

【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7日(2011.4.7)

【公表番号】特表2010-523562(P2010-523562A)

【公表日】平成22年7月15日(2010.7.15)

【年通号数】公開・登録公報2010-028

【出願番号】特願2010-502114(P2010-502114)

【国際特許分類】

C 0 7 D 471/04	(2006.01)
A 6 1 P 25/04	(2006.01)
A 6 1 P 29/00	(2006.01)
A 6 1 P 25/06	(2006.01)
A 6 1 P 25/16	(2006.01)
A 6 1 P 25/28	(2006.01)
A 6 1 P 25/00	(2006.01)
A 6 1 P 25/18	(2006.01)
A 6 1 P 25/22	(2006.01)
A 6 1 P 25/20	(2006.01)
A 6 1 P 25/08	(2006.01)
A 6 1 P 13/08	(2006.01)
A 6 1 P 13/10	(2006.01)
A 6 1 P 13/00	(2006.01)
A 6 1 P 1/00	(2006.01)
A 6 1 P 11/00	(2006.01)
A 6 1 P 11/02	(2006.01)
A 6 1 P 37/08	(2006.01)
A 6 1 P 11/06	(2006.01)
A 6 1 P 19/02	(2006.01)
A 6 1 P 9/10	(2006.01)
A 6 1 P 37/06	(2006.01)
A 6 1 P 17/04	(2006.01)
A 6 1 P 17/06	(2006.01)
A 6 1 P 3/04	(2006.01)
A 6 1 P 3/06	(2006.01)
A 6 1 P 35/00	(2006.01)
A 6 1 P 13/12	(2006.01)
A 6 1 P 43/00	(2006.01)
A 6 1 P 27/02	(2006.01)
A 6 1 P 9/12	(2006.01)
A 6 1 K 31/519	(2006.01)

【F I】

C 0 7 D 471/04	1 1 7 A
C 0 7 D 471/04	C S P
A 6 1 P 25/04	
A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 25/06	
A 6 1 P 25/16	
A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 25/00	

A 6 1 P 25/18
A 6 1 P 25/22
A 6 1 P 25/20
A 6 1 P 25/08
A 6 1 P 13/08
A 6 1 P 13/10
A 6 1 P 13/00
A 6 1 P 1/00
A 6 1 P 11/00
A 6 1 P 11/02
A 6 1 P 37/08
A 6 1 P 11/06
A 6 1 P 19/02
A 6 1 P 29/00 1 0 1
A 6 1 P 9/10
A 6 1 P 37/06
A 6 1 P 17/04
A 6 1 P 17/06
A 6 1 P 3/04
A 6 1 P 3/06
A 6 1 P 35/00
A 6 1 P 13/12
A 6 1 P 43/00 1 1 1
A 6 1 P 27/02
A 6 1 P 9/10 1 0 1
A 6 1 P 9/12
A 6 1 K 31/519

【手続補正書】

【提出日】平成23年2月16日(2011.2.16)

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 0 7

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 0 7】

(要旨)

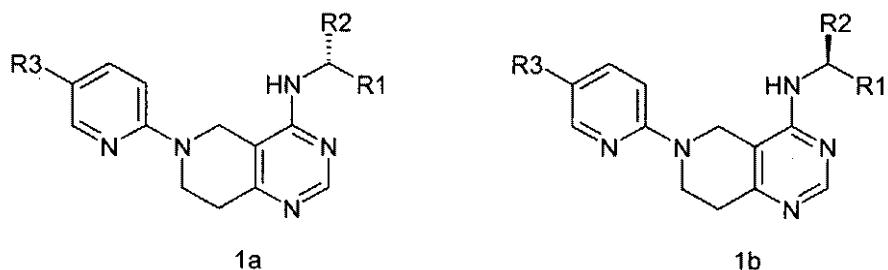
本明細書では、神経性および炎症性障害および機能障害に関連する状態の予防および治療に効力及び選択性のある縮合ヘテロ環化合物、およびその医薬組成物が提供される。

本発明は、例えば以下の項目を提供する。

(項目1)

式IaまたはIb:

【化58】



の化合物、あるいはその医薬的に許容しうる塩、溶媒和物、プロドラッグ、互変異性体または同位体変異体：

(式中、

R¹は、非置換または1個以上のR⁴基で置換されたシクロアルキル、シクロヘテロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり；

R²は、置換または非置換C₁-C₆アルキルまたはシクロアルキルであり；

R³は、ハロ、置換または非置換C₁-C₆アルキルまたはシクロアルキルであり；

各R⁴は、独立して、H、アルキル、アシル、アシルアミノ、アルキルアミノ、アルキルチオ、アルコキシ、アルコキカルボニル、アルキルアリールアミノ、アリールアルキルオキシ、アリールアルキルオキシ、アミノ、アリール、アリールアルキル、スルホ、置換スルホ、置換スルホニル、置換スルフィニル、置換スルファニル、アジド、カルバモイル、カルボキシル、シアノ、シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、ジアルキルアミノ、ハロ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリール、ヘテロアルキル、ヒドロキシ、ニトロ、およびチオールからなる群から選択される。)。

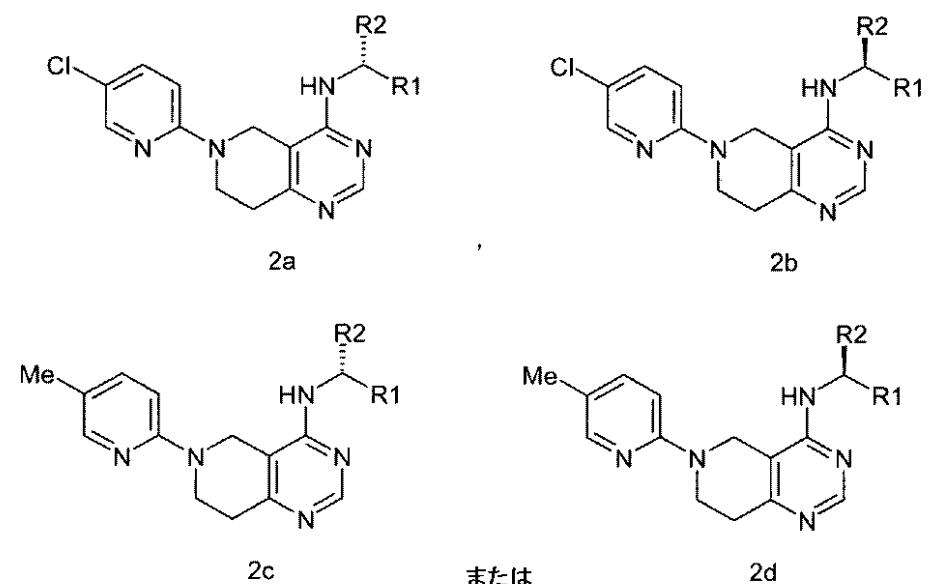
(項目2)

R³は、Cl、F、Me、Et、i-Pr、またはシクロプロピルである項目1に記載の化合物。

(項目3)

式2a、2b、2cまたは2d：

【化59】



(式中、R¹、R²およびR⁴は、項目1の通りである)の鏡像異性体的に純粋な化合物、あるいはその医薬的に許容しうる塩、溶媒和物、プロドラッグ、互変異性体または同位体変異体。

(項目4)

R¹は、置換または非置換アリールまたはヘテロアリールである項目1～3のいずれか1項に記載の化合物。

(項目5)

R¹は、置換または非置換ビシクロアリール、ビシクロアルキル、またはビシクロヘテロアリールである項目1～3のいずれか1項に記載の化合物。

(項目6)

R¹は、非置換フェニルである項目1～3のいずれか1項に記載の化合物。

(項目7)

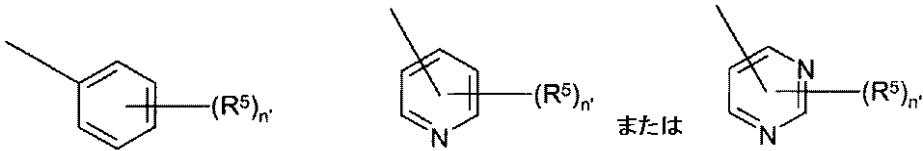
R¹は、非置換ピリジルまたは非置換ピリミジニルである項目1～3のいずれか1項に記載の化合物。

(項目8)

R¹は、置換または非置換キノリニル、イソキノリニル、メチレンジオキシフェニル、イミダゾピリジル、ベンゾオキサゾリル、およびインドリルから選択される項目1～3のいずれか1項に記載の化合物。

(項目9)

R¹は、

【化60】

であり、ここで、添え字n'は、1～5から選択され、各R⁵は、独立して、水素、置換または非置換アルキル、置換または非置換アシリル、置換または非置換アシリルアミノ、置換または非置換アルキルアミノ、置換または非置換アルキルチオ、置換または非置換アルコキシ、アリールオキシ、アルコキシカルボニル、置換アルコキシカルボニル、置換または非置換アルキルアリールアミノ、アリールアルキルオキシ、置換アリールアルキルオキシ、アミノ、アリール、置換アリール、アリールアルキル、スルホ、置換スルホ、置換スルホニル、置換スルフィニル、置換スルファニル、アジド、置換または非置換カルバモイル、カルボキシル、シアノ、置換または非置換シクロアルキル、置換または非置換シクロヘテロアルキル、置換または非置換ジアルキルアミノ、ハロ、ヘテロアリールオキシ、置換または非置換ヘテロアリール、置換または非置換ヘテロアルキル、ヒドロキシ、ニトロ、およびチオールから選択される項目1～3のいずれか1項に記載の化合物。

(項目10)

添え字n'は、1、2または3である項目9に記載の化合物。

(項目11)

添え字n'は、1または2である項目9に記載の化合物。

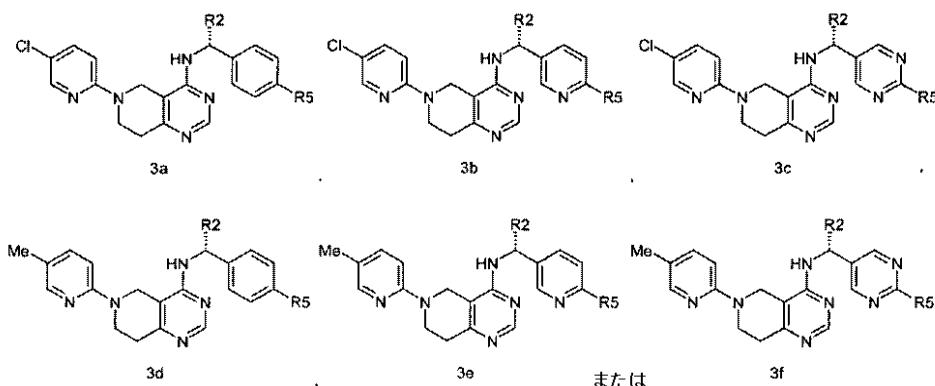
(項目12)

各R⁵は、独立して、H、Me、Et、Pr、イソ-Pr、Ph、Cl、F、Br、CN、OH、OMe、OEt、OPh、COPh、CO₂Me、CH₂-N-モルホリノ、CH₂-N-(4-Me-ピペリジノ)、NH₂、CONH₂、CF₃、CHF₂、OCF₃、OCHF₂、t-Bu、SMe、CH=CH-CO₂H、SOMe、SO₂Me、SO₂CF₃、SO₂NH₂、SO₃H、SO₃Me、シクロプロピル、トリアゾリル、モルホリニル、およびピリジルから選択される項目9～11のいずれか1項に記載の化合物。

(項目13)

前記化合物が、式3a、3b、3c、3d、3e、または3f：

【化61】



であり、ここでR²は項目1に記載の通りであり、R⁵は項目9に記載の通りである、項目1に記載の化合物。

(項目14)

各R⁵は、独立して、H、Me、Et、Pr、イソ-Pr、Ph、Cl、F、CN、OH、OMe、OEt、OPh、CF₃、CHF₂、OCF₃、OCHF₂、t-Bu、SO₂Me、SO₂CF₃、およびSO₃Meから選択される項目9～13のいずれか1項に記載の化合物。

(項目15)

R⁵は、H、Cl、F、Me、CF₃、SO₂Me、またはOMeである項目9～13のいずれか1項に記載の化合物。

(項目16)

R²は、Me、Et、n-Pr、t-Bu、CF₃、CH₂OH、CH₂CH₂OH、CH₂CH₂OAc、CH₂(CH₂)₂OH、CH₂CH₂NHMe、CH₂NMe₂、CH₂CH₂NMe₂、CH₂CONH₂、CH₂CONMe₂、CH₂COOH、CH₂CH₂COOH、CH₂(CH₂)₂COOH、CH₂OMe、およびCH₂CH₂OMeから選択される項目1～15のいずれか1項に記載の化合物。

(項目17)

R²は、CH₂NR²、R²、CH₂CH₂NR²、R²、およびCH₂CH₂CH₂NR²、R²から選択され、ここで、R²およびR²は、一緒になってヘテロ環式環を形成しうる項目1～15のいずれか1項に記載の化合物。

(項目18)

R²は、シクロプロピル、シクロブチルまたはシクロヘキシルから選択される項目1～15のいずれか1項に記載の化合物。

(項目19)

R²は、Meである項目1～15のいずれか1項に記載の化合物。

(項目20)

R²は、CH₂OHまたはCH₂CH₂OHである項目1～15のいずれか1項に記載の化合物。

(項目21)

[1-(3-フルオロ-フェニル)-エチル]-[6-(5-メチル-ピリジン-2-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル]-アミン；

[1-(4-クロロ-フェニル)-エチル]-[6-(5-メチル-ピリジン-2-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル]-アミン；

[6-(5-メチル-ピリジン-2-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル]-[1-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-

チル) - アミン ;

[1 - (4 - イソブチル - フェニル) - エチル] - [6 - (5 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] - アミン ;

[6 - (5 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] - [1 - (4 - [1 , 2 , 4] トリアゾール - 1 - イル - フェニル) - エチル] - アミン ;

[6 - (5 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] - [1 - (2 - トリフルオロメチル - フェニル) - エチル] - アミン ;

[6 - (5 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] - [1 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - エチル] - アミン ;

[1 - (2 , 4 - ジクロロ - フェニル) - エチル] - [6 - (5 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] - アミン ;

[1 - (4 - ブロモ - フェニル) - エチル] - [6 - (5 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] - アミン ;

4 - { 1 - [6 - (5 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ] - エチル } - ベンゼンスルホニアミド ;

[6 - (5 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] - [1 - (4 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - エチル] - アミン ;

[1 - (3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - フェニル) - エチル] - [6 - (5 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] - アミン ;

3 - [6 - (5 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ] - 3 - フェニル - プロパン - 1 - オール ;

[6 - (5 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] - (1 - ナフタレン - 1 - イル - エチル) - アミン ;

[6 - (5 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] - ((R) - 1 - p - トリル - エチル) - アミン ;

[6 - (5 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] - ((S) - 1 - p - トリル - エチル) - アミン ;

[6 - (5 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] - (1 - フェニル - プロピル) - アミン ;

(S) - 2 - [6 - (5 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ] - 2 - フェニル - エタノール ; N , N - ジメチル - N - [6 - (5 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] - 1 - フェニル - エタン - 1 , 2 - ジアミン ;

[1 - (4 - クロロ - 3 - フルオロ - フェニル) - エチル] - [6 - (5 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] - アミン ;

[(R) - 1 - (4 - クロロ - フェニル) - エチル] - [6 - (5 - クロロ - ピリジン - 2 - イル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イ

ル] - アミン ;

ン - 2 - イル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ] - プロパン - 1 - オール ;
 (S) - 2 - [6 - (5 - クロロ - ピリジン - 2 - イル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ] - 2 - (6 - メトキシ - ピリジン - 3 - イル) - エタノール ;
 (S) - 2 - (6 - メトキシ - ピリジン - 3 - イル) - 2 - [6 - (5 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ] - エタノール ;
 (R) - 3 - (6 - メチル - ピリジン - 3 - イル) - 3 - [6 - (5 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ] - プロパン - 1 - オール ;
 2 - [6 - (5 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ] - 2 - ピリジン - 3 - イル - エタノール ;
 (R) - 3 - [6 - (5 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ] - 3 - (6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イル) - プロパン - 1 - オール ; および
 [6 - (5 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] - [(R) - 1 - (2 - メチル - ピリミジン - 5 - イル) - エチル] - アミン ;

からなる群から選択される項目 1 に記載の化合物、あるいはその医薬的に許容しうる塩、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、互変異性体または同位体変異体。

(項目 22)

医薬的に許容しうる担体と、治療有効量の項目 1 ~ 21 のいずれか 1 つの化合物とを含む医薬組成物。

(項目 23)

前記担体が、非経口投与に適切である項目 22 の医薬組成物。

(項目 24)

前記担体が、経口投与に適切である項目 22 の医薬組成物。

(項目 25)

前記担体が、局所投与に適切である項目 22 の医薬組成物。

(項目 26)

疾患または状態を予防または治療する必要がある哺乳類において、該疾患または状態を予防または治療する方法であって、

該哺乳類に、該疾患の治療または状態の治療に有効な量の項目 22 ~ 25 のいずれかに記載の医薬組成物を投与することを含む方法。

(項目 27)

前記疾患または状態は、疼痛、たとえば、急性疼痛、炎症性疼痛および神経因性疼痛疼痛、慢性疼痛、歯痛および偏頭痛、群発性頭痛および緊張性頭痛を始めとする頭痛、パーキンソン病、アルツハイマー病および多発性硬化症；神経炎症、脳炎が媒介する疾患および障害、または神経炎症、脳炎をもたらす疾患および障害；中枢性神経精神疾患および障害、躁うつ病、双極性疾患、不安症、統合失調症、摂食障害、睡眠障害および認知障害；神経性および神経変性の疾患および障害；てんかんおよび発作性障害；前立腺、膀胱および腸管機能不全、尿失禁、排尿躊躇、直腸過敏症、便失禁、良性前立腺肥大症および炎症性腸疾患；呼吸器および気道の疾患および障害、アレルギー性鼻炎、喘息および反応性気道疾患および慢性閉塞性肺疾患；炎症、関節炎、リウマチ性関節炎および骨関節炎が媒介する疾患および障害、またはこれらをもたらす疾患および障害、心筋梗塞、自己免疫性疾患および障害、かゆみ / そう痒、乾せん；肥満症；脂質障害；癌；および腎臓の障害から選択される項目 26 の方法。

(項目 28)

前記疾患または状態は、パーキンソン病である項目 27 の方法。

(項目 29)

前記疾患または状態は、アルツハイマー病である項目 27 の方法。

(項目 30)

前記疾患または状態は、疼痛である項目 27 の方法。

(項目 31)

前記疼痛は、乳房切除術後疼痛症候群、断端痛、幻肢痛、口腔内神経因性疼痛、シャルコー痛、歯痛、有毒ヘビ咬傷、クモ咬傷、虫刺され、ヘルペス後神経痛、糖尿病性神経障害、反射性交感神経性ジストロフィ、三叉神経痛、骨関節炎、リウマチ性関節炎、線維筋痛症、ギラン・バレー症候群、感覚異常性大腿神経痛、口腔内灼熱感症候群、両側性末梢神経疾患、灼熱痛、坐骨神経炎、末梢神経炎、多発性神経炎、分節性神経炎、ゴンボール神経炎、ニューロン炎、頸腕神経痛、頭部神経痛、膝神経痛 (egniculate neuralgia)、舌咽神経痛、偏頭痛性神経痛、突発性神経痛、肋間神経痛、乳房神経痛、頸関節神経痛、モートン神経痛、鼻毛様体神経痛、後頭神経痛、紅神経痛、スルーダー神経痛、スプレノパラチン (splenopalatine) 神経痛、眼窩上神経痛、ヴィティアン神経痛、副鼻洞性頭痛、緊張性頭痛、分娩、出産、腸内ガス、月経、癌、および外傷からなる群から選択される状態に関連する項目 30 の方法。

(項目 32)

前記疾患または状態は、神経因性疼痛である項目 31 の方法。

(項目 33)

前記疾患または状態は、炎症性疾患または状態である項目 31 の方法。

(項目 34)

前記疾患または状態は、神経性または神経変性疾患または状態である項目 31 の方法。

(項目 35)

哺乳類において、インビボでの P2X₇ 受容体の異常な活性に因果関係がある疾患または状態を、予防、治療または改善するための項目 1 に記載の化合物、または項目 33 に記載の組成物。

(項目 36)

哺乳類において、インビボでの P2X₃ 受容体の異常な活性に因果関係がある疾患または状態を、予防、治療または改善するための項目 1 ~ 21 のいずれかに記載の化合物、または項目 22 ~ 25 のいずれかに記載の組成物。

(項目 37)

前記疾患または状態は、疼痛状態である項目 35 に記載の化合物または組成物。

(項目 38)

前記疾患または状態は、炎症性疾患または状態である項目 35 に記載の化合物または組成物。

(項目 39)

医薬品としての使用のための項目 1 ~ 21 のいずれかに記載の化合物。

(項目 40)

疼痛、たとえば、急性疼痛、炎症性疼痛および神経因性疼痛、慢性疼痛、歯痛および偏頭痛、群発性頭痛および緊張性頭痛を始めとする頭痛、パーキンソン病、多発性硬化症；神経炎症、外傷性脳損傷、脳炎が媒介する疾患および傷害、またはこれらをもたらす疾患および傷害；中枢性神経精神疾患および障害、躁うつ病、双極性疾患、不安症、統合失調症、摂食障害、睡眠障害および認知障害；てんかんおよび発作性障害；前立腺、膀胱および腸管機能不全、尿失禁、排尿躊躇、直腸過敏症、便失禁、良性前立腺肥大症および炎症性腸疾患；呼吸器および気道の疾患および障害、アレルギー性鼻炎、喘息および反応性気道の疾患および慢性閉塞性肺疾患；炎症、関節炎、リウマチ性関節炎および骨関節炎が媒介する疾患および傷害、またはこれらをもたらす疾患および障害、心筋梗塞、種々の自己免疫性疾患および障害、ブドウ膜炎およびアテローム性硬化症；かゆみ／そう痒、乾せん；肥満症；脂質障害；癌；血圧；脊髄損傷；および腎臓の障害から選択される疾患または状

態を治療または予防する医薬品としての使用のための項目 1 ~ 2 1 のいずれかに記載の化合物。

(項目 4 1)

前記疾患または状態は、リウマチ性関節炎である項目 3 9 の化合物。

(項目 4 2)

前記疾患または状態は、外傷性脳損傷である項目 3 9 の化合物。

(項目 4 3)

前記疾患または状態は、骨関節炎である項目 3 9 の化合物。

(項目 4 4)

前記疾患または状態は、疼痛である項目 3 9 の化合物。

(項目 4 5)

前記疾患または状態は、神経因性疼痛である項目 3 9 の化合物。

(項目 4 6)

前記疼痛は、乳房切除術後疼痛症候群、断端痛、幻肢痛、口腔内神経因性疼痛、シャルコー痛、歯痛、有毒ヘビ咬傷、クモ咬傷、虫刺され、ヘルペス後神経痛、糖尿病性神経障害、反射性交感神経性ジストロフィ、三叉神経痛、骨関節炎、リウマチ性関節炎、線維筋痛症、ギラン・バレー症候群、感覚異常性大腿神経痛、口腔内灼熱感症候群、両側性末梢神経疾患、灼熱痛、坐骨神経炎、末梢神経炎、多発性神経炎、分節性神経炎、ゴンボール神経炎、ニューロン炎、頸腕神経痛、頭部神経痛、膝神経痛、舌咽神経痛、偏頭痛性神経痛、突発性神経痛、肋間神経痛、乳房神経痛、顎関節神経痛、モートン神経痛、鼻毛様体神経痛、後頭神経痛、紅神経痛、スルーダー神経痛、スプレノパラチン神経痛、眼窩上神経痛、ヴィディアン神経痛、副鼻洞性頭痛、緊張性頭痛、分娩、出産、腸内ガス、月経、癌、および外傷からなる群から選択される状態に関連する項目 3 9 の化合物。

(項目 4 7)

疼痛、たとえば、急性疼痛、炎症性疼痛および神経因性疼痛、慢性疼痛、歯痛および偏頭痛、群発性頭痛および緊張性頭痛を始めとする頭痛、パーキンソン病、多発性硬化症；神経炎症、外傷性脳損傷、および脳炎が媒介する疾患および傷害、またはこれらをもたらす疾患および障害；中枢性神経精神性疾患および障害、躁うつ病、双極性疾患、不安症、統合失調症、摂食障害、睡眠障害および認知障害；前立腺、膀胱および腸管機能不全、尿失禁、排尿躊躇、直腸過敏症、便失禁、良性前立腺肥大症および炎症性腸疾患；呼吸器および気道の疾患および障害、アレルギー性鼻炎、喘息および反応性気道の疾患および慢性閉塞性肺疾患；炎症、関節炎、リウマチ性関節炎および骨関節炎が媒介する疾患および傷害、またはこれらをもたらす疾患および障害、心筋梗塞、種々の自己免疫性疾患および障害、ブドウ膜炎およびアテローム性硬化症；かゆみ／そう痒、乾せん；肥満症；脂質障害；癌；血圧；免疫機能不全に起因する脊髄損傷状態または免疫機能不全に関連する脊髄損傷状態；および腎臓の障害から選択される疾患または状態の治療または予防のための薬剤の製造における、項目 1 ~ 2 1 のいずれかに記載の化合物の使用。

【手続補正 2】

【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

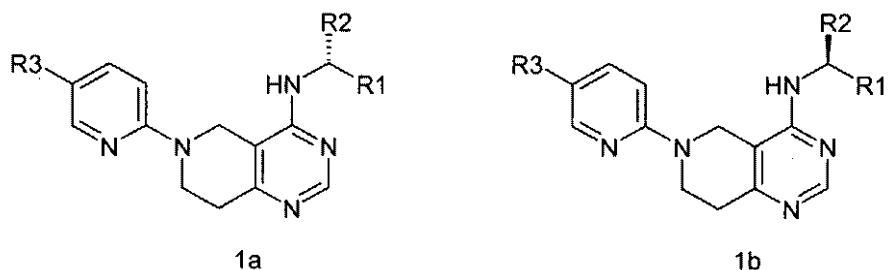
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I a または I b :

【化58】



の化合物、あるいはその医薬的に許容しうる塩、溶媒和物、プロドラッグ、互変異性体または同位体変異体：

(式中、

R¹は、非置換または1個以上のR⁴基で置換されたシクロアルキル、シクロヘテロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり；

R²は、置換または非置換C₁-C₆アルキルまたはシクロアルキルであり；

R³は、ハロ、置換または非置換C₁-C₆アルキルまたはシクロアルキルであり；

各R⁴は、独立して、H、アルキル、アシル、アシルアミノ、アルキルアミノ、アルキルチオ、アルコキシ、アルコキカルボニル、アルキルアリールアミノ、アリールアルキルオキシ、アリールアルキルオキシ、アミノ、アリール、アリールアルキル、スルホ、置換スルホ、置換スルホニル、置換スルフィニル、置換スルファニル、アジド、カルバモイル、カルボキシル、シアノ、シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、ジアルキルアミノ、ハロ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリール、ヘテロアルキル、ヒドロキシ、ニトロ、およびチオールからなる群から選択される。)。

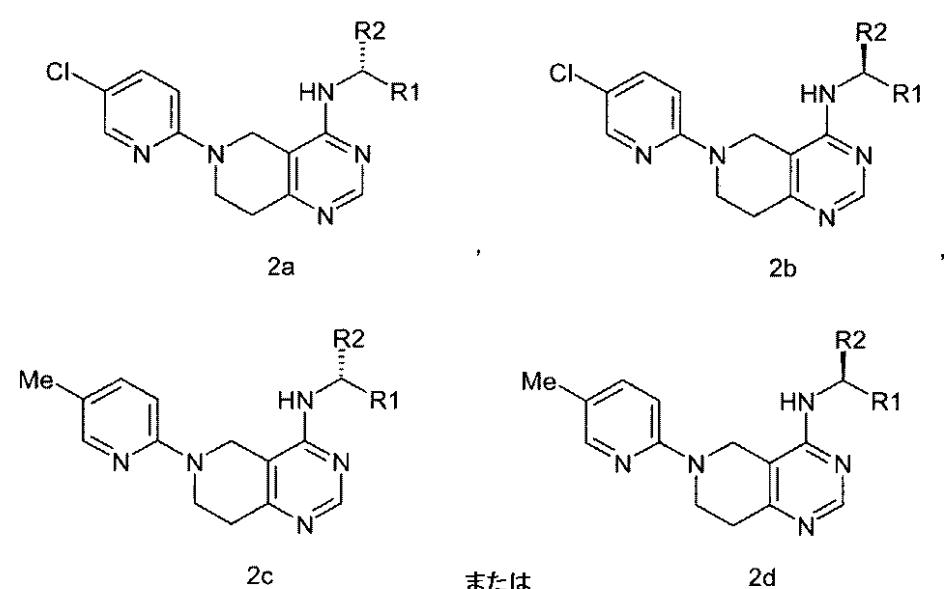
【請求項2】

R³は、Cl、F、Me、Et、i-Pr、またはシクロプロピルである請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

式2a、2b、2cまたは2d：

【化59】



(式中、R¹、R²およびR⁴は、請求項1の通りである)の鏡像異性体的に純粹な化合物、あるいはその医薬的に許容しうる塩、溶媒和物、プロドラッグ、互変異性体または同位体変異体。

【請求項4】

R¹は、置換または非置換アリールまたはヘテロアリールである請求項1～3のいずれか

1 項に記載の化合物。

【請求項 5】

R¹ は、置換または非置換ビシクロアリール、ビシクロアルキル、またはビシクロヘテロアリールである請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 6】

R¹ は、非置換フェニルである請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 7】

R¹ は、非置換ピリジルまたは非置換ピリミジニルである請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の化合物。

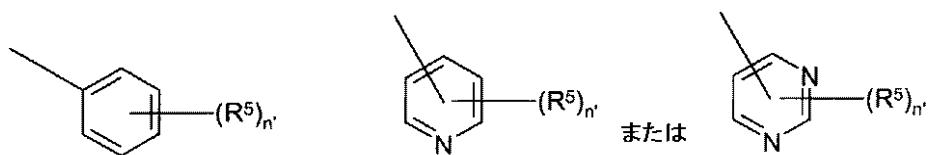
【請求項 8】

R¹ は、置換または非置換キノリニル、イソキノリニル、メチレンジオキシフェニル、イミダゾピリジル、ベンゾオキサゾリル、およびインドリルから選択される請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 9】

R¹ は、

【化 6 0】



であり、ここで、添え字 n' は、1 ~ 5 から選択され、各 R⁵ は、独立して、水素、置換または非置換アルキル、置換または非置換アシリル、置換または非置換アシリルアミノ、置換または非置換アルキルアミノ、置換または非置換アルキルチオ、置換または非置換アルコキシ、アリールオキシ、アルコキシカルボニル、置換アルコキシカルボニル、置換または非置換アルキルアリールアミノ、アリールアルキルオキシ、置換アリールアルキルオキシ、アミノ、アリール、置換アリール、アリールアルキル、スルホ、置換スルホ、置換スルホニル、置換スルフィニル、置換スルファニル、アジド、置換または非置換カルバモイル、カルボキシル、シアノ、置換または非置換シクロアルキル、置換または非置換シクロヘテロアルキル、置換または非置換ジアルキルアミノ、ハロ、ヘテロアリールオキシ、置換または非置換ヘテロアリール、置換または非置換ヘテロアルキル、ヒドロキシ、ニトロ、およびチオールから選択される請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 10】

添え字 n' は、1、2 または 3 である請求項 9 に記載の化合物。

【請求項 11】

添え字 n' は、1 または 2 である請求項 9 に記載の化合物。

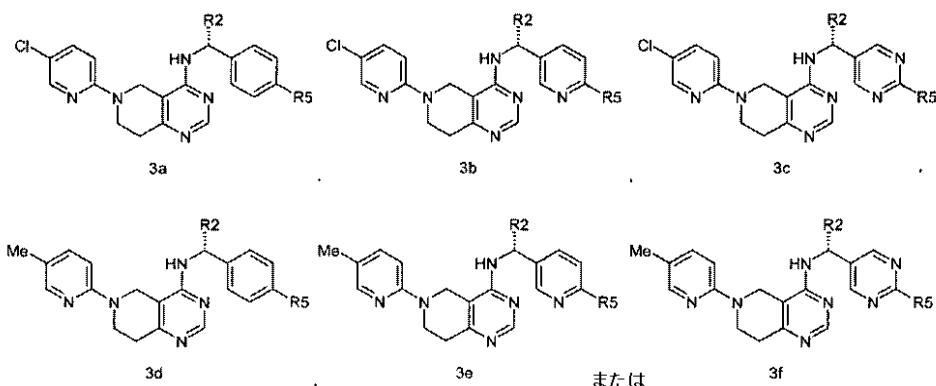
【請求項 12】

各 R⁵ は、独立して、H、Me、Et、Pr、イソ-Pr、Ph、Cl、F、Br、CN、OH、OMe、OEt、OPh、COPh、CO₂Me、CH₂-N-モルホリノ、CH₂-N-(4-Me-ピペリジノ)、NH₂、CONH₂、CF₃、CHF₂、OCF₃、OCHF₂、t-Bu、SMe、CH=CH-CO₂H、SOMe、SO₂Me、SO₂CF₃、SO₂NH₂、SO₃H、SO₃Me、シクロプロピル、トリアゾリル、モルホリニル、およびピリジルから選択される請求項 9 ~ 11 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 13】

前記化合物が、式 3 a、3 b、3 c、3 d、3 e、または 3 f :

【化61】



であり、ここでR²は請求項1に記載の通りであり、R⁵は請求項9に記載の通りである、請求項1に記載の化合物。

【請求項14】

各R⁵は、独立して、H、Me、Et、Pr、イソ-Pr、Ph、Cl、F、CN、OH、OMe、OEt、OPh、CF₃、CHF₂、OCF₃、OCHF₂、t-Bu、SO₂Me、SO₂CF₃、およびSO₃Meから選択される請求項9～13のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項15】

R⁵は、H、Cl、F、Me、CF₃、SO₂Me、またはOMeである請求項9～13のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項16】

R²は、Me、Et、n-Pr、t-Bu、CF₃、CH₂OH、CH₂CH₂OH、CH₂CH₂OAc、CH₂(CH₂)₂OH、CH₂CH₂NHMe、CH₂NMe₂、CH₂CH₂NMe₂、CH₂CONH₂、CH₂CONMe₂、CH₂COOH、CH₂CH₂COOH、CH₂(CH₂)₂COOH、CH₂OMe、およびCH₂CH₂OMeから選択される請求項1～15のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項17】

R²は、CH₂NR²、R²、CH₂CH₂NR²、R²、およびCH₂CH₂CH₂NR²、R²から選択され、ここで、R²およびR²は、一緒になって、ヘテロ環式環を形成しうる請求項1～15のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項18】

R²は、シクロプロピル、シクロブチルまたはシクロヘキシリルから選択される請求項1～15のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項19】

R²は、Meである請求項1～15のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項20】

R²は、CH₂OHまたはCH₂CH₂OHである請求項1～15のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項21】

[1-(3-フルオロ-フェニル)-エチル]-[6-(5-メチル-ピリジン-2-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル]-アミン；

[1-(4-クロロ-フェニル)-エチル]-[6-(5-メチル-ピリジン-2-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル]-アミン；

[6-(5-メチル-ピリジン-2-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル]-[1-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-エチル]-アミン；

[1 - (4 - イソブチル - フェニル) - エチル] - [6 - (5 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] - アミン ;
[6 - (5 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] - [1 - (4 - [1 , 2 , 4] トリアゾール - 1 - イル - フェニル) - エチル] - アミン ;
[6 - (5 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] - [1 - (2 - トリフルオロメチル - フェニル) - エチル] - アミン ;
[6 - (5 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] - [1 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - エチル] - アミン ;
[1 - (2 , 4 - ジクロロ - フェニル) - エチル] - [6 - (5 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] - アミン ;
[1 - (4 - プロモ - フェニル) - エチル] - [6 - (5 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] - アミン ;
4 - { 1 - [6 - (5 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ] - エチル } - ベンゼンスルホンアミド ;
[6 - (5 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] - [1 - (4 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - エチル] - アミン ;
[1 - (3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - フェニル) - エチル] - [6 - (5 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] - アミン ;
3 - [6 - (5 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ] - 3 - フェニル - プロパン - 1 - オール ;
[6 - (5 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] - (1 - ナフタレン - 1 - イル - エチル) - アミン ;
[6 - (5 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] - ((R) - 1 - p - トリル - エチル) - アミン ;
[6 - (5 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] - ((S) - 1 - p - トリル - エチル) - アミン ;
[6 - (5 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] - (1 - フェニル - プロピル) - アミン ;
(S) - 2 - [6 - (5 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ] - 2 - フェニル - エタノール ;
N , N - ジメチル - N - [6 - (5 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] - 1 - フェニル - エタン - 1 , 2 - ジアミン ;
[1 - (4 - クロロ - 3 - フルオロ - フェニル) - エチル] - [6 - (5 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] - アミン ;
[(R) - 1 - (4 - クロロ - フェニル) - エチル] - [6 - (5 - クロロ - ピリジン - 2 - イル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] - アミン ;

- イルアミノ] - プロパン - 1 - オール；
 (S) - 2 - [6 - (5 - クロロ - ピリジン - 2 - イル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ] - 2 - (6 - メトキシ - ピリジン - 3 - イル) - エタノール；
 (S) - 2 - (6 - メトキシ - ピリジン - 3 - イル) - 2 - [6 - (5 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ] - エタノール；
 (R) - 3 - (6 - メチル - ピリジン - 3 - イル) - 3 - [6 - (5 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ] - プロパン - 1 - オール；
 2 - [6 - (5 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ] - 2 - ピリジン - 3 - イル - エタノール；
 (R) - 3 - [6 - (5 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ] - 3 - (6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イル) - プロパン - 1 - オール；および
 [6 - (5 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] - [(R) - 1 - (2 - メチル - ピリミジン - 5 - イル) - エチル] - アミン；

からなる群から選択される請求項 1 に記載の化合物、あるいはその医薬的に許容しうる塩、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、互変異性体または同位体変異体。

【請求項 2 2】

医薬的に許容しうる担体と、治療有効量の請求項 1 ~ 2 1 のいずれか 1 つに記載の化合物とを含む医薬組成物。

【請求項 2 3】

前記担体が、非経口投与に適切である請求項 2 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 4】

前記担体が、経口投与に適切である請求項 2 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 5】

前記担体が、局所投与に適切である請求項 2 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 6】

哺乳類において、インビボでの P 2 X₇ 受容体の異常な活性に因果関係がある疾患または状態を、予防、治療または改善するための組成物であって、請求項 1 ~ 2 1 のいずれか一項に記載の化合物を含む、組成物。

【請求項 2 7】

哺乳類において、インビボでの P 2 X₃ 受容体の異常な活性に因果関係がある疾患または状態を、予防、治療または改善するための組成物であって、請求項 1 ~ 2 1 のいずれか一項に記載の化合物を含む、組成物。

【請求項 2 8】

前記疾患または状態は、疼痛状態である請求項 2 7 に記載の組成物。

【請求項 2 9】

前記疾患または状態は、炎症性疾患または状態である請求項 2 7 に記載の組成物。

【請求項 3 0】

疼痛、たとえば、急性疼痛、炎症性疼痛および神経因性疼痛、慢性疼痛、歯痛および偏頭痛、群発性頭痛および緊張性頭痛を始めとする頭痛、パーキンソン病、多発性硬化症；神経炎症、外傷性脳損傷、脳炎が媒介する疾患および傷害、またはこれらをもたらす疾患および傷害；中枢性神経精神疾患および障害、躁うつ病、双極性疾患、不安症、統合失調症、摂食障害、睡眠障害および認知障害；てんかんおよび発作性障害；前立腺、膀胱および腸管機能不全、尿失禁、排尿躊躇、直腸過敏症、便失禁、良性前立腺肥大症および炎症性腸疾患；呼吸器および気道の疾患および障害、アレルギー性鼻炎、喘息および反応性気道

の疾患および慢性閉塞性肺疾患；炎症、関節炎、リウマチ性関節炎および骨関節炎が媒介する疾患および傷害、またはこれらをもたらす疾患および障害、心筋梗塞、種々の自己免疫性疾患および障害、ブドウ膜炎およびアテローム性硬化症；かゆみ／そう痒、乾せん；肥満症；脂質障害；癌；血圧；脊髄損傷；および腎臓の障害から選択される疾患または状態を治療または予防するための組成物であって、請求項1～21のいずれか一項に記載の化合物を含む、組成物。

【請求項31】

前記疾患または状態は、リウマチ性関節炎である請求項30に記載の組成物。

【請求項32】

前記疾患または状態は、外傷性脳損傷である請求項30に記載の組成物。

【請求項33】

前記疾患または状態は、骨関節炎である請求項30に記載の組成物。

【請求項34】

前記疾患または状態は、疼痛である請求項30に記載の組成物。

【請求項35】

前記疾患または状態は、神経因性疼痛である請求項30に記載の組成物。

【請求項36】

前記疼痛は、乳房切除術後疼痛症候群、断端痛、幻肢痛、口腔内神経因性疼痛、シャルコー痛、歯痛、有毒ヘビ咬傷、クモ咬傷、虫刺され、ヘルペス後神経痛、糖尿病性神経障害、反射性交感神経性ジストロフィ、三叉神経痛、骨関節炎、リウマチ性関節炎、線維筋痛症、ギラン・バレー症候群、感覺異常性大腿神経痛、口腔内灼熱感症候群、両側性末梢神経疾患、灼熱痛、坐骨神経炎、末梢神経炎、多発性神経炎、分節性神経炎、ゴンボール神経炎、ニューロン炎、頸腕神経痛、頭部神経痛、膝神経痛、舌咽神経痛、偏頭痛性神経痛、突発性神経痛、肋間神経痛、乳房神経痛、顎関節神経痛、モートン神経痛、鼻毛様体神経痛、後頭神経痛、紅神経痛、スルーダー神経痛、スプレノパラチン神経痛、眼窩上神経痛、ヴィディアン神経痛、副鼻洞性頭痛、緊張性頭痛、分娩、出産、腸内ガス、月経、癌、および外傷からなる群から選択される状態に関連する請求項30に記載の組成物。