

【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2004-528349(P2004-528349A)

【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2002-585397(P2002-585397)

【国際特許分類第7版】

C 0 7 D 239/70
A 6 1 K 31/517
A 6 1 K 31/519
A 6 1 K 31/5377
A 6 1 K 31/541
A 6 1 P 1/02
A 6 1 P 1/04
A 6 1 P 1/06
A 6 1 P 1/08
A 6 1 P 1/14
A 6 1 P 3/10
A 6 1 P 5/40
A 6 1 P 7/04
A 6 1 P 9/00
A 6 1 P 9/10
A 6 1 P 11/00
A 6 1 P 11/02
A 6 1 P 11/06
A 6 1 P 13/10
A 6 1 P 15/00
A 6 1 P 17/00
A 6 1 P 17/02
A 6 1 P 17/04
A 6 1 P 17/06
A 6 1 P 19/00
A 6 1 P 19/06
A 6 1 P 25/00
A 6 1 P 25/04
A 6 1 P 25/06
A 6 1 P 25/18
A 6 1 P 25/20
A 6 1 P 25/22
A 6 1 P 25/24
A 6 1 P 25/28
A 6 1 P 25/30
A 6 1 P 25/32
A 6 1 P 25/36
A 6 1 P 27/14
A 6 1 P 29/00
A 6 1 P 31/04
A 6 1 P 31/18

A 6 1 P 37/00
A 6 1 P 37/08
A 6 1 P 39/02
A 6 1 P 41/00
A 6 1 P 43/00
C 0 7 D 239/94
C 0 7 D 403/04
C 0 7 D 471/04
C 0 7 D 487/04

【 F I 】

C 0 7 D 239/70
A 6 1 K 31/517
A 6 1 K 31/519
A 6 1 K 31/5377
A 6 1 K 31/541
A 6 1 P 1/02
A 6 1 P 1/04
A 6 1 P 1/06
A 6 1 P 1/08
A 6 1 P 1/14
A 6 1 P 3/10
A 6 1 P 5/40
A 6 1 P 7/04
A 6 1 P 9/00
A 6 1 P 9/10
A 6 1 P 11/00
A 6 1 P 11/02
A 6 1 P 11/06
A 6 1 P 13/10
A 6 1 P 15/00
A 6 1 P 17/00
A 6 1 P 17/02
A 6 1 P 17/04
A 6 1 P 17/06
A 6 1 P 19/00
A 6 1 P 19/06
A 6 1 P 25/00
A 6 1 P 25/04
A 6 1 P 25/06
A 6 1 P 25/18
A 6 1 P 25/20
A 6 1 P 25/22
A 6 1 P 25/24
A 6 1 P 25/28
A 6 1 P 25/30
A 6 1 P 25/32
A 6 1 P 25/36
A 6 1 P 27/14
A 6 1 P 29/00
A 6 1 P 29/00

A 6 1 P 31/04
 A 6 1 P 31/18
 A 6 1 P 37/00
 A 6 1 P 37/08
 A 6 1 P 39/02
 A 6 1 P 41/00
 A 6 1 P 43/00 1 1 1
 C 0 7 D 239/94
 C 0 7 D 403/04
 C 0 7 D 471/04 1 1 8 Z
 C 0 7 D 487/04 1 4 0

【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

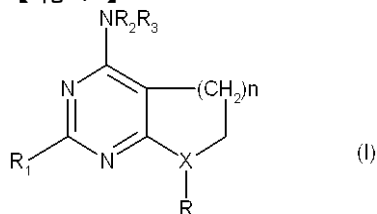
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

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、その各々は：

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、-COR₄、ニトロ、-NR₉R₁₀、シアノおよびR₅基から選択される1~4個の基によって置換されていてもよく；

R₁は水素、C1-C6アルキル、C2-C6アルケニル、C2-C6アルキニル、ハロC1-C6アルキル、ハロC1-C6アルコキシ、ハロゲン、NR₉R₁₀またはシアノであり；

R₂は水素、C3-C7シクロアルキルまたはR₆基であり；

R₃はR₂と同様の意味を有し、ただし、R₂およびR₃は同時に水素であることはなく；または

R₂およびR₃はNと一緒にあって、1~3個のR₇基によって置換されていてもよい飽和または不飽和複素環を形成するか；または

R₂およびR₃はNと一緒にあって、5-10員ヘテロアリール基を形成し、ここに、5員ヘテロアリール基は、酸素、硫黄または窒素から選択される少なくとも1個のヘテロ原子を含有し、6-10員ヘテロアリール基は1~3個の窒素原子を含有し、ここに、5-10員ヘテロアリールは1~3個のR₇基によって置換されていてもよく；

R₄は、C1-C4アルキル、-OR₉または-NR₉R₁₀であり；

R₅は、飽和または1~3個の二重結合を有していてもよく、且つ、1以上のR₈基によって置換されていてもよい5-6員複素環であり；

R_6 は、C3 - C7シクロアルキル、C1 - C6アルコキシ、ハロC1 - C6アルコキシ、ヒドロキシ、ハロC1 - C6アルキルから選択される1以上の基によって置換されていてもよいC1 - C6アルキルであり；

R_7 は、 R_5 基、 R_6 基、C3 - C7シクロアルキル、C1 - C6アルコキシ、ヒドロキシ、ハロゲン、ニトロ、シアノ、C(O)NR₉R₁₀、1~4個の R_8 基で置換されていてもよいフェニルであり；

R_8 は、C1 - C6アルキル、ハロC1 - C2アルキル、ハロゲン、ニトロ、C1 - C6アルコキシまたはシアノであり；

R_9 は、水素またはC1 - C6アルキルであり；

R_{10} は、 R_9 から独立して同様の意味を有し；

Xは、炭素または窒素であり；

nは、1または2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】

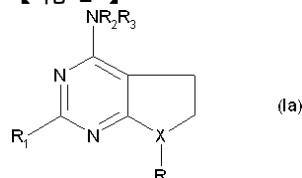
R_2 および R_3 はNと一緒にあって、1~3個の R_7 基によって置換されていてもよい飽和または不飽和複素環を形成するか；または

R_2 および R_3 はNと一緒にあって、5 - 10員ヘテロアリール基を形成し、ここに、該5員ヘテロアリール基は、酸素、硫黄または窒素から選択される少なくとも1個のヘテロ原子を含有し、6 - 10員ヘテロアリール基は1~3個の窒素原子を含有し、ここに、該5 - 10員ヘテロアリールは1~3個の R_7 基によって置換されていてもよい、請求項1記載の化合物。

【請求項3】

一般式(Ia)：

【化2】



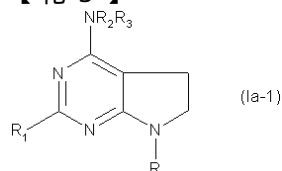
[式中、R、 R_1 、 R_2 、 R_3 およびXは請求項1で定義されたとおりである]

で示される請求項1記載の化合物。

【請求項4】

一般式(Ia-1)：

【化3】



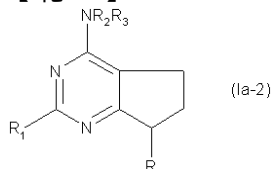
[式中、R、 R_1 、 R_2 および R_3 は請求項1で定義されたとおりである]

で示される請求項3記載の化合物。

【請求項5】

一般式(Ia-2)：

【化 4】



[式中、R、R₁、R₂ および 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 3 記載の化合物。

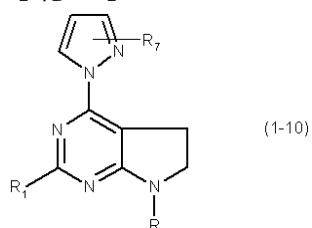
【請求項 6】

NR₂R₃ 基が 5 - 6 員複素環を示す請求項 4 記載の化合物。

【請求項 7】

一般式：

【化 5】

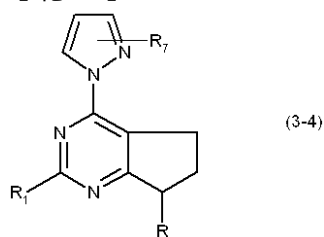


[式中、R、R₁ および R₇ は請求項 1 で定義されたとおりである]
 で示される請求項 6 記載の化合物。

【請求項 8】

一般式：

【化 6】

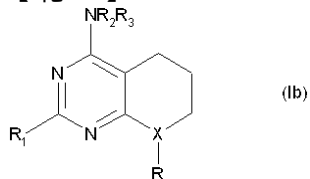


[式中、R、R₁ および R₇ は請求項 1 で定義されたとおりである]
 で示される請求項 6 記載の化合物。

【請求項 9】

一般式 (I b)：

【化 7】

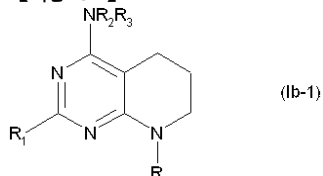


[式中、R、R₁、R₂、R₃ および X は請求項 1 で定義されたとおりである]
 で示される請求項 1 記載の化合物。

【請求項 10】

一般式 (I b - 1)：

【化 8】

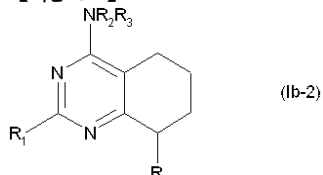


[式中、R、R₁、R₂ および R₃ は請求項 1 で定義されたとおりである]
 で示される請求項 9 記載の化合物。

【請求項 1 1】

一般式 (I b - 2) :

【化 9】



[式中、R、R₁、R₂ および 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 2】

R₁ は 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 1 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 1 3】

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、3，5 - ジクロロ - ピリジン - 2 - イル、2，6 - ビスメトキシ - ピリジン - 3 - イルおよび 3 - クロロ - 5 - トリクロロメチル - ピリジン - 2 - イルから選択されるアリール基である、請求項 1 ~ 1 2 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 1 4】

[7 - (2，4 - ジクロロフェニル) - 2 - メチル - 6，7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [2，3 - d] ピリミジン - 4 - イル] - (1 - エチルプロピル) アミン；

[7 - (2 - プロモ - 4 - イソプロピルフェニル) - 2 - メチル - 6，7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [2，3 - d] ピリミジン - 4 - イル] - (1 - エチルプロピル) アミン；

[7 - (2，4 - ビス - トリフルオロメチルフェニル) - 2 - メチル - 6，7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [2，3 - d] ピリミジン - 4 - イル] - (1 - プロピルブチル) アミン；

ブチル - [7 - (2，4 - ジクロロフェニル) - 2 - メチル - 6，7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [2，3 - d] ピリミジン - 4 - イル] - エチルアミン；

[7 - (2 - プロモ - 4 - イソプロピルフェニル) - 2 - メチル - 6，7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [2，3 - d] ピリミジン - 4 - イル] - ブチルエチルアミン；

ブチル - [7 - (2 - クロロ - 4 - トリフルオロメチルフェニル) - 2 - メチル - 6 ,
 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] - エチルアミン ;
 [7 - (2 , 4 - ビス - トリフルオロメチルフェニル) - 2 - メチル - 6 , 7 - ジヒド
 ロ - 5 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] - ブチルエチルアミン ;
 [7 - (2 - クロロ - 4 - トリフルオロメチルフェニル) - 2 - メチル - 6 , 7 - ジヒ
 ドロ - 5 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] シクロプロピルメチルプロピ
 ルアミン ;
 [7 - (2 , 4 - ビス - トリフルオロメチルフェニル) - 2 - メチル - 6 , 7 - ジヒド
 ロ - 5 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] - シクロプロピルメチルプロピ
 ルアミン ;
 [7 - (2 - プロモ - 4 - イソプロピルフェニル) - 2 - メチル - 6 , 7 - ジヒドロ -
 5 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] - シクロプロピルメチルプロピルア
 ミン ;
 シクロプロピルメチル [7 - (2 , 4 - ジクロロフェニル) - 2 - メチル - 6 , 7 - ジ
 ヒドロ - 5 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] プロピルアミン ;
 7 - (2 , 4 - ジクロロフェニル) - 4 - (2 - エチル - ピペリジン - 1 - イル) - 2
 - メチル - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン ;
 7 - (2 , 4 - ジクロロフェニル) - 4 - [(2 R , 5 R) - 2 , 5 - ジメチルピロリ
 ジン - 1 - イル] - 2 - メチル - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミ
 ジン ;
 7 - (2 , 4 - ジクロロフェニル) - 2 - メチル - 4 - (3 - チアゾール - 2 - イル -
 ピラゾール - 1 - イル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン ;
 7 - (2 , 4 - ビス - トリフルオロメチルフェニル) - 2 - メチル - 4 - (3 - チアゾ
 ール - 2 - イル - ピラゾール - 1 - イル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [2 , 3 -
 d] ピリミジン ;
 7 - (2 - プロモ - 4 - イソプロピルフェニル) - 2 - メチル - 4 - (3 - トリフルオ
 ロメチル - ピラゾール - 1 - イル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピ
 リミジン ;
 7 - (2 , 4 - ジクロロフェニル) - 4 - (5 - イソプロピル - 3 - トリフルオロメチ
 ル - ピラゾール - 1 - イル) - 2 - メチル - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [2 , 3 -
 d] ピリミジンおよび 7 - (2 , 4 - ジクロロフェニル) - 4 - (3 - イソプロピル - 5
 - トリフルオロメチル - ピラゾール - 1 - イル) - 2 - メチル - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H
 - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン ;
 7 - (2 , 4 - ジクロロフェニル) - 4 - (3 - エチル - 5 - トリフルオロメチルピラ
 ザール - 1 - イル) - 2 - メチル - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリ
 ミジン ;
 7 - (2 , 4 - ジクロロフェニル) - 4 - (3 , 5 - ジメチルピラゾール - 1 - イル)
 - 2 - メチル - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン ;
 7 - (2 , 4 - ジクロロフェニル) - 4 - (3 - ジメトキシメチル - ピラゾール - 1 -
 イル) - 2 - メチル - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン ;
 7 - (2 , 4 - ジクロロフェニル) - 4 - (3 - エチル - 5 - トリフルオロメチルピラ
 ザール - 1 - イル) - 2 - メチル - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリ
 ミジン ;
 4 - (4 - プロモ - 3 - メチル - ピラゾール - 1 - イル) - 7 - (2 , 4 - ジクロロフ
 ェニル) - 2 - メチル - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン ;
 4 - (4 - プロモピラゾール - 1 - イル) - 7 - (2 , 4 - ジクロロフェニル) - 2 -
 メチル - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン ;
 7 - (2 , 4 - ジクロロフェニル) - 4 - [3 - (4 - クロロフェニル) - ピラゾール
 - 1 - イル] - 2 - メチル - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン
 ;

7 - (2 , 4 - ジクロロフェニル) - 4 - [3 - (2 - ニトロフェニル) - ピラゾール - 1 - イル] - 2 - メチル - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [(2 , 3 - d)] ピリミジン ;

7 - (2 , 6 - ジメトキシ - ピリジン - 3 - イル) - 2 - メチル - 4 - (3 - チアゾール - 2 - イル - ピラゾール - 1 - イル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [(2 , 3 - d)] ピリミジン ;

7 - (2 , 4 - ビス - トリフルオロメチル - フェニル) - 2 - メチル - 4 - (3 - モルホリン - 4 - イル - ピラゾール - 1 - イル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン ;

7 - (2 , 4 - ビス - トリフルオロメチル - フェニル) - 2 - メチル - 4 - (3 - ピリジン - 3 - イル - ピラゾール - 1 - イル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [(2 , 3 - d)] ピリミジン ;

7 - (2 , 4 - ビス - トリフルオロメチル - フェニル) - 2 - メチル - 4 - (3 - ピラジン - 2 - イル - ピラゾール - 1 - イル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [(2 , 3 - d)] ピリミジン ;

7 - (2 , 4 - ビス - トリフルオロメチル - フェニル) - 2 - メチル - 4 - (3 - オキサロール - 5 - イル - ピラゾール - 1 - イル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [(2 , 3 - d)] ピリミジン ;

7 - (2 , 4 - ジクロロフェニル - 2 - メチル - 4 - (3 - トリフルオロメチル - (1 , 2 , 4) トリアゾール - 1 - イル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ (2 , 3 - d)) ピリミジン ;

ブチル - [7 - (2 , 4 - ジクロロフェニル) - 2 - メチル - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタピリミジン - 4 - イル] - エチル - アミン ;

シクロプロピルメチル [7 - (2 , 4 - ジメトキシフェニル) - 2 - メチル - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタピリミジン - 4 - イル] - プロピル - アミン ;

シクロプロピルメチル [7 - (2 , 4 - ジクロロフェニル) - 2 - メチル - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタピリミジン - 4 - イル] - プロピルアミン ;

7 - (2 , 4 - ジクロロフェニル) - 4 - [(2 R , 5 R) - 2 , 5 - ジメチルピロリジン - 1 - イル] - 2 - メチル - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタピリミジン ;

7 - (2 , 4 - ジクロロフェニル) - 4 - [(2 R , 5 R) - 2 , 5 - ジメチルピロリジン - 1 - イル] - 2 - メチル - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタピリミジン ;

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

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

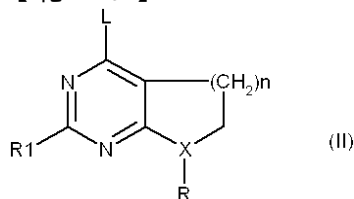
シクロプロピルメチル [8 - (2 , 4 - ジクロロフェニル) - 2 - メチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] プロピルアミン ;

からなる群から選択される請求項 1 ~ 13 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 15】

式 (I I) :

【化 10】

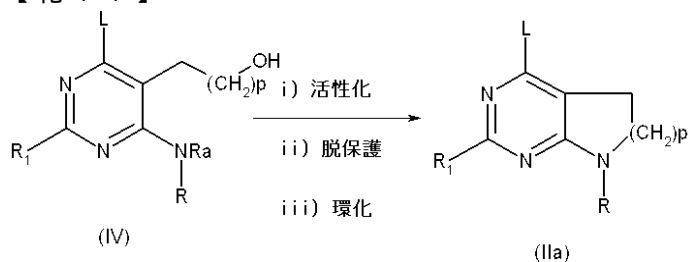


[式中、 L は脱離基である]

で示される化合物とアミノ化合物 $R_2 R_3 NH$ (I I I) (ここに、 R 、 R_2 および R_3 は請求項 1 に定義されたとおりである) との反応、ついで所望により、その塩としての化合物の単離を特徴とする、請求項 1 記載の式 (I) の化合物の製法。

【請求項 1 6】

【化 1 1】



で示される下記の工程：

i) 適当な脱離基への変換による、式 (I V) (ここに、 p は 1 または 2 であり、 R_a はアミノ基の適当な保護基であり、 R および R_1 は請求項 1 に定義されたとおりである) の化合物のヒドロキシ基の活性化；

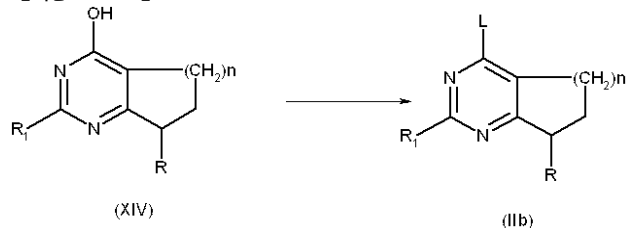
ii) アミノ保護基の脱保護；

iii) 環化

を特徴とする、 X が窒素である式 (I I) の化合物と等しい式 (I I a) の化合物を調製するための請求項 1 5 記載の方法。

【請求項 1 7】

【化 1 2】



[式中、 R および R_1 は請求項 1 で定義されたとおりである]

で示される、式 (X I V) の化合物のヒドロキシ基の脱離基への変換を特徴とする、 X が炭素である式 (I I) の化合物と等しい式 (I I b) の化合物を調製するための請求項 1 5 記載の方法。

【請求項 1 8】

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 ~ 1 4 のいずれか 1 項記載の化合物の使用。

【請求項 1 9】

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 1 8 記載の化合物の使用。

【請求項 2 0】

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 1 8 記載の化合物の使用。

【請求項 2 1】

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 ~ 1 4 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 2 2】

鬱および不安の治療において有用な請求項 2 1 記載の化合物。

【請求項 2 3】

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 2 1 記載の化合物。

【請求項 2 4】

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 ~ 1 4 のいずれか 1 項記載の化合物を含んでなる 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のための医薬組成物。

【請求項 2 5】

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 ~ 1 4 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 2 4 記載の医薬組成物。

【請求項 2 6】

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 ~ 1 4 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 2 4 記載の医薬組成物。