

【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25年1月31日(2013.1.31)

【公表番号】特表2012-514006(P2012-514006A)

【公表日】平成24年6月21日(2012.6.21)

【年通号数】公開・登録公報2012-024

【出願番号】特願2011-543717(P2011-543717)

【国際特許分類】

C 07 D 209/52	(2006.01)
C 07 D 403/12	(2006.01)
C 07 D 401/12	(2006.01)
C 07 D 401/04	(2006.01)
C 07 D 401/14	(2006.01)
A 61 K 31/4178	(2006.01)
A 61 K 31/403	(2006.01)
A 61 K 31/4439	(2006.01)
A 61 P 43/00	(2006.01)
A 61 P 25/00	(2006.01)
A 61 P 25/18	(2006.01)
A 61 P 25/22	(2006.01)
A 61 P 25/24	(2006.01)
A 61 P 25/14	(2006.01)
A 61 P 21/00	(2006.01)
A 61 P 25/16	(2006.01)
A 61 P 25/28	(2006.01)
A 61 P 25/20	(2006.01)
A 61 P 25/30	(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 3/04	(2006.01)
A 61 P 25/08	(2006.01)
A 61 P 13/10	(2006.01)
A 61 P 27/02	(2006.01)
A 61 P 27/16	(2006.01)
A 61 P 29/00	(2006.01)
A 61 P 25/04	(2006.01)

【F I】

C 07 D 209/52	
C 07 D 403/12	C S P
C 07 D 401/12	
C 07 D 401/04	
C 07 D 401/14	
A 61 K 31/4178	
A 61 K 31/403	
A 61 K 31/4439	
A 61 P 43/00	1 1 1
A 61 P 25/00	
A 61 P 25/18	

A 6 1 P 25/22
 A 6 1 P 25/24
 A 6 1 P 25/14
 A 6 1 P 21/00
 A 6 1 P 25/16
 A 6 1 P 25/28
 A 6 1 P 25/20
 A 6 1 P 25/30
 A 6 1 P 25/32
 A 6 1 P 25/34
 A 6 1 P 25/36
 A 6 1 P 3/04
 A 6 1 P 25/08
 A 6 1 P 13/10
 A 6 1 P 27/02
 A 6 1 P 27/16
 A 6 1 P 29/00
 A 6 1 P 25/04

【手続補正書】

【提出日】平成24年12月6日(2012.12.6)

【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

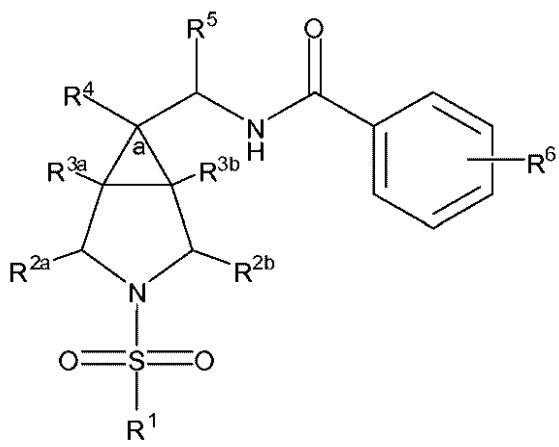
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

次式によって表される構造を有する化合物：

【化74】



(式中、R¹は、1から12個の炭素原子を含む任意選択で置換された有機残基であり；式中、R^{2a}およびR^{2b}はそれぞれ、水素、ハロゲン、OR、ニトリル、ニトロ、SR、N(R)₂、および、1から6個の炭素を含む任意選択で置換された有機残基から独立に選択される2個の置換基を含み；

式中、各Rは独立に、水素、または任意選択で置換されたC₁～₆脂肪族である、あるいは同じ窒素上の2個のR基が該窒素と共に、窒素、酸素、または硫黄から独立に選択される1～2個のヘテロ原子を有する4～8員の複素環式環を形成し；

式中、R^{3a}およびR^{3b}は、互いに対してもs y n配置に配向された2個の置換基であり

、ここでは、 R^3 ^a および R^3 ^b は独立に、水素、および 1 から 6 個の炭素を含む任意選択で置換された有機残基から選択され；

式中、 R^4 は、水素、ハロゲン、OR、シアノ、ニトロ、SR、 $N(R)_2$ 、および、1 から 12 個の炭素を含む任意選択で置換された有機残基から選択され；

式中、 R^5 は、水素、ハロゲン、OR、シアノ、ニトロ、SR、 $N(R)_2$ 、および、1 から 6 個の炭素を含む任意選択で置換された有機残基から独立に選択される 2 個の置換基を含み；

式中、 R^6 は、水素、ハロゲン、OR、シアノ、ニトロ SR、 $N(R)_2$ 、および、1 から 6 個の炭素原子を含む任意選択で置換された有機残基から独立に選択される 5 個の置換基を含む）

またはその医薬として許容され得る誘導体。

【請求項 2】

R^1 が、C3～C12 単環式または二環式シクロアルキル、C3～C12 単環式または二環式シクロアルケニル、3～12 員の単環式または二環式の飽和または部分的不飽和ヘテロシクリル、フェニル、8～10 員のアリール、あるいは、窒素、酸素、または硫黄から独立に選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する 5～6 員のヘテロアリール、から選択される任意選択で置換された基である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

R^2 ^a および R^2 ^b が独立に、水素、および 1 から 6 個の炭素を含む任意選択で置換された有機残基から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 4】

R^4 が、C1～C12 アルキルまたは C2～C12 アルケニルまたは C2～C12 アルキニル、任意選択で置換された C1～C12 ヘテロアルキルまたは C2～C12 ヘテロアルケニルまたは C2～C12 ヘテロアルキニル、任意選択で置換された C3～C12 シクロアルキルまたは C3～C12 シクロアルケニル、任意選択で置換された C3～C12 ヘテロシクロアルキルまたは C3～C12 ヘテロシクロアルケニル、任意選択で置換されたアリール、任意選択で置換されたヘテロアリールから選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 5】

各 R^5 が水素である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 6】

各 R^6 が独立に、水素、ハロゲン、および、1 から 6 個の炭素を含む任意選択で置換された有機残基から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

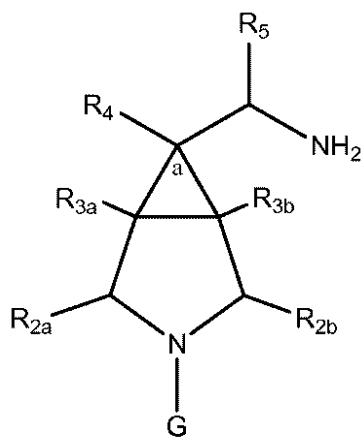
【請求項 7】

前記化合物の存在下での JAR 細胞における非最大濃度のグリシンに対する応答が、該化合物の非存在下での同等の JAR 細胞のグリシンに対する応答と比較して低下を示す通り、グリシンに対する GlyT1 受容体応答を阻害する、IC₅₀ が約 100 μM 未満である請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 8】

ある化合物を調製する方法であって、次式によって表される構造を有する第 1 の化合物：

【化75】



(式中、R^{2a}およびR^{2b}はそれぞれ、水素、ハロゲン、OR、ニトリル、ニトロ、SR、N(R)₂、および、1から6個の炭素を含む任意選択で置換された有機残基から独立に選択される2個の置換基を含み；

式中、各Rは独立に、水素、または任意選択で置換されたC₁～₆脂肪族である、あるいは同じ窒素上の2個のR基が該窒素と共に、窒素、酸素、または硫黄から独立に選択される1～2個のヘテロ原子を有する4～8員の複素環式環を形成し；

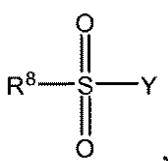
式中、R^{3a}およびR^{3b}は、互いに対してもsyn配置に配向された2個の置換基であり、ここでは、R^{3a}およびR^{3b}は独立に、水素、および1から6個の炭素を含む任意選択で置換された有機残基から選択され；

式中、R⁴は、水素、ハロゲン、OR、シアノ、ニトロ、SR、N(R)₂、および、1から12個の炭素を含む任意選択で置換された有機残基から選択され；

式中、R⁵は、水素、ハロゲン、OR、シアノ、ニトロ、SR、N(R)₂、および、1から6個の炭素を含む任意選択で置換された有機残基から独立に選択される2個の置換基を含み；

式中、Gは、水素、保護基、または次式によって表される構造であり：

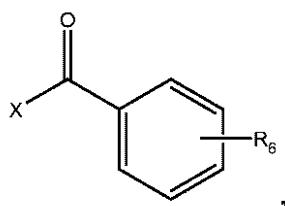
【化76】



式中、R⁸は、1から12個の炭素原子を含む任意選択で置換された有機残基である)またはその誘導体と、

次式によって表される構造を有する第2の化合物：

【化77】



(式中、R⁶は、水素、ハロゲン、OR、シアノ、ニトロ、SR、N(R)₂、および、1から6個の炭素原子を含む任意選択で置換された有機残基から独立に選択される5個の置換基を含み；

式中、Xは、脱離基である)

またはその合成等価物とを反応させるステップを含む方法。

【請求項 9】

R^1 が、C 3 ~ C 12 単環式または二環式シクロアルキル、C 3 ~ C 12 単環式または二環式シクロアルケニル、3 ~ 12 員の単環式または二環式の飽和または部分的不飽和ヘテロシクリル、フェニル、8 ~ 10 員のアリール、あるいは、窒素、酸素、または硫黄から独立に選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を有する 5 ~ 6 員のヘテロアリール、から選択される任意選択で置換された基である、請求項 8 に記載の方法。

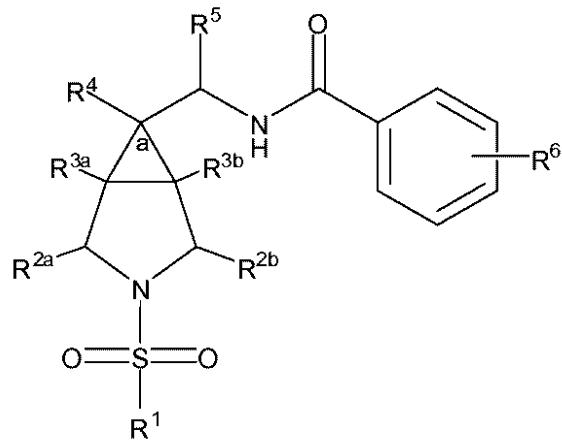
【請求項 10】

R^4 が、C 1 ~ C 12 アルキルまたはC 2 ~ C 12 アルケニルまたはC 2 ~ C 12 アルキニル、任意選択で置換されたC 1 ~ C 12 ヘテロアルキルまたはC 2 ~ C 12 ヘテロアルケニルまたはC 2 ~ C 12 ヘテロアルキニル、任意選択で置換されたC 3 ~ C 12 シクロアルキルまたはC 3 ~ C 12 シクロアルケニル、任意選択で置換されたC 3 ~ C 12 ヘテロシクロアルキルまたはC 3 ~ C 12 ヘテロシクロアルケニル、任意選択で置換されたアリール、任意選択で置換されたヘテロアリールから選択される、請求項 8 に記載の方法。

【請求項 11】

哺乳動物におけるグリシン作動性またはグルタミン酸作動性神経伝達機能異常に伴う障害を処置するための組成物であって、次式によって表される構造を有する少なくとも 1 種の化合物：

【化 7 8】



(式中、 R^1 は、1 から 12 個の炭素原子を含む任意選択で置換された有機残基であり；式中、 R^{2a} および R^{2b} はそれぞれ、水素、ハロゲン、OR、ニトリル、ニトロ、SR、N(R)₂、および、1 から 6 個の炭素を含む任意選択で置換された有機残基から独立に選択される 2 個の置換基を含み；式中、各 R は独立に、水素、または任意選択で置換された C_{1 ~ 6} 脂肪族である、あるいは同じ窒素上の 2 個の R 基が該窒素と共に、窒素、酸素、または硫黄から独立に選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を有する 4 ~ 8 員の複素環式環を形成し；

式中、 R^{3a} および R^{3b} は、互いに対しても syn 配置に配向された 2 個の置換基であり、ここでは、 R^{3a} および R^{3b} は独立に、水素、および 1 から 6 個の炭素を含む任意選択で置換された有機残基から選択され；

式中、 R^4 は、水素、ハロゲン、OR、シアノ、ニトロ、SR、N(R)₂、および、1 から 12 個の炭素を含む任意選択で置換された有機残基から選択され；

式中、 R^5 は、水素、ハロゲン、OR、シアノ、ニトロ、SR、N(R)₂、および、1 から 6 個の炭素を含む任意選択で置換された有機残基から独立に選択される 2 個の置換基を含み；

式中、 R^6 は、水素、ハロゲン、OR、シアノ、ニトロ、SR、N(R)₂、および、1 から 6 個の炭素原子を含む任意選択で置換された有機残基から独立に選択される 5 個の置換基を含む)

またはその医薬として許容され得る誘導体を含み、該組成物は、該哺乳動物における該障

害を処置するのに有効な投薬量および量で、該哺乳動物に投与されることを特徴とする、組成物。

【請求項 1 2】

前記障害が、精神病、統合失調症、行為障害、破壊的行動障害、双極性障害、不安の精神病性エピソード、精神病に伴う不安症、精神病性気分障害（重度の大うつ病性障害など）；精神病性障害に伴う気分障害、急性躁病、双極性障害に伴ううつ病、統合失調症に伴う気分障害、精神遅滞の行動的徴候、行為障害、自閉症性障害；運動障害、トウレット症候群、無動-硬直症候群、パーキンソン病に伴う運動障害、遅発性ジスキネジー、薬物誘発性ジスキネジー、神経変性に基づくジスキネジー、注意欠陥多動性障害、認知障害、認知症、および記憶障害から選択される、請求項 1 1 に記載の組成物。

【請求項 1 3】

前記障害が統合失調症である、請求項 1 1 に記載の組成物。

【請求項 1 4】

前記障害が、g 1 y T 1 受容体の活性異常に伴う神経および/または精神障害である、請求項 1 1 に記載の組成物。

【請求項 1 5】

前記障害が、統合失調症、精神病、「統合失調症圏」障害、うつ病、双極性障害、認知障害、せん妄、健忘障害、不安障害、注意障害、肥満症、摂食障害、および N M D A 受容体関連障害：から選択されるグルタミン酸作動性神経伝達機能異常に伴う神経または精神障害である、請求項 1 1 に記載の組成物。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 3 9

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 3 9】

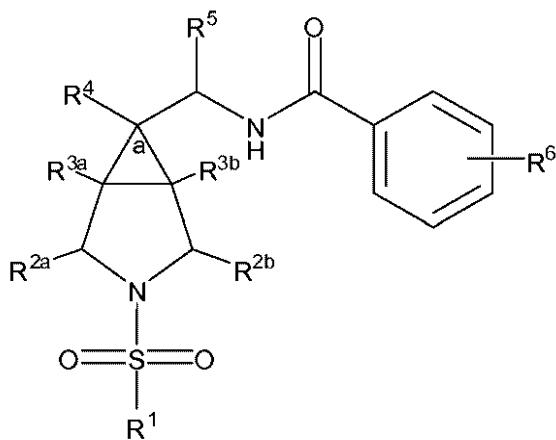
本発明のさらなる利点は、以下に続く説明においてある程度記述するつもりであり、この説明からある程度明らかになるであろうし、本発明の実施から知ることもできる。本発明の利点は、添付の特許請求の範囲に具体的に示した各要素および組み合わせによって実現および達成されることとなる。前述の概説的説明と以下の詳細な説明はいずれも、例示的かつ説明的なものに過ぎず、請求される通りの本発明を限定しないことを理解されたい。

例えば、本発明は以下の項目を提供する。

（項目 1）

次式によって表される構造を有する化合物：

【化 7 4】



,

（式中、R¹は、1から12個の炭素原子を含む任意選択で置換された有機残基であり；

式中、 R^{2a} および R^{2b} はそれぞれ、水素、ハロゲン、OR、ニトリル、ニトロ、SR、N(R)₂、および、1から6個の炭素を含む任意選択で置換された有機残基から独立に選択される2個の置換基を含み；

式中、各Rは独立に、水素、または任意選択で置換されたC_{1~6}脂肪族である、あるいは同じ窒素上の2個のR基が該窒素と共に、窒素、酸素、または硫黄から独立に選択される1~2個のヘテロ原子を有する4~8員の複素環式環を形成し；

式中、 R^{3a} および R^{3b} は、互いに対してもsyn配置に配向された2個の置換基であり、ここでは、 R^{3a} および R^{3b} は独立に、水素、および1から6個の炭素を含む任意選択で置換された有機残基から選択され；

式中、 R^4 は、水素、ハロゲン、OR、シアノ、ニトロ、SR、N(R)₂、および、1から12個の炭素を含む任意選択で置換された有機残基から選択され；

式中、 R^5 は、水素、ハロゲン、OR、シアノ、ニトロ、SR、N(R)₂、および、1から6個の炭素を含む任意選択で置換された有機残基から独立に選択される2個の置換基を含み；

式中、 R^6 は、水素、ハロゲン、OR、シアノ、ニトロ SR、N(R)₂、および、1から6個の炭素原子を含む任意選択で置換された有機残基から独立に選択される5個の置換基を含む）

またはその医薬として許容され得る誘導体。

(項目2)

R^1 が、C_{3~C12}単環式または二環式シクロアルキル、C_{3~C12}単環式または二環式シクロアルケニル、3~12員の単環式または二環式の飽和または部分的不飽和ヘテロシクリル、フェニル、8~10員のアリール、あるいは、窒素、酸素、または硫黄から独立に選択される1~4個のヘテロ原子を有する5~6員のヘテロアリール、から選択される任意選択で置換された基である、項目1に記載の化合物。

(項目3)

R^{2a} および R^{2b} が独立に、水素、および1から6個の炭素を含む任意選択で置換された有機残基から選択される、項目1に記載の化合物。

(項目4)

R^4 が、C_{1~C12}アルキルまたはC_{2~C12}アルケニルまたはC_{2~C12}アルキニル、任意選択で置換されたC_{1~C12}ヘテロアルキルまたはC_{2~C12}ヘテロアルケニルまたはC_{2~C12}ヘテロアルキニル、任意選択で置換されたC_{3~C12}シクロアルキルまたはC_{3~C12}シクロアルケニル、任意選択で置換されたC_{3~C12}ヘテロシクロアルキルまたはC_{3~C12}ヘテロシクロアルケニル、任意選択で置換されたアリール、任意選択で置換されたヘテロアリールから選択される、項目1に記載の化合物。

(項目5)

各 R^5 が水素である、項目1に記載の化合物。

(項目6)

各 R^6 が独立に、水素、ハロゲン、および、1から6個の炭素を含む任意選択で置換された有機残基から選択される、項目1に記載の化合物。

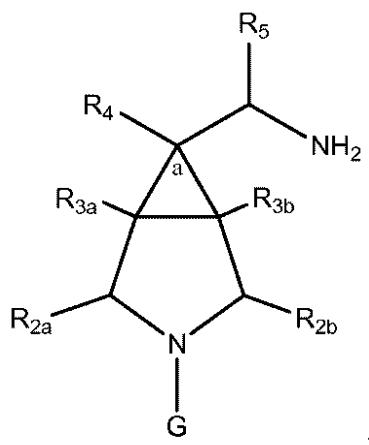
(項目7)

前記化合物の存在下でのJAR細胞における非最大濃度のグリシンに対する応答が、該化合物の非存在下での同等のJAR細胞のグリシンに対する応答と比較して低下を示す通り、グリシンに対するGlyT1受容体応答を阻害する、IC₅₀が約100 μM未満である項目1に記載の化合物。

(項目8)

ある化合物を調製する方法であって、次式によって表される構造を有する第1の化合物：

【化75】



(式中、R^{2a}およびR^{2b}はそれぞれ、水素、ハロゲン、OR、ニトリル、ニトロ、SR、N(R)₂、および、1から6個の炭素を含む任意選択で置換された有機残基から独立に選択される2個の置換基を含み；

式中、各Rは独立に、水素、または任意選択で置換されたC₁～₆脂肪族である、あるいは同じ窒素上の2個のR基が該窒素と共に、窒素、酸素、または硫黄から独立に選択される1～2個のヘテロ原子を有する4～8員の複素環式環を形成し；

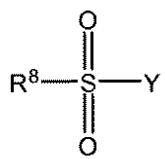
式中、R^{3a}およびR^{3b}は、互いにに対してsyn配置に配向された2個の置換基であり、ここでは、R^{3a}およびR^{3b}は独立に、水素、および1から6個の炭素を含む任意選択で置換された有機残基から選択され；

式中、R⁴は、水素、ハロゲン、OR、シアノ、ニトロ、SR、N(R)₂、および、1から12個の炭素を含む任意選択で置換された有機残基から選択され；

式中、R⁵は、水素、ハロゲン、OR、シアノ、ニトロ、SR、N(R)₂、および、1から6個の炭素を含む任意選択で置換された有機残基から独立に選択される2個の置換基を含み；

式中、Gは、水素、保護基、または次式によって表される構造であり：

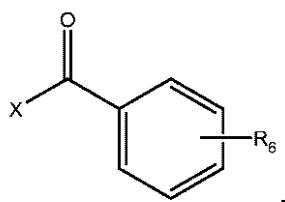
【化76】



式中、R⁸は、1から12個の炭素原子を含む任意選択で置換された有機残基である)またはその誘導体と、

次式によって表される構造を有する第2の化合物：

【化77】



(式中、R⁶は、水素、ハロゲン、OR、シアノ、ニトロ、SR、N(R)₂、および、1から6個の炭素原子を含む任意選択で置換された有機残基から独立に選択される5個の

置換基を含み；

式中、Xは、脱離基である)

またはその合成等価物とを反応させるステップを含む方法。

(項目9)

R¹が、C3～C12単環式または二環式シクロアルキル、C3～C12単環式または二環式シクロアルケニル、3～12員の単環式または二環式の飽和または部分的不飽和ヘテロシクリル、フェニル、8～10員のアリール、あるいは、窒素、酸素、または硫黄から独立に選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～6員のヘテロアリール、から選択される任意選択で置換された基である、項目8に記載の方法。

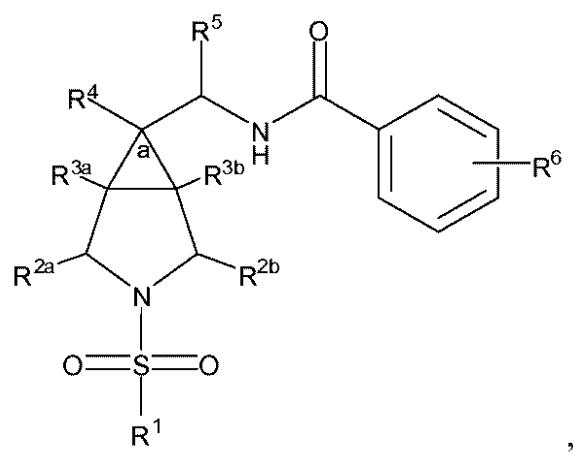
(項目10)

R⁴が、C1～C12アルキルまたはC2～C12アルケニルまたはC2～C12アルキニル、任意選択で置換されたC1～C12ヘテロアルキルまたはC2～C12ヘテロアルケニルまたはC2～C12ヘテロアルキニル、任意選択で置換されたC3～C12シクロアルキルまたはC3～C12シクロアルケニル、任意選択で置換されたC3～C12ヘテロシクロアルキルまたはC3～C12ヘテロシクロアルケニル、任意選択で置換されたアリール、任意選択で置換されたヘテロアリールから選択される、項目8に記載の方法。

(項目11)

哺乳動物におけるグリシン作動性またはグルタミン酸作動性神経伝達機能異常に伴う障害を処置する方法であって、該哺乳動物における該障害を処置するのに有効な投薬量および量の、次式によって表される構造を有する少なくとも1種の化合物：

【化78】



(式中、R¹は、1から12個の炭素原子を含む任意選択で置換された有機残基であり；式中、R^{2a}およびR^{2b}はそれぞれ、水素、ハロゲン、OR、ニトリル、ニトロ、SR、N(R)₂、および、1から6個の炭素を含む任意選択で置換された有機残基から独立に選択される2個の置換基を含み；式中、各Rは独立に、水素、または任意選択で置換されたC_{1～6}脂肪族である、あるいは同じ窒素上の2個のR基が該窒素と共に、窒素、酸素、または硫黄から独立に選択される1～2個のヘテロ原子を有する4～8員の複素環式環を形成し；

式中、R^{3a}およびR^{3b}は、互いにに対してsyn配置に配向された2個の置換基であり、ここでは、R^{3a}およびR^{3b}は独立に、水素、および1から6個の炭素を含む任意選択で置換された有機残基から選択され；

式中、R⁴は、水素、ハロゲン、OR、シアノ、ニトロ、SR、N(R)₂、および、1から12個の炭素を含む任意選択で置換された有機残基から選択され；

式中、R⁵は、水素、ハロゲン、OR、シアノ、ニトロ、SR、N(R)₂、および、1から6個の炭素を含む任意選択で置換された有機残基から独立に選択される2個の置換基を含み；

式中、R⁶は、水素、ハロゲン、O R、シアノ、ニトロ S R、N (R)₂、および、1から6個の炭素原子を含む任意選択で置換された有機残基から独立に選択される5個の置換基を含む)

またはその医薬として許容され得る誘導体を、該哺乳動物に投与するステップを含む方法。

(項目12)

前記障害が、精神病、統合失調症、行為障害、破壊的行動障害、双極性障害、不安の精神病性エピソード、精神病に伴う不安症、精神病性気分障害（重度の大うつ病性障害など）；精神病性障害に伴う気分障害、急性躁病、双極性障害に伴ううつ病、統合失調症に伴う気分障害、精神遅滞の行動的徴候、行為障害、自閉症性障害；運動障害、トウレット症候群、無動-硬直症候群、パーキンソン病に伴う運動障害、遅発性ジスキネジー、薬物誘発性ジスキネジー、神経変性に基づくジスキネジー、注意欠陥多動性障害、認知障害、認知症、および記憶障害から選択される、項目11に記載の方法。

(項目13)

前記障害が統合失調症である、項目11に記載の方法。

(項目14)

前記障害が、g l y T 1受容体の活性異常に伴う神経および/または精神障害である、項目11に記載の方法。

(項目15)

前記障害が、統合失調症、精神病、「統合失調症圏」障害、うつ病、双極性障害、認知障害、せん妄、健忘障害、不安障害、注意障害、肥満症、摂食障害、およびN M D A受容体関連障害：から選択されるグルタミン酸作動性神経伝達機能異常に伴う神経または精神障害である、項目11に記載の方法。