

【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23年4月21日 (2011.4.21)

【公表番号】特表2010-520265(P2010-520265A)

【公表日】平成22年6月10日 (2010.6.10)

【年通号数】公開・登録公報2010-023

【出願番号】特願2009-552216(P2009-552216)

【国際特許分類】

C 07 D 405/12 (2006.01)

A 61 K 31/4433 (2006.01)

A 61 P 43/00 (2006.01)

A 61 P 25/22 (2006.01)

A 61 P 25/18 (2006.01)

A 61 P 25/30 (2006.01)

A 61 P 1/14 (2006.01)

A 61 P 3/04 (2006.01)

A 61 P 25/24 (2006.01)

A 61 P 25/06 (2006.01)

A 61 P 25/08 (2006.01)

A 61 P 25/28 (2006.01)

A 61 P 9/10 (2006.01)

A 61 P 25/32 (2006.01)

A 61 P 25/34 (2006.01)

A 61 P 25/36 (2006.01)

A 61 P 25/16 (2006.01)

A 61 P 25/14 (2006.01)

C 07 B 61/00 (2006.01)

【F I】

C 07 D 405/12 C S P

A 61 K 31/4433

A 61 P 43/00 1 1 1

A 61 P 25/22

A 61 P 25/18

A 61 P 25/30

A 61 P 1/14

A 61 P 3/04

A 61 P 25/24

A 61 P 25/06

A 61 P 25/08

A 61 P 25/28

A 61 P 9/10

A 61 P 25/32

A 61 P 25/34

A 61 P 25/36

A 61 P 25/16

A 61 P 25/14

C 07 B 61/00 3 0 0

【手続補正書】

【提出日】平成23年2月28日(2011.2.28)

【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

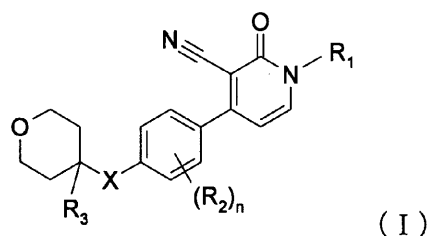
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I)：

【化40】



(I)

(式中、 R_1 は C_{4-6} アルキル、または C_{3-7} シクロアルキルで置換された C_{1-3} アルキルであり；

R_2 は水素、ハロまたはトリフルオロメチルであり；

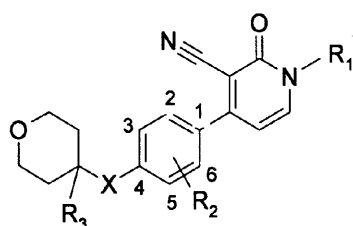
R_3 は水素、またはヒドロキシルで置換された C_{1-4} アルキルであり；

XはOまたはNHであり；

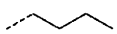

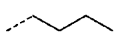

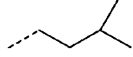

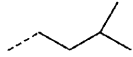

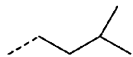

nは値が1または2の整数である)の化合物(その立体化学的異性体形態も含む)

[ただし、下記の化合物を除く]

【化41】



【表 8】

$-R_1$	R_2	$-R_3$	$-X-$
	H	$---H$	
	2-F	$---H$	
	2-F	$---H$	
	3-F	$---H$	
	3-Cl	$---H$	

1

あるいはその薬学的に許容される塩またはその溶媒和物。

【請求項 2】

R_1 が、1-ブチルもしくは3-メチル-1-ブチル、またはシクロプロピルメチルもしくは2-(シクロプロピル)-1-エチルである、請求項1に記載の化合物。

【請求項 3】

R_3 が CH_2OH である、請求項1または2に記載の化合物。

【請求項 4】

n が1であり、 R_2 が水素以外であり、前記 R_2 がピリジノン部分に対してメタ位にある、請求項1～3のいずれか1項に記載の化合物。

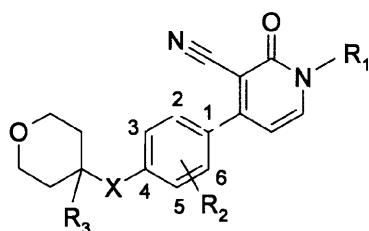
【請求項 5】

R_1 が1-ブチル、3-メチル-1-ブチル、シクロプロピルメチルまたは2-(シクロプロピル)-1-エチルであり； R_2 が水素、フルオロ、クロロまたはトリフルオロメチルであり； R_3 が水素であり； n が1である、請求項1に記載の化合物。







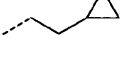

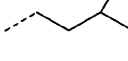

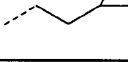



【請求項 6】

下記から選ばれる請求項1に記載の化合物あるいはその薬学的に許容される塩またはその溶媒和物。

【化 4 3】



【表 10】

$-R_1$	R_2	$-R_3$	$-X-$
	3-F	-H	
	3-Cl	-H	
	3-CF ₃	-H	
	3-Cl	-H	
	3-Cl	-H	
	3-Cl	-H	
	3-CF ₃	-H	

【請求項 7】

請求項 1 ～ 6 のいずれか 1 項に記載の化合物を含む医薬組成物。

【請求項 8】

薬学的に許容される担体または希釈剤を更に含み、請求項 1 ～ 6 のいずれか 1 項に記載の化合物が、治療上有効な量で含有される請求項 7 に記載の医薬組成物。

【請求項 9】

ヒトを含む哺乳類における症状の治療または予防のための請求項 7 または 8 に記載の医薬組成物であって、前記症状の治療または予防が m G l u R 2 のポジティブアロステリックモジュレーターの神経修飾効果により作用されるかまたは促進されることを特徴とする医薬組成物。

【請求項 10】

不安障害、精神障害、人格障害、物質関連障害、摂食障害、気分障害、片頭痛、てんかんもしくは痙攣性障害、幼児期障害、認知障害、神経変性、神経毒症状および虚血からなる群から選ばれる中枢神経系障害の治療または予防のための請求項 7 または 8 に記載の医薬組成物。

【請求項 11】

前記中枢神経系障害が、広場恐怖症、全般性不安障害 (GAD)、強迫観念障害 (OCD)、パニック障害、心的外傷後ストレス障害 (PTSD)、対人恐怖および他の恐怖症からなる群から選ばれる不安障害であるか；または

前記中枢神経系障害が、統合失調症、妄想性障害、統合失調性感情障害、統合失調症様障害および物質誘発性精神障害からなる群から選ばれる精神障害であるか；

前記中枢神経系障害が、強迫性人格障害および統合失調症、統合失調型障害からなる群から選ばれる人格障害であるか；または

前記中枢神経系障害が、アルコール乱用、アルコール依存症、アルコール禁断症状、アルコール禁断せん妄、アルコール誘発性精神障害、アンフェタミン依存症、アンフェタミン禁断症状、コカイン依存症、コカイン禁断症状、ニコチン依存症、ニコチン禁断症状、オピオイド依存症およびオピオイド禁断症状からなる群から選ばれる物質関連障害であるか；または

前記中枢神経系障害が、神経性食欲不振症および神経性過食症からなる群から選ばれる摂食障害であるか；または

前記中枢神経系障害が、両相性障害（ⅠおよびⅡ）、気分循環性障害、うつ病、気分変調性障害、大うつ病性障害および物質誘発性気分障害からなる群から選ばれる気分障害であるか；または

前記中枢神経系障害が、片頭痛であるか；または

前記中枢神経系障害が、非痙攣性全般てんかん、痙攣性全般てんかん、小発作性てんかん重積、大発作性てんかん重積、意識障害を伴うかまたは伴わない部分てんかん、幼児痙攣症、持続性部分てんかんおよび他の形態のてんかんからなる群から選ばれるてんかんまたは痙攣性の障害であるか；または

前記中枢神経系障害が、幼児期障害であるか；または

前記中枢神経系障害が、せん妄、物質誘発持続性せん妄、認知症、HIV疾患による認知症、ハンチントン病による認知症、パーキンソン病による認知症、アルツハイマー型認知症、物質誘発持続性認知症および軽度認知障害からなる群から選ばれる認知障害であるか；または

前記中枢神経系障害が、不安症、統合失調症、片頭痛、うつ病およびてんかんからなる群から選ばれる、請求項 10 に記載の医薬組成物。

【請求項 12】

前記幼児期障害が注意欠陥／多動性障害である、請求項 11 に記載の医薬組成物。

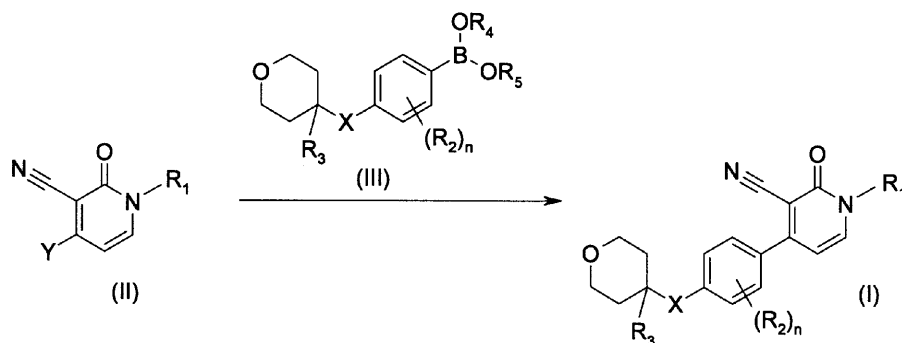
【請求項 13】

m G l u R 2 のオルソステリックアゴニストを更に含む請求項 10 ~ 12 のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項 14】

式（ⅠⅠ）の中間体（式中 Y は、ボロン酸またはボロン酸エステルとの P d が介在するカップリングに適切な基を表わす）を、適切な反応不活性溶媒中で、適切な塩基および適切な触媒の存在下、加熱条件下で、式（ⅠⅠⅠ）の中間体（式中 R₄ および R₅ は、水素または C₁₋₄ アルキルを表わすか、あるいは R₄ および R₅ は一緒になって式 - C H₂ C H₂ - 、 - C H₂ C H₂ C H₂ - または - C (C H₃)₂ C (C H₃)₂ - の二価のラジカルを形成してもよい）と反応させること

【化 4 4】



（R₁、R₂、R₃、X および n は、請求項 1 で規定されたとおりである）を特徴とする請求項 1 に記載の化合物の調製方法。

【請求項 15】

式（Ⅰ）の化合物を当該技術分野で公知の転換法に従って互いに変換すること；あるい

は、

式 (I) の化合物を酸で処理することによって治療効果のある非毒性の酸付加塩に変換すること、または逆に酸付加塩形態をアルカリで処理することによって遊離塩基に変換すること；あるいは、

その立体化学的異性体形態を調製することを

さらに含む請求項 1 4 に記載の調製方法。