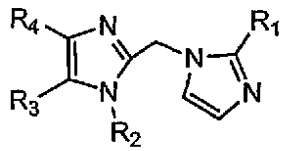
【公報種別】特許法第１７条の２の規定による補正の掲載
【部門区分】第３部門第２区分
【発行日】平成18年7月27日(2006.7.27)

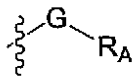
【公表番号】特表2005-531548(P2005-531548A)
【公表日】平成17年10月20日(2005.10.20)
【年通号数】公開・登録公報2005-041
【出願番号】特願2004-501402(P2004-501402)
【国際特許分類】
Ｃ０７Ｄ 233/64　(2006.01)
Ａ６１Ｋ 31/4178　(2006.01)
Ａ６１Ｋ 31/4439　(2006.01)
Ａ６１Ｐ 9/10　(2006.01)
Ａ６１Ｐ 25/08　(2006.01)
Ａ６１Ｐ 25/16　(2006.01)
Ａ６１Ｐ 25/20　(2006.01)
Ａ６１Ｐ 25/22　(2006.01)
Ａ６１Ｐ 25/24　(2006.01)
Ａ６１Ｐ 25/28　(2006.01)
Ａ６１Ｐ 25/30　(2006.01)
Ａ６１Ｐ 25/32　(2006.01)
Ａ６１Ｐ 25/36　(2006.01)
Ａ６１Ｐ 31/18　(2006.01)
Ａ６１Ｐ 43/00　(2006.01)
Ｃ０７Ｄ 401/14　(2006.01)
Ｇ０１Ｎ 33/53　(2006.01)
Ｇ０１Ｎ 33/534　(2006.01)
【ＦＩ】
Ｃ０７Ｄ 233/64　１０１
Ａ６１Ｋ 31/4178
Ａ６１Ｋ 31/4439
Ａ６１Ｐ 9/10
Ａ６１Ｐ 25/08
Ａ６１Ｐ 25/16
Ａ６１Ｐ 25/20
Ａ６１Ｐ 25/22
Ａ６１Ｐ 25/24
Ａ６１Ｐ 25/28
Ａ６１Ｐ 25/30
Ａ６１Ｐ 25/32
Ａ６１Ｐ 25/36
Ａ６１Ｐ 31/18
Ａ６１Ｐ 43/00　１０５
Ａ６１Ｐ 43/00　１１１
Ｃ０７Ｄ 401/14　ＣＳＰ
Ｇ０１Ｎ 33/53　Ｄ
Ｇ０１Ｎ 33/534

【手続補正書】
【提出日】平成18年6月8日(2006.6.8)

【手続補正１】
【補正対象書類名】特許請求の範囲
【補正対象項目名】全文
【補正方法】変更
【補正の内容】
【特許請求の範囲】
【請求項１】
次式の化合物、又は薬剤として許容されるこれらの塩：
【化１】



〔式中、
R_1は、非置換、又はR_5から独立に選択される１～４個の基で置換された５～１０員のアリール又はヘテロアリールを表し、
R_2は、それぞれが、非置換、又はR_5から独立に選択される１～３個の置換基で置換されたC_1～C_8アルキル、C_2～C_8アルケニル、C_2～C_8アルキニル、C_3～C_{10}シクロアルキル又は（C_3～C_{10}シクロアルキル）C_1～C_8アルキルを表し、
R_3及びR_4は、それぞれ独立に
（ａ）水素、ハロゲン、ニトロ及びシアノ、並びに
（ｂ）次式の基：
【化２】



（式中、
（ｉ）Ｇは結合、C_1～C_8アルキレン、－ＮＨ－、－Ｎ（R_B）－、－（R_B）Ｎ－、－Ｏ－、－Ｃ（＝Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－、－Ｃ（＝Ｏ）ＮR_B－、－Ｓ（Ｏ）$_m$－、－CH_2Ｃ（＝Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）$_m$ＮＨ－、－Ｓ（Ｏ）$_m$ＮR_B－、－ＮＨＣ（＝Ｏ）－、－Ｃ（＝ＮR_B）－、ＨＣ＝Ｎ－、－ＮR_BＣ（＝Ｏ）－、－ＮＨＳ（Ｏ）$_m$－又は－ＮR_BＳ（Ｏ）－であり、
（ｉｉ）R_A及びR_Bは、C_1～C_8アルキル、C_2～C_8アルケニル、C_2～C_8アルキニル、及び１個の環又は２個の縮合環、懸垂（ｐｅｎｄａｎｔ）環若しくはスピロ環を有する３～１２員の炭素環及び複素環から独立に選択され、環のそれぞれは、非置換、又はR_5から独立に選択される１～４個の置換基で置換されており、
（ｉｉｉ）ｍは０、１又は２である）
から選択され、
R_5が、出現ごとに独立にハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、アミノ、C_1～C_8アルキル、C_1～C_8アルコキシ、モノ及びジ（C_1～C_8アルキル）アミノ、C_3～C_{10}シクロアルキル、（C_3～C_{10}シクロアルキル）アルキル、（C_3～C_{10}シクロアルキル）アルコキシ、C_2～C_9ヘテロシクロアルキル、C_1～C_8アルケニル、C_1～C_8アルキニル、ハロ（C_1～C_8）アルキル、ハロ（C_1～C_8）アルコキシ、オ

キソ、アミノ（C_1～C_8）アルキル並びにモノ及びジ（C_1～C_8アルキル）アミノ（C_1～C_8）アルキルから選択される〕。

【請求項２】

R_1が、非置換、又はR_5から独立に選択される１～４個の基で置換された６員の芳香族環である請求項１記載の化合物又は塩。

【請求項３】

R_1が、非置換、又はハロゲン、C_1～C_6アルキル、ハロ（C_1～C_6）アルキル、C_1～C_6アルコキシ及びハロ（C_1～C_6）アルコキシから独立に選択される１～３個の基で置換されたフェニル又はピリジルである請求項２記載の化合物又は塩。

【請求項４】

R_1が１又は２個のハロゲンで置換されている請求項３記載の化合物又は塩。

【請求項５】

R_2がC_1～C_6アルキル又はハロ（C_1～C_6）アルキルである請求項１記載の化合物又は塩。

【請求項６】

R_2がC_1～C_4アルキルである請求項５記載の化合物又は塩。

【請求項７】

R_2がエチル又はプロピルである請求項６記載の化合物又は塩。

【請求項８】

R_3及びR_4が、それぞれ独立に、水素、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、並びに５～７員の芳香族炭素環及び複素環から選択され、前記炭素環及び複素環は非置換、又はハロゲン、トリフルオロメチル若しくはメチルの１つ若しくは複数で置換されている請求項１記載の化合物又は塩。

【請求項９】

R_3及びR_4が独立に、水素、ハロゲン、トリフルオロメチル、メチル、フェニル又はピリジルであって、前記フェニル又はピリジルは非置換、又はハロゲン、トリフルオロメチル若しくはメチルで置換されている請求項８記載の化合物又は塩。

【請求項１０】

R_1が、非置換、又はハロゲン、C_1～C_6アルキル、ハロ（C_1～C_6）アルキル、C_1～C_6アルコキシ及びハロ（C_1～C_6）アルコキシから独立に選択される１～３個の基で置換されたフェニル又はピリジルであり、

R_2がC_1～C_4アルキルであり、

R_3及びR_4は独立に、水素、ハロゲン、トリフルオロメチル、メチル、フェニル又はピリジルであって、前記フェニル又はピリジルは非置換、又はハロゲン、トリフルオロメチル若しくはメチルで置換されている請求項１記載の化合物又は塩。

【請求項１１】

$GABA_A$受容体結合のアッセイにおいて、１マイクロモル以下のＫｉを示す請求項１記載の化合物。

【請求項１２】

$GABA_A$受容体結合のアッセイにおいて、１００ナノモル以下のＫｉを示す請求項１記載の化合物。

【請求項１３】

$GABA_A$受容体結合のアッセイにおいて、１０ナノモル以下のＫｉを示す請求項１記載の化合物。

【請求項１４】

２－［１－（５－ブロモ－１－エチル－４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－２－イルメチル）－１Ｈ－イミダゾール－２－イル］－６－フルオロ－ピリジンである請求項１記載の化合物。

【請求項１５】

２－［１－（４－ブロモ－１－エチル－５－メチル－１Ｈ－イミダゾール－２－イルメ

チル）－１Ｈ－イミダゾール－２－イル］－６－フルオロ－ピリジンである請求項１記載の化合物。
【請求項１６】
２－｛１－［１－エチル－５－メチル－４－（３－トリフルオロメチル－フェニル）－１Ｈ－イミダゾール－２－イルメチル］－１Ｈ－イミダゾール－２－イル｝－６－フルオロ－ピリジンである請求項１記載の化合物。
【請求項１７】
２－｛１－［１－エチル－４－メチル－５－（３－トリフルオロメチル－フェニル）－１Ｈ－イミダゾール－２－イルメチル］－１Ｈ－イミダゾール－２－イル｝－６－フルオロ－ピリジンである請求項１記載の化合物。
【請求項１８】
２－［１－（１－エチル－１Ｈ－イミダゾール－２－イルメチル）－１Ｈ－イミダゾール－２－イル］－６－フルオロ－ピリジンである請求項１記載の化合物。
【請求項１９】
２－［１－（１－エチル－４，５－ジメチル－１Ｈ－イミダゾール－２－イルメチル）－１Ｈ－イミダゾール－２－イル］－３－フルオロ－ベンゼンである請求項１記載の化合物。
【請求項２０】
２－［１－（１－エチル－４，５－ジメチル－１Ｈ－イミダゾール－２－イルメチル）－１Ｈ－イミダゾール－２－イル］－６－フルオロ－ピリジンである請求項１記載の化合物。
【請求項２１】
２－［１－（１－エチル－４，５－ジメチル－１Ｈ－イミダゾール－２－イルメチル）－１Ｈ－イミダゾール－２－イル］－２，５－ジフルオロ－ベンゼンである請求項１記載の化合物。
【請求項２２】
２－［１－（１－プロピル－４，５－ジメチル－１Ｈ－イミダゾール－２－イルメチル）－１Ｈ－イミダゾール－２－イル］－２，５－ジフルオロ－ベンゼンである請求項１記載の化合物。
【請求項２３】
２－［１－（１－エチル－５－メチル－４－フェニル－１Ｈ－イミダゾール－２－イルメチル）－１Ｈ－イミダゾール－２－イル］－２，５－ジフルオロ－ベンゼンである請求項１記載の化合物。
【請求項２４】
２－［１－（１－エチル－４－メチル－５－フェニル－１Ｈ－イミダゾール－２－イルメチル）－１Ｈ－イミダゾール－２－イル］－２，５－ジフルオロ－ベンゼンである請求項１記載の化合物。
【請求項２５】
２－｛１－［１－エチル－４－メチル－５－（２－ピリジル）－１Ｈ－イミダゾール－２－イルメチル］－１Ｈ－イミダゾール－２－イル｝－６－フルオロ－ピリジンである請求項１記載の化合物。
【請求項２６】
２－｛１－［１－エチル－５－メチル－４－（２－ピリジル）－１Ｈ－イミダゾール－２－イルメチル］－１Ｈ－イミダゾール－２－イル｝－６－フルオロ－ピリジンである請求項１記載の化合物。
【請求項２７】
生理学的に許容される担体又は賦形剤と一緒に請求項１記載の化合物を含む薬剤組成物。
【請求項２８】
注射可能流体剤、エアロゾル剤、クリーム剤、ゲル剤、丸薬、カプセル剤、シロップ剤

、経皮パッチとして調剤されている請求項２７記載の薬剤組成物。
【請求項２９】
不安症、鬱病、睡眠障害、注意欠陥障害又はアルツハイマー痴呆症を治療するための、請求項２７又は２８に記載の薬剤組成物。
【請求項３０】
ＣＮＳ薬剤と組み合わせて投与することによりＣＮＳ薬剤の治療効果を増強させるための、請求項２７又は２８に記載の薬剤組成物。
【請求項３１】
患者の短期記憶を改善するための、請求項２７又は２８に記載の薬剤組成物。
【請求項３２】
（ａ）請求項１に記載の化合物とＧＡＢＡ$_A$受容体との結合を可能にする条件下で、サンプルを前記化合物と接触させるステップ、及び
（ｂ）ＧＡＢＡ$_A$受容体と結合している化合物のレベルを検出し、それによって前記サンプル中のＧＡＢＡ$_A$受容体の有無を決定するステップ、
を含む、サンプル中のＧＡＢＡ$_A$受容体の有無を決定する方法。
【請求項３３】
前記化合物が放射性同位体で標識されており、前記検出のステップが、
（ｉ）結合していない化合物を結合している化合物から分離するステップ、及び
（ｉｉ）前記サンプル中の結合している化合物の有無を検出するステップ、
を含む請求項３２記載の方法。
【請求項３４】
結合している化合物の有無を、オートラジオグラフィー法を用いて検出する請求項３３記載の方法。
【請求項３５】
請求項１記載の化合物を含む、ＧＡＢＡ$_A$受容体を発現する細胞においてＧＡＢＡ$_A$受容体のシグナル伝達活性を変化させるための、組成物。
【請求項３６】
前記細胞が組換えによって異種のＧＡＢＡ$_A$受容体を発現し、前記細胞の電気生理の変化を細胞内記録又はパッチクランプ記録によって検出するための、請求項３５記載の組成物。
【請求項３７】
前記細胞が動物中でイン・ビボ（ｉｎ　ｖｉｖｏ）で接触しているニューロン細胞であり、前記細胞の電気生理の変化を動物の行動の変化として検出するための、請求項３５記載の組成物。
【請求項３８】
前記動物がヒトであり、前記細胞が脳細胞であり、前記体液が脳脊髄液である請求項３７記載の組成物。
【請求項３９】
容器中の請求項２７記載の薬剤組成物と、不安症、鬱病、睡眠障害、注意欠陥障害、アルツハイマー痴呆症又は短期記憶喪失に罹患している患者の治療用の組成物を使用するための使用説明書とを含むパッケージした薬剤調合物。
【請求項４０】
不安症、鬱病、睡眠障害、注意欠陥障害、アルツハイマー痴呆症又は短期記憶喪失の治療用医薬品の製造のための請求項１記載の化合物の使用。