

【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17年12月22日(2005.12.22)

【公表番号】特表2004-528342(P2004-528342A)

【公表日】平成16年9月16日(2004.9.16)

【年通号数】公開・登録公報2004-036

【出願番号】特願2002-584918(P2002-584918)

【国際特許分類第7版】

C 0 7 D 471/06

A 6 1 K 31/519

A 6 1 P 1/04

A 6 1 P 5/38

A 6 1 P 25/22

A 6 1 P 25/24

A 6 1 P 43/00

C 0 7 D 471/16

【F I】

C 0 7 D 471/06

A 6 1 K 31/519

A 6 1 P 1/04

A 6 1 P 5/38

A 6 1 P 25/22

A 6 1 P 25/24

A 6 1 P 43/00 1 1 1

C 0 7 D 471/16

【手続補正書】

【提出日】平成17年5月2日(2005.5.2)

【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

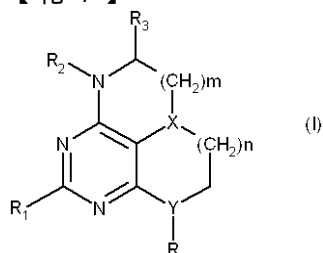
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

一般式(I)：

【化1】



[式中、

Rはアリールまたはヘテロアリールであり、ここに上記R基の各々は：

ハロゲン、C1-C6アルキル、C1-C6アルコキシ、ハロC1-C6アルキル、C2-C6アルケニル、C2-C6アルキニル、ハロC1-C6アルコキシ、C1-C6モノまたはジアルキルアミノ、ニトロ、シアノおよびR₄基からなる群から独立して選択され

る 1 ~ 4 個の置換基によって置換されていてもよく；

R_1 は水素、C 1 - C 6 アルキル、C 2 - C 6 アルケニル、C 2 - C 6 アルキニル、ハロ C 1 - C 6 アルキル、ハロ C 1 - C 6 アルコキシ、 NH_2 、ハロゲンまたはシアノであり；

R_2 は水素または $C(H)_n(R_5)_q(CH_2)_pZR_6$ であり；

R_3 は水素、C 2 - C 6 アルケニル、C 2 - C 6 アルキニルまたは $[CH(R_5)(CH_2)_p]_mZR_6$ であり；

R_4 は、1 以上の二重結合を含有していてもよい C 3 - C 7 シクロアルキル；アリールまたは 5 - 6 員複素環であり；

ここに、上記 R_4 基の各々は：ハロゲン、C 1 - C 6 アルキル、C 1 - C 6 アルコキシ、ハロ C 1 - C 6 アルキル、C 2 - C 6 アルケニル、C 2 - C 6 アルキニル、ハロ C 1 - C 6 アルコキシ、C 1 - C 6 モノまたはジアルキルアミノ、ニトロおよびシアノから選択される 1 以上の基によって置換されていてもよく；

R_5 は水素、C 2 - C 6 アルケニル、C 2 - C 6 アルキニルまたは $(CH_2)_pZR_6$ であり；

R_6 は、ハロゲン、ハロ C 1 - C 6 アルキル、C 2 - C 6 アルケニル、C 2 - C 6 アルキニル、ハロ C 1 - C 6 アルコキシ、C 1 - C 6 アルコキシ、C 1 - C 6 モノまたはジアルキルアミノ、ニトロ、シアノおよび R_4 基から選択される 1 以上の基によって置換されていてもよい C 1 - C 6 アルキルであり；

Y および X は、独立して炭素または窒素であり；

m および n は、独立して 0 または 1 であり；

p は 0 または 1 ~ 4 の整数であり；

q は 1 または 2 であり；

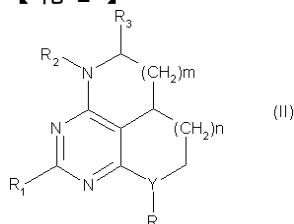
Z は結合、O、NH または S である]

で示される化合物、その立体異性体、プロドラッグおよび医薬上許容される塩もしくは溶媒和物。

【請求項 2】

一般式 (II)：

【化 2】

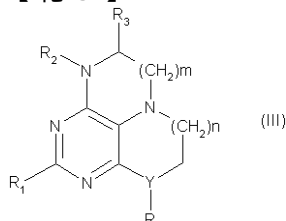


[式中、R、 R_1 、 R_2 、 R_3 、m、n および Y は請求項 1 で定義されたとおりである]
で示される請求項 1 記載の化合物。

【請求項 3】

一般式 (III)：

【化 3】

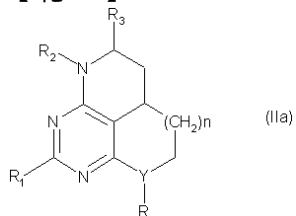


[式中、R、 R_1 、 R_2 、 R_3 、m、n および Y は請求項 1 で定義されたとおりである]
で示される請求項 1 記載の化合物。

【請求項 4】

一般式 (IIa)：

【化 4】

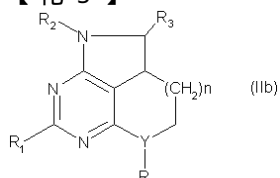


[式中、 R 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 n および Y は請求項 1 で定義されたとおりである]
 で示される請求項 2 記載の化合物。

【請求項 5】

一般式 (I I b) :

【化 5】

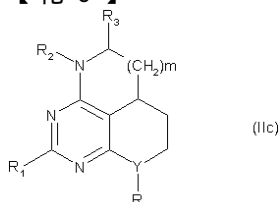


[式中、 R 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 n および Y は請求項 1 で定義されたとおりである]
 で示される請求項 2 記載の化合物。

【請求項 6】

一般式 (I I c) :

【化 6】

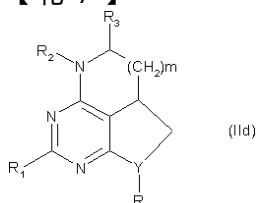


[式中、 R 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 m および Y は請求項 1 で定義されたとおりである]
 で示される請求項 2 記載の化合物。

【請求項 7】

一般式 (I I d) :

【化 7】

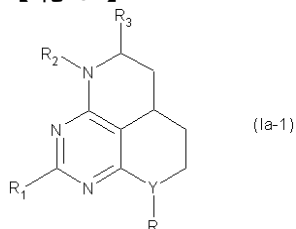


[式中、 R 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 m および Y は請求項 1 で定義されたとおりである]
 で示される請求項 2 記載の化合物。

【請求項 8】

一般式 (I a - 1) :

【化 8】

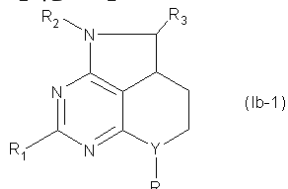


[式中、R、R₁、R₂、R₃ および Y は請求項 1 で定義されたとおりである]
 で示される請求項 6 記載の化合物。

【請求項 9】

一般式 (I b - 1) :

【化 9】

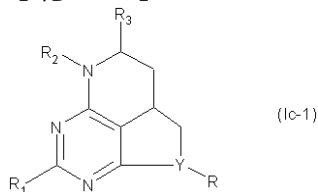


[式中、R、R₁、R₂、R₃ および Y は請求項 1 で定義されたとおりである]
 で示される請求項 6 記載の化合物。

【請求項 10】

一般式 (I c - 1) :

【化 10】

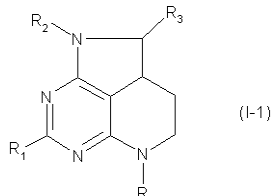


[式中、R、R₁、R₂、R₃ および Y は請求項 1 で定義されたとおりである]
 で示される請求項 6 記載の化合物。

【請求項 11】

一般式 (I - 1) :

【化 11】

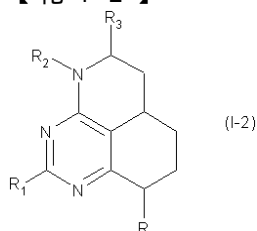


[式中、R、R₁、R₂、R₃ は請求項 1 で定義されたとおりである]
 で示される請求項 9 記載の化合物。

【請求項 12】

一般式 (I - 2) :

【化 1 2】

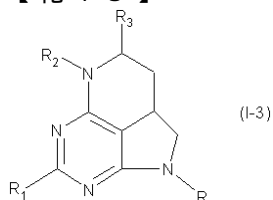


[式中、R、R₁、R₂、R₃ は請求項 1 で定義されたとおりである]
 で示される請求項 8 記載の化合物。

【請求項 1 3】

一般式 (I - 3) :

【化 1 3】

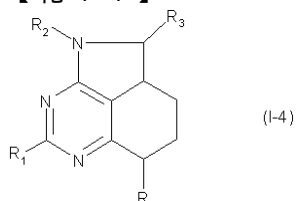


[式中、R、R₁、R₂、R₃ は請求項 1 で定義されたとおりである]
 で示される請求項 7 記載の化合物。

【請求項 1 4】

一般式 (I - 4) :

【化 1 4】



[式中、R、R₁、R₂、R₃ は請求項 1 で定義されたとおりである]
 で示される請求項 9 記載の化合物。

【請求項 1 5】

R₂ および R₃ が同時に水素であることはない、請求項 1 ~ 1 4 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 1 6】

R₁ が C 1 - C 3 アルキル基または八員 C 1 - C 3 アルキル基である請求項 1 ~ 1 5 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 1 7】

R が：2, 4 - ジクロロフェニル、2 - クロロ - 4 - メチルフェニル、2 - クロロ - 4 - トリフルオロメチル、2 - クロロ - 4 - メトキシフェニル、2, 4, 5 - トリメチルフェニル、2, 4 - ジメチル - フェニル、2 - メチル - 4 - メトキシフェニル、2 - メチル - 4 - クロロフェニル、2 - メチル - 4 - トリフルオロメチル、2, 4 - ジメトキシフェニル、2 - メトキシ - 4 - トリフルオロメチルフェニル、2 - メトキシ - 4 - クロロフェニル、3 - メトキシ - 4 - クロロフェニル、2, 5 - ジメトキシ - 4 - クロロフェニル、2 - メトキシ - 4 - イソプロピルフェニル、2 - メトキシ - 4 - トリフルオロメチルフェニル、2 - メトキシ - 4 - イソプロピルフェニル、2 - メトキシ - 4 - メチルフェニル、2 - トリフルオロメチル - 4 - クロロフェニル、2, 4 - トリフルオロメチルフェニル、2 - トリフルオロメチル - 4 - メチルフェニル、2 - トリフルオロメチル - 4 - メトキシフェニル、2 - プロモ - 4 - イソプロピルフェニル、4 - メチル - 6 - ジメチルアミノピリ

ジン - 3 - イル、4 - ジメチルアミノ - 6 - メチル - ピリジン - 3 - イル、6 - ジメチルアミノ - ピリジン - 3 - イルおよび4 - ジメチルアミノ - ピリジン - 3 - イルから選択されるアリール基である請求項1 ~ 16のいずれか1項記載の化合物。

【請求項18】

5 - (2, 4 - ジクロロフェニル) - 1 - (1 - エチルプロピル) - 7 - メチル - 1, 2, 2a, 3, 4, 5 - ヘキサヒドロ - 1, 5, 6, 8 - テトラアザ - アセナフチレン;

5 - (2, 4 - ジクロロフェニル) - 1 - (2 - エチルブチル) - 7 - メチル - 1, 2, 2a, 3, 4, 5, 5a, 8b - オクタヒドロ - 1, 5, 6, 8 - テトラアザアセナフチレン;

5 - (2, 4 - ジクロロフェニル) - 1 - (2 - メトキシ - 1 - メトキシメチルエチル) - 7 - メチル - 1, 2, 2a, 3, 4, 5, 5a, 8b - オクタヒドロ - 1, 5, 6, 8 - テトラアザアセナフチレン;

7 - メチル - 1 - (1 - プロピルブチル) - 5 - [4 - (1, 1, 2 - トリフルオロエチル) - 2 - トリフルオロメチルフェニル] - 1, 2, 2a, 3, 4, 5 - ヘキサヒドロ - 1, 5, 6, 8 - テトラアザアセナフチレン;

7 - メチル - 1 - (1 - プロピルブチル) - 5 - [4 - (1, 1, 2 - トリフルオロエチル) - 2 - トリフルオロメチルフェニル] - 1, 2, 2a (S), 3, 4, 5 - ヘキサヒドロ - 1, 5, 6, 8 - テトラアザアセナフチレン;

7 - メチル - 1 - (1 - プロピルブチル) - 5 - [4 - (1, 1, 2 - トリフルオロエチル) - 2 - トリフルオロメチルフェニル] - 1, 2, 2a (R), 3, 4, 5 - ヘキサヒドロ - 1, 5, 6, 8 - テトラアザアセナフチレン;

5 - (2, 4 - ジクロロフェニル) - 7 - メチル - 1 - (1 - プロピルブチル) - 1, 2, 2a, 3, 4, 5 - ヘキサヒドロ - 1, 5, 6, 8 - テトラアザアセナフチレン;

5 - (2, 4 - ジクロロフェニル) - 7 - メチル - 1 - (1 - プロピルブチル) - 1, 2, 2a - (S), 3, 4, 5, 5a, 8b - オクタヒドロ - 1, 5, 6, 8 - テトラアザアセナフチレン;

5 - (2, 4 - ジクロロフェニル) - 7 - メチル - 1 - (1 - プロピルブチル) - 1, 2, 2a - (R), 3, 4, 5, 5a, 8b - オクタヒドロ - 1, 5, 6, 8 - テトラアザアセナフチレン;

9 - (2, 4 - ジクロロフェニル) - 4 - (1 - エチルプロピル) - 2 - メチル - 5, 6, 6a, 7, 8, 9 - ヘキサヒドロ - 4H - 1, 3, 4 - トリアザフェナレン (異性体1) および9 - (2, 4 - ジクロロフェニル) - 4 - (1 - エチルプロピル) - 2 - メチル - 5, 6, 6a, 7, 8, 9 - ヘキサヒドロ - 4H - 1, 3, 4 - トリアザフェナレン (異性体2);

5 - シクロプロピルメチル - 1 - (2, 4 - ジクロロフェニル) - 7 - メチル - 1, 2, 2a, 3, 4, 5 - ヘキサヒドロ - 1, 5, 6, 8 - テトラアザアセナフチレン;

1 - (2, 4 - ジクロロフェニル) - 5 - (2 - メトキシエチル) - 7 - メチル - 1, 2, 2a, 3, 4, 5 - ヘキサヒドロ - 1, 5, 6, 8 - テトラアザアセナフチレン;

1 - (2, 4 - ジクロロフェニル) - 5 - (1 - エチルプロピル) - 7 - メチル - 1, 2, 2a, 3, 4, 5 - ヘキサヒドロ - 1, 5, 6, 8 - テトラアザアセナフチレン;

1 - (2, 4 - ジクロロフェニル) - 5 - (2 - エチルブチル) - 7 - メチル - 1, 2, 2a, 3, 4, 5 - ヘキサヒドロ - 1, 5, 6, 8 - テトラアザアセナフチレン;

1 - (2, 4 - ジクロロフェニル) - 7 - メチル - 5 - (1 - プロピルブチル) - 1, 2, 2a, 3, 4, 5 - ヘキサヒドロ - 1, 5, 6, 8 - テトラアザアセナフチレン;

7 - メチル - 5 - (1 - プロピルブチル) - 1 - [4 - (1, 1, 2 - トリフルオロエチル) - 2 - トリフルオロメチルフェニル] - 1, 2, 2a, 3, 4, 5 - ヘキサヒドロ - 1, 5, 6, 8 - テトラアザアセナフチレン;

5 - シクロプロピルメチル - 1 - (2, 4 - ジクロロフェニル) - 7 - メチル - 4 - プロピル - 1, 2, 2a, 3, 4, 5 - ヘキサヒドロ - 1, 5, 6, 8 - テトラアザアセナフチレン;

4 - ブチル - 5 - シクロプロピルメチル - 1 - (2 , 4 - ジクロロフェニル) - 7 - メチル - 1 , 2 , 2 a , 3 , 4 , 5 - ヘキサヒドロ 1 , 5 , 6 , 8 - テトラアザアセナフチレン ;

5 - シクロプロピルメチル - 1 - (2 , 4 - ジクロロフェニル) - 7 - メチル - 4 - プロポキシ - 1 , 2 , 2 a , 3 , 4 , 5 - ヘキサヒドロ - 1 , 5 , 6 , 8 - テトラアザアセナフチレン ;

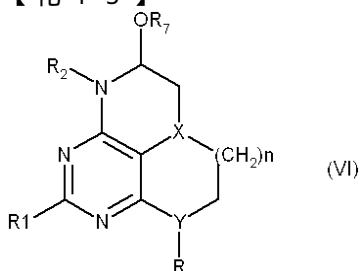
4 , 5 - ジブチル - 1 - (2 , 4 - ジクロロフェニル) - 7 - メチル - 1 , 2 , 2 a , 3 , 4 , 5 - ヘキサヒドロ - 1 , 5 , 6 , 8 - テトラアザアセナフチレン ;

5 - (2 , 4 - ジクロロフェニル) - 1 - (1 - エチルプロピル) - 7 - メチル - 1 , 2 , 2 a , 3 , 4 , 5 - ヘキサヒドロ - 1 , 6 , 8 - トリアザ - アセナフチレンからなる群から選択される請求項 1 ~ 17 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 19】

式 (VI) :

【化 15】

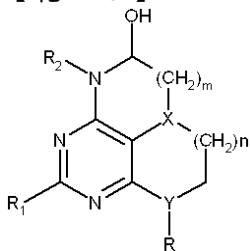


[式中、 R_7 は C_{1-4} 直鎖または分枝鎖アルキル基である]

で示される化合物と有機金属化合物 GM (ここに、G は、請求項 1 で定義されたような $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニルまたは $[CH(R_5)(CH_2)_p]_mZR_6$ であり、M は金属である) との反応を特徴とする、 R_3 が水素以外であり、m が 1 である請求項 1 記載の式 (I) の化合物の製法 ;

式 (Va) :

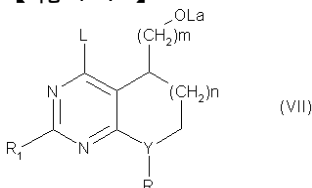
【化 16】



(Va)

で示される化合物の還元を特徴とする、 R_3 が水素である式 (I) の化合物の製法 ;
または式 (VII) :

【化 17】



[式中、

L は、ハロゲンおよびスルホン酸の反応性残基からなる群より選択される脱離基であり

、
L a は、アミン R_2NH_2 (I X) を用いて O L a を良好な脱離基にすることのできる
適当な反応性基を示す]

で示される化合物の加熱による反応を特徴とする、X が炭素である式 (I) の化合物の製
法。

【請求項 20】

C R F (副腎皮質刺激ホルモン放出因子) によって媒介される状態の治療において有用
な医薬の製造における請求項 1 ~ 18 のいずれか 1 項記載の化合物の使用。

【請求項 21】

鬱および不安の治療において有用な医薬の製造における請求項 20 記載の化合物の使用
。

【請求項 22】

I B S (過敏性大腸症候群) および I B D (炎症性腸疾患) の治療において有用な医薬
の製造における請求項 20 記載の化合物の使用。

【請求項 23】

C R F (副腎皮質刺激ホルモン放出因子) によって媒介される状態の治療において有用
な請求項 1 ~ 18 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 24】

鬱および不安の治療において有用な請求項 1 ~ 18 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 25】

I B S (過敏性大腸症候群) および I B D (炎症性腸疾患) の治療において有用な請求
項 1 ~ 18 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 26】

1 以上の生理学上許容される担体または賦形剤と混合した請求項 1 ~ 18 のいずれか 1
項記載の化合物を含んでなる C R F によって媒介される状態の治療のための医薬組成物。

【請求項 27】

1 以上の生理学上許容される担体または賦形剤と混合した請求項 1 ~ 18 のいずれか 1
項記載の化合物を含んでなる鬱及び不安の治療のための請求項 26 記載の医薬組成物。

【請求項 28】

1 以上の生理学上許容される担体または賦形剤と混合した請求項 1 ~ 18 のいずれか 1
項記載の化合物を含んでなる I B S (過敏性大腸症候群) および I B D (炎症性腸疾患)
の治療のための請求項 26 記載の医薬組成物。