン、アンドロゲン / 抗アンドロゲン、プロゲスチン、及び黄体ホルモン放出ホルモン拮抗薬、及び酢酸オクトレオチド等のホルモン剤；エクチナサイシン等の微小管搅乱剤；パシタキセル（pacitaxel）、ドセタキセル、及びエポチロンA - F 等の微小管安定化剤；ビンカアルカロイド、エピポドフ

10

20

30

40

50

イロトキシン、及びタキサン等の植物由来物；及びトポイソメラーゼ阻害剤；プレニルタンパク質トランスフェラーゼ阻害剤；及びシクロスボリン；プレドニゾン及びデキサメタゾン等のステロイド剤；アザチプリン(azathioprine)及びシクロホスファミド等の細胞傷害剤；テニダップ等のTNF-α阻害剤；エタネルセプト、ラパマイシン、及びレフルニミド(leflunimide)等の抗TNF抗体又は可溶性TNF受容体；ならびにセレコキシブ及びロフェコキシブ等のシクロオキシゲナーゼ-2(COX-2)阻害剤；及び、種々の薬剤(ヒドロキシ尿素、プロカルバジン、ミトタン、ヘキサメチルメラミン、金化合物、シスプラチン、サトラプラチン、及びカルボプラチン等の白金配位複合体等)。

【0163】

このように、別の側面では、ある実施形態は、VMA T 2-介在性疾患の治療を必要とするヒト又は動物被験者のVMA T 2-介在性疾患の治療のための方法を提供し、当該方法は、被験者の疾患を減少又は予防するため、本明細書に開示される化合物の有効量を、当該疾患の治療のために当該分野で既知の少なくとも1つの付加的薬剤と併用して、被験者に投与することを含む。関連する側面では、ある実施形態は、VMA T 2-介在性疾患の治療のため、少なくとも1つの本明細書に開示される化合物と1以上の付加的薬剤を組み合わせて含む、治療組成物を提供する。

10

【0164】

化合物を調製するための一般的な合成方法

【0165】

水素同位体は、本明細書に記載するように、重水素化試薬を利用する合成技術により、化合物へ導入することができ、これによる導入率は予め決まっている；及び／又は、交換技術により行うことができ、この場合、導入率は平衡状態によって決まり、反応条件によって大きく変化し得る。既知の同位体含有量を有するトリチウム標識化試薬又は重水素化試薬によってトリチウム又は重水素を直接かつ特異的に挿入する合成技術では、高いトリチウム又は重水素の存在量を得ることができるが、要求される化学的性質によって限定され得る。一方、交換技術では、トリチウム又は重水素の取り込みが低くなる場合があり、しばしば同位体が分子上の多くの部位にわたって分散する。

20

【0166】

本明細書に開示される化合物は、当業者に既知の方法及びその日常的改変によって、及び／又は本明細書の実施例の項で記載されたものと同様の手順、及びその日常的改変、及び／又はEP 165682(その全体が本明細書に組み込まれる)及びそこに記載された参考文献で見出される手順、及びその日常的改変に従って調製することができる。本明細書に開示される化合物はまた、以下のスキームのいずれかに示されるように、及びその日常的改変によって調製することもできる。

30

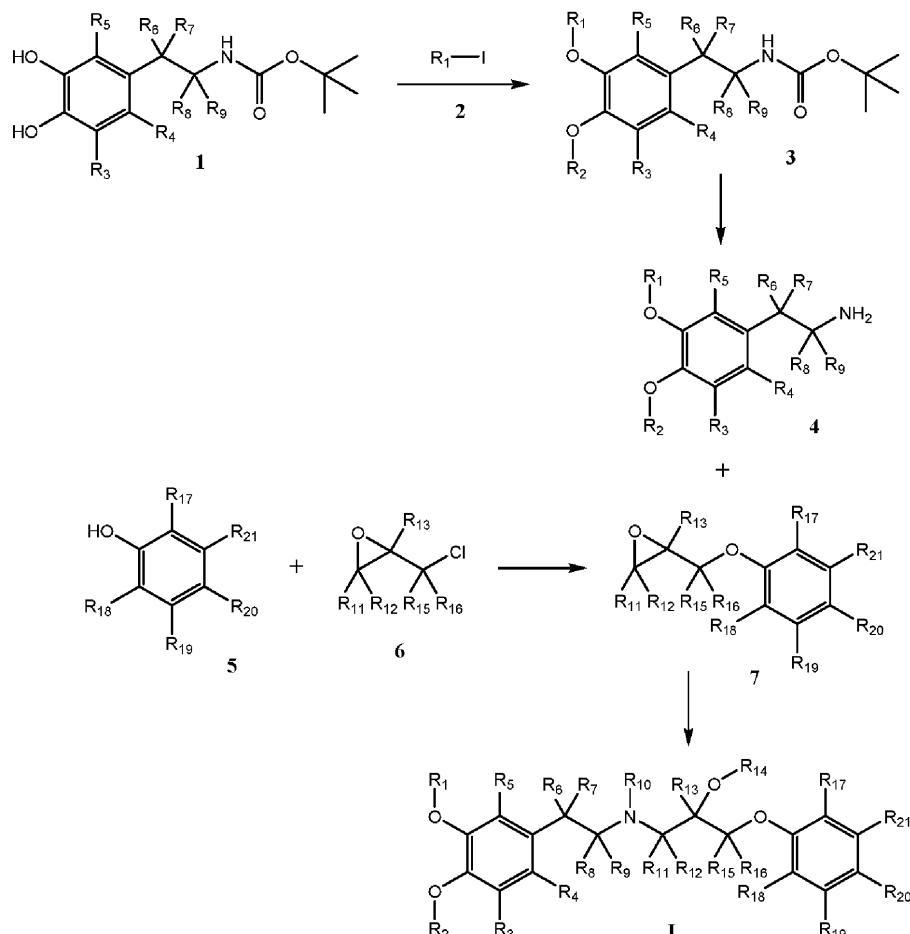
【0167】

以下のスキームは、本発明を実践するために使用されることがある。水素として示されたどの位置も、任意で重水素と置換し得る。

【0168】

スキーム I

【化9】



【0169】

化合物1を、アセトン等の適切な溶媒中で、適切な塩基(例えば、炭酸カリウム)の存在下で、化合物2と反応させ、化合物3を得る。化合物3を、ジクロロメタン等の適切な溶媒中で、トリフルオロ酢酸等の適切な脱保護剤で処理し、化合物4を得る。化合物5を、水等の適切な溶媒中で、適切な塩基(例えば、水酸化ナトリウム)の存在下で、化合物6と反応させて、化合物7を得る。化合物4を化合物7と反応させて、式Iの化合物を得る。

【0170】

スキームIに示す合成手順に従って、適切な重水素化中間体を用いることで、重水素を異なる位置に合成的に取り込むことができる。例えば、R₁～R₂の位置に重水素を導入するためには、対応する重水素置換を有する化合物2を用いることができる。R₃～R₉の1以上の位置に重水素を導入するためには、対応する重水素置換を有する化合物1を用いることができる。R₁₇～R₂₁の1以上の位置に重水素を導入するためには、対応する重水素置換を有する化合物5を用いることができる。R₁₁～R₁₃及びR₁₅～R₁₆の1以上の位置に重水素を導入するためには、対応する重水素置換を有する化合物12を用いることができる。

【0171】

重水素は、アミンN-H及びヒドロキシルO-Hなどの交換性プロトンを有する様々な位置に、プロトン-重水素平衡交換によって取り込むことができる。例えば、重水素をR₁₀及びR₁₄の位置に導入するためには、当該分野で既知のプロトン-重水素交換方法を通じて、これらのプロトンを選択的に又は非選択的に重水素で置換することができる。

【0172】

本発明は、以下の実施例によってさらに説明される。全てのIUPAC名は、CambridgeSoftのChemDraw 10.0を使用して生成した。

実施例

10

20

30

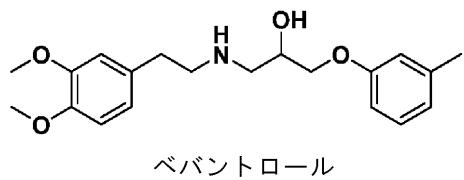
40

50

【化 10】

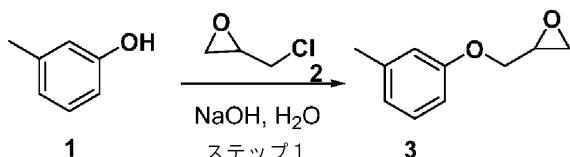
実施例 1

[2-(3,4-ジメトキシフェニル)エチル][2-ヒドロキシ-3-(3-メチルフェノキシ)プロピル]アミン
(ベバントロール)



10

ステップ1



2-(3-メチルフェノキシメチル)オキシラン:

[0 1 7 3]

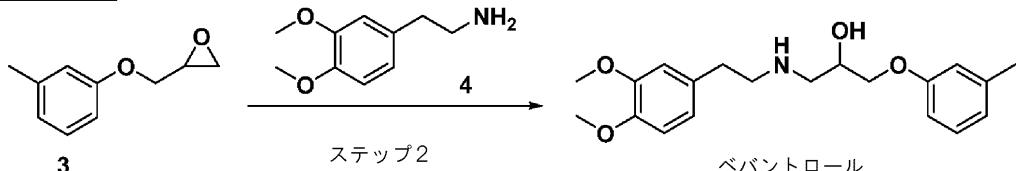
水酸化ナトリウム(10 g、250 mmol、1.25当量)の水(240 mL)溶液に、3-メチルフェノール(21.6 g、200 mmol、1.0当量)を添加した。得られた溶液を20℃にて1.5時間攪拌した。これに、2-(クロロメチル)オキシラン(27.6 g、298 mmol、1.50当量)を添加した。得られた溶液を、20℃で一晩攪拌した。溶液のpH値を塩酸(1 M)で8~9に調節した。得られた溶液を、ジクロロメタン(3×200 mL)で抽出した。まとめた有機層を水(2×200 mL)、塩水(2×100 mL)で洗浄し、その後無水硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムで精製し、ジクロロメタン/石油エーテル(1:15~1:1)で溶出し、20g(61%)の2-(3-メチルフェノキシメチル)オキシランを淡黄色油として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : 2.36 (s, 3H)、2.78-2.80 (m, 1H)、2.92-2.94 (m, 1H)、3.36-3.39 (m, 1H)、3.96-4.00 (m, 1H)、4.20-4.24 (m, 1H)、6.74-6.83 (m, 3H)、7.18-7.22 (m, 1H)

20

【化 1 1】

ステップ2



30

「2-(3,4-ジメトキシフェニル)エチル」「2-ヒドロキシ-3-(3-エチルフェノキシ)プロピル】アミン:

〔 0 1 7 4 〕

2-(3,4-ジメトキシフェニル)エタン-1-アミン(1 g、5.52 mmol、1.00当量)のエタノール(10 mL)溶液に、2-(3-メチルフェノキシメチル)オキシラン(900 mg、5.48 mmol、1.00当量)を添加した。得られた溶液を20 ℃で一晩攪拌した。固体をろ過し、メタノール(100 mL)で洗浄した。ろ液を真空下で濃縮した。残渣をC18シリカゲルカラムで精製し、CH₃CN/H₂O(1 : 1)で溶出し、460 mg(24%)の[2-(3,4-ジメトキシフェニル)エチル][2-ヒドロキシ-3-(3-メチルフェノキシ)プロピル]アミンを白色の固体として得た。

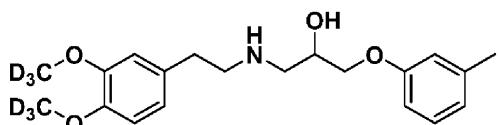
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : 2.34 (s, 3H), 2.77-2.84 (m, 3H), 2.88-2.97 (m, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.97-3.98 (m, 2H), 4.03-4.08 (m, 1H), 6.71-6.83 (m, 6H), 7.16-7.20 (m, 1H). LC-MS: m/z = 346 [M+H]⁺

40

【化 1 2】

実施例 2

[2-[3,4-ビス(²H₆)メトキシフェニル]エチル][2-ビドロキシ-3-(3-メチルフェノキシ)プロピル]アミン



ステップ1

10



tert-ブチル N-[2-(3,4-ジヒドロキシフェニル)エチル]カルバメート:

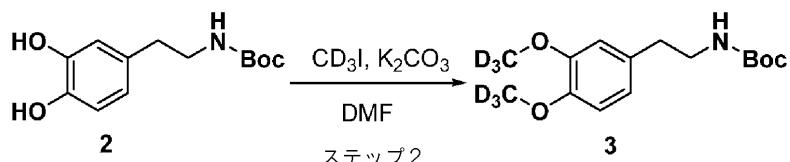
【 0 1 7 5 】

20

4-(2-アミノエチル)ベンゼン-1,2-ジオール(6 g、31.75 mmol、1.00当量)のテトラヒドロフラン(60 mL)/水(12 mL)溶液に、重炭酸ナトリウム(5.8 g、69.04 mmol、2.50当量)及び(Boc)₂O(6.6 g、30.24 mmol、1.10当量)を添加した。得られた溶液を20 °Cで3時間攪拌した。その後、反応を水(50 mL)の添加によって停止した。得られた溶液を酢酸エチル(2 × 50 mL)で抽出した。有機層をまとめ、水(1 × 100 mL)、塩水(1 × 200 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、真空下で濃縮し、8 g(99%)のtert-ブチル N-[2-(3,4-ジヒドロキシフェニル)エチル]カルバメートをワイン色の固体として得た。

【化 1 3】

ステップ2



30

tert-ブチル N-[2-[3,4-ビス(²H₆)メトキシフェニル]エチル]カルバメート:

[0 1 7 6]

40

tert-ブチル N-[2-(3,4-ジヒドロキシフェニル)エチル]カルバメート(6 g、23.69 mmol、1.00当量)及び炭酸カリウム(9.82 g、71.05 mmol、3.00当量)のN,N-ジメチルホルムアミド(60 mL)溶液に、CD₃I(10.32 g、71.22 mmol、3.00当量)を複数回に分けて添加した。得られた溶液を20 ℃で一晩攪拌した。その後、反応を水(120 mL)の添加によって停止した。得られた溶液を酢酸エチル(3×100 mL)で抽出した。有機層をまとめ、水(2×100 mL)、塩水(2×200 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、真空下で濃縮し、6.7 g(98%)のtert-ブチル N-[2-[3,4-ビス(²H₆)メトキシフェニル]エチル]カルバメートを褐色の固体として得た。

【化14】

ステップ3

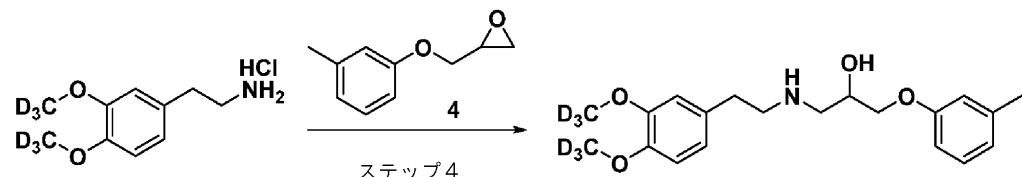
2-[3,4-ビス($^2\text{H}_6$)メトキシフェニル]エタン-1-アミン:

【0177】

塩酸溶液(4 M、ジオキサン中)(32.5 mL)に、tert-ブチル N-[2-[3,4-ビス($^2\text{H}_6$)メトキシフェニル]エチル]カルバメート(6.5 g、22.62 mmol、1.00当量)を添加した。得られた溶液を20 ℃で0.5時間攪拌した。固体をろ過して集め、ジエチルエーテル(2×100 mL)で洗浄し、真空下で濃縮して、3.7 g (73%)の2-[3,4-ビス($^2\text{H}_6$)メトキシフェニル]エタン-1-アミンを白色の固体として得た。

^1H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) : 2.80-2.84 (m, 2H)、2.96-3.03 (m, 2H)、6.75-6.90 (m, 3H)、8.09 (brs, 3H)

【化15】

ステップ4

[2-[3,4-ビス($^2\text{H}_6$)メトキシフェニル]エチル][2-ヒドロキシ-3-(3-メチルフェノキシ)プロピル]アミン:

【0178】

2-[3,4-ビス($^2\text{H}_6$)メトキシフェニル]エタン-1-アミン(1 g、4.47 mmol、1.00当量)及び炭酸カリウム(926 mg、6.71 mmol、1.50当量)のエタノール(15 mL)溶液に、2-(3-メチルフェノキシメチル)オキシラン(734 mg、4.48 mmol、1.00当量)を添加した。得られた溶液を20 ℃で一晩攪拌した。固体をろ過し、メタノール(100 mL)で洗浄した。ろ液を真空下で濃縮した。残渣をC18シリカゲルカラムで精製し、CH₃CN/H₂O(1:1)で溶出し、200 mg (12.7%)の[2-[3,4-ビス($^2\text{H}_6$)メトキシフェニル]エチル][2-ヒドロキシ-3-(3-メチルフェノキシ)プロピル]アミンを白色の固体として得た。

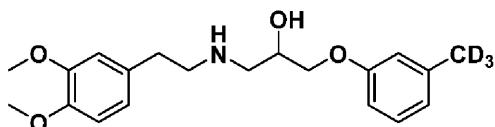
^1H NMR (400 MHz、CDCl₃) : 2.34 (s, 3H)、2.75-2.83 (m, 3H)、2.88-2.99 (m, 3H)、3.97-3.98 (m, 2H)、4.03-4.08 (m, 1H)、6.71-6.83 (m, 6H)、7.16-7.20 (m, 1H). LC-MS: m/z = 352 [M+H]⁺

10

20

30

【化16】

実施例3[2-(3,4-ジメトキシフェニル)エチル][(2-ヒドロキシ-3-[3-(²H₃)メチルフェノキシ]プロピル)アミン]ステップ11-メトキシ-3-(²H₃)メチルベンゼン、淡黄色油として:

【0179】

1-ブロモ-3-メトキシベンゼン(20 g、106.94 mmol、1.00当量)のTHF(200 mL)溶液に、-78 °C N₂雰囲気下で、n-BuLi(47.4 mL、1.10当量)を添加した。得られた溶液を-78 °C で、30分間攪拌した。その後、CD₃I(18.8 g、1.20当量)を-78 °C で添加した。得られた溶液を-10 °C で30分間攪拌した。その後反応をNH₄Clを添加することによって停止した。得られた溶液を酢酸エチル(3×80 mL)で抽出した。有機層をまとめ、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、真空中で濃縮し、9 g (67.5%)の1-メトキシ-3-(²H₃)メチルベンゼンを淡黄色油として得た。

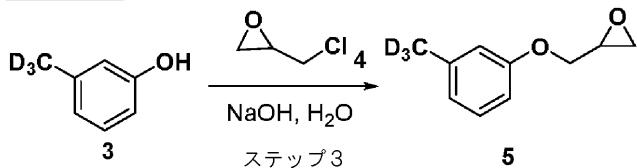
【化17】

ステップ23-(²H₃)メチルフェノール、褐色油として:

【0180】

1-メトキシ-3-(²H₃)メチルベンゼン(9 g、71.89 mmol、1.00当量)のジクロロメタン(10 mL)溶液に、BBr₃(144 mL、2.00当量)を-60 °C で添加した。得られた溶液を0 °C で2時間攪拌した。その後、反応を水/氷の添加によって停止した。得られた溶液をジクロロメタン(3×50 mL)で抽出した。有機層を水酸化ナトリウム溶液(10%)で処理した。その後、水層を塩酸(1 M)で酸性化し、ジクロロメタン(3×50 mL)で抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、真空中で濃縮し、6 g (75%)の3-(²H₃)メチルフェノールを褐色油として得た。

【化18】

ステップ32-[3-(²H₃)メチルフェノキシメチル]オキシラン:

【0181】

水酸化ナトリウム(2.25 g、56.25 mmol、1.25当量)の水(53.5 mL)溶液に、3-(²H₃)メチルフェノール(5 g、44.98 mmol、1.00当量)を添加した。得られた溶液を20 °C で1.5

10

20

30

40

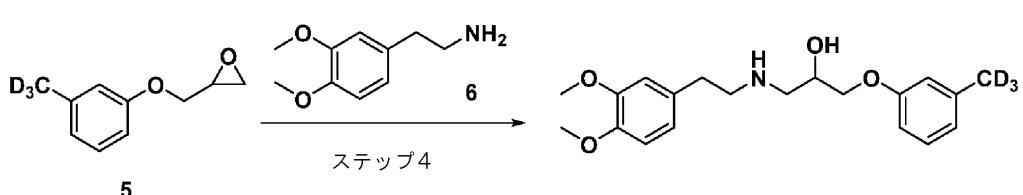
50

時間攪拌した。これに、2-(クロロメチル)オキシラン(6.22 g、67.23 mmol、1.50当量)を添加した。得られた溶液を20℃で一晩攪拌した。溶液のpH値を塩酸(1 M)で8~9に調節した。得られた溶液を、ジクロロメタン(3×50 mL)で抽出した。まとめた有機層を水(2×50 mL)、塩水(2×50 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムで精製し、ジクロロメタン/石油エーテル(1:15~1:1)で溶出し、5.3 g(70%)の2-[3-(²H₃)メチルフェノキシメチル]オキシランを無色油として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : 2.77-2.79 (m, 1H), 2.92-2.94 (m, 1H), 3.36-3.40 (m, 1H), 3.96-4.01 (m, 1H), 4.21-4.24 (m, 1H), 6.76-6.84 (m, 3H), 7.19-7.23 (m, 1H).

【化 1 9】

10



[2-(3,4-ジメトキシフェニル)エチル][(2-ヒドロキシ-3-[3-(²H₃)メチルフェノキシ]プロピル)アミン:

【 0 1 8 2 】

2-(3,4-ジメトキシフェニル)エタン-1-アミン(2.17 g、11.97 mmol、1.00当量)及び炭酸カリウム(2.48 g、17.94 mmol、1.50当量)のエタノール(4.5 mL)溶液に、2-[3-(²H₃)メチルフェノキシメチル]オキシラン(2 g、11.96 mmol、1.00当量)を添加した。得られた溶液を20℃で一晩攪拌した。固体をろ過し、メタノール(50 mL)で洗浄した。ろ液を真空中で濃縮した。残渣をC18シリカゲルカラムで精製し、CH₃CN/H₂O(1:1)で溶出し、400 mg(10%)の[2-(3,4-ジメトキシフェニル)エチル]([2-ヒドロキシ-3-[3-(²H₃)メチルフェノキシ]プロピル])アミンを白色の固体として得た。

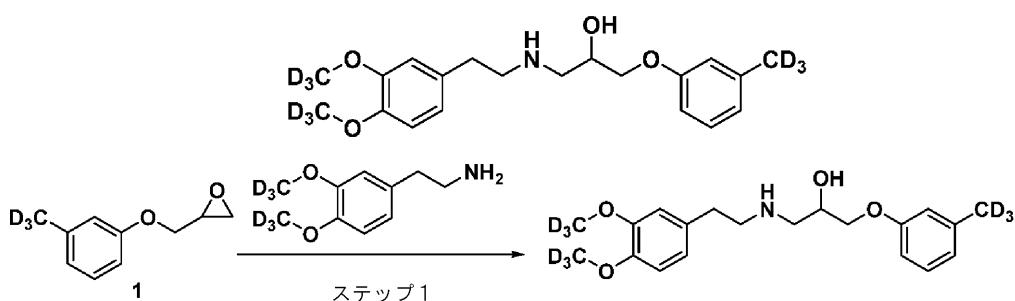
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : 2.74-2.84 (m, 3H)、2.89-2.98 (m, 3H)、3.88 (s, 3H)、3.90 (s, 3H)、3.94-3.98 (m, 2H)、4.03-4.09 (m, 1H)、6.71-6.83 (m, 6H)、7.16-7.20 (m, 1H). LC-MS: m/z = 349 [M+H]⁺.

【化 2 0】

30

実施例 4

[2-[3,4-ビズ(²H₆)メトキシフェニル]エチル][2-ヒドロキシ-3-[3-(²H₃)メチルフェノキシ]プロピル]アミン



[2-[3,4-ビス(²H₆)メトキシフェニル]エチル][[2-ヒドロキシ-3-[3-(²H₃)メチルフェノキシ]プロピル]アミン:

【 0 1 8 3 】

2-[3,4-ビス($^2\text{H}_6$)メトキシフェニル]エタン-1-アミン(1.2 g、5.37 mmol、1.00当量)及び炭酸カリウム(1.11 g、8.03 mmol、1.50当量)のエタノール(2.5 mL)溶液に、2-[3-($^2\text{H}_3$)メチルフェノキシメチル]オキシラン(900 mg、5.38 mmol、1.00当量)を添加した。得られた溶液を20℃で一晩攪拌した。固体をろ過し、メタノール(50 mL)で洗浄した。ろ液を真空下で濃縮した。残渣をC18シリカゲルカラムで精製し、CH₃CN/H₂O(1:1)で溶出し、

50

300 mg (16%) の [2-[3,4-ビス($^2\text{H}_6$)メトキシフェニル]エチル]([2-ヒドロキシ-3-[3-($^2\text{H}_3$)メチルフェノキシ]プロピル])アミンを白色の固体として得た。

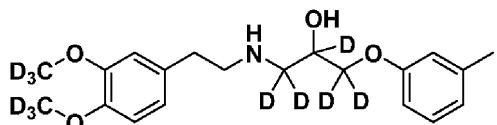
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : 2.76-2.84 (m, 3H)、2.89-3.00 (m, 3H)、3.97-3.99 (m, 2H)、4.04-4.09 (m, 1H)、6.71-6.85 (m, 6H)、7.16-7.20 (m, 1H). LC-MS: m/z = 355 [M + H] $^+$.

【化21】

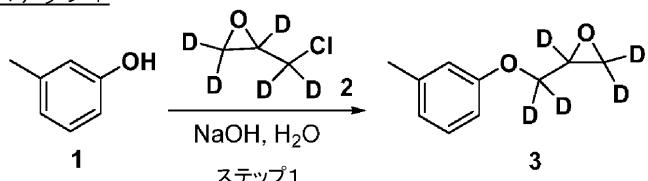
実施例5

1-[2-[3,4-ビス($^2\text{H}_6$)メトキシフェニル]エチル]アミノ)-3-(3-メチルフェノキシ)($^2\text{H}_5$)プロパン-2-オール

10



ステップ1



20

2-[3-メチルフェノキシ($^2\text{H}_2$)メチル]($^2\text{H}_3$)オキシラン:

【0184】

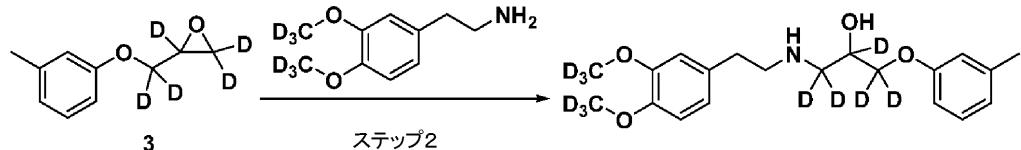
水酸化ナトリウム(10.0 g、250 mmol、1.25当量)の水(240 mL)溶液に、3-メチルフェノール(2.0 g、18.49 mmol、1.00当量)を添加した。得られた溶液を、20で1.5時間攪拌した。これに、2-[クロロメチル]($^2\text{H}_2$)メチル]($^2\text{H}_3$)オキシラン(2.7 g、27.60 mmol、1.50当量)を添加した。得られた溶液を20で一晩攪拌した。溶液のpH値を塩酸(1 M)で8~9に調節した。得られた溶液を、ジクロロメタン(3×30 mL)で抽出した。まとめた有機層を水(2×30 mL)、塩水(2×30 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムで精製し、ジクロロメタン/石油エーテル(1:15~1:1)で溶出し、2.3 g (73%) の2-[3-メチルフェノキシ($^2\text{H}_2$)メチル]($^2\text{H}_3$)オキシランを無色油として得た。

30

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : 2.36 (s, 3H)、6.74-6.83 (m, 3H)、7.18-7.22 (m, 1H).

【化22】

ステップ2



40

1-[2-[3,4-ビス($^2\text{H}_6$)メトキシフェニル]エチル]アミノ)-3-(3-メチルフェノキシ)($^2\text{H}_5$)プロパン-2-オール:

【0185】

2-[3,4-ビス($^2\text{H}_6$)メトキシフェニル]エタン-1-アミン(1.2 g、5.37 mmol、1.00当量)及び炭酸カリウム(1.11 g、8.03 mmol、1.50当量)のエタノール(3 mL)溶液に、2-[3-メチルフェノキシ($^2\text{H}_2$)メチル]($^2\text{H}_3$)オキシラン(910 mg、5.38 mmol、1.00当量)を添加した。得られた溶液を20で一晩攪拌した。固体をろ過し、メタノール(100 mL)で洗浄した。ろ液を真空下で濃縮した。残渣をC18シリカゲルカラムで精製し、 $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (1:1)で溶出し、290 mg (15%) の1-([2-[3,4-ビス($^2\text{H}_6$)メトキシフェニル]エチル]アミノ)-3-(3-メチル

50

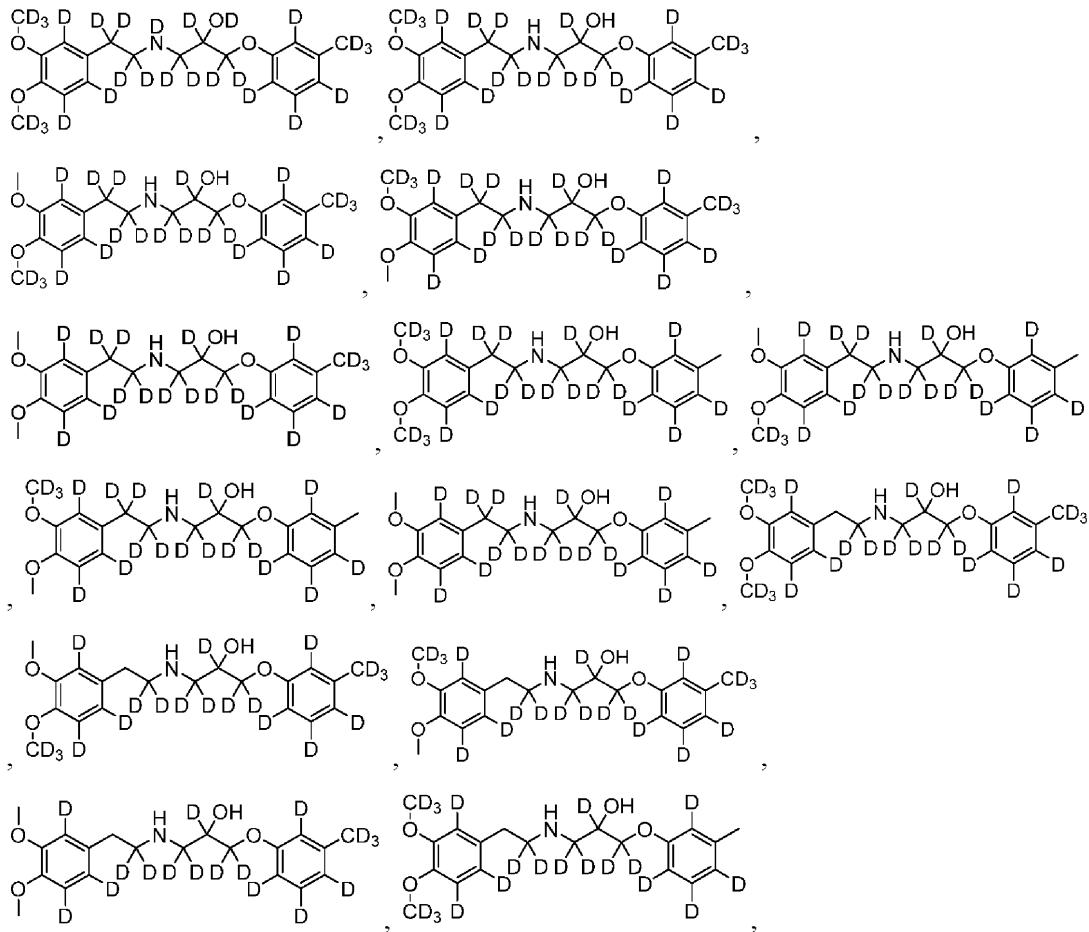
フェノキシ)(²H₅)プロパン-2-オールを淡黄色の固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : 2.34 (s, 3H)、2.75-2.84 (m, 2H)、2.88-2.99 (m, 2H)、6.70-6.82 (m, 6H)、7.16-7.20 (m, 1H). LC-MS: m/z = 357 [M+H]⁺

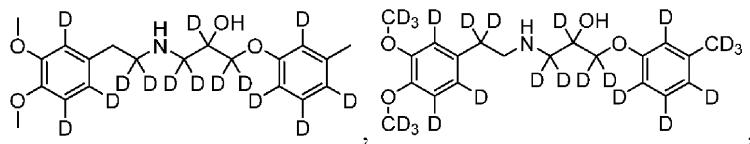
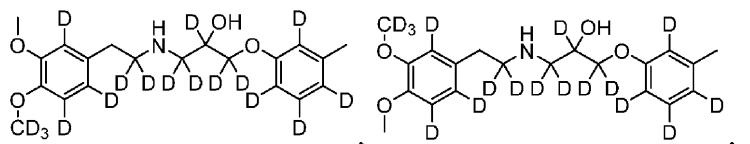
【0186】

以下の化合物は、一般的に、上記の方法を用いて製造することができる。製造されたこれらの化合物は、上記実施例に記載するものと同様の活性を有すると予測される。

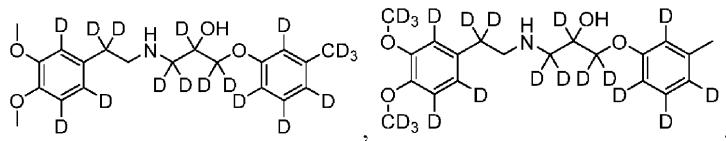
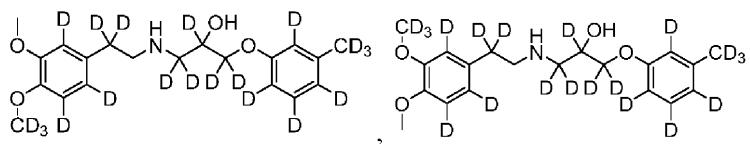
【化23】



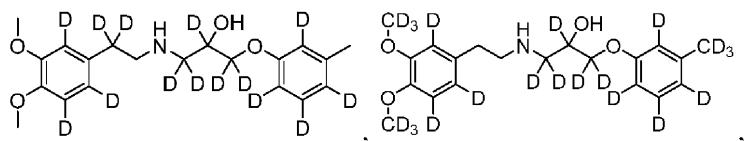
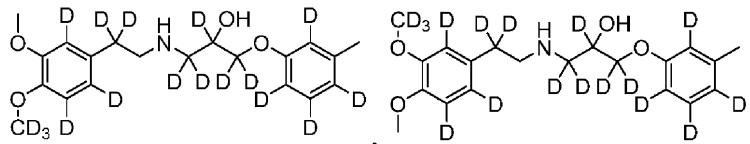
【化 2 4】



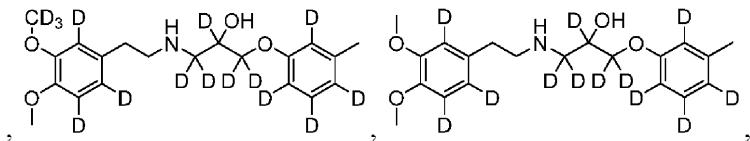
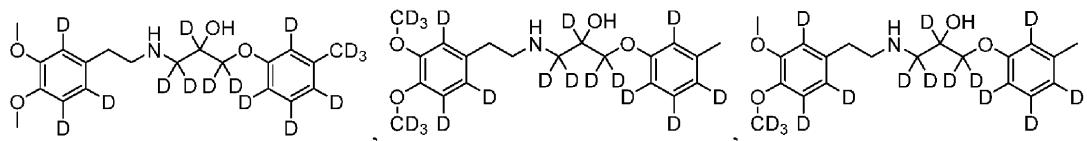
10



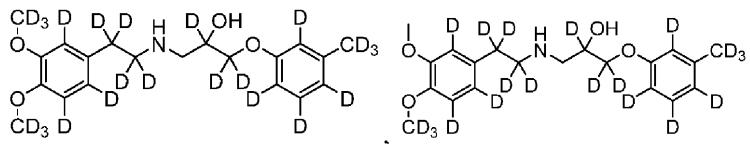
20



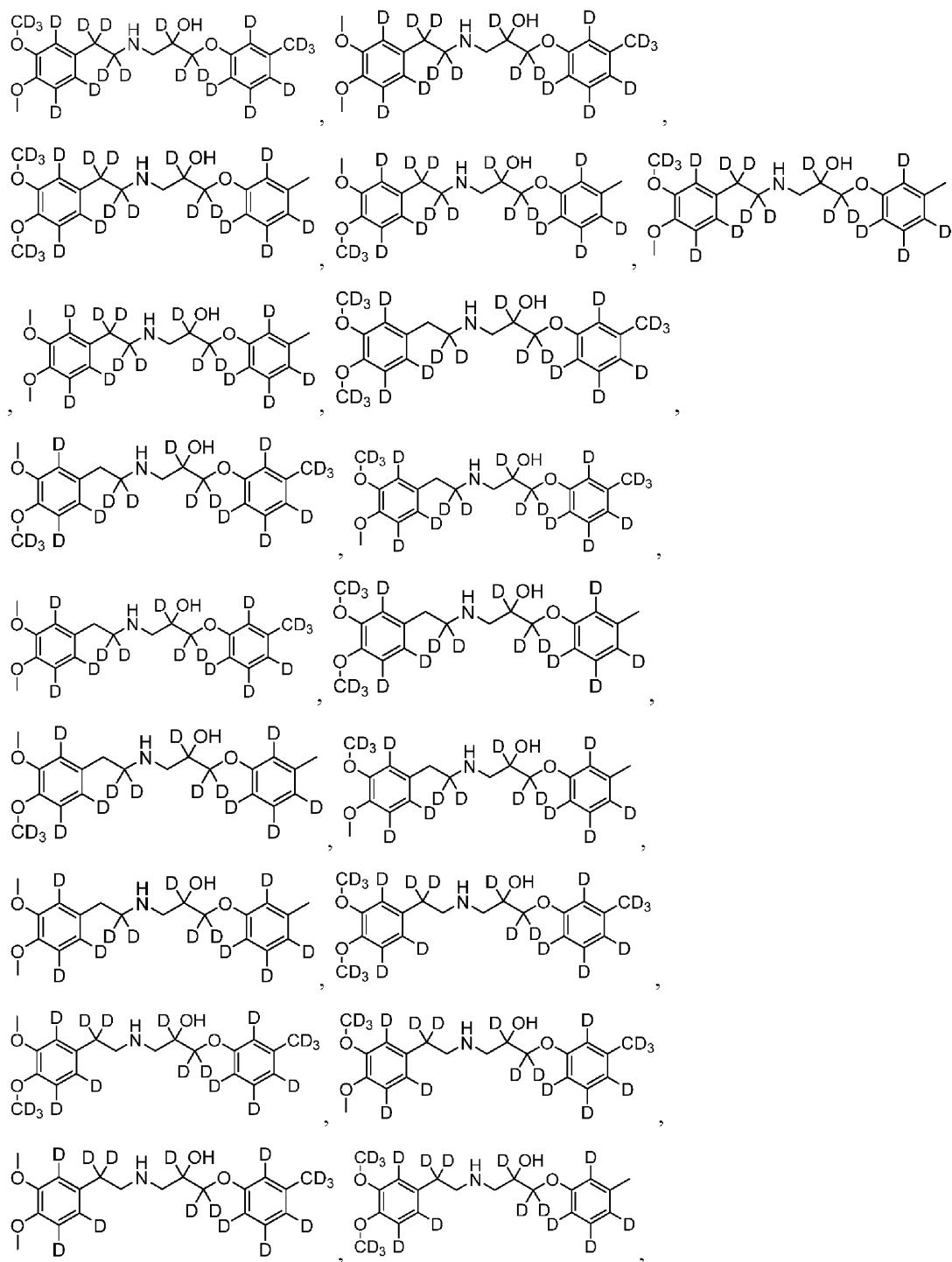
30



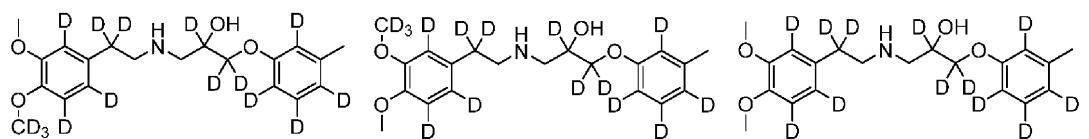
40



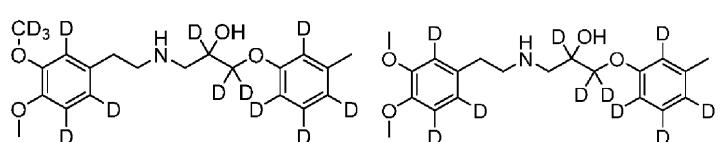
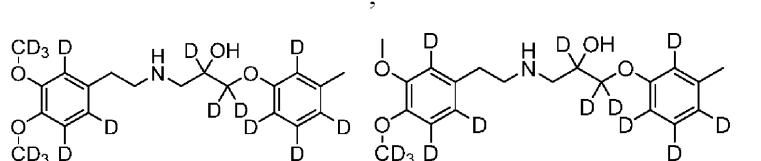
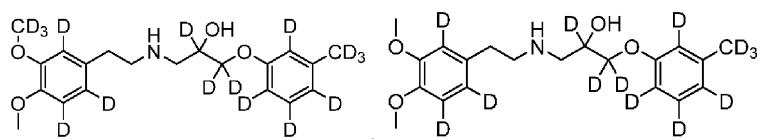
【化 2 5】



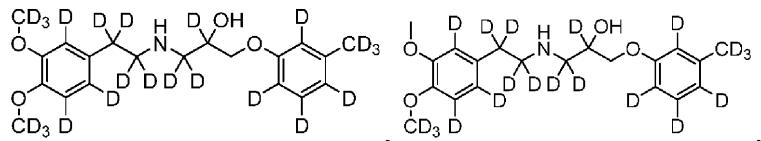
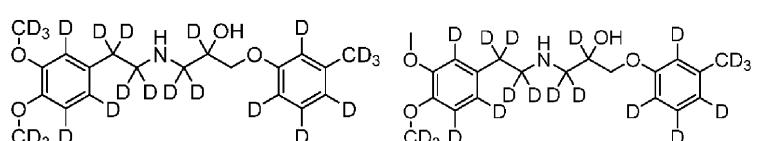
【化 2 6】



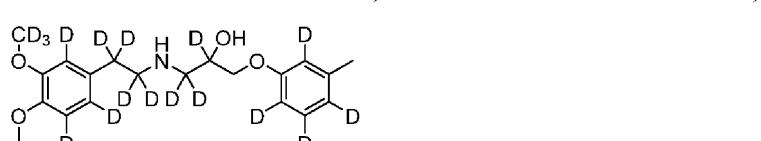
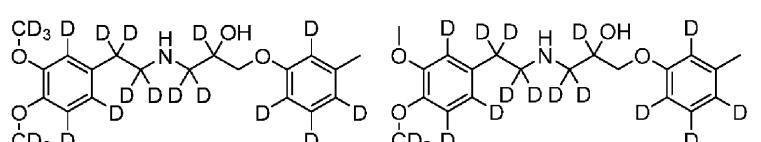
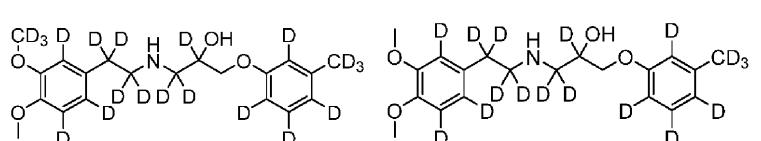
10



20

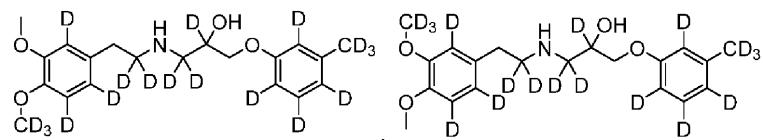
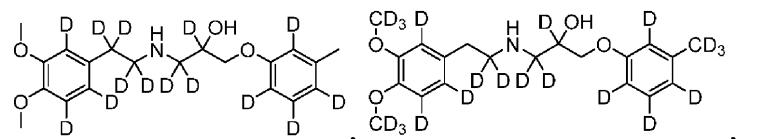


30

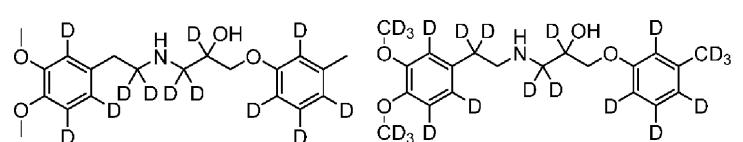
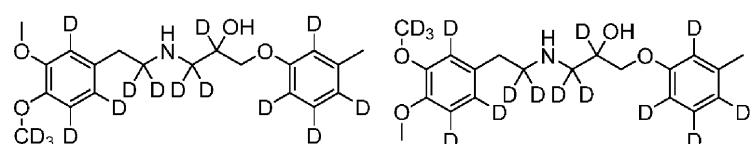
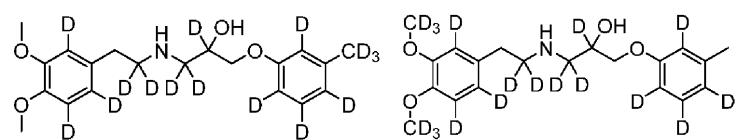


40

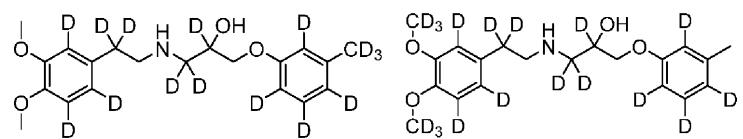
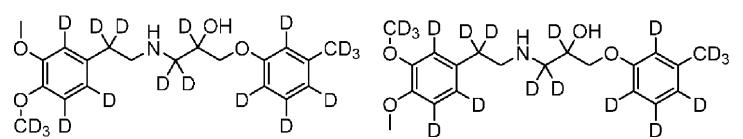
【化 2 7】



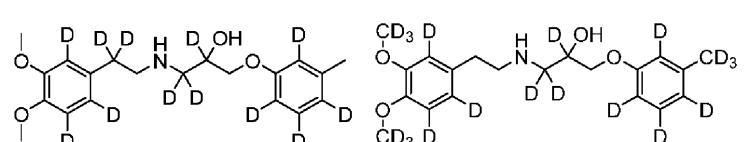
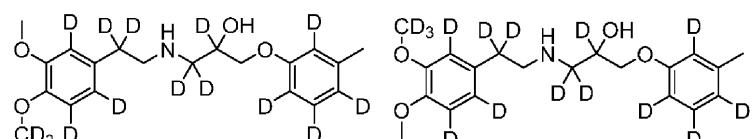
10



20

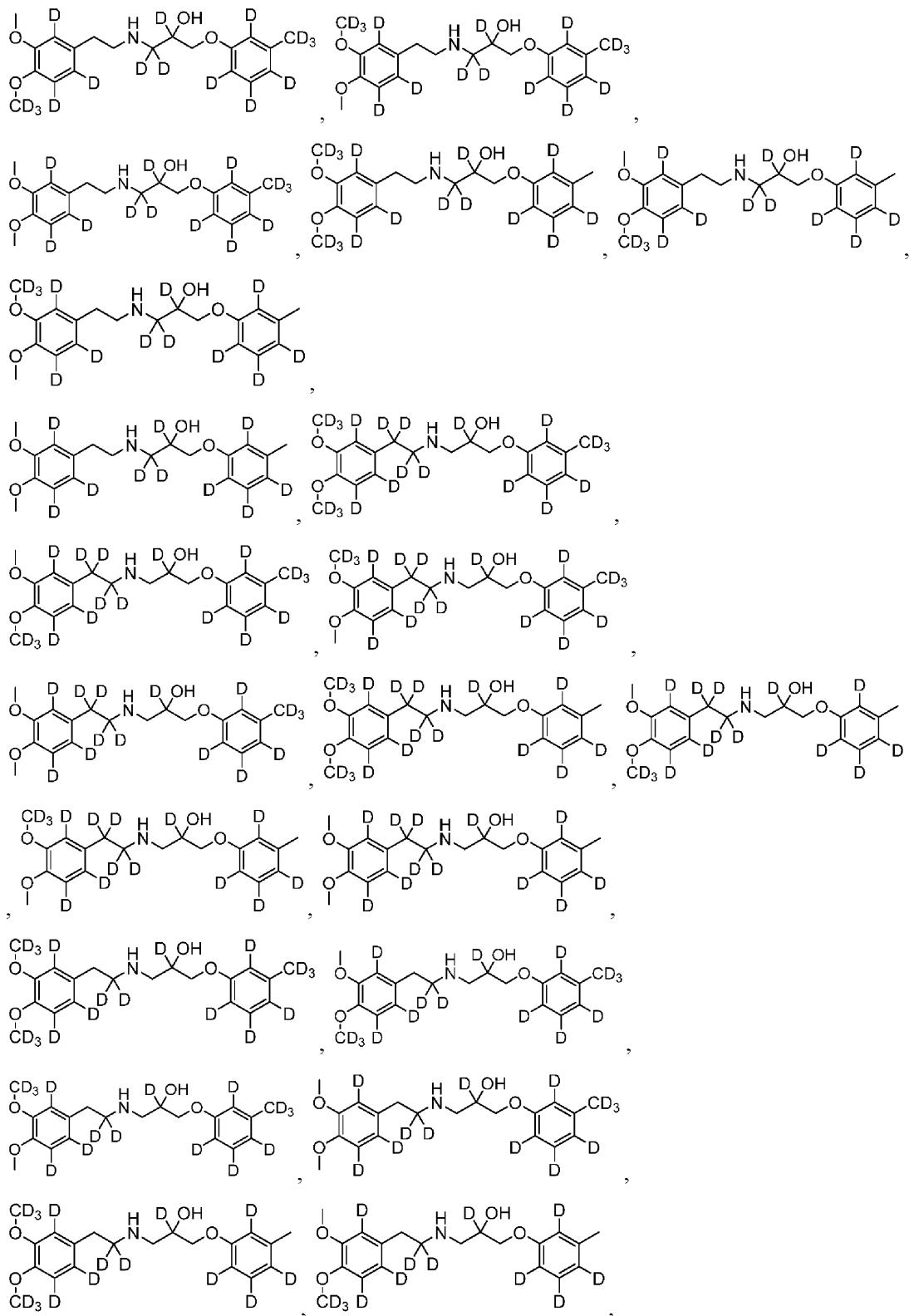


30

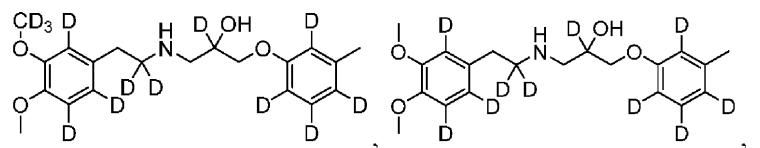


40

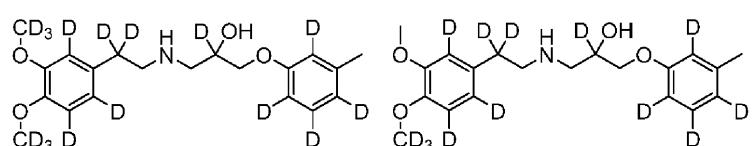
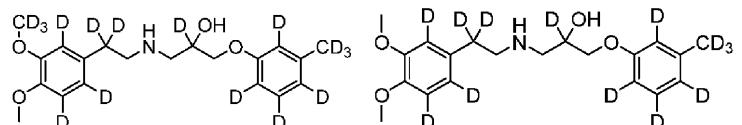
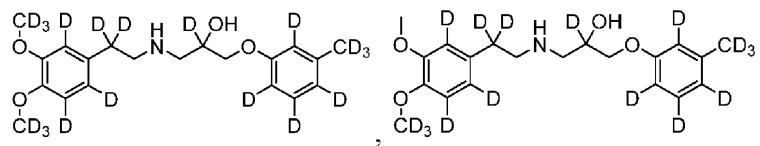
【化 2 8】



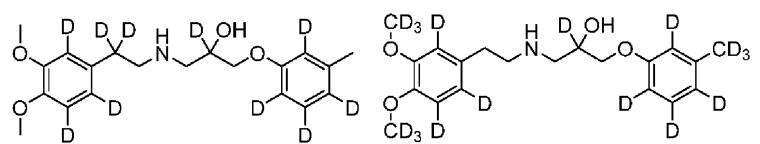
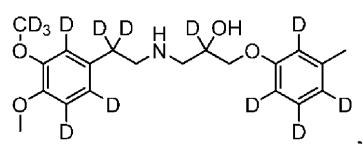
【化 2 9】



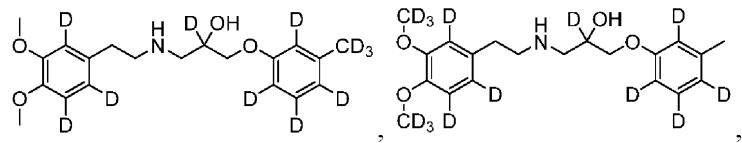
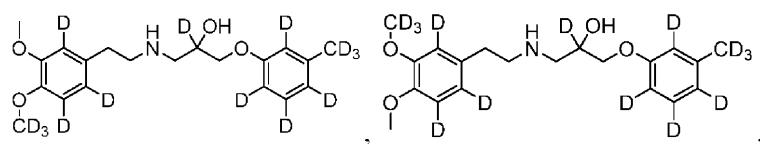
10



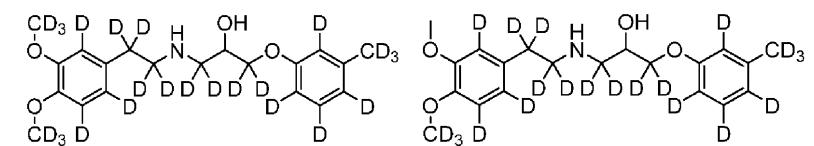
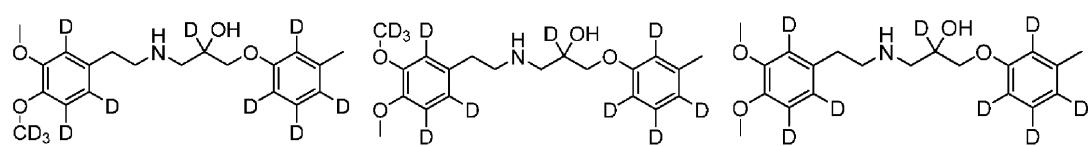
20



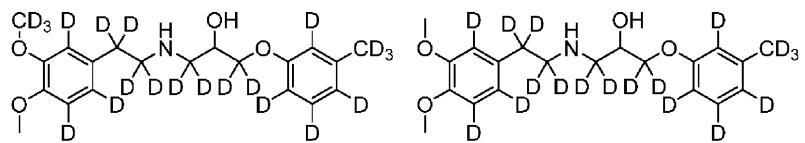
30



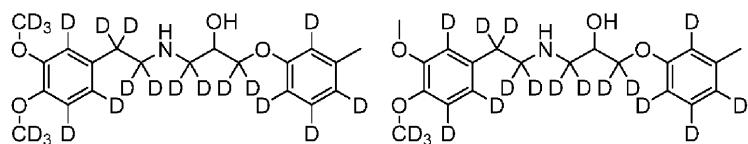
40



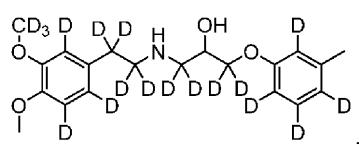
【化 3 0】



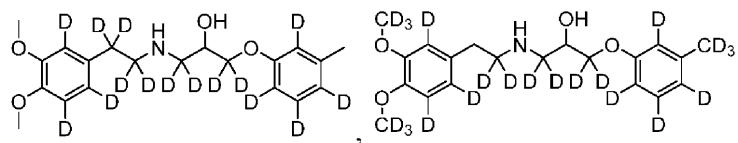
,



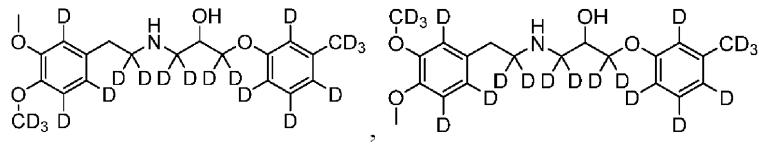
,



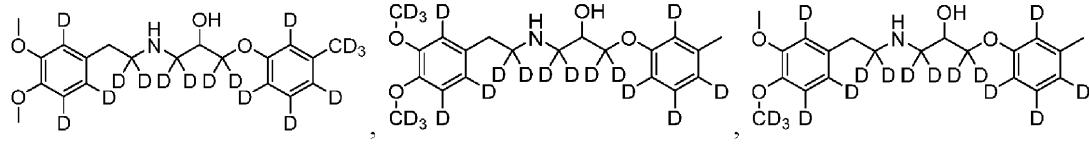
,



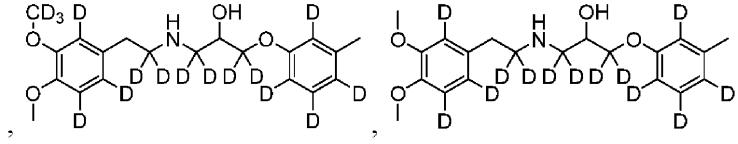
,



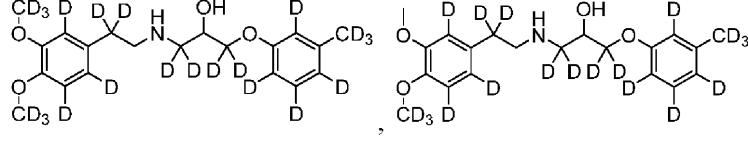
,



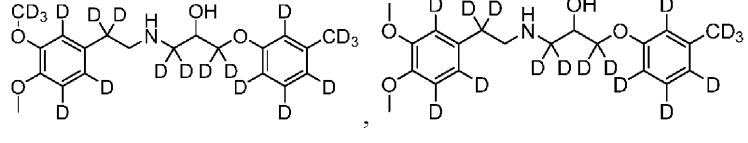
,



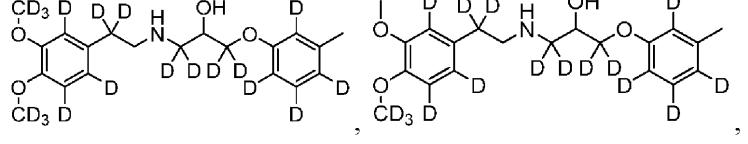
,



,



,



,

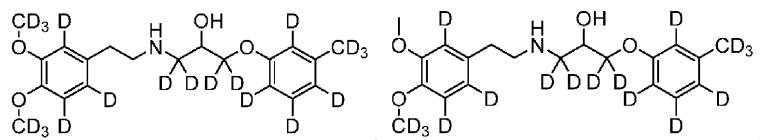
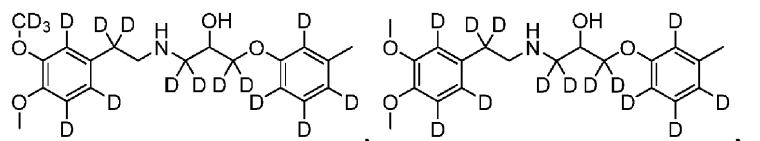
10

20

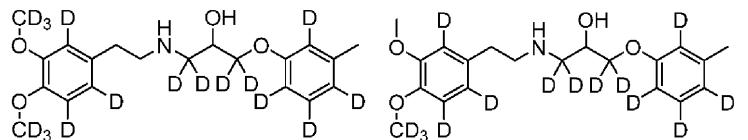
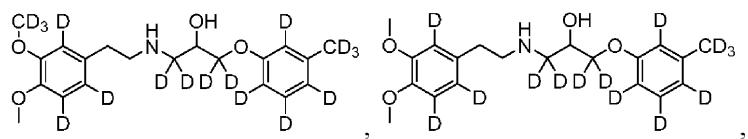
30

40

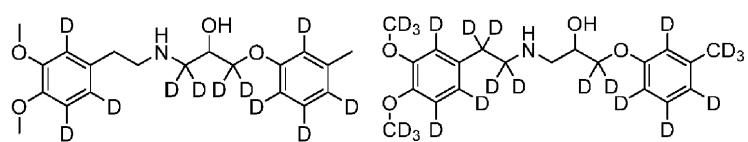
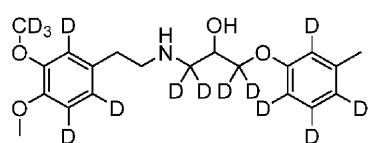
【化 3 1】



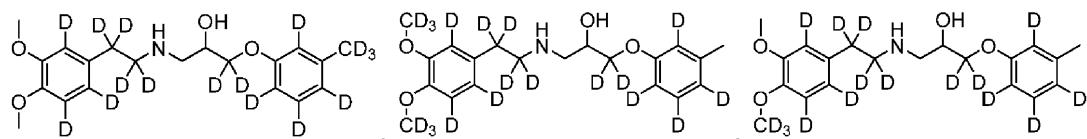
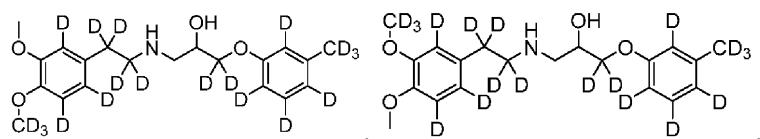
10



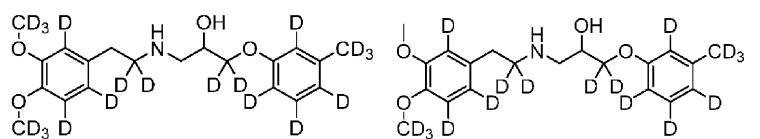
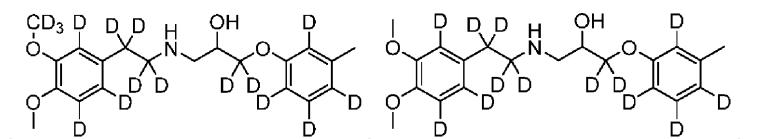
20



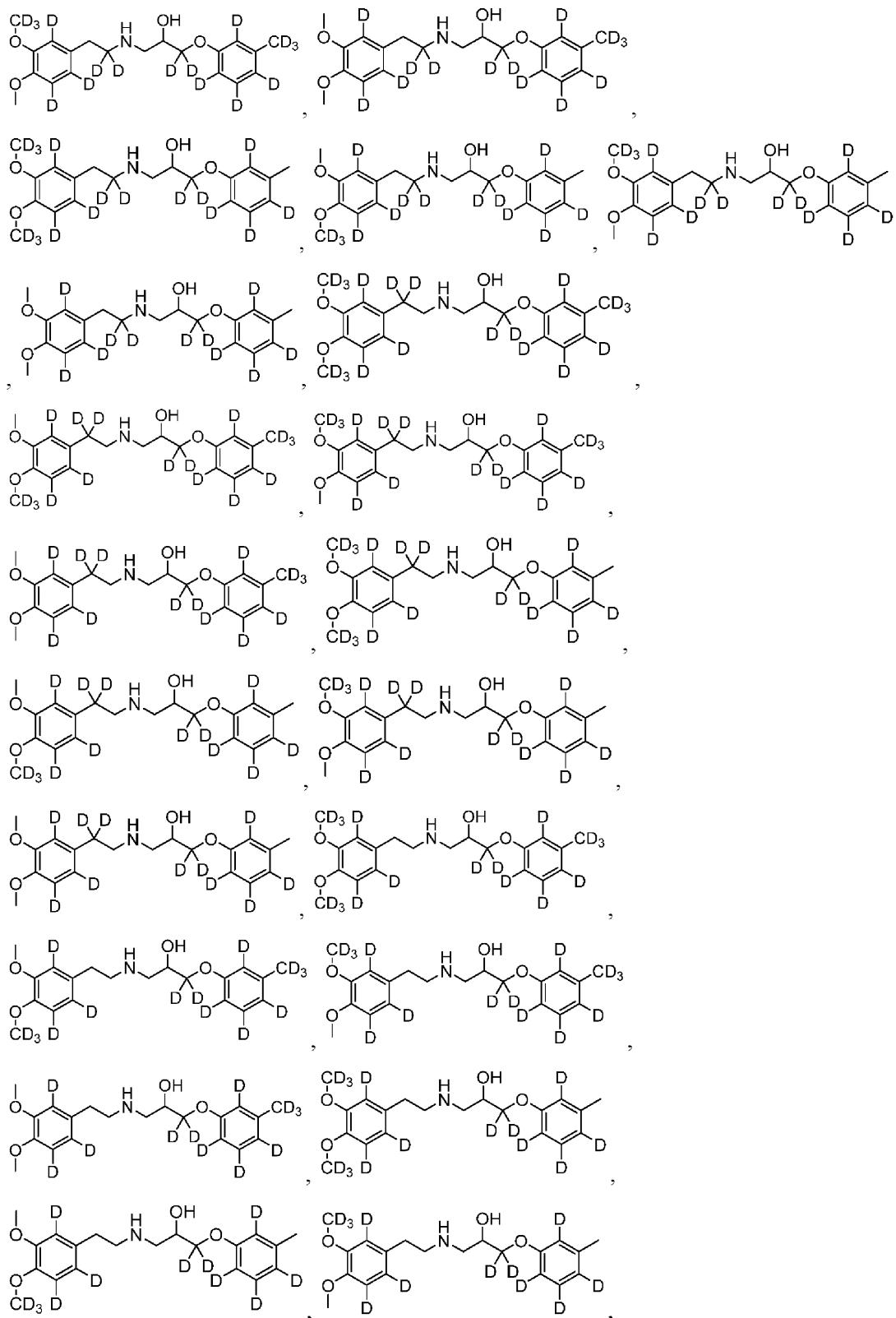
30



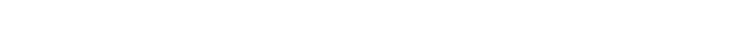
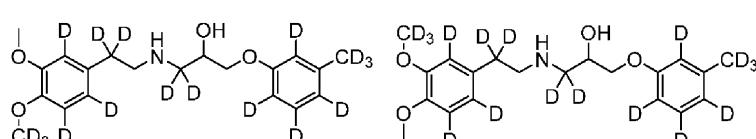
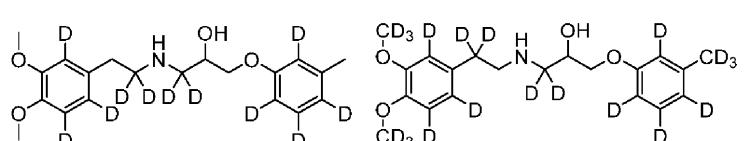
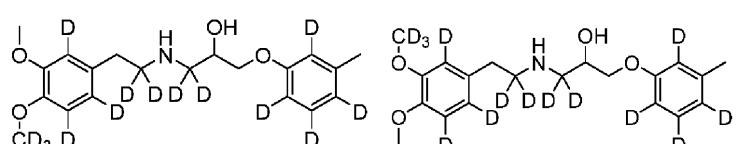
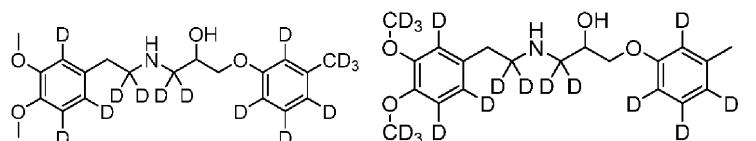
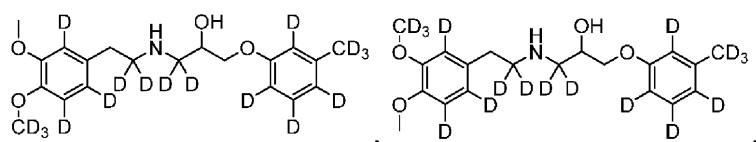
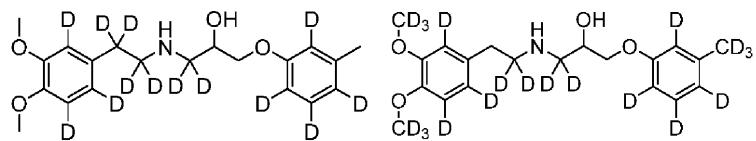
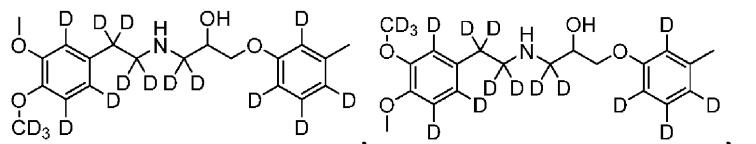
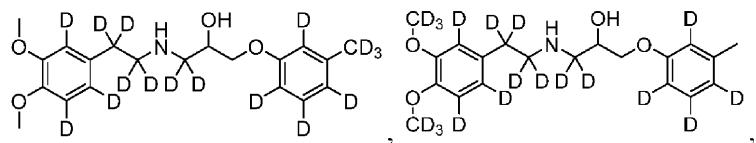
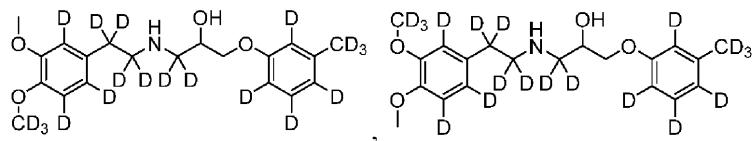
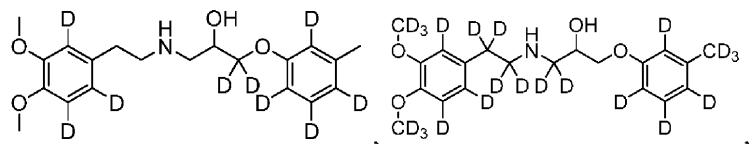
40



【化 3 2】



【化 3 3】



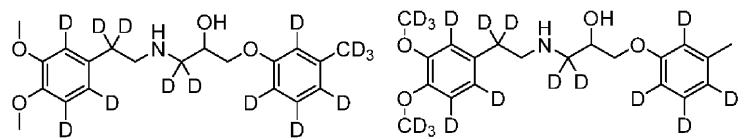
10

20

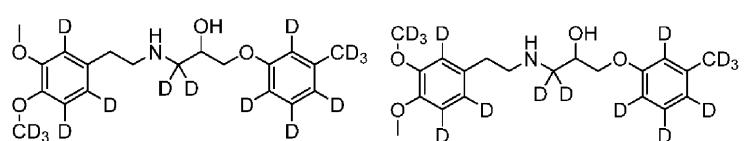
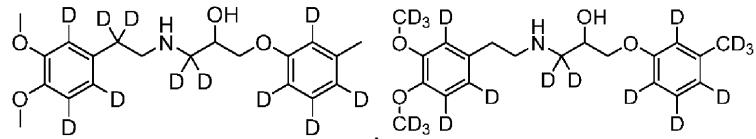
30

40

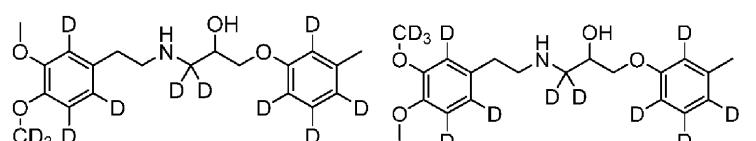
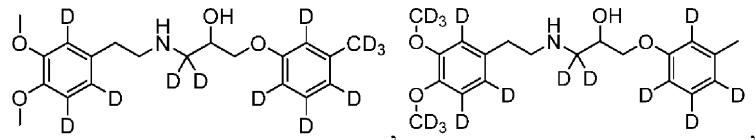
【化 3 4】



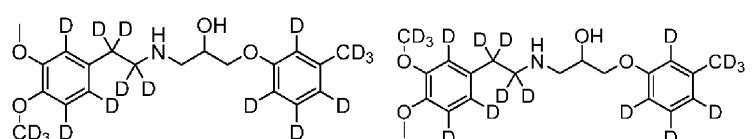
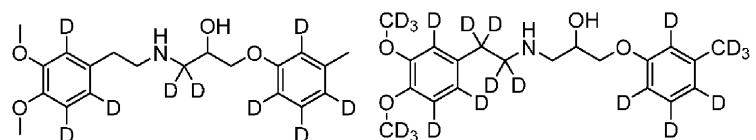
10



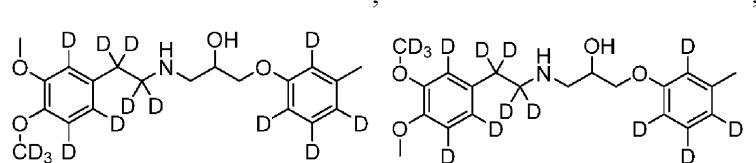
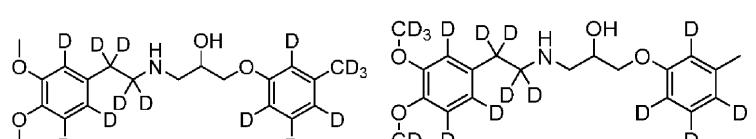
20



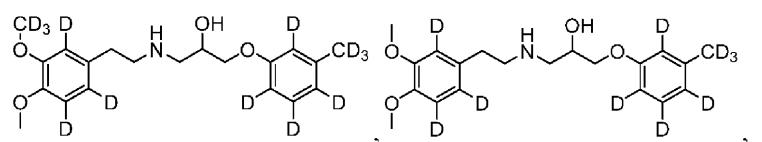
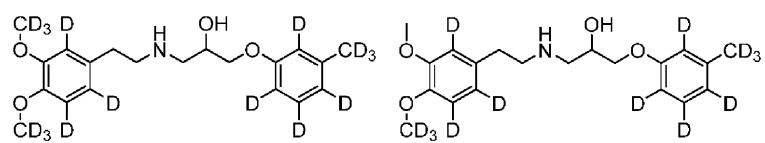
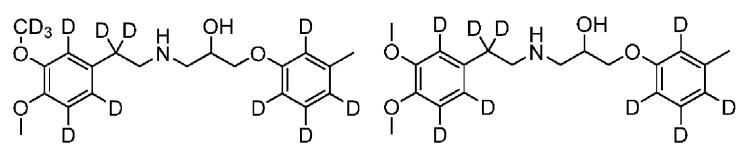
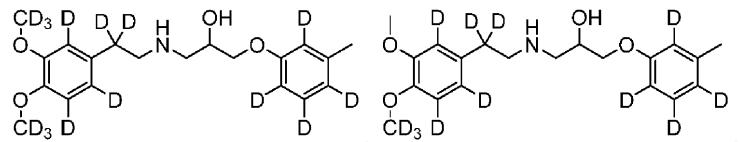
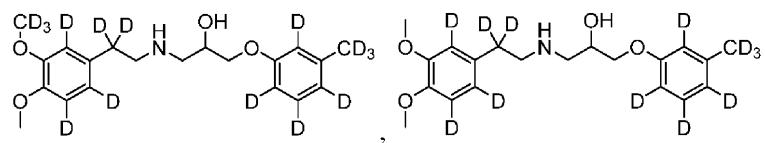
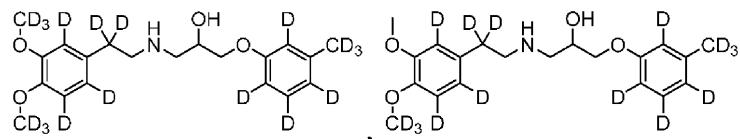
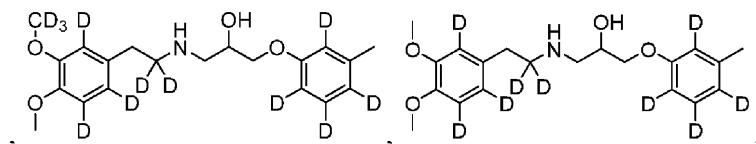
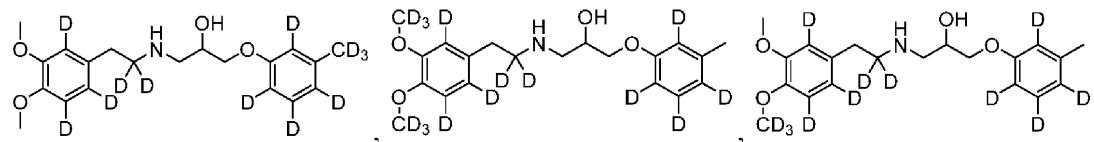
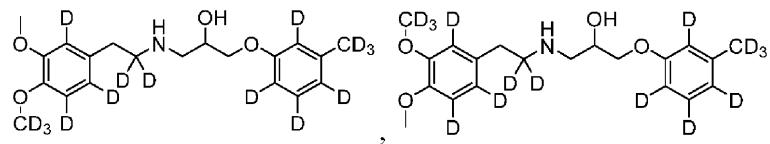
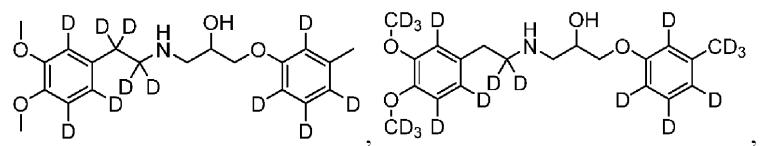
30



40



【化 3 5】



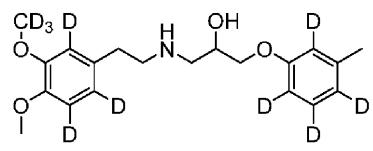
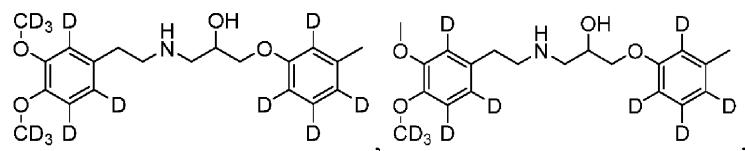
10

20

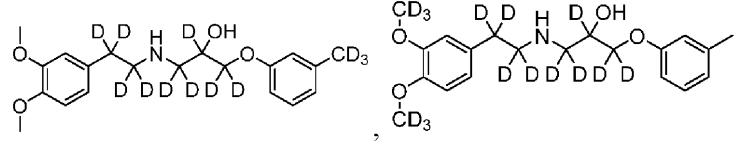
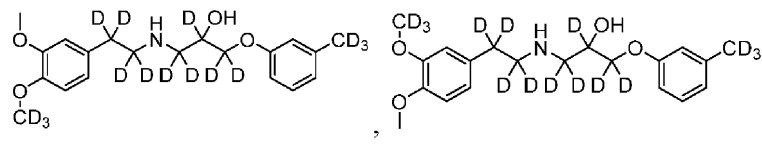
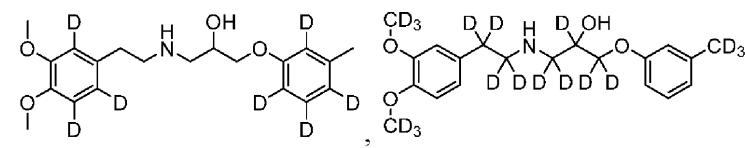
30

40

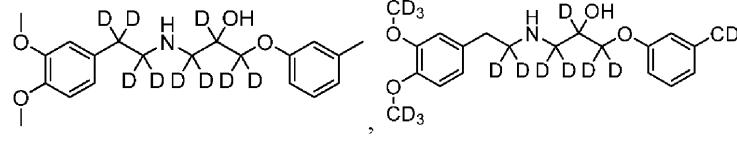
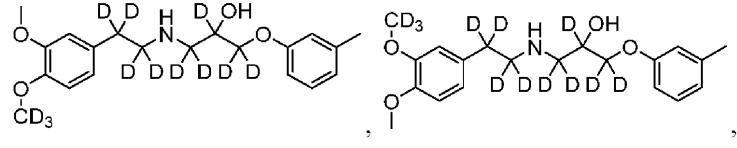
【化 3 6】



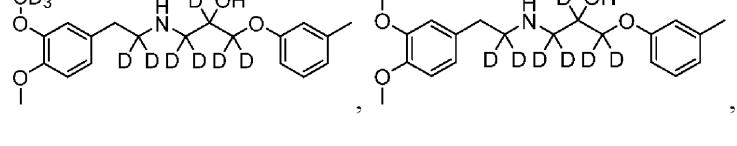
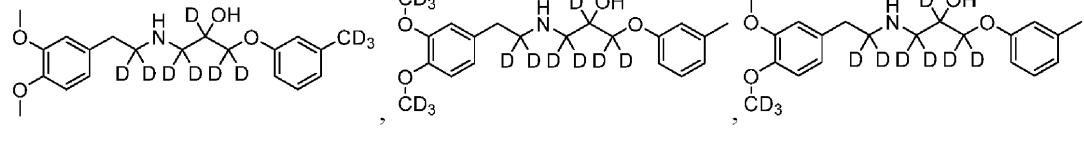
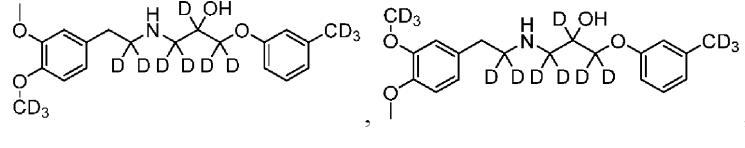
10



20

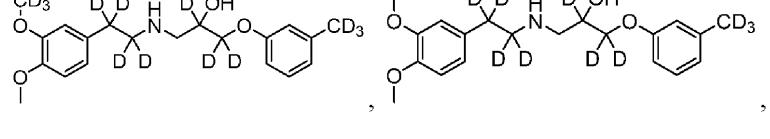
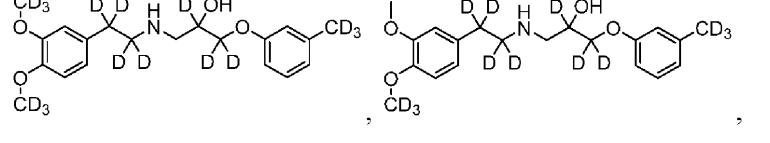
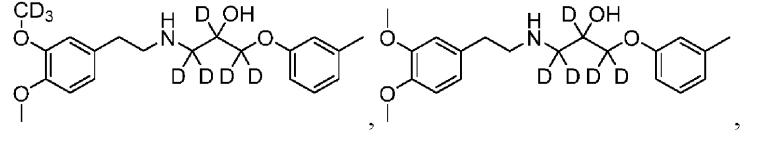
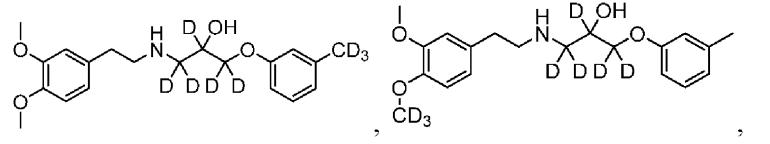
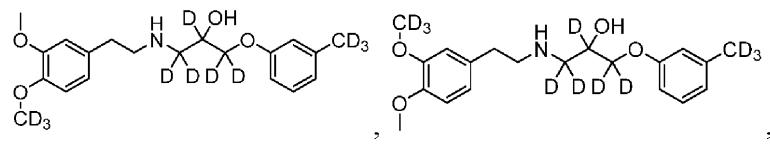
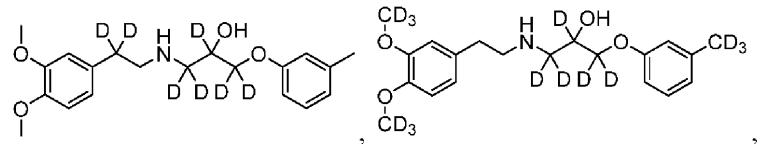
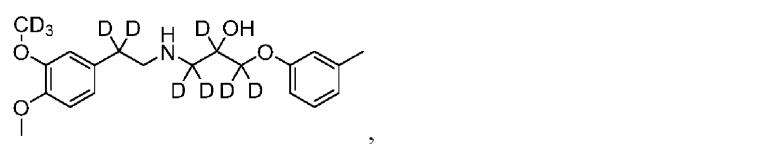
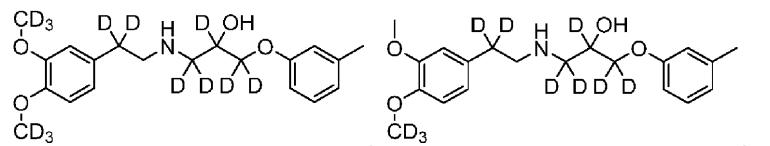
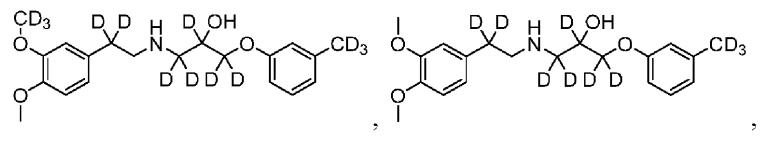
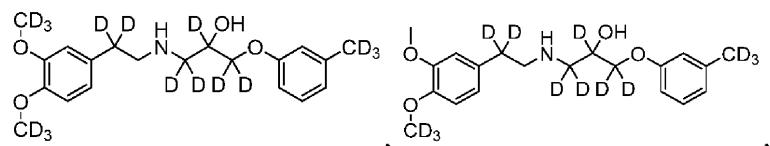


30



40

【化 3 7】



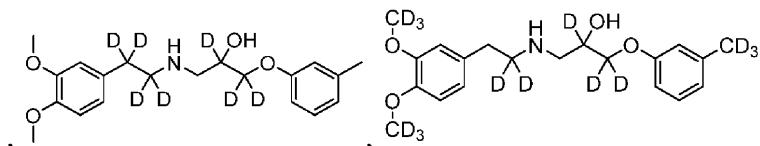
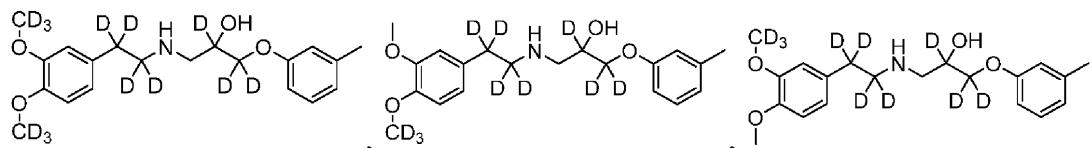
10

20

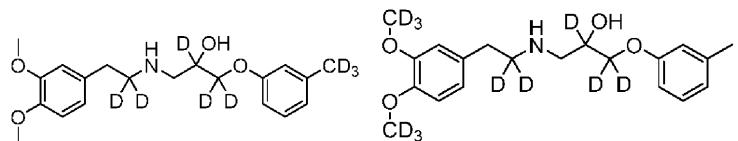
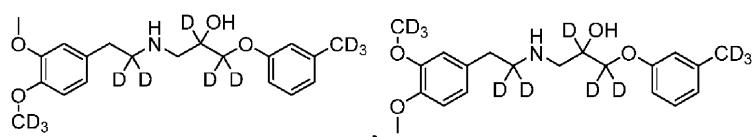
30

40

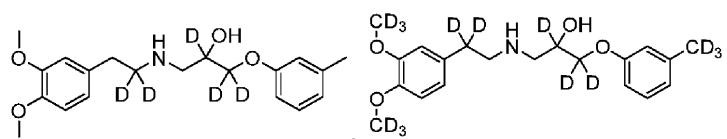
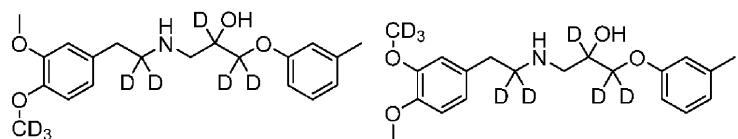
【化 3 8】



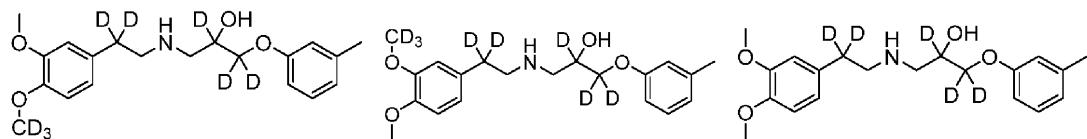
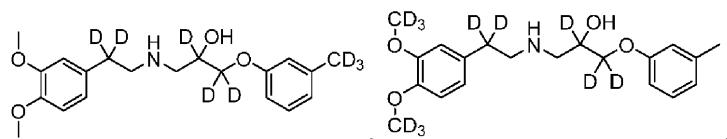
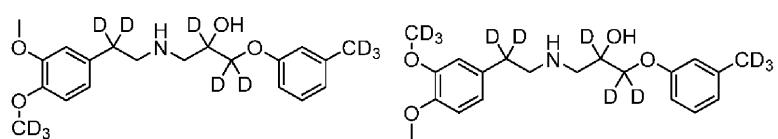
10



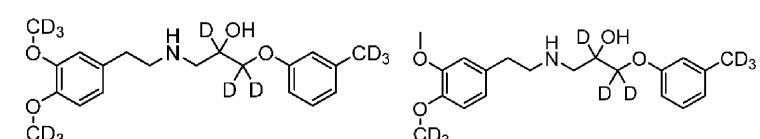
20



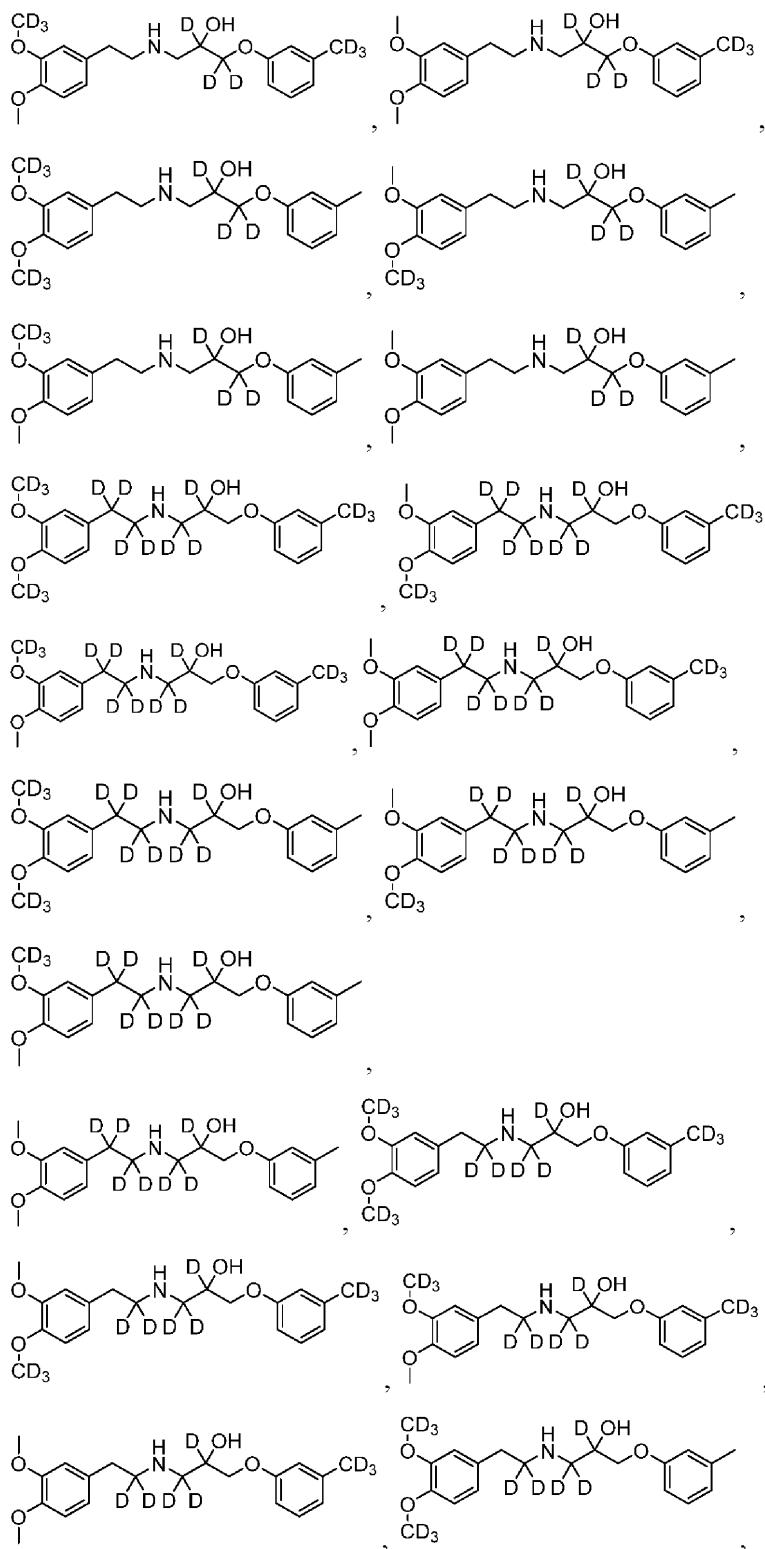
30



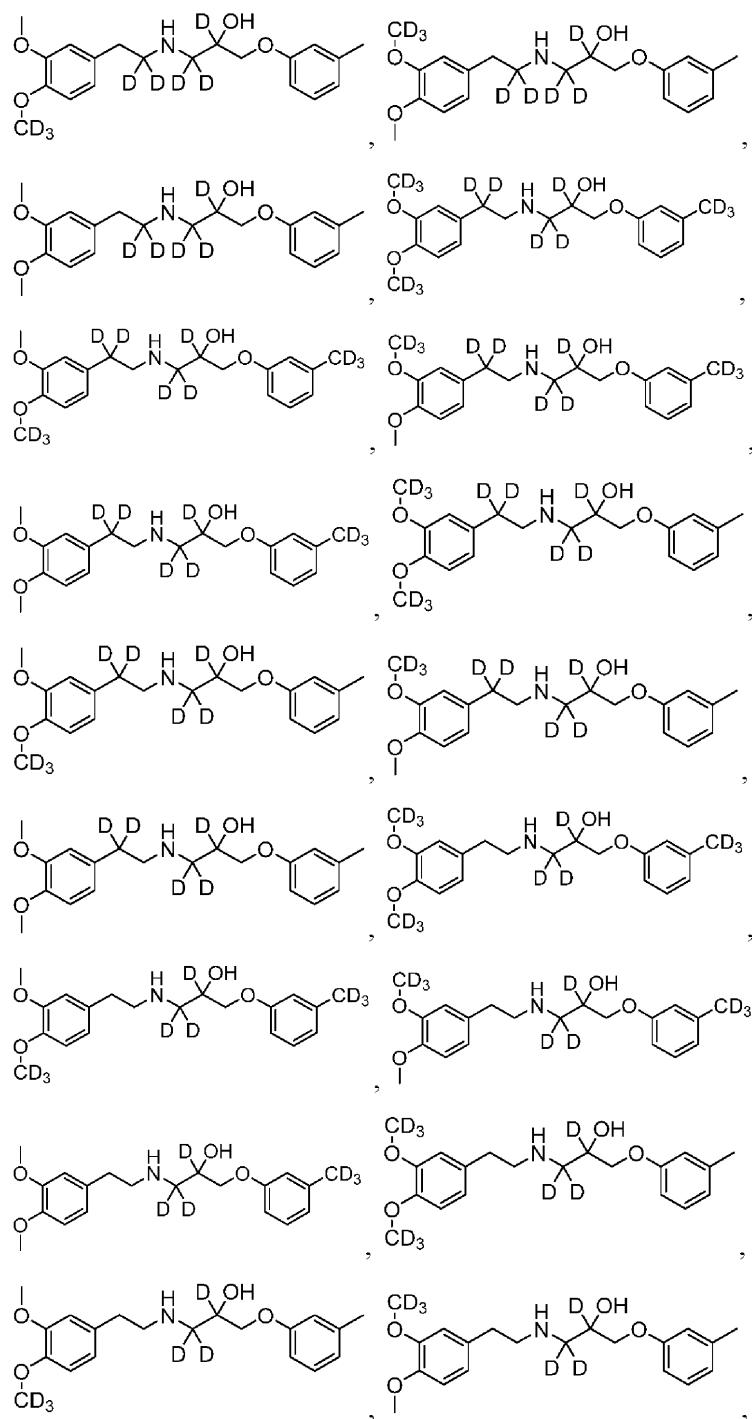
40



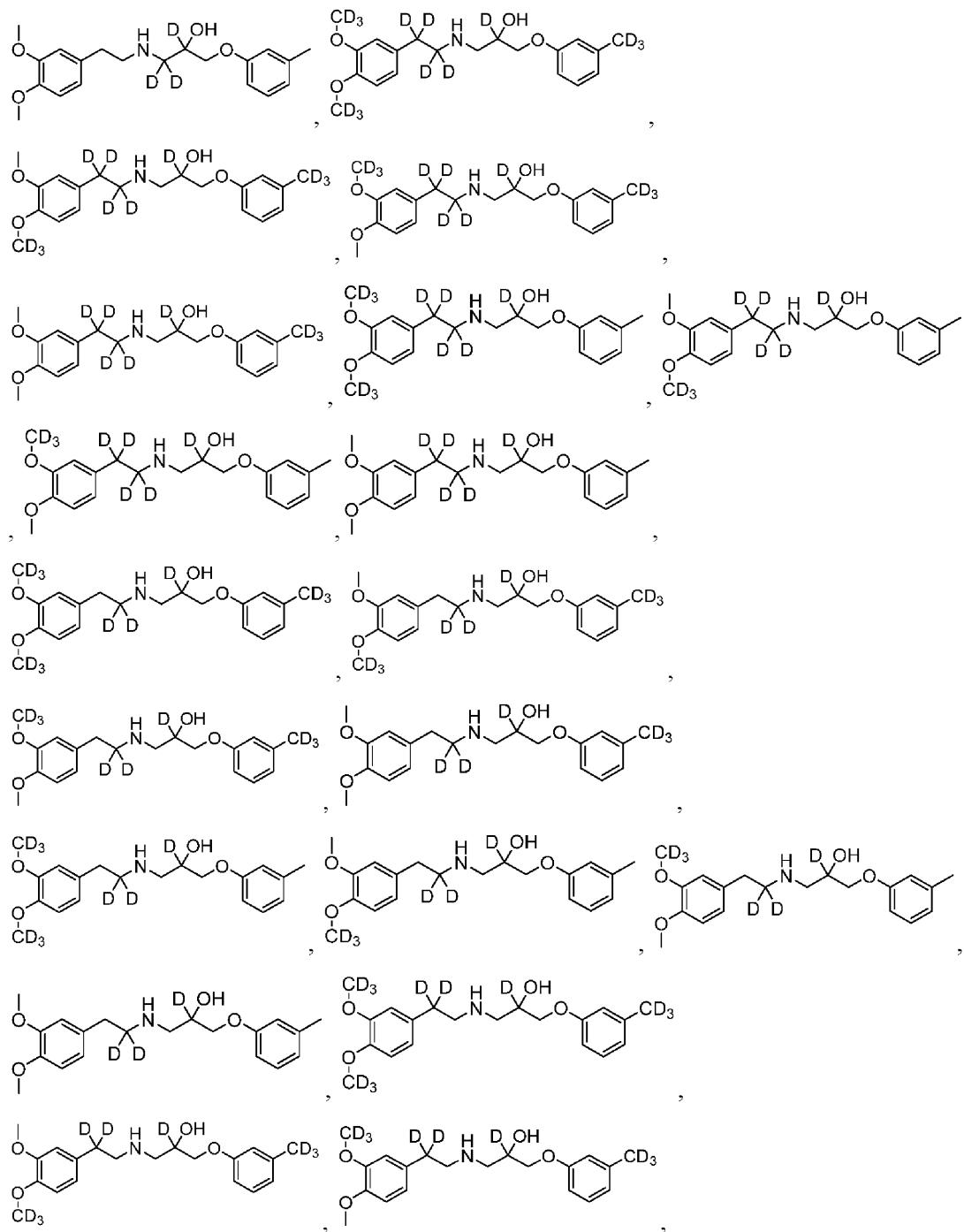
【化 3 9】



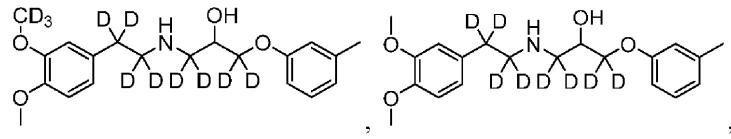
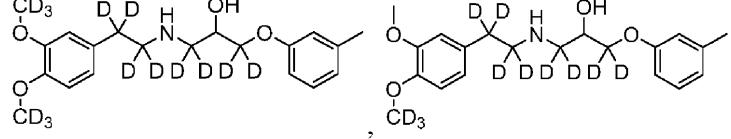
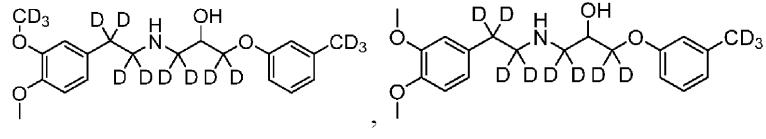
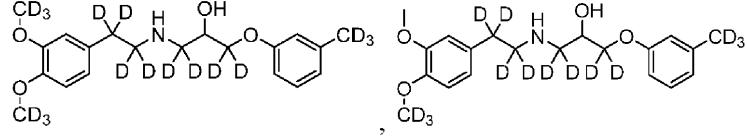
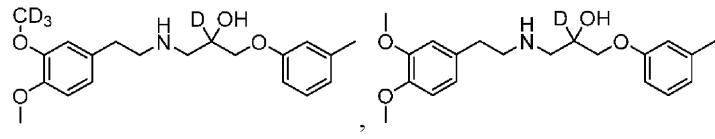
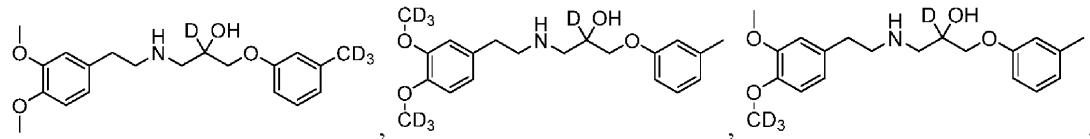
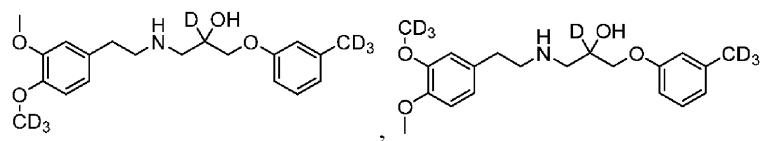
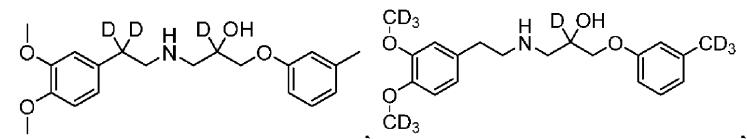
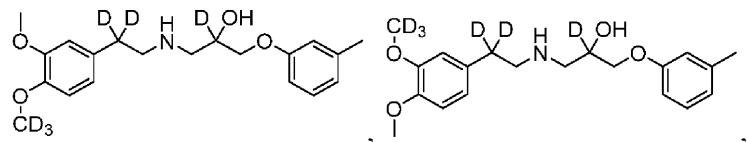
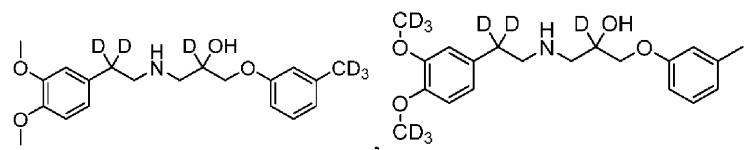
【化 4 0】



【化 4 1】



【化 4 2】



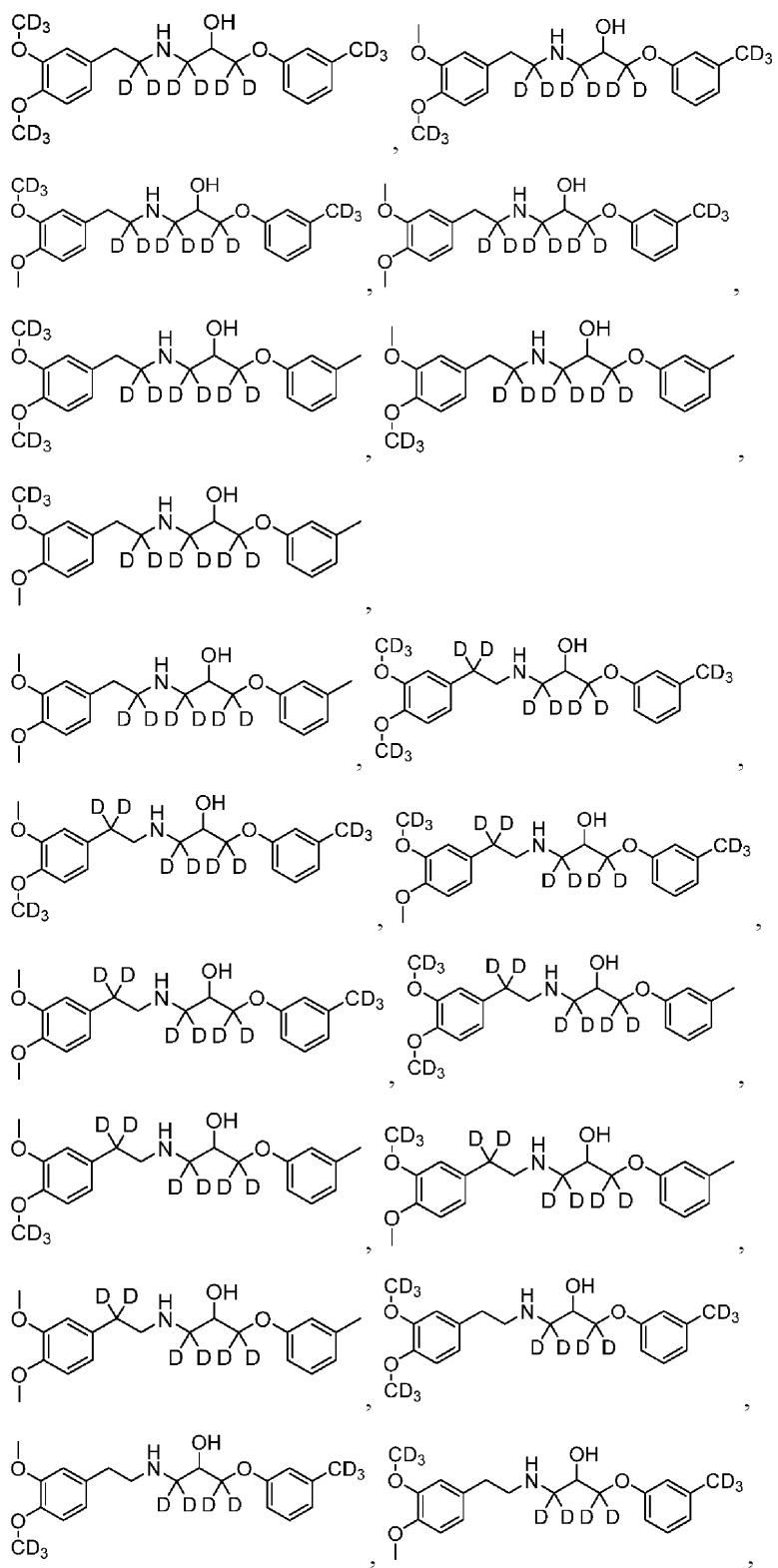
10

20

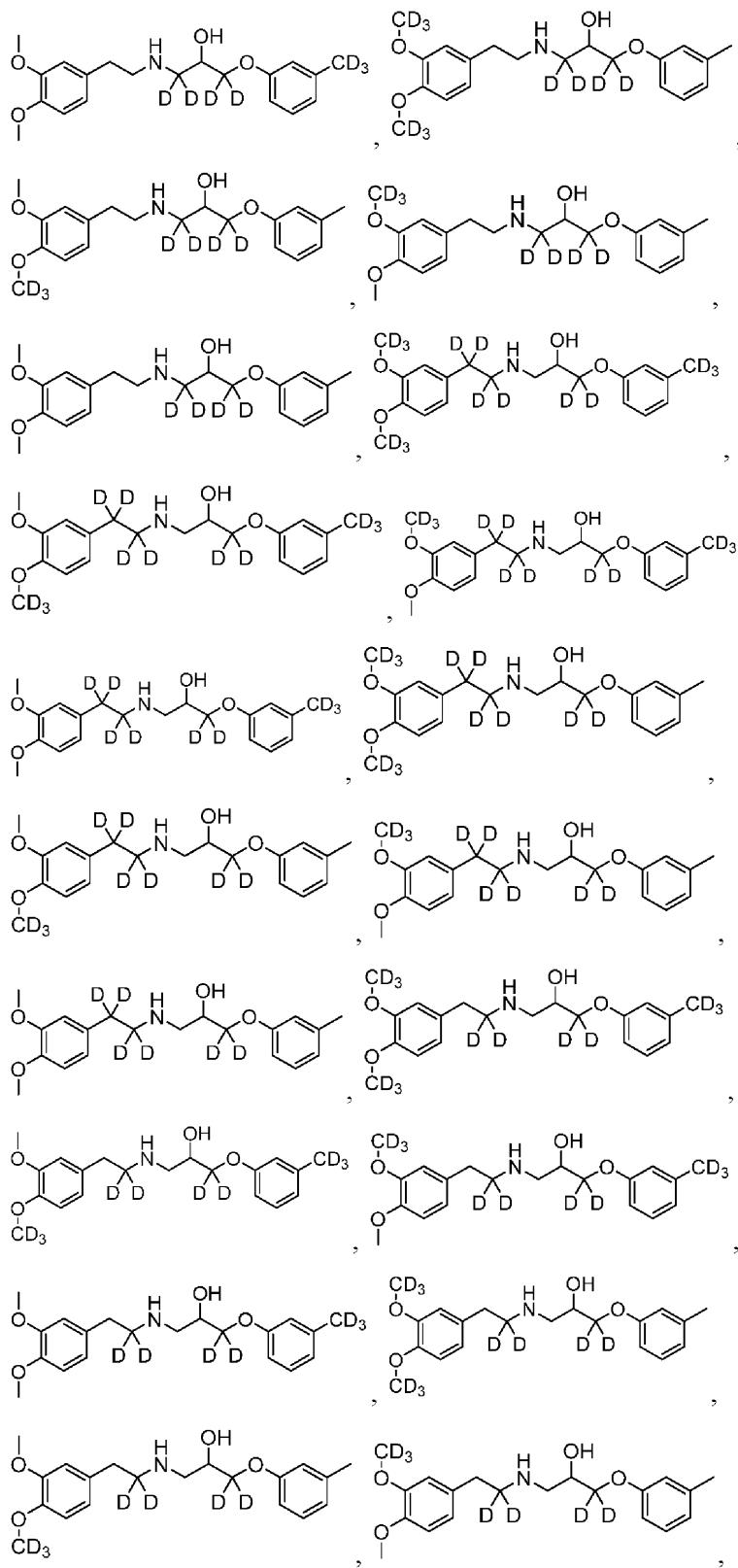
30

40

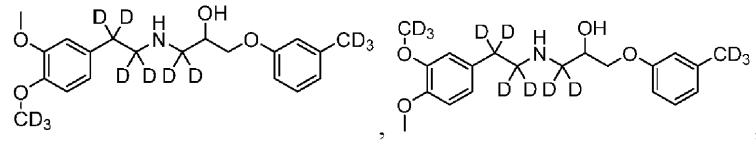
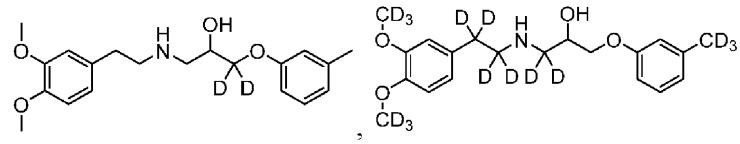
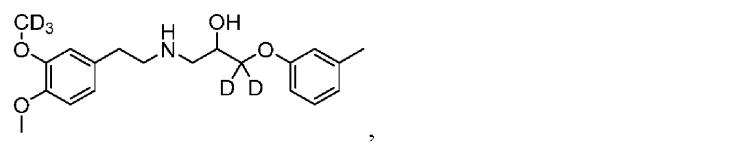
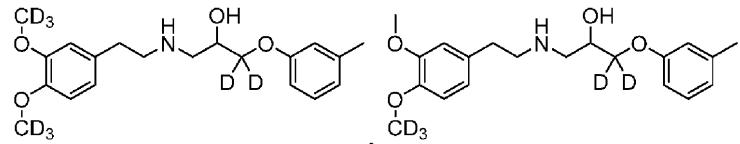
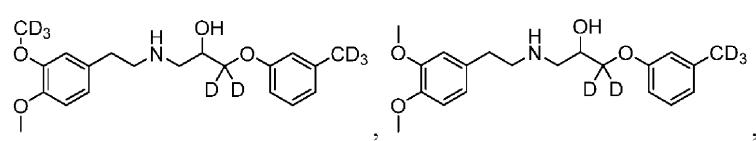
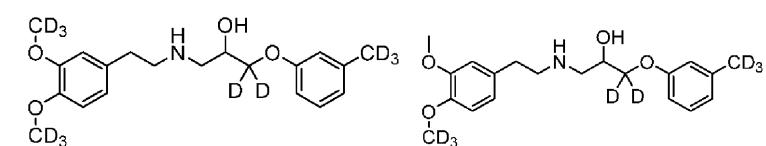
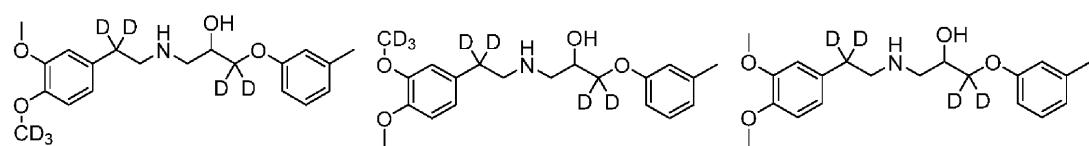
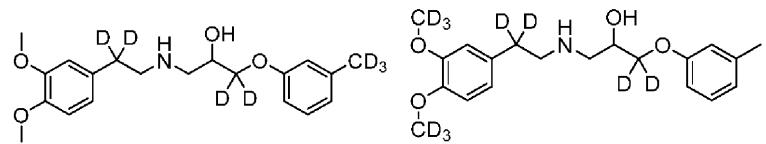
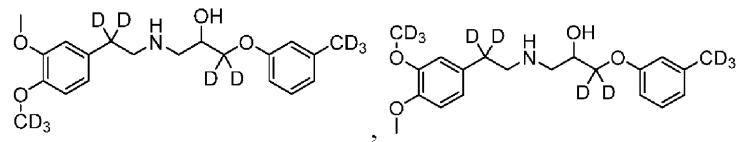
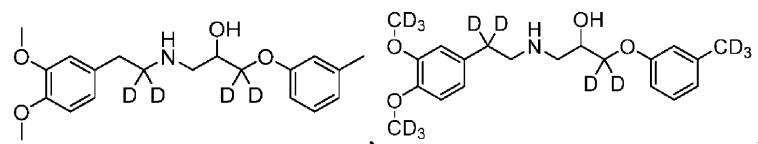
【化 4 3】



【化 4 4】



【化 4 5】



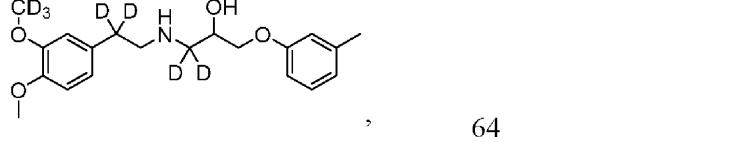
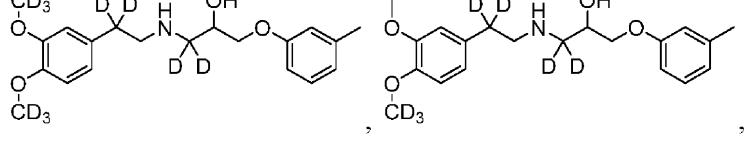
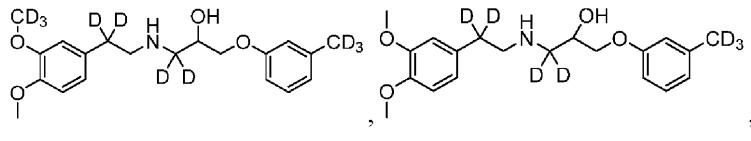
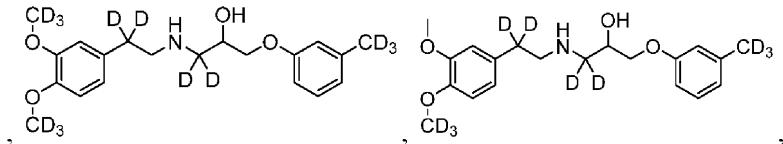
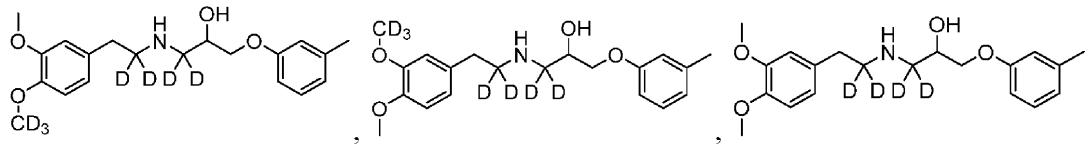
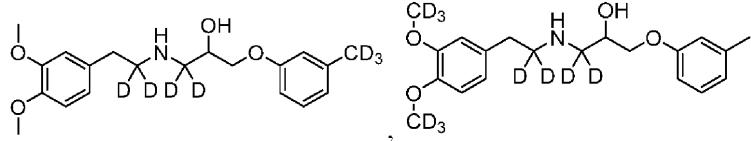
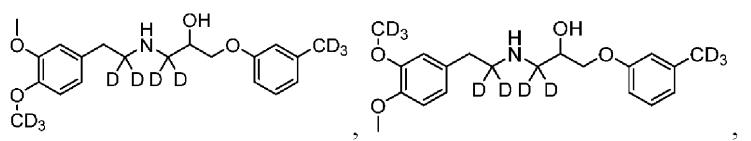
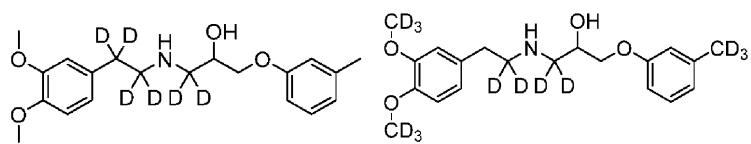
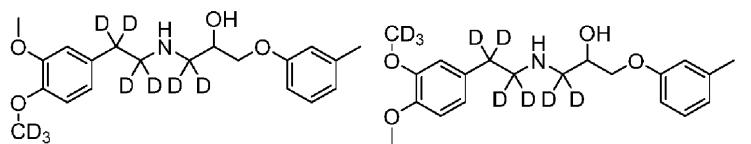
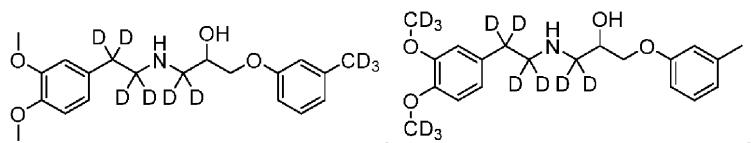
10

20

30

40

【化 4 6】



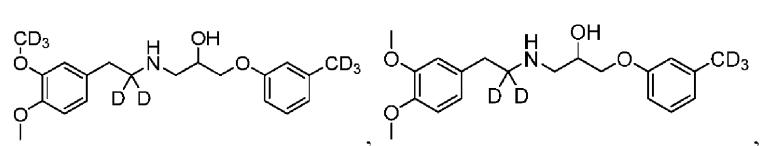
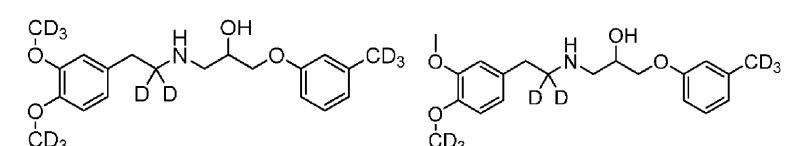
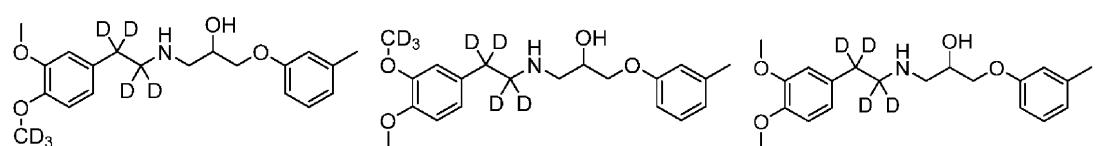
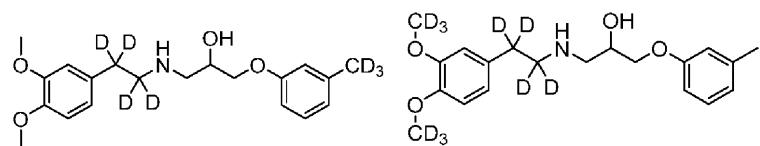
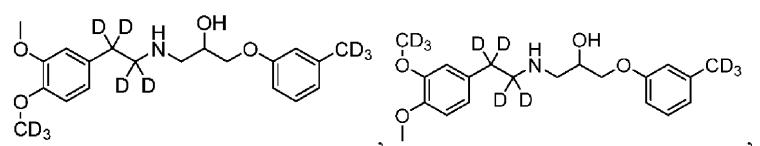
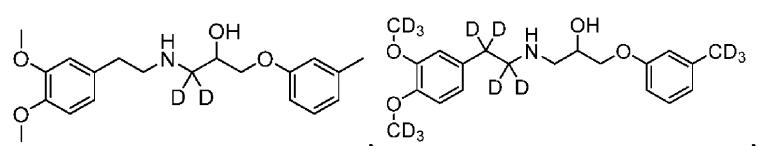
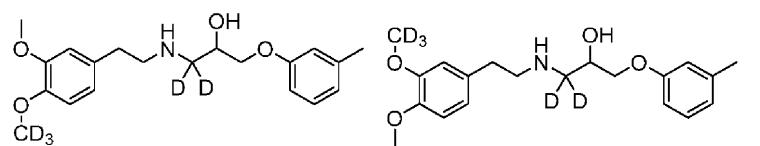
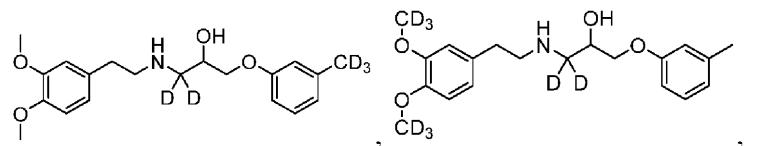
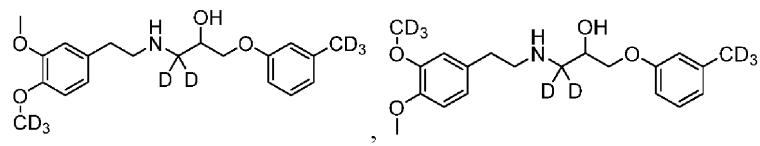
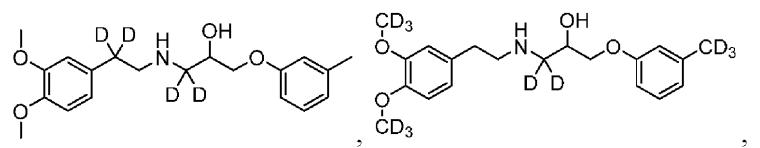
10

20

30

40

【化 4 7】



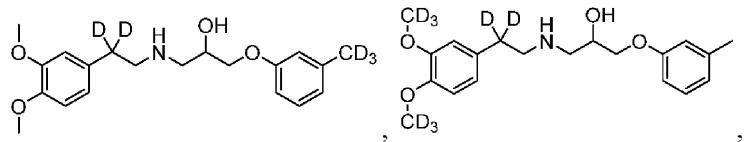
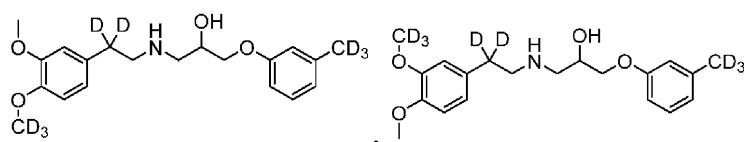
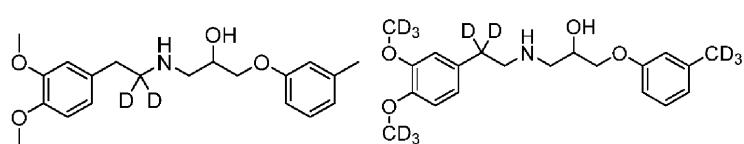
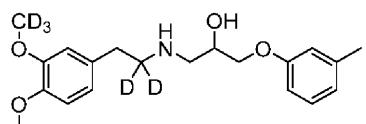
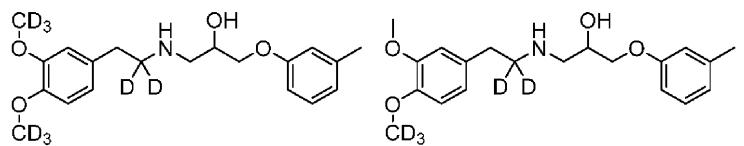
10

20

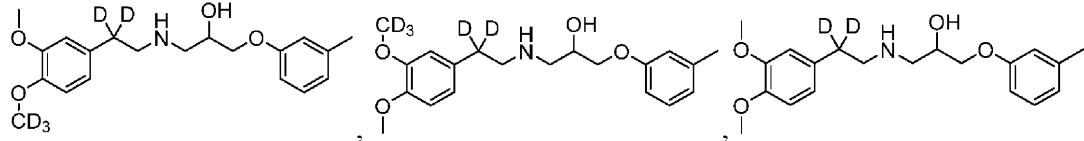
30

40

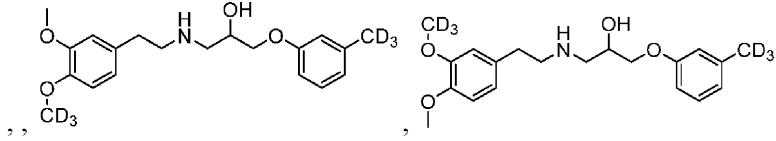
【化 4 8】



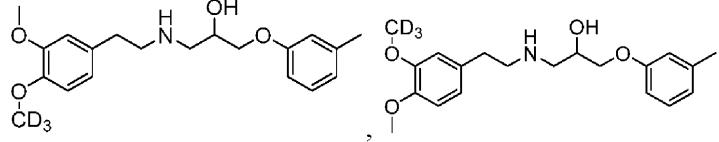
3



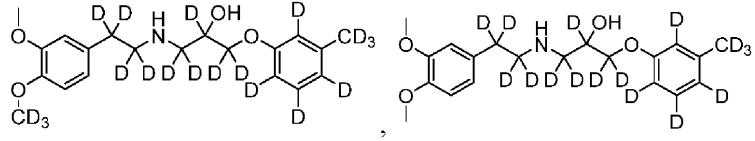
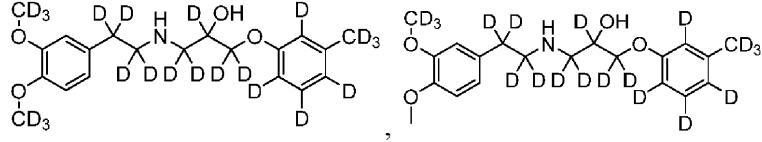
7



۷



2



2

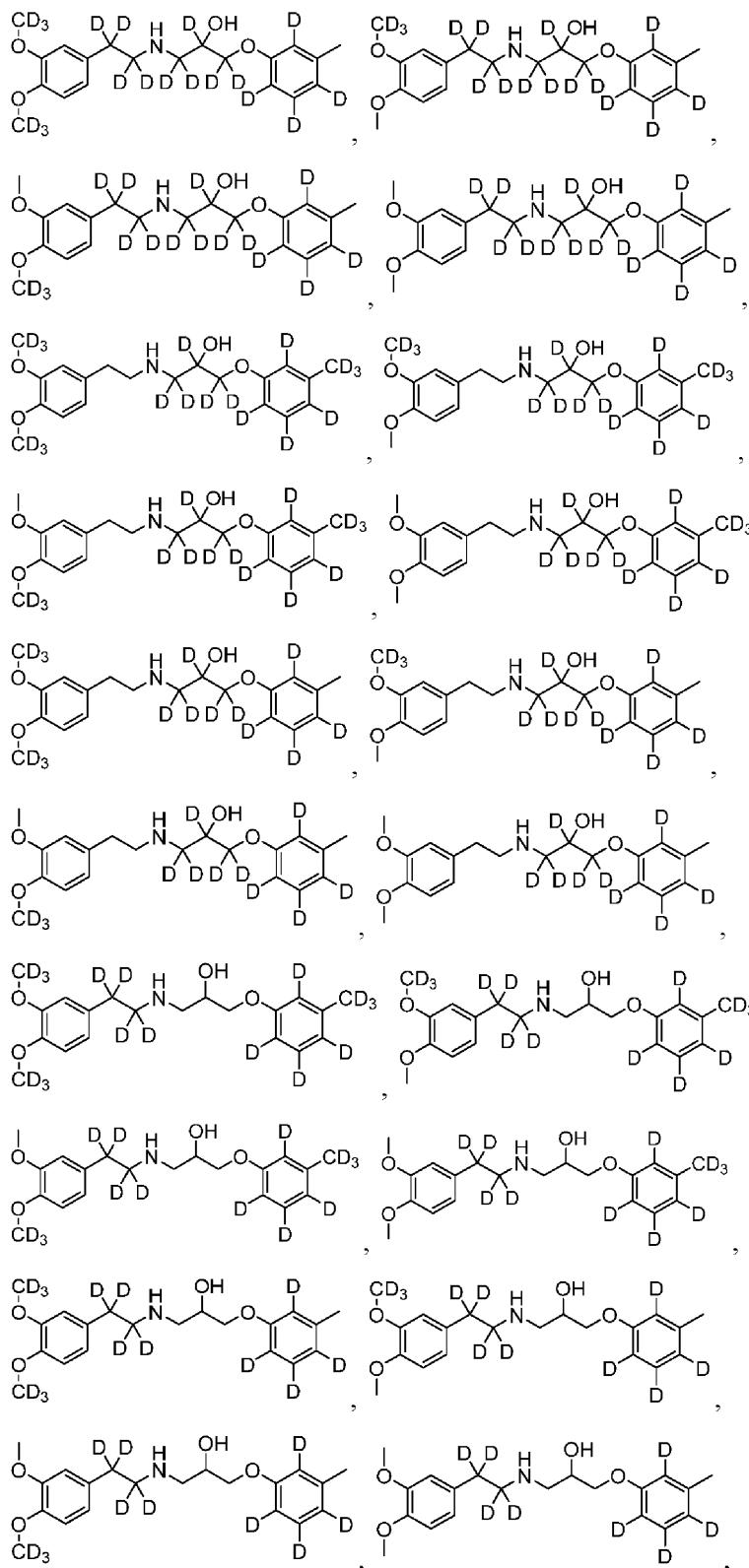
10

20

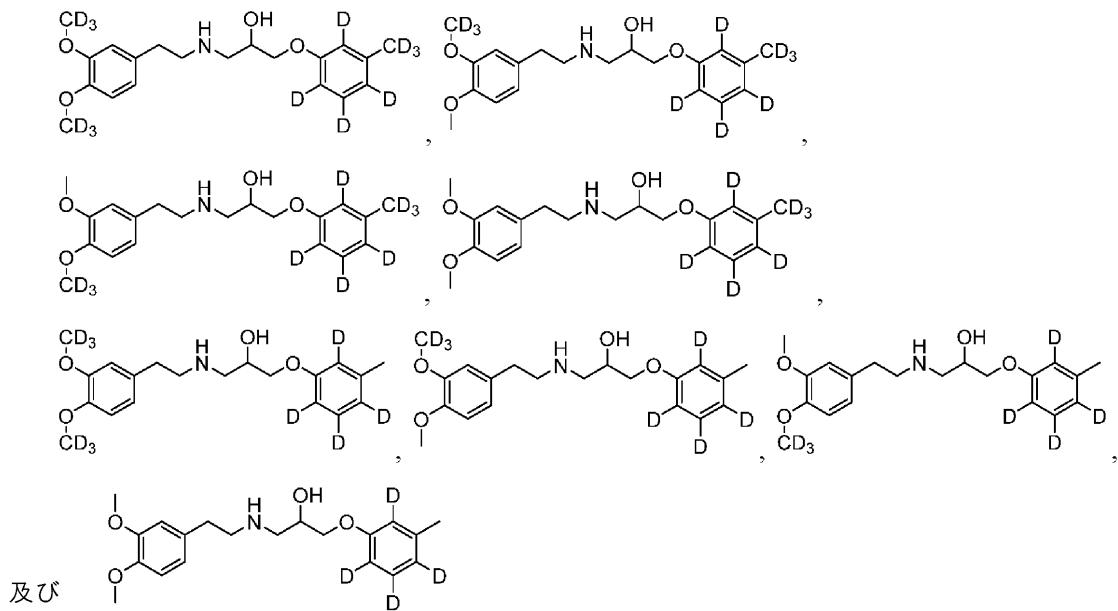
30

40

【化 4 9】



【化50】



【0187】

20

本明細書に開示する化合物が有する、それらの非-同位体濃縮類似体と比較した場合の代謝特性の変化は、以下のアッセイを用いて表すことができる。先に挙げた化合物で、まだ製造されていないもの及び／又は試験されていないものについても、これらのアッセイの1以上で示される、代謝特性の変化を有すると予測される。

【0188】

30

生物活性アッセイ

インビトロ肝ミクロソーム安定性アッセイ

ヒト肝ミクロソーム安定性アッセイを、NADPH (2mM、pH 7.4) を用いて、1 mL当たり0.5 mgの肝ミクロソームタンパク質で行った。

【0189】

試験化合物を、典型的には5%DMSOを含むアセトニトリル溶液として調製し、アッセイ混合液(インキュベーション時の最終濃度: 1uM)に添加し、37℃でインキュベートした。NADPH補因子の添加で反応を開始し、補因子添加後、0、5、15、20又は30分目に、停止試薬であるアセトニトリルを用いて反応を停止した。停止後、サンプルを含むプレートを、10分間振動(600 rpm/分)させ、その後、15分間・5594 gで遠心分離した。上清画分を、LC-MS/MSで分析して、試験化合物の残存率を決定し、分解半減期を推定した。結果を以下に示す。

【表1】

実施例	クリアランス%	半減期%
	d0に対する変化	d0に対する変化
1	0.00	0.00
2	1.68	-1.65
3	-4.71	4.95
4	-21.15	26.83
5	0.85	-0.84

10

【0190】

本明細書に開示される他の化合物も、上記化合物と同様かより大きい活性を有すると予測される。

【0191】

インピトロヒト肝ミクロソーム代謝 ID アッセイ

5 mMのMg²⁺(K/Mg-バッファー)を含む100 mMのリン酸カリウムバッファー中で、NADPHの存在下、37°Cにて、ヒト肝ミクロソーム(0.5 mg/mL)とともに、化合物(親化合物、最終濃度10 μm)をインキュベートした後、インピトロ代謝物の同定を行った。0分と30分目に採取したサンプルを、アセトニトリルで反応停止し、UPLC-UV-G2-S Q-Tofを用いて分析した。MassLynx及びMetaboLynxソフトウェアを使用して、T₀及びT₃₀サンプルにおけるLC-UV及びLC-MS全イオンクロマトグラム(TIC)を比較することによって、試験化合物の主な代謝物を同定した。親化合物及びそれらの代謝物のタンデム質量スペクトル又はMS/MSデータを、正負イオンエレクトロスプレー・コンディション下で、生成物イオンスキャニングを使用して得た。代謝物の考えられる化学構造を、それらのMS/MSスペクトルに基づいて推定した。

20

【0192】

試験化合物の多くについて、約8つの代謝物を、MSによって推定構造帰属を用いて同定した。これには、トリル部分の芳香環のヒドロキシル化、メトキシ基の脱メチル化、及びトリル部分のメチル基の段階的な酸化(カルボン酸形成をもたらす)を含むフェースI生体内変換が含まれる。これらの代謝物の少なくとも4つのサブセットは、UVで検出できた。重水素-置換構造について、未代謝の親化合物に対する代謝物存在量のパターンを、非-重水素化化合物の同じパターンと比較した。芳香環上のO-結合CD₃基を有する実施例化合物は、O-脱メチル化代謝物の低い存続量と関連していた。それに反して、且つ予想外に、芳香環に結合したCD₃基を有する実施例化合物は、モノ-ヒドロキシ化された環の高い存在量と関連している。増加した存在量を伴うこれらのモノヒドロキシ代謝物のうち一つは、前臨床研究において-アドレナリン受容体遮断活性を有する(Latts, J. R., Clinical Pharmacokinetics and Metabolism of Bevantolol, Angiology - Journal of Vascular Diseases, March 1986, p. 221-225)。

30

【0193】

アドレナリン遮断活性に関する、インピトロ競合的放射性リガンド結合アッセイ

「Takita M1, Kigoshi S, Muramatsu I. Selectivity of bevantolol hydrochloride towards alpha- and beta-adrenoceptor subtypes in rat cerebral cortex. Jpn J Pharmacol. 1992 Feb;58(2):193-6」に記載されている方法。

40

【0194】

ラットの大脳皮質膜の-アドレナリン受容体に結合している1 nMの3H-ジヒドロアルブレノロールの置換を、様々な濃度の実施例化合物との共インキュベーション後に評価する

50

。実施例化合物は、ベバントロールと同様の様式で、³H-ジヒドロアルプレノロールを置換すると予測される(Takita)。

【0195】

ラットにおける高圧作用に関するインビトロアッセイ

「Kaplan, H., Pharmacology of bevantolol hydrochloride, Am J Cardio 1986 58(12):3E-7E」に記載されている方法。

【0196】

自然発症高血圧ラットの左頸動脈に、ヘパリン充填カテーテルを装着する(心拍数/血圧トランスデューサー及びモニタリング装置付き)。投与後、実施例の化合物は、ベバントロールと同程度に、10時間にわたって血圧を低下させると予測される(Kaplan)。

10

【0197】

生体外組織における -アドレナリン受容体遮断作用に対する、心選択性作用

「Hastings et al., Pharmacologic evaluation of CI-775, a cardioselective beta adrenergic antagonist, Archives internationales de pharmacodynamie et de therapi e.3/1977;226(1):81-99」に記載されている方法。

【0198】

適切な酸素化バッファー中で、モルモットの心房及び気管組織を、加重・変位トランスデューサーに付ける。実施例化合物又は適切なビヒクルの存在下で、イソプロテレノール誘発性の心房収縮の増加、及びイソプロテレノール誘発性の気管レスティングトーン(resting tone)の減少を比較する。実施例化合物とのプレ-インキュベーションは、ベバントロールと同様の様式にて同程度に、イソプロテレノール-誘発性応答を阻害すると予測される(cite Hastings)。

20

【0199】

イヌにおける -アドレナリン受容体遮断作用に対する、心選択性作用

「Hastings et al., Pharmacologic evaluation of CI-775, a cardioselective beta adrenergic antagonist, Archives internationales de pharmacodynamie et de therapi e.3/1977;226(1):81-99」に記載の方法。

【0200】

麻酔されたイヌの総頸動脈又は上腕動脈に、ひずみゲージ圧トランスデューサーを付けたカテーテルを装着する。0.2~6.0 mg/kgの濃度で静脈注射された実施例化合物は、ベバントロールと同様の様式で、安静時の血圧を低下させると予想される(Hastings)。イヌはまた、様々な用量の実施例化合物の前後に、0.1~2.0 µg/kgのイソプロテレノールの点滴静注を受けてもよい。実施例化合物は、ベバントロールと同様の様式で、イソプロテレノール-誘発性の心拍数及び血圧の変化を減少させると予測される(Hastings)。

30

【0201】

ヒトのシトクロム P₄₅₀酵素を用いたインビトロ代謝

バキュロウイルス発現系(BD Biosciences, San Jose, CA)を使用して、シトクロム P₄₅₀酵素を、対応するヒトcDNAから発現させる。1 mL当たり0.8 mgのタンパク質、1.3 mmolのNADP⁺、3.3 mmolのグルコース-6-リン酸、0.4 U/mLのグルコース-6-リン酸デヒドロゲナーゼ、3.3 mmolの塩化マグネシウム、及び0.2 mmolの式1の化合物、同位体的に濃縮されていない対応化合物又は標準あるいは対照を、100 mmolのリン酸カリウム(pH 7.4)中に含有する0.25 mLの反応混合物を、37℃で20分間インキュベートする。インキュベーション後、適切な溶媒(例えば、アセトニトリル、20%トリクロロ酢酸、94%アセトニトリル/6%氷酢酸、70%過塩素酸、94%アセトニトリル/6%氷酢酸)の添加によって反応を停止し、3分間遠心(10,000 g)する。上清をHPLC/M S/M Sによって解析する。

40

【表2】

シトクロム P ₄₅₀	標準
CYP1A2	フェナセチン
CYP2A6	クマリン
CYP2B6	[¹³ C]-(S)-メフェニトイント
CYP2C8	パクリタキセル
CYP2C9	ジクロフェナク
CYP2C19	[¹³ C]-(S)-メフェニトイント
CYP2D6	(+/-)-ブフラロール
CYP2E1	クロルゾキサゾン
CYP3A4	テストステロン
CYP4A	[¹³ C]-ラウリン酸

10

20

30

40

【0202】

モノアミン酸化酵素A阻害及び酸化的代謝回転

「Weyler, Journal of Biological Chemistry 1985, 260, 13199-13207(参照によりその全体が本明細書に組み込まれる)」に記載される方法を使用して、手順を実行する。モノアミン酸化酵素Aの活性は、キヌラミンが酸化され4-ヒドロキシキノリンが形成される際の、314 nmにおける吸光度の増加をモニターする分光光度法によって測定される。これらの測定は、30にて、pH 7.2の50mMのNaP_iバッファー(全量1 mL中に、0.2% Triton X-100[モノアミン酸化酵素アッセイバッファー]の他、1 mMのキヌラミン、及び所望の量の酵素を含有する)中で、実施される。

【0203】

モノアミン酸化酵素B阻害及び酸化的代謝回転

「Uebelhack, Pharmacopsychiatry 1998, 31(5), 187-192(参照によりその全体が本明細書に組み込まれる)」に記載の通り、手順を実行する。

【0204】

VMA T 2機能アッセイ

以下のVMA T 2機能アッセイにより、化合物と、単離した大脳皮質小胞に存在するVMA T 2との間の相互作用を決定する。例えば、「Sandoval et al., J Neurosci, 2002, V.22, pp. 8705-10(参照によりその全体が本明細書に組み込まれる)」参照。

【0205】

ラットの皮質小胞を分画遠心法を使用して精製し、得られた小胞を、アッセイ・バッファー(例えば、100 mMの酒石酸カリウム、1.7 mMのアスコルビン酸、0.05 mMのEGTA、0.1 mMのEDTA、2 mMのマグネシウム-ATP、及び25 mMのHEPES)で希釈し、正の参照対照(レセルピン 10 μM)、比較サンプル(テトラベナジン)、又は試験化合物とともに、30分間、室温でプレ-インキュベートする。取込みは、[³H]-ドバミン(30 μM)の添加で始まり、この混合物は室温で15分間インキュベートされる。その後、反応を真空ろ過で停止し、フィルター上に捕捉された放射標識[³H]-ドバミンの放射活性の量を、液体シンチレーション分光光度法(例えば、Beckman及びPerkin Elmer)を使用して決定する。比較サンプル又は試験化合物を用いて得られた放射活性の量を、正の参照対照(レセルピン)を用いて得られた放射活性の量と比較する。

【0206】

[³H]-ドバミンの特異的結合を50%置換する競合リガンドの濃度を測定することによつ

50

て、比較サンプルと試験化合物の50%阻害濃度($I C_{50}$)を決定する。 $I C_{50}$ 値を、Cheng-Prusoff式を用いて、絶対阻害定数 K_i に変換する。典型的には、二つの別々の独立した実験が行われる。比較サンプル(例えば、テトラベナジン)とほぼ同じ桁の $I C_{50}$ 値は、本発明の化合物が、多動性障害の治療に有効であることを示す。本発明の試験化合物は、比較サンプルと同様かあるいはより低い、及び、ベバントロールと同様かあるいはより低い $I C_{50}$ 値をもたらすと予測される。

【0207】

インビトロ放射性リガンド結合アッセイ

「Scherman et al., Journal of Neurochemistry 1988, 50(4), 1131-36 (参照によりその全体が本明細書に組み込まれる)」に記載されるように、手順を実行する。オスのラットを殺し、小脳を除く全脳を取り除き、pH 7.4の50 mMのTrisバッファー中で均質化し、-70°Cで冷凍保存する。0.3 Mのスクロース、50 mMのHEPES中で、pH 8、30°C、最終体積50 μLにて、30分間、試験化合物あるいは比較用のテトラベナジンの存在又は不存在下で、脳ホモジネート(1mLあたり3~5 mgのタンパク質)をインキュベートすることによって、[³H]-TBZOH(-ジヒドロテトラベナジン)の結合を評価する。その後、Schermanらの「Scherman et al. Brain Res. 1986, 370, 186-191」に記載されるように、GF/Cガラス纖維フィルターで、0.3 Mのスクロース；10 mMのTris、pH 8、100 μMの試験化合物、又は正の対照としてのテトラベナジンを含む洗浄バッファーを用いて、サンプルをろ過する。サンプルは三つ組で分析され、非特異的結合(1 mMのテトラベナジンの存在下で測定される)が差し引かれる。本発明の試験化合物は、非特異的結合とは有意に異なる効力で、[³H]-TBZOHを置換すると予測される。

10

20

30

30

40

【0208】

インビボ放射性リガンド結合アッセイ

「Kilbourn et al., Synapse 2002, 43(3), 188-194 (参照によりその全体が本明細書に組み込まれる)」に記載されるように、手順を実行する。放射性リガンドのインビボ結合は、スプラーグドーリー(Sprague-Dawley)CDラットで行われた。ペントバルビタールナトリウムで動物を麻酔し、片方又は両方の大腿静脈にカテーテルを挿入する。切開個所を閉じ、プラスチック製の拘束管内に動物を入れ、覚醒させる。大腿静脈カテーテルによって、試験化合物又は生理食塩水(対照)を注射する。プログラム可能な輸液ポンプを使用して、大腿静脈カテーテルを通じて、放射性リガンド([³H]-TBZOH(-ジヒドロテトラベナジン))を注射する。体積1 mLの放射性リガンドの1分間注入によって、放射性リガンドのボーラス投与を行う。1分間にわたる66.6%用量(1 mL)のボーラス投与と、それに続く、残りの33.3%用量(0.5mL)の、残りの59分間(1時間注入研究のため)又は119分間(2時間注入研究のため)の持続注入を使用して、平衡注入研究が行われる。試験化合物(すなわち、ベバントロールと類似体、及び正の対照としてのテトラベナジン、及び負の対照としてのビヒクリル)を、放射性リガンドとともに混注した。指定時刻に、過量のペントバルビタールナトリウムの静脈注射により動物を殺し、文献(Glowinski and Iversen, J. Neurochem. 1966, 13, 655-669)の方法に従って、脳を取り除き、線条体、皮質、海馬、視床下部領域、視床、橋/髓質、及び小脳のサンプルに解体した。組織サンプルを秤量し、組織可溶化剤を添加し、消化後(2~3日)、シンチレーション液を添加し、サンプルをトリチウムについてカウントする。データを、組織1グラムあたりの注入量の率として算出する。本発明の試験化合物は、ビヒクリルとは有意に異なる効力で、[³H]-TBZOHを置換すると予測される。

30

40

【0209】

インビボ放射性リガンド結合アッセイ

「Kilbourn et al., European Journal of Pharmacology 1997, 331(2-3), 161-68 (参照によりその全体が本明細書に組み込まれる)」に記載されるように、手順を実行する。スプラーグドーリーラット(雌)を麻酔し、上述した先のアッセイで記載したように、カテーテルを使用して準備を行う。試験化合物の存在又は不存在下で、-(+)-[³H]-TBZOH(-(+)-ジヒドロテトラベナジン)の結合を、ボーラス投与又はボーラス+点滴投与後に評

50

価する。試験化合物(ベバントロール、試験化合物、又は正の対照としての50 mg/kgのテトラベナジン)を、5%のエタノールを含む1.5 mLの生理食塩水に溶解する。一部の動物において、このビヒクルは負の対照として役立つ。ボーラス+点滴実験のために、^{-(+)-[³H]-TBZOH (10 μCi)}をこの溶液に添加し、放射性リガンドと試験化合物の組み合わせを、先のアッセイで記載した2/3ボーラス；1/3点滴プロトコルを使用して、1時間注入する。ボーラス実験のために、30 mg/kgの試験化合物は、同じ注入プロトコルを使用して投与されるが、^{-(+)-[³H]-TBZOH}は、試験化合物の注入中に、45分目に始まる1分間ボーラスとして投与される。各セットの実験において、60分の注入の終了時に動物を殺す。上述した先のアッセイで記載したように、結合の評価を行う。本発明の試験化合物は、ビヒクルとは有意に異なる効力で、^{-(+)-[³H]-TBZOH}を置換すると予測される。

10

【0210】

³H-ヒスタミン輸送アッセイ

「Erickson et al., Journal of Molecular Neuroscience 1995, 6(4), 277-87(参照によりその全体が本明細書に組み込まれる)」に記載されるように、手順を実行する。VMAT1及びVMAT2を発現するCV-1細胞を、Ericksonらによって記載されるようにして調製し、細胞内バッファー(110 mMの酒石酸カリウム、5 mMのグルコース、1 mMのアスコルビン酸、10 μMのパージリン、及び20 mMのHEPES、pH 8.0)ですすぎ、10 mMのジギトニンを含む取り込みバッファー中で10分間、37°Cにて、透過処理する。培地を、ジギトニンを含まず、5 mMのMgATPと^{[³H]ヒスタミン(45 Ci/mmol)}を含む新しいバッファーと交換し、様々な時間、37°Cでインキュベートする。2 μMの濃度のテトラベナジン(正の対照として)、溶液(負の対照として)、又は試験化合物を、放射標識基質^{[³H]ヒスタミン}の添加の直前に添加する。^{[³H]ヒスタミン}の取込みは、氷上で、2 mMのMgSO₄を含むバッファー中で2回洗浄して終結する。本発明の試験化合物は、被験物質を含まない溶液より有意に大きい効力で、VMAT2-介在性ヒスタミン輸送を阻害すると予想される。

20

【0211】

上記の記載から、当業者は本発明の本質的特徴を容易に確認することができ、且つ、その精神及び範囲を逸脱することなく、本発明に様々な変更や修正を行い、様々な用途や条件に適合させることができる。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US 16/18222
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(8) - A61K 31/137; A61K 31/138; C07C 215/20 (2016.01) CPC - C07C215/20; A61K31/137; A61K31/138 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) CPC: C07C215/20; A61K31/137; A61K31/138 IPC: A61K 31/137; A61K 31/138; C07C 215/20 (2016.01)		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched USPC: 514/652; 514/648-649; 514/651; 514/653 (See Search Words Below)		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) PATEBASE: Full-text = AU BE BR CA CH CN DE DK EP ES FI FR GB IN JP KR SE TH TW US WO Google: Scholar/Patents: bevantolol deuterium deuterated CD3 deuterated VMAT2 dimethoxyphenyl oxy dimethoxyphenyl methyl phenoxy proplamine cinacalcet		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2014/202648 A1 (SOM INNOVATION BIOTECH) 24 December 2014 (24.12.2014) pg 6, ln 5; pg 6, ln 25; pg 6, ln 30; pg 20, ln 14-18 and Table 1	1-43; 59-62
Y	US 2010/0009950 A1 (GANT et.al.) 14 January 2010 (14.01.2010) para [0023];[0051];[0052];[0055];[0056] ; pg 42,	1-43; 59-62
Y	US 2014/0341994 A1 (SOMMER et.al.) 20 November 2014 (20.11.2014) para [0278]; pg 11	3-8; 18-26; (27-31)/(3-8;18-26); 32-43
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/>		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
Date of the actual completion of the international search 14 April 2016 (14.04.2016)	Date of mailing of the international search report 20 MAY 2016	
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300	Authorized officer: Lee W. Young PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774	

PCT/US2016/018222 20.05.2016**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.
PCT/US 16/18222

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. Claims Nos.: because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. Claims Nos.: 44-58 because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

フロントページの続き

(51) Int.Cl.		F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 25/14	(2006.01)	A 6 1 P 25/14	
A 6 1 P 25/00	(2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 25/28	(2006.01)	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 25/08	(2006.01)	A 6 1 P 25/08	
A 6 1 P 21/02	(2006.01)	A 6 1 P 21/02	
A 6 1 P 21/04	(2006.01)	A 6 1 P 21/04	
A 6 1 K 45/00	(2006.01)	A 6 1 K 45/00	

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,R0,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,JP,KE,KG,KN,KP,KR,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US

F ターム(参考) 4C084 AA19 MA02 NA05 NA11 NA14 ZA011 ZA021 ZA061 ZA151 ZA941
 ZC021
 4C206 AA01 AA02 AA03 FA22 MA01 MA02 MA04 NA05 NA11 NA14
 ZA01 ZA02 ZA06 ZA15 ZA16 ZA94
 4H006 AA01 AA03 AB20 AC84 BJ50 BN10 BP30 BU32