

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2007-522200

(P2007-522200A)

(43) 公表日 平成19年8月9日(2007.8.9)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>A 6 1 K 45/06 (2006.01)</b>	A 6 1 K 45/06	4 C 0 8 4
<b>A 6 1 K 31/496 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/496	4 C 0 8 6
<b>A 6 1 K 31/44 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/44	
<b>A 6 1 K 31/437 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/437	
<b>A 6 1 P 25/24 (2006.01)</b>	A 6 1 P 25/24	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 76 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2006-552710 (P2006-552710)	(71) 出願人	397067152
(86) (22) 出願日	平成17年2月1日(2005.2.1)		ファイザー・プロダクツ・インク
(85) 翻訳文提出日	平成18年10月4日(2006.10.4)		アメリカ合衆国コネチカット州グロトン市
(86) 国際出願番号	PCT/IB2005/000251		イースタン・ポイント・ロード
(87) 国際公開番号	W02005/079807	(74) 代理人	100096666
(87) 国際公開日	平成17年9月1日(2005.9.1)		弁理士 室伏 良信
(31) 優先権主張番号	60/544, 731	(72) 発明者	スティーヴン ジョセフ ロマノ
(32) 優先日	平成16年2月13日(2004.2.13)		アメリカ合衆国 1 0 0 1 4 ニュー・ヨ
(33) 優先権主張国	米国 (US)		ーク州 ニュー・ヨーク市 アプト. 1 4
			C ウェイバリー・プレイス 1 3 6
		F ターム(参考)	4C084 AA20 MA02 ZA05 ZA12 ZA18
			4C086 AA01 AA02 BC17 BC80 CB05
			GA07 GA10 GA12 MA02 MA04
			NA14 ZA05 ZA12 ZA18
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 非定型抗精神病薬とコルチコトロピン放出因子拮抗薬の治療的組合せ

## (57) 【要約】

本発明は、ヒトなどの哺乳類において、例えば、気分障害もしくは状態、精神病性障害もしくは状態、またはそれらの組合せを治療するための医薬組成物であって、(a) 非定型抗精神病薬、そのプロドラッグまたは非定型抗精神病薬もしくはそのプロドラッグの薬学的に許容できる塩、(b) コルチコトロピン放出因子拮抗薬、そのプロドラッグまたは前記コルチコトロピン放出因子拮抗薬もしくはそのプロドラッグの薬学的に許容できる塩、および場合により(c) 薬学的に許容できるビヒクル、担体または希釈剤を含む組成物を対象とする。また、本発明は、前の文に記載の1つまたは複数の障害または状態を治療するための方法であって、前の文に記載の成分(a) および(b) をそのような治療を必要とする哺乳類に投与することを含み、(a) および(b) は各々、薬学的に許容できるビヒクル、担体または希釈剤と一緒に、場合によりかつ独立して投与される方法を対象とする。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

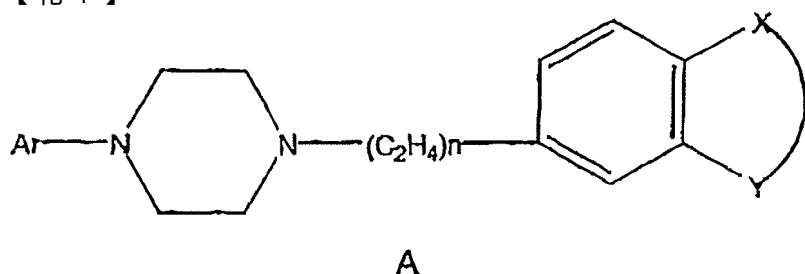
(a) 非定型抗精神病薬、そのプロドラッグまたは非定型抗精神病薬もしくはそのプロドラッグの薬学的に許容できる塩、(b) コルチコトロピン放出因子拮抗薬、そのプロドラッグ、または前記コルチコトロピン放出因子拮抗薬もしくはそのプロドラッグの薬学的に許容できる塩、および場合により(c) 薬学的に許容できるビヒクル、担体または希釈剤を含む医薬組成物。

## 【請求項 2】

非定型抗精神病薬は、式 A によって表される化合物である請求項 1 に記載の組成物。

## 【化 1】

10



[ 式中、Ar は、ベンゾイソチアゾリルまたはそのオキシドもしくはジオキシドであり、各々は、1 個のフルオロ、クロロ、トリフルオロメチル、メトキシ、シアノ、またはニトロによって場合により置換されており、

20

n は、1 または 2 であり、

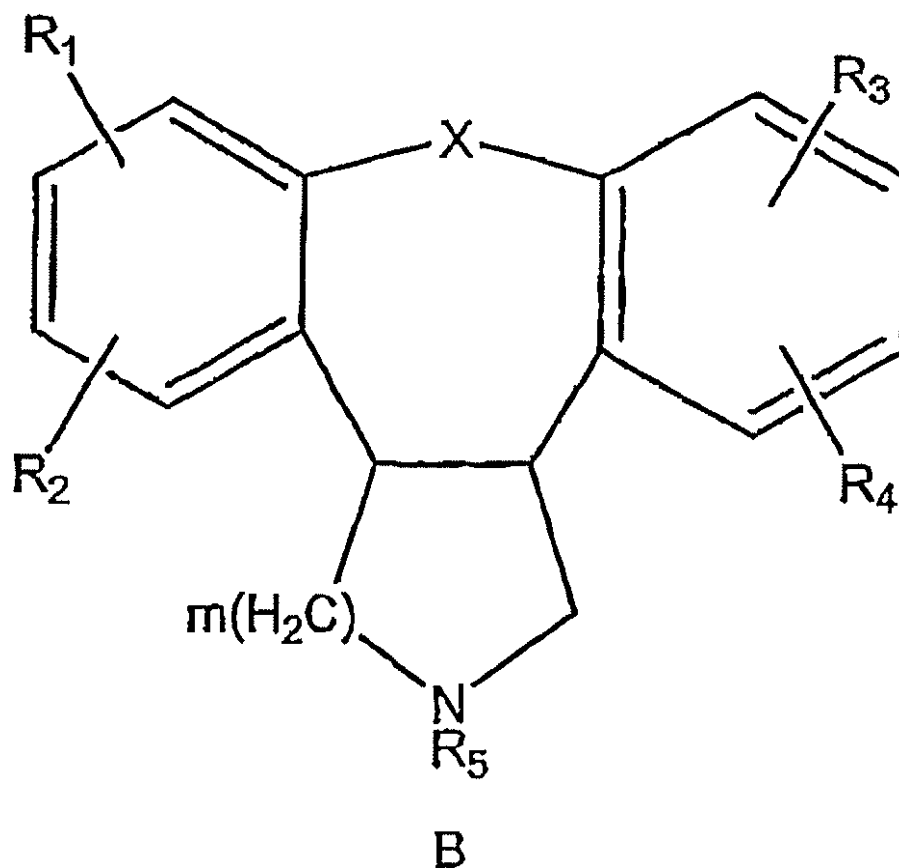
X および Y は、それらが結合するフェニルと一緒に、ベンゾチアゾリル；2 - アミノベンゾチアゾリル；ベンゾイソチアゾリル；インダゾリル；2 - ヒドロキシインダゾリル；インドリル；1 ~ 3 個の ( $C_1 \sim C_3$ ) アルキル、またはクロロ、フルオロもしくはフェニル（前記フェニルは、1 個のクロロまたはフルオロによって場合により置換されている）のうち 1 個によって場合により置換されているオキシインドリル；ベンゾオキサゾリル；2 - アミノベンゾオキサゾリル；ベンゾオキサゾロニル；2 - アミノベンゾオキサゾロニル；ベンゾチアゾロニル；ベンゾイミダゾロニル；またはベンゾトリアゾリルを形成する。]

30

## 【請求項 3】

非定型抗精神病薬は、式 B によって表される化合物、または薬学的に許容できるその塩である請求項 1 に記載の組成物。

【化 2】



〔式中、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$  および  $R_4$  は各々、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$  アルキル基、アルキル基が 1 ～ 6 個の炭素原子を含むアルコキシもしくはアルキルチオ基、またはトリフルオロメチル基を表し、

$R_5$  は、水素、炭素原子が 1 ～ 6 個のアルキル基または炭素原子が 7 ～ 10 個のアラルキル基を表し、

$m$  は、1 または 2 であり、

$X$  は、酸素、イオウ、基 -  $N(R_6)$  - または基 -  $CH_2$  - を表し、

$R_6$  は、水素または  $C_1 \sim C_4$  アルキル基を表す。〕

【請求項 4】

非定型抗精神病薬は、オランザピン、クロザピン、アリピプラゾール、クエチアピン、アミスルプリド、リスペリドン、セルチンドール、アセナピン、およびジプラシドンからなる群から選択される請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 5】

前記コルチコトロピン放出因子拮抗薬は、下式の化合物である請求項 1 に記載の組成物。

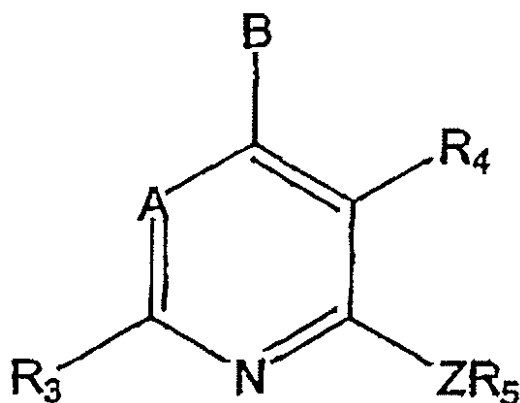
10

20

30

40

## 【化 3】



10

[ 式中、

A は、 $CR_7$  または N であり、

B は、 $NR_1R_2$ 、 $CR_1R_2R_{11}$ 、 $C(=CR_2R_{12})R_1$ 、 $NHCHR_1R_2$ 、 $OCHR_1R_2$ 、 $SCHR_1R_2$ 、 $CHR_2OR_{12}$ 、 $CHR_2SR_{12}$ 、 $C(S)R_2$  または  $C(O)R_2$  であり、

Z は、NH、O、S、 $N(C_1 \sim C_2 \text{ アルキル})$ 、または  $CR_{13}R_{14}$  ( $R_{13}$  および  $R_{14}$  は、各々独立して、水素、トリフルオロメチル、または  $C_1 \sim C_4$  アルキルであるか、あるいは  $R_{13}$  および  $R_{14}$  のうち 1 つは、シアノ、クロロ、ブロモ、ヨード、フルオロ、ヒドロキシ、 $O(C_1 \sim C_2 \text{ アルキル})$ 、アミノ、 $NH(C_1 \sim C_2 \text{ アルキル})$  であってよく、あるいは  $CR_{13}R_{14}$  は、 $C=O$  または シクロプロピルであってよい) であり、

20

$R_1$  は、ヒドロキシ、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、 $C_1 \sim C_4$  アルコキシ、 $O-CO-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、 $O-CO-NH(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、 $O-CO-N(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})(C_1 \sim C_2 \text{ アルキル})$ 、 $NH(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、 $N(C_1 \sim C_2 \text{ アルキル})(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、 $S(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、 $N(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})CO(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、 $NHCO(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、 $COO(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、 $CONH(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、 $CON(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})(C_1 \sim C_2 \text{ アルキル})$ 、 $S(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、 $CN$ 、 $NO_2$ 、 $SO(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、 $SO_2(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$  からなる群から独立して選択される 1 個または 2 個の置換基  $R_8$  によって置換されていてもよい  $C_1 \sim C_6$  アルキルであり、前記  $C_1 \sim C_6$  アルキルまたは  $C_1 \sim C_4$  アルキルは、1 個の二重または三重結合を含んでいてもよく、

30

$R_2$  は、 $C_1 \sim C_{12}$  アルキル、アリールもしくは ( $C_1 \sim C_4$  アルキレン) アリール (前記アリールは、フェニル、ナフチル、チエニル、ベンゾチエニル、ピリジル、キノリル、ピラジニル、ピリミジル、イミダゾリル、フラニル、ベンゾフラニル、ベンゾチアゾリル、イソチアゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾイミダゾリル、インドリル、またはベンゾオキサゾリルである)；3～8 員シクロアルキルもしくは ( $C_1 \sim C_6$  アルキレン) シクロアルキル (前記シクロアルキルは、O、S または  $N-R_9$  ( $R_9$  は、水素または  $C_1 \sim C_4$  アルキルである) のうち 1 個または 2 個を含んでいてもよい) であり、上記で定義した  $R_2$  は、クロロ、フルオロ、もしくは  $C_1 \sim C_4$  アルキルのうち 1～3 個、またはブロモ、ヨード、 $C_1 \sim C_6$  アルコキシ、 $O-CO-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、 $O-CO-N(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})(C_1 \sim C_2 \text{ アルキル})$ 、 $S(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、 $CN$ 、 $NO_2$ 、 $SO(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、もしくは  $SO_2(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$  のうち 1 個によって独立して置換されていてもよく、前記  $C_1 \sim C_{12}$  アルキルまたは  $C_1 \sim C_4$  アルキレンは、1 個の二重または三重結合を含んでいてもよく、あるいは

40

50

$NR_1R_2$  または  $CR_1R_2R_{11}$  は、1個もしくは2個の二重結合またはOもしくはSのうち1個もしくは2個を含んでもよい飽和5～8員炭素環式環を形成していてもよく、

$R_3$  は、メチル、エチル、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、シアノ、メトキシ、 $CF_3$ 、メチルチオ、メチルスルホニル、 $CH_2OH$  または  $CH_2OCH_3$  であり、

$R_4$  は、水素、 $C_1 \sim C_4$  アルキル、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、 $C_1 \sim C_4$  アルコキシ、アミノ、ニトロ、 $NH(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、 $N(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})(C_1 \sim C_2 \text{ アルキル})$ 、 $SO_n(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$  ( $n$  は、0、1または2である)、シアノ、ヒドロキシ、 $CO(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、 $CHO$ 、または  $COO(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$  であり、前記  $C_1 \sim C_4$  アルキルは、1個または2個の二重または三重結合を含んでもよく、ヒドロキシ、アミノ、カルボキシ、 $NHCOCH_3$ 、 $NH(C_1 \sim C_2 \text{ アルキル})$ 、 $N(C_1 \sim C_2 \text{ アルキル})_2$ 、 $COO(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、 $CO(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、 $C_1 \sim C_3$  アルコキシ、 $C_1 \sim C_3$  チオアルキル、フルオロ、クロロ、シアノまたはニトロのうち1個または2個によって置換されていてもよく、

$R_5$  は、フェニル、ナフチル、チエニル、ベンゾチエニル、ピリジル、キノリル、ピラジニル、ピリミジル、フラニル、ベンゾフラニル、ベンゾチアゾリル、またはインドリルであり、上記の基  $R_5$  のそれぞれは、フルオロ、クロロ、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、もしくは  $C_1 \sim C_6$  アルコキシのうち1～3個、またはヒドロキシ、ヨード、ブロモ、ホルミル、シアノ、ニトロ、トリフルオロメチル、アミノ、 $NH(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、 $N(C_1 \sim C_6)(C_1 \sim C_2 \text{ アルキル})$ 、 $COOH$ 、 $COO(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、 $CO(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、 $SO_2NH(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、 $SO_2N(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})(C_1 \sim C_2 \text{ アルキル})$ 、 $SO_2NH_2$ 、 $NHSO_2(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、 $S(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、もしくは  $SO_2(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$  のうち1個によって独立して置換されており、前記  $C_1 \sim C_4$  アルキルおよび  $C_1 \sim C_6$  アルキルは、フルオロ、ヒドロキシ、アミノ、メチルアミノ、ジメチルアミノまたはアセチルのうち1個または2個によって置換されていてもよく、

$R_7$  は、水素、 $C_1 \sim C_4$  アルキル、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、シアノ、ヒドロキシ、 $O(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、 $C(O)(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、または  $C(O)O(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$  であり、 $C_1 \sim C_4$  アルキル基は、1個のヒドロキシ、クロロもしくはブロモ、または1～3個のフルオロで置換されていてもよく、

$R_{11}$  は、水素、ヒドロキシ、フルオロ、またはメトキシであり、

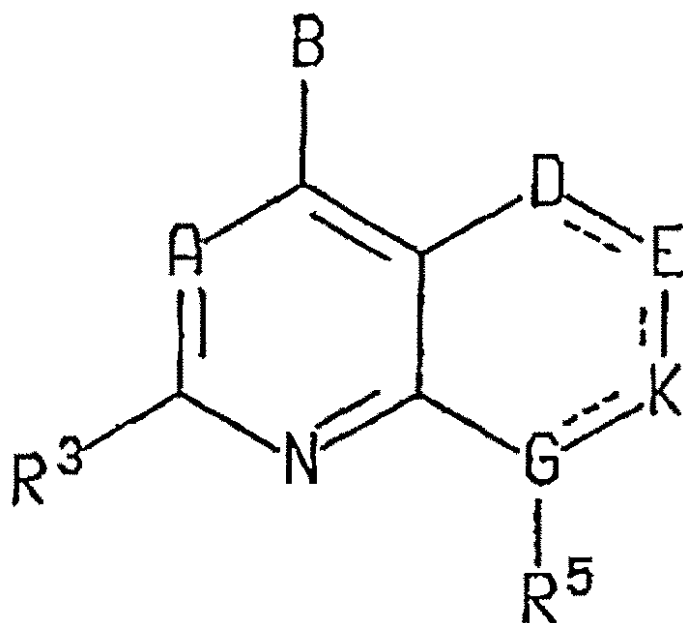
$R_{12}$  は、水素または  $C_1 \sim C_4$  アルキルである。]

#### 【請求項6】

前記コルチコトロピン放出因子拮抗薬は、下式の化合物である請求項1に記載の組成物

。

## 【化 4】



10

[ 式中、破線は、任意選択の二重結合を表し、

A は、窒素または  $CR^7$  であり、

20

B は、 $-NR^1R^2$ 、 $-CR^1R^2R^{10}$ 、 $-C(=CR^2R^{11})R^1$ 、 $-NHCR^{12}R^{10}$ 、 $-OCR^1R^2R^{10}$ 、 $-SCR^1R^2R^{10}$ 、 $-CR^2R^{10}NHR^1$ 、 $-CR^2R^{10}OR^1$ 、 $-CR^2R^{10}SR^1$  または  $-COR^2$  であり、

G は、窒素または  $CR^4$  であり、それが結合しているすべての原子と単結合しているか、あるいは、G は、炭素であり、K と二重結合しており、

K は、G または E と二重結合している場合、窒素または  $CR^6$  であるか、あるいは、K は、両方の隣接環原子と単結合している場合、酸素、イオウ、 $C=O$ 、 $C=S$ 、 $CR^6R^{12}$  または  $NR^8$  であるか、あるいは、K は、2 原子のスペーサー（スペーサーの 2 個の環原子のうち一方は、酸素、窒素、イオウ、 $C=O$ 、 $C=S$ 、 $CR^6R^{12}$ 、 $NR^6$  または  $CR^6$  であり、他方は、 $CR^6R^{12}$  または  $CR^9$  である）であり、

30

D および E は、両方の隣接環原子と単結合している場合、各々独立して、 $C=O$ 、 $C=S$ 、イオウ、酸素、 $CR^4R^6$  または  $NR^8$  であるか、あるいは、隣接環原子と二重結合している場合、窒素または  $CR^4$  であり、

D、E、K および G を含む 6 または 7 員環は、1 ~ 3 個の二重結合、酸素、窒素およびイオウから選択される 0 ~ 2 個のヘテロ原子、ならびに 0 ~ 2 個の  $C=O$  または  $C=S$  基を含んでいてもよく、そのような基の炭素原子は、環の一部であり、酸素およびイオウ原子は、環上の置換基であり、

$R^1$  は、ヒドロキシ、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、 $C_1 \sim C_4$  アルコキシ、 $CF_3$ 、 $-C(=O)(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-C(=O)-O-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-OC(=O)(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-OC(=O)N(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-NHCO(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-COOH$ 、 $-COO(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-CONH(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-CON(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})(C_1 \sim C_2 \text{ アルキル})$ 、 $-S(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-SO(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-SO_2(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-SO_2NH(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$  および  $-SO_2N(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})(C_1 \sim C_2 \text{ アルキル})$  から独立して選択される 1 個または 2 個の置換基で場合により置換されている  $C_1 \sim C_6$  アルキルであり、上記の  $R^1$  基における  $C_1 \sim C_4$  アルキル基の各々は、1 個または 2 個の二重または三重結合を場合により含んでいてもよく、

40

$R^2$  は、1 ~ 3 個の二重または三重結合を場合により含んでいてもよい  $C_1 \sim C_{12}$  アルキル、アリールもしくは  $(C_1 \sim C_4 \text{ アルキレン})$  アリール（前記アリールおよび前記

50

( $C_1 \sim C_4$  アルキレン) アリールのアリール部分は、フェニル、ナフチル、チエニル、ベンゾチエニル、ピリジル、キノリル、ピラジニル、ピリミジニル、イミダゾリル、フラニル、ベンゾフラニル、ベンゾチアゾリル、イソチアゾリル、ピラゾリル、ピロリル、インドリル、ピロロピリジル、オキサゾリルおよびベンゾオキサゾリルから選択される) ;  $C_3 \sim C_8$  シクロアルキルもしくは( $C_1 \sim C_6$  アルキレン)( $C_3 \sim C_8$  シクロアルキル)(前記シクロアルキルおよび前記( $C_1 \sim C_6$  アルキレン)( $C_3 \sim C_8$  シクロアルキル)の5~8員シクロアルキル部分の炭素原子のうち1個または2個は、酸素もしくはイオウ原子またはNZ(Zは、水素、 $C_1 \sim C_4$  アルキルまたはベンジルである)によって場合によりかつ独立して置き換えられていてもよい)であり、上記の $R^2$  基の各々は、クロロ、フルオロ、ヒドロキシおよび $C_1 \sim C_4$  アルキルから独立して選択される1~3個の置換基、または $C_1 \sim C_6$  アルコキシ、 $-O-C(=O)-C_1 \sim C_6$  アルキル)、 $-O-C(=O)-N(C_1 \sim C_4$  アルキル)( $C_1 \sim C_2$  アルキル)、 $-S(C_1 \sim C_6$  アルキル)、アミノ、 $-NH(C_1 \sim C_2$  アルキル)、 $-N(C_1 \sim C_2$  アルキル)( $C_1 \sim C_4$  アルキル)、 $-N(C_1 \sim C_4$  アルキル)- $CO-(C_1 \sim C_4$  アルキル)、 $-NHCO(C_1 \sim C_4$  アルキル)、 $-COOH$ 、 $-COO(C_1 \sim C_4$  アルキル)、 $-CONH(C_1 \sim C_4$  アルキル)、 $-CON(C_1 \sim C_4$  アルキル)( $C_1 \sim C_2$  アルキル)、 $-SH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-SO(C_1 \sim C_4$  アルキル)、 $-SO_2(C_1 \sim C_4$  アルキル)、 $-SO_2NH(C_1 \sim C_4$  アルキル)および $-SO_2N(C_1 \sim C_4$  アルキル)( $C_1 \sim C_2$  アルキル)から選択される1個の置換基で場合により置換されていてもよく、

$-NR^1R^2$  または $CR^1R^2R^{10}$  は、飽和3~8員環から選択される環を形成していてもよく、その5~8員環は、1個または2個の二重結合を場合により含んでいてもよく、そのような5~8員環の環炭素原子のうち1個または2個は、酸素もしくはイオウ原子またはNZ<sup>2</sup>(Z<sup>2</sup>は、水素、ベンジルまたは $C_1 \sim C_4$  アルキルである)によって場合によりかつ独立して置き換えられていてもよく、

$R^3$  は、水素、 $C_1 \sim C_4$  アルキル、 $-O(C_1 \sim C_4$  アルキル)、クロロ、フルオロ、ブロモ、ヨード、 $-S(C_1 \sim C_4$  アルキル)または $-SO_2(C_1 \sim C_4$  アルキル)であり、

各 $R^8$ 、 $R^9$  および $R^{12}$  は、水素および $C_1 \sim C_2$  アルキルから独立して選択され、炭素原子と結合している各 $R^4$  および $R^6$  は、水素および $C_1 \sim C_6$  アルキル、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、ヒドロキシ、ヒドロキシ( $C_1 \sim C_2$  アルキル)、トリフルオロメチル、シアノ、アミノ、ニトロ、 $-O(C_1 \sim C_4$  アルキル)、 $-N(C_1 \sim C_4$  アルキル)( $C_1 \sim C_2$  アルキル)、 $-CH_2SCH_3$ 、 $-S(C_1 \sim C_4$  アルキル)、 $-CO(C_1 \sim C_4$  アルキル)、 $-C(=O)H$ または $-C(=O)O(C_1 \sim C_4$  アルキル)から独立して選択され、上記の $R^4$  および $R^6$  基における $C_1 \sim C_2$  アルキル部分の各々は、1個の二重または三重結合を場合により含んでいてもよく、 $R^6$  は、窒素原子と結合している場合、水素および $C_1 \sim C_4$  アルキルから選択され、

$R^5$  は、置換フェニル、ナフチル、ピリジルまたはピリミジルであり、上記の $R^5$  基の各々は、2~4個の置換基 $R^{13}$ (前記置換基のうち3個までは、クロロ、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $-O(C_1 \sim C_6$  アルキル)および $-(C_1 \sim C_6$  アルキレン) $O(C_1 \sim C_6$  アルキル)から独立して選択されていてもよく、前記置換基のうち1個は、ブロモ、ヨード、ホルミル、シアノ、トリフルオロメチル、ニトロ、アミノ、 $-NH(C_1 \sim C_4$  アルキル)、 $-N(C_1 \sim C_2$  アルキル)( $C_1 \sim C_6$  アルキル)、 $-C(=O)O(C_1 \sim C_4$  アルキル)、 $-C(=O)(C_1 \sim C_4$  アルキル)、 $-COOH$ 、 $-SO_2NH(C_1 \sim C_4$  アルキル)、 $-SO_2N(C_1 \sim C_2$  アルキル)( $C_1 \sim C_4$  アルキル)、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NH-SO_2(C_1 \sim C_4$  アルキル)、 $-(C_0 \sim C_1$  アルキレン)- $S-(C_1 \sim C_2$  アルキル)、 $-(C_0 \sim C_1$  アルキレン)- $SO-(C_1 \sim C_2$  アルキル)、 $-(C_0 \sim C_1$  アルキレン)- $SO_2-(C_1 \sim C_2$  アルキル)および $-(C_1 \sim C_4$  アルキレン)- $OH$ から独立して選択されていてもよい)で置換されており、上記の $R^5$  基における $C_1 \sim C_4$  アルキルおよび $C_1 \sim C_6$  アルキル部分の各々は、フルオロ、ヒド

10

20

30

40

50

ロキシ、アミノ、メチルアミノ、ジメチルアミノおよびアセチルから独立して選択される 1 個または 2 個の置換基で場合により置換されていてもよく、

$R^7$  は、水素、メチル、ハロ（例えば、クロロ、フルオロ、ヨードまたはブロモ）、ヒドロキシ、メトキシ、 $-C(=O)(C_1 \sim C_2 \text{ アルキル})$ 、 $-C(=O)O(C_1 \sim C_2 \text{ アルキル})$ 、ヒドロキシメチル、トリフルオロメチルまたはホルミルであり、

$R^{10}$  は、水素、ヒドロキシ、メトキシまたはフルオロであり、

$R^{11}$  は、水素または  $C_1 \sim C_4$  アルキルであるが、

ただし、式 I の D、E、K および G を含む環において、お互いに隣接する 2 個の二重結合が存在することはない。]

# 【請求項 7】

10

前記 C R F 拮抗薬は、

4 - (1 - エチル - プロポキシ) - 3, 6 - ジメチル - 2 - (2, 4, 6 - トリメチルフェノキシ) - ピリジン;

(3, 6 - ジメチル - 2 - (2, 4, 6 - トリメチル - フェノキシ) - ピリジン - 4 - イル) - (1 - エチル - プロピル) - アミン;

(3, 6 - ジメチル - 2 - (4 - クロロ - 2, 6 - ジメチル - フェノキシ) - ピリジン - 4 - イル) - (1 - エチル - プロピル) - アミン;

5 - (1 - エチル - プロポキシ) - 7 - メチル - 1 - (2, 6 - ジメチル - 4 - クロロフェニル) - 1 - 4 - ジヒドロ - 2 H - 3 - オキサ - 1, 8 - ジアザナフタレン;

ブチル - [2, 5 - ジメチル - 7 - (2, 4, 6 - トリメチルフェニル) - 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 - アミノ;

4 - (ブチル - エチルアミノ) - 2, 5 - ジメチル - 7 - (2, 4, 6 - トリメチルフェニル) - 5, 7 - ジヒドロ - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 6 - オン;

4 - (1 - エチルプロポキシ) - 2, 5 - ジメチル - 6 - (2, 4, 6 - トリメチルフェノキシ) - ピリミジン;

N - ブチル - N - エチル - 2, 5 - ジメチル - NN - (2, 4, 6 - トリメチルフェニル) - ピリミジン - 4, 6 - ジアミン;

[4 - (1 - エチル - プロポキシ) - 3, 6 - ジメチル - ピリジン - 2 - イル] - (2, 4, 6 - トリメチルフェニル) - アミン;

6 - (エチル - プロピル - アミノ) - 2, 7 - ジメチル - 9 - (2, 4, 6 - トリメチルフェニル) - 7, 9 - ジヒドロ - プリン - 8 - オン;

3 - { (4 - メチル - ベンジル) - [3, 6 - ジメチル - 1 - (2, 4, 6 - トリメチルフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] - アミノ } - プロパン - 1 - オール;

ジエチル - [6 - メチル - 3 - メチルスルファニル - 1 - (2, 4, 6 - トリクロロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] - アミン;

2 - { ブチル - [6 - メチル - 3 - メチルスルファニル - 1 - (2, 4, 6 - トリクロロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] - アミノ } - エタノール;

ジブチル - [6 - メチル - 3 - メチルスルファニル - 1 - (2, 4, 6 - トリクロロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] - アミン;

ブチル - エチル - [6 - メチル - 3 - メチルスルファニル - 1 - (2, 4, 6 - トリクロロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] - アミン;

ブチル - エチル - [6 - メチル - 3 - メチルスルホニル - 1 - (2, 4, 6 - トリクロロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] - アミン;

ブチル - シクロプロピルメチル - [6 - メチル - 3 - メチルスルファニル - 1 - (2, 4, 6 - トリクロロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] - アミン;

ジ - 1 - プロピル - [6 - メチル - 3 - メチルスルファニル - 1 - (2, 4, 6 - トリクロロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] - アミン;

50



ジアリル - [ 6 - メチル - 3 - メチルスルファニル - 1 - ( 2 , 4 , 6 - トリクロロフェニル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ] - アミン ;

ブチル - エチル - [ 6 - クロロ - 3 - メチルスルファニル - 1 - ( 2 , 4 , 6 - トリクロロフェニル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ] - アミン ;

ブチル - エチル - [ 6 - メトキシ - 3 - メチルスルファニル - 1 - ( 2 , 4 , 6 - トリクロロフェニル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ] - アミン ;

プロピル - エチル - [ 3 , 6 - ジメチル - 1 - ( 2 , 4 , 6 - トリメチルフェニル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ] - アミン ;

4 - ( 1 - エチル - プロピル ) - 6 - メチル - 3 - メチルスルファニル - 1 - ( 2 , 4 , 6 - トリメチルフェニル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン ;

n - ブチル - エチル - [ 2 , 5 - ジメチル - 7 - ( 2 , 4 , 6 - トリメチルフェニル ) - 7 H - ピロロ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 4 - イル ] アミン ;

ジ - n - プロピル - [ 2 , 5 - ジメチル - 7 - ( 2 , 4 , 6 - トリメチルフェニル ) - 7 H - ピロロ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 4 - イル ] アミン ;

エチル - n - プロピル - [ 2 , 5 - ジメチル - 7 - ( 2 , 4 , 6 - トリメチルフェニル ) - 7 H - ピロロ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 4 - イル ] アミン ;

ジエチル - 2 , 5 - ジメチル - 7 - ( 2 , 4 , 6 - トリメチルフェニル ) - 7 H - ピロロ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 4 - イル ] アミン ;

n - ブチル - エチル - [ 2 , 5 , 6 - トリメチル - 7 - ( 2 , 4 , 6 - トリメチルフェニル ) - 7 H - ピロロ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 4 - イル ] アミン ;

2 - { N - n - ブチル - N - [ 2 , 5 - ジメチル - 7 - ( 2 , 4 , 6 - トリメチルフェニル ) - 7 H - ピロロ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 4 - イル ] アミノ } - エタノール ;

4 - ( 1 - エチル - プロピル ) - 2 , 5 , 6 - トリメチル - 7 - ( 2 , 4 , 6 - トリメチルフェニル ) - 7 H - ピロロ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン ;

n - ブチル - エチル - [ 2 , 5 - ジメチル - 7 - ( 2 , 4 - ジメチルフェニル ) - 7 H - ピロロ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 4 - イル ] アミン ;

2 , 5 - ジメチル - 7 - ( 2 , 4 , 6 - トリメチルフェニル ) - 7 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 ;

ブチル - [ 3 , 6 - ジメチル - 1 - ( 2 , 4 , 6 - トリメチルフェニル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン - 4 - イル ] - エチルアミン ;

[ 3 , 6 - ジメチル - 1 - ( 2 , 4 , 6 - トリメチルフェニル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 , b ] ピリジン - 4 - イル ] - ( 1 - メトキシメチルプロピル ) - アミン ;

4 - ( 1 - メトキシメチルプロポキシ ) - 3 , 6 - ジメチル - 1 - ( 2 , 4 , 6 - トリメチルフェニル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン ;

( 1 - エチルプロピル ) - [ 3 , 5 , 6 - トリメチル - 1 - ( 2 , 4 , 6 - トリメチルフェニル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン - 4 - イル ] - アミン ;

4 - ( 1 - エチルプロポキシ ) - 2 , 5 - ジメチル - 7 - ( 2 , 4 , 6 - トリメチルフェニル ) - 7 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン ;

4 - ( 1 - エチルプロポキシ ) - 2 , 5 , 6 - トリメチル - 7 - ( 2 , 4 , 6 - トリメチルフェニル ) - 7 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン ;

4 - ( 1 - エチルプロポキシ ) - 2 , 5 - ジメチル - 7 - ( 2 , 6 - ジメチル - 4 - ブロモフェニル ) - 7 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン ;

2 , 5 , 6 - トリメチル - 7 - ( 1 - プロピルブチル ) - 4 - ( 2 , 4 , 6 - トリメチルフェノキシ ) - 7 H - ピロロ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン ;

1 - ( 1 - エチルプロピル ) - 6 - メチル - 4 - ( 2 , 4 , 6 - トリメチルフェニルアミノ ) - 1 , 3 - ジヒドロ - イミダゾ [ 4 , 5 - c ] ピリジン - 2 - オン ;

9 - ( 1 - エチルプロピル ) - 2 - メチル - 6 - ( 2 , 4 , 6 - トリメチルフェニルアミノ ) - 7 , 9 - ジヒドロ - プリン - 8 - オン ;

1 - ( 1 - エチルプロピル ) - 6 - メチル - 4 - ( 2 , 4 , 6 - トリメチルフェノキシ ) - 1 , 3 - ジヒドロ - イミダゾ [ 4 , 5 - c ] ピリジン - 2 - オン ;

10

20

30

40

50

1 - (1 - エチルプロピル) - 6 - メチル - 4 - (2, 4, 6 - トリメチルフェノキシ) - 1 H - イミダゾ [4, 5 - c] ピリジン;

1 - (1 - エチルプロピル) - 3, 6 - ジメチル - 4 - (2, 4, 6 - トリメチルフェノキシ) - 1, 3 - ジヒドロ - イミダゾ [4, 5 - c] ピリジン - 2 - オン;

1 - (1 - エチルプロピル) - 3, 6 - ジメチル - 4 - (2, 4, 6 - トリメチルフェニルアミノ) - 1, 3 - ジヒドロ - イミダゾ [4, 5 - c] ピリジン - 2 - オン;

1 - (1 - エチル - プロピル) - 4, 7 - ジメチル - 5 - (2, 4, 6 - トリメチル - フェノキシ) - 1, 4 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [3, 4 - b] ピラジン - 3 - オン;

1 - (1 - エチル - プロピル) - 4, 7 - ジメチル - 5 - (2, 4, 6 - トリメチル - フェノキシ) - 1, 4 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [3, 4 - b] ピラジン - 3 - オン;

1 - (1 - エチル - プロピル) - 4, 7 - ジメチル - 5 - (2, 4, 6 - トリメチル - フェノキシ) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - ピリド [3, 4 - b] ピラジン;

1 - (1 - エチル - プロピル) - 7 - メチル - 5 - (2, 4, 6 - トリメチル - フェノキシ) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - ピリド [3, 4 - b] ピラジン;

1 - (1 - エチル - プロピル) - 7 - メチル - 2 - オキソ - 5 - (2, 4, 6 - トリメチル - フェノキシ) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - [1, 6] ナフチリジン - 3 - カルボン酸メチルエステル;

1 - (1 - エチル - プロピル) - 7 - メチル - 2 - オキソ - 5 - (2, 4, 6 - トリメチル - フェノキシ) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - [1, 6] ナフチリジン - 3 - カルボン酸イソプロピルエステル;

1 - (1 - エチル - プロピル) - 7 - メチル - 5 - (2, 4, 6 - トリメチル - フェノキシ) - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - [1, 6] ナフチリジン - 2 - オン;

1 - (1 - エチル - プロピル) - 7 - メチル - 5 - (2, 4, 6 - トリメチル - フェノキシ) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - [1, 6] ナフチリジン;

1 - (1 - エチル - プロピル) - 7 - メチル - 5 - (2, 4, 6 - トリメチル - フェノキシ) - 1, 4 - ジヒドロ - 2 H - 3 - オキサ - 1, 6 - ジアザ - ナフタレン;

1 - (1 - エチル - プロピル) - 4, 7 - ジメチル - 5 - (2, 4, 6 - トリメチル - フェノキシ) - 1, 4 - ジヒドロ - 2 H - 3 - オキサ - 1, 6 - ジアザ - ナフタレン;

1 - (1 - エチル - プロピル) - 3, 7 - ジメチル - 5 - (2, 4, 6 - トリメチル - フェノキシ) - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - 3 - オキサ - [1, 6] - ナフチリジン - 2 - オン;

1 - (1 - エチル - プロピル) - 3, 3, 6 - トリメチル - 4 - (2, 4, 6 - トリメチル - フェノキシ) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3, 2 - c] ピリジン;

7 - (1 - エチル - プロピル) - 5 - メチル - 3 - (2, 4, 6 - トリメチル - フェニル) - ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン;

[2, 5 - ジメチル - 3 - (2, 4, 6 - トリメチル - フェニル) - ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 7 - イル] - (1 - エチル - プロピル) - アミン;

(1 - エチル - プロピル) - [5 - メチル - 3 - (2, 4, 6 - トリメチル - フェニル) - ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 7 - イル] - アミン;

7 - (1 - エチル - プロピル) - 2, 5 - ジメチル - 3 - (2, 4, 6 - トリメチル - フェニル) - ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン;

[2, 5 - ジメチル - 3 - (2, 4, 6 - トリメチル - フェニル) - ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 7 - イル] - エチル - プロピル - アミン;

[6 - プロモ - 5 - プロモメチル - 3 - (2, 4, 6 - トリメチル - フェニル) - 3 H - [1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 7 - イル] - (1 - エチル - プロピル) - アミン;

(1 - エチル - プロピル) - [5 - メチル - 3 - (2, 4, 6 - トリメチル - フェニル) - 3 H - [1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 7 - イル] - アミン;

[6 - プロモ - 5 - メチル - 3 - (2, 4, 6 - トリメチル - フェニル) - 3 H - [1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 7 - イル] - (1 - エチル - プロピル)

10

20

30

40

50

- メチル - アミン ;
- 7 - ( 1 - エチル - プロポキシ ) - 5 - メチル - 3 - ( 2 , 4 , 6 - トリメチル - フェニル ) - 3 H - [ 1 , 2 , 3 ] トリアゾロ [ 4 , 5 - b ] ピリジン ;
- 4 - ( 1 - エチル - プロポキシ ) - 2 , 5 - ジメチル - 7 - ( 2 , 4 , 6 - トリメチル - フェニル ) - 5 H - ピロロ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン ;
- ( 土 ) - 2 , 5 - ジメチル - 4 - ( テトラヒドロ - フラン - 3 - イルオキシ ) - 7 - ( 2 , 4 , 6 - トリメチル - フェニル ) - 5 H - ピロロ - [ 3 , 2 - d ] ピリミジン ;
- 2 , 5 - ジメチル - 4 - ( S ) - ( テトラヒドロ - フラン - 3 - イルオキシ ) - 7 - ( 2 , 4 , 6 - トリメチル - フェニル ) - 5 H - ピロロ - [ 3 , 2 - d ] ピリミジン ;
- 2 , 5 - ジメチル - 4 - ( 1 - プロピル - ブトキシ ) - 7 - ( 2 , 4 , 6 - トリメチル - フェニル ) - 5 H - ピロロ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン ; 10
- 4 - sec - ブチルスルファニル - 2 , 5 - ジメチル - 7 - ( 2 , 4 , 6 - トリメチル - フェニル ) - 5 H - ピロロ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン ;
- 4 - ( ブチル - エチル - アミノ ) - 2 , 6 - ジメチル - 8 - ( 2 , 4 , 6 - トリメチル - フェニル ) - 5 , 8 - ジヒドロ - 6 H - ピリド [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 7 - オン ;
- 8 - ( 1 - エチル - プロポキシ ) - 6 - メチル - 4 - ( 2 , 4 , 6 - トリメチル - フェニル ) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ピリド [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 - オン ;
- 8 - ( 1 - エチル - プロポキシ ) - 6 - メチル - 4 - ( 2 , 4 , 6 - トリメチル - フェニル ) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - ピリド [ 2 , 3 - b ] ピラジン ;
- 4 - ( 1 - エチル - プロポキシ ) - 2 - メチル - 8 - ( 2 , 4 , 6 - トリメチル - フェニル ) - キノリン ; 20
- 5 - ( 1 - エチル - プロポキシ ) - 7 - メチル - 1 - ( 2 , 4 , 6 - トリメチル - フェニル ) - 1 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 3 - オキサ - 1 , 8 - ジアザ - ナフタレン ;
- 5 - ( 1 - エチル - プロポキシ ) - 7 - メチル - 1 - ( 2 , 4 , 6 - トリメチル - フェニル ) - 1 , 2 - ジヒドロ - 3 - オキサ - 1 , 8 - ジアザ - ナフタレン - 4 - オン ;
- 8 - ( 1 - エチル - プロポキシ ) - 1 , 6 - ジメチル - 4 - ( 2 , 4 , 6 - トリメチル - フェニル ) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - ピリド [ 2 , 3 - b ] ピラジン ;
- ( 1 - エチル - プロピル ) - [ 2 - メチル - 8 - ( 2 , 4 , 6 - トリメチル - フェニル ) - キノリン - 4 - イル ] - アミン ;
- 4 - ( ブチル - エチル - アミノ ) - 2 , 6 - ジメチル - 8 - ( 2 , 6 - ジメチル - 4 - プロモ - フェニル ) - 5 , 8 - ジヒドロ - 6 H - ピリド [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 7 - オン ; 30
- 4 - ( ブチル - エチル - アミノ ) - 2 - メチル - 8 - ( 2 , 6 - ジメチル - 4 - プロモ - フェニル ) - 5 , 8 - ジヒドロ - 6 H - ピリド [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 7 - オン ;
- 4 - ( 1 - エチル - プロポキシ ) - 2 - メチル - 8 - ( 2 , 6 - ジメチル - 4 - プロモ - フェニル ) - 5 , 8 - ジヒドロ - 6 H - ピリド [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 7 - オン ;
- ( ブチル - エチル ) - [ 2 - メチル - 8 - ( 2 , 6 - ジメチル - 4 - プロモ - フェニル ) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - ピリド [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 4 - イル ] - アミン ;
- ( プロピル - エチル ) - [ 2 - メチル - 8 - ( 2 , 6 - ジメチル - 4 - プロモ - フェニル ) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - ピリド [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 4 - イル ] - アミン ; 40
- ( ジエチル ) - [ 2 - メチル - 8 - ( 2 , 6 - ジメチル - 4 - プロモ - フェニル ) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - ピリド [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 4 - イル ] - アミン ;
- ( 1 - エチル - プロピル ) - [ 2 - メチル - 8 - ( 2 , 6 - ジメチル - 4 - プロモ - フェニル ) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - ピリド [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 4 - イル ] - アミン ;
- ( 1 - エチル - プロポキシ ) - 2 - メチル - 8 - ( 2 , 6 - ジメチル - 4 - プロモ - フェニル ) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - ピリド [ 2 , 3 - d ] ピリミジン ;
- 4 - ( ブチル - エチル - アミノ ) - 2 - メチル - 8 - ( 2 , 4 , 6 - トリメチル - フェニル ) - 5 , 8 - ジヒドロ - 6 H - ピリド [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 7 - オン ; 50

- ニル) - 5, 8 - ジヒドロ - 6 H - ピリド [ 2, 3 - d ] ピリミジン - 7 - オン ;  
 4 - ( 1 - エチル - プロポキシ ) - 2 - メチル - 8 - ( 2, 4, 6 - トリメチル - フェ  
 ニル ) - 5, 8 - ジヒドロ - 6 H - ピリド [ 2, 3 - d ] ピリミジン - 7 - オン ;  
 ( ブチル - エチル ) - [ 2 - メチル - 8 - ( 2, 4, 6 - トリメチル - フェニル ) - 5  
 , 6, 7, 8 - テトラヒドロ - ピリド [ 2, 3 - d ] ピリミジン - 4 - イル ] - アミン ;  
 ( プロピル - エチル ) - [ 2 - メチル - 8 - ( 2, 4, 6 - トリメチル - フェニル ) -  
 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - ピリド [ 2, 3 - d ] ピリミジン - 4 - イル ] - アミン  
 ;  
 ( ジエチル ) - [ 2 - メチル - 8 - ( 2, 4, 6 - トリメチル - フェニル ) - 5, 6 ,  
 7, 8 テトラヒドロ - ピリド [ 2, 3 - d ] ピリミジン - 4 - イル ] - アミン ; 10  
 ( 1 - エチル - プロピル ) - [ 2 - メチル - 8 - ( 2, 4, 6 - トリメチル - フェニル  
 ) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - ピリド [ 2, 3 - d ] ピリミジン - 4 - イル ] - ア  
 ミン ;  
 ( 1 - エチル - プロポキシ ) - 2 - メチル - 8 - ( 2, 4, 6 - トリメチル - フェニル  
 ) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - ピリド [ 2, 3 - d ] ピリミジン ;  
 8 - ( 1 - エチル - プロポキシ ) - 6 - メチル - 4 - ( 2, 6 - ジメチル - 4 - プロモ  
 - フェニル ) - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - ピリド [ 2, 3 - b ] ピラジン - 2 - オン ;  
 8 - ( 1 - エチル - プロポキシ ) - 6 - メチル - 4 - ( 2, 6 - ジメチル - 4 - プロモ  
 - フェニル ) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - ピリド [ 2, 3 - b ] ピラジン ;  
 4 - ( 1 - エチル - プロポキシ ) - 2 - メチル - 8 - ( 2, 6 - ジメチル - 4 - プロモ 20  
 - フェニル ) - キノリン ;  
 5 - ( 1 - エチル - プロポキシ ) - 7 - メチル - 1 - ( 2, 6 - ジメチル - 4 - プロモ  
 - フェニル ) - 1, 4 - ジヒドロ - 2 H - 3 - オキサ - 1, 8 - ジアザ - ナフタレン ;  
 5 - ( 1 - エチル - プロポキシ ) - 7 - メチル - 1 - ( 2, 6 - ジメチル - 4 - プロモ  
 - フェニル ) - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - オキサ - 1, 8 - ジアザ - ナフタレン - 4 - オン  
 ;  
 8 - ( 1 - エチル - プロポキシ ) - 1, 6 - ジメチル - 4 - ( 2, 6 - ジメチル - 4 -  
 プロモ - フェニル ) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - ピリド [ 2, 3 - b ] ピラジン ;  
 ( 1 - エチル - プロピル ) - [ 2 - メチル - 8 - ( 2, 6 - ジメチル - 4 - プロモ - フ  
 ェニル ) - キノリン - 4 - イル ] - アミン ; 30  
 4 - ( ブチル - エチル - アミノ ) - 2, 6 - ジメチル - 8 - ( 2, 6 - ジメチル - 4 -  
 クロロ - フェニル ) - 5, 8 - ジヒドロ - 6 H - ピリド [ 2, 3 - d ] ジピリミジン - 7  
 - オン ;  
 8 - ( 1 - エチル - プロポキシ ) - 6 - メチル - 4 - ( 2, 6 - ジメチル - 4 - クロロ  
 - フェニル ) - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - ピリド [ 2, 3 - b ] ピラジン - 2 - オン ;  
 8 - ( 1 - エチル - プロポキシ ) - 6 - メチル - 4 - ( 2, 6 - ジメチル - 4 - クロロ  
 - フェニル ) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - ピリド [ 2, 3 - b ] ピラジン ;  
 4 - ( 1 - エチル - プロポキシ ) - 2 - メチル - 8 - ( 2, 6 - ジメチル - 4 - クロロ  
 - フェニル ) - キノリン ;  
 5 - ( 1 - エチル - プロポキシ ) - 7 - メチル - 1 - ( 2, 6 - ジメチル - 4 - クロロ 40  
 - フェニル ) - 1, 4 - ジヒドロ - 2 H - 3 - オキサ - 1, 8 - ジアザ - ナフタレン ;  
 5 - ( 1 - エチル - プロポキシ ) - 7 - メチル - 1 - ( 2, 6 - ジメチル - 4 - クロロ  
 - フェニル ) - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - オキサ - 1, 8 - ジアザ - ナフタレン - 4 - オン  
 ;  
 8 - ( 1 - エチル - プロポキシ ) - 1, 6 - ジメチル - 4 - ( 2, 6 - ジメチル - 4 -  
 クロロ - フェニル ) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - ピリド [ 2, 3 - b ] ピラジン ;  
 ( 1 - エチル - プロピル ) - [ 2 - メチル - 8 - ( 2, 6 - ジメチル - 4 - クロロ - フ  
 ェニル ) - キノリン - 4 - イル ] - アミン ;  
 8 - ( 1 - ヒドロキシメチル - プロポキシ ) - 6 - メチル - 4 - ( 2, 4, 6 - トリメ  
 チル - フェニル ) - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - ピリド [ 2, 3 - b ] ピラジン - 2 - オン 50

;

8 - ( 1 - ヒドロキシメチル - プロピルアミノ ) - 6 - メチル - 4 - ( 2 , 4 , 6 - トリメチル - フェニル ) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ピリド [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 - オン ;

8 - ( 1 - エチル - プロピルアミノ ) - 6 - メチル - 4 - ( 2 , 4 , 6 - トリメチル - フェニル ) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ピリド [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 - オン ;

8 - ジエチルアミノ - 6 - メチル - 4 - ( 2 , 4 , 6 - トリメチル - フェニル ) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ピリド [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 - オン ;

8 - ( エチル - プロピル - アミノ ) - 6 - メチル - 4 - ( 2 , 4 , 6 - トリメチル - フェニル ) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ピリド [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 - オン ;

8 - ( ブチル - エチル - アミノ ) - 6 - メチル - 4 - ( 2 , 4 , 6 - トリメチル - フェニル ) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ピリド [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 - オン ;

8 - ( 1 - ヒドロキシメチル - プロボキシ ) - 6 - メチル - 4 - ( 2 , 4 , 6 - トリメチル - フェニル ) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - ピリド [ 2 , 3 - b ] ピラジン ;

8 - ( 1 - ヒドロキシメチル - プロピルアミノ ) - 6 - メチル - 4 - ( 2 , 4 , 6 - トリメチル - フェニル ) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - ピリド [ 2 , 3 - b ] ピラジン ;

8 - ( 1 - エチル - プロピルアミノ ) - 6 - メチル - 4 - ( 2 , 4 , 6 - トリメチル - フェニル ) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - ピリド [ 2 , 3 - b ] ピラジン ;

8 - ジエチルアミノ - 6 - メチル - 4 - ( 2 , 4 , 6 - トリメチル - フェニル ) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - ピリド [ 2 , 3 - b ] ピラジン ;

8 - ( エチル - プロピル - アミノ ) - 6 - メチル - 4 - ( 2 , 4 , 6 - トリメチル - フェニル ) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - ピリド [ 2 , 3 - b ] ピラジン ;

8 - ( ブチル - エチル - アミノ ) - 6 - メチル - 4 - ( 2 , 4 , 6 - トリメチル - フェニル ) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - ピリド [ 2 , 3 - b ] ピラジン ;

4 - ( 1 - ヒドロキシメチル - プロボキシ ) - 2 - メチル - 8 - ( 2 , 4 , 6 - トリメチル - フェニル ) - キノリン ;

4 - ( 1 - ヒドロキシメチル - プロピルアミノ ) - 2 - メチル - 8 - ( 2 , 4 , 6 - トリメチル - フェニル ) - キノリン ;

4 - ( 1 - エチル - プロピルアミノ ) - 2 - メチル - 8 - ( 2 , 4 , 6 - トリメチル - フェニル ) - キノリン ;

4 - ジエチルアミノ - 2 - メチル - 8 - ( 2 , 4 , 6 - トリメチル - フェニル ) - キノリン ;

4 - ( エチル - プロピル - アミノ ) - 2 - メチル - 8 - ( 2 , 4 , 6 - トリメチル - フェニル ) - キノリン ;

4 - ( ブチル - エチル - アミノ ) - 2 - メチル - 8 - ( 2 , 4 , 6 - トリメチル - フェニル ) - キノリン ;

5 - ( 1 - ヒドロキシメチル - プロボキシ ) - 7 - メチル - 1 - ( 2 , 4 , 6 - トリメチル - フェニル ) - 1 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 3 - オキサ - 1 , 8 - ジアザ - ナフタレン ;

5 - ( 1 - ヒドロキシメチル - プロピルアミノ ) - 7 - メチル - 1 - ( 2 , 4 , 6 - トリメチル - フェニル ) - 1 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 3 - オキサ - 1 , 8 - ジアザ - ナフタレン ;

5 - ( 1 - エチル - プロピルアミノ ) - 7 - メチル - 1 - ( 2 , 4 , 6 - トリメチル - フェニル ) - 1 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 3 - オキサ - 1 , 8 - ジアザ - ナフタレン ;

5 - ジエチルアミノ - 5 - メチル - 1 - ( 2 , 4 , 6 - トリメチル - フェニル ) - 1 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 3 - オキサ - 1 , 8 - ジアザ - ナフタレン ;

5 - ( エチル - プロピル - アミノ ) - 7 - メチル - 1 - ( 2 , 4 , 6 - トリメチル - フェニル ) - 1 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 3 - オキサ - 1 , 8 - ジアザ - ナフタレン ;

8 - ( ブチル - エチル - アミノ ) - 6 - メチル - 4 - ( 2 , 4 , 6 - トリメチル - フェニル ) - 1 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 3 - オキサ - 1 , 8 - ジアザ - ナフタレン ;

10

20

30

40

50

- ニル) - 1, 4 - ジヒドロ - 2 H - 3 - オキサ - 1, 8 - ジアザ - ナフタレン ;
- 4 - ( 2, 4 - ジクロロフェニル ) - 5 - メチル - 2 - [ N - ( 1 - ( メトキシメチル ) - 1 - ( ナフト - 2 - イル ) メチル ) - N - プロピルアミノ ] チアゾール ;
- 4 - ( 2, 4 - ジクロロフェニル ) - 5 - メチル - 2 - [ N - ( 6 - メトキシイソキノール - 5 - イル ) - N - プロピルアミノ ] チアゾールのシュウ酸塩 ;
- 4 - ( 2 - クロロ - 4 - メトキシフェニル ) - 5 - メチル - 2 - [ N - ( 6 - メチルイソキノール - 5 - イル ) - N - プロピルアミノ ] チアゾールのシュウ酸塩 ;
- 4 - ( 2 - クロロ - 4 - メトキシフェニル ) - 5 - メチル - 2 - [ N - ( 1 - メトキシカルボニルメチルインドール - 5 - イル ) - N - プロピルアミノ ] チアゾール ;
- 4 - ( 2 - クロロ - 4 - メトキシフェニル ) - 5 - メチル - 2 - [ N - ( 6 - メトキシイソキノール - 5 - イル ) - N - プロピルアミノ ] チアゾールのシュウ酸塩 ;
- 4 - ( 2 - クロロ - 4 - メトキシフェニル ) - 5 - メチル - 2 - [ N - ( 6 - クロロイソキノール - 5 - イル ) - N - プロピルアミノ ] チアゾールのシュウ酸塩 ;
- 4 - ( 2 - クロロ - 4 - メトキシフェニル ) - 5 - メチル - 2 - [ N - ( 6 - メトキシイソキノール - 5 - イル ) - N - プロピルアミノ ] チアゾールのシュウ酸塩 ;
- 4 - ( 2 - クロロ - 4 - メトキシフェニル ) - 5 - メチル - 2 - [ N - ( 1 - メトキシナフト - 2 - イル ) - N - プロピルアミノ ] チアゾール ;
- 4 - ( 2 - クロロ - 4 - トリフルオロメチルフェニル ) - 5 - メチル - 2 - [ N - ( 6 - メトキシイソキノール - 5 - イル ) - N - プロピルアミノ ] チアゾールのシュウ酸塩 ;
- 4 - ( 2 - クロロ - 4 - メトキシフェニル ) - 5 - メチル - 2 - [ N - ( 2 - エトキシナフト - 1 - イル ) - N - プロピルアミノ ] チアゾールの塩酸塩 ;
- 4 - ( 2 - クロロ - 4 - メトキシフェニル ) - 5 - メチル - 2 - [ N - ( 2, 3 - ジメチルナフト - 1 - イル ) - N - プロピルアミノ ] チアゾールの塩酸塩 ;
- 4 - ( 2 - クロロ - 4 - メトキシフェニル ) - 5 - メチル - 2 - [ N - ( 6 - ブロモ - 2 - メトキシナフト - 1 - イル ) - N - プロピルアミノ ] チアゾールの塩酸塩 ;
- 4 - ( 2 - クロロ - 4 - メトキシフェニル ) - 5 - メチル - 2 - [ N - ( 2, 6 - ジメチルナフト - 1 - イル ) - N - プロピルアミノ ] チアゾールの塩酸塩 ;
- 4 - ( 2 - クロロ - 4 - メトキシフェニル ) - 5 - メチル - 2 - [ N - ( 1 - ( メトキシメチル ) - 1 - ( ナフト - 2 - イル ) メチル ) - N - プロピルアミノ ] チアゾールの塩酸塩 ;
- 4 - ( 2 - クロロ - 4 - メトキシフェニル ) - 5 - メチル - 2 - [ N - ( 1 - ( シクロプロピル ) - 1 - ( ナフト - 2 - イル ) メチル ) - N - プロピルアミノ ] チアゾールの塩酸塩 ;
- 3 - ( 2, 4 - ジクロロフェニル ) - 5 - メチル - 7 ( N - プロピル - N - シクロプロパンメチルアミノ ) - ピラゾロ [ 2, 3 - a ] ピリミジン ;
- 3 - ( 2, 4 - ジクロロフェニル ) - 5 - メチル - 7 - ( N - アリル - N - シクロプロパンメチルアミノ ) - ピラゾロ [ 2, 3 - a ] ピリミジン ;
- 2 - メチルチオ - 3 - ( 2, 4 - ジクロロフェニル ) - 5 - メチル - 7 - ( N, N - ジアリルアミノ ) - ピラゾロ [ 2, 3 - a ] ピリミジン ;
- 2 - メチルチオ - 3 - ( 2, 4 - ジクロロフェニル ) - 5 - メチル - 7 - ( N - ブチル - N - シクロプロパンメチル - アミノ ) ピラゾロ [ 2, 3 - a ] ピリミジン ;
- 2 - メチルチオ - 3 - ( 2, 4 - ジクロロフェニル ) - 5 - メチル - 7 - ( N - プロピル - N - シクロプロパンメチル - アミノ ) ピラゾロ [ 2, 3 - a ] ピリミジン ;
- 2 - メチル - 3 - ( 4 - クロロフェニル ) - 5 - メチル - 7 - ( N, N - ジプロピルアミノ ) - ピラゾロ [ 2, 3 - a ] ピリミジン ;
- 3 - [ 6 - ( ジメチルアミノ ) - 3 - ピリジニル - 2, 5 - ジメチル - N, N - ジプロピルピラゾロ [ 2, 3 - a ] ピリミジン - 7 - アミン ;
- 3 - [ 6 - ( ジメチルアミノ ) - 4 - メチル - 3 - ピリジニル ] - 2, 5 - ジメチル - N, N - ジプロピル - ピラゾロ [ 2, 3 - a ] ピリミジン - 7 - アミン ;
- 3 - ( 2, 4 - ジメトキシフェニル ) - 2, 5 - ジメチル - 7 - ( N - プロピル - N -

メチルオキシエチルアミノ) - ピラゾロ ( 2 , 3 - a ) ピリミジン ;  
 7 - ( N - ジエチルアミノ ) - 2 , 5 - ジメチル - 3 - ( 2 - メチル - 4 - メトキシフ  
 ェニル - [ 1 , 5 - a ] - ピラゾロピリミジン ;  
 7 - ( N - ( 3 - シアノプロピル ) - N - プロピルアミノ - 2 , 5 , ジメチル - 3 - ( 2 , 4 - ジメチルフェニル ) - [ 1 , 5 - a ] - ピラゾロピリミジン ;  
 [ 3 , 6 - ジメチル - 2 - ( 2 , 4 , 6 - トリメチル - フェノキシ ) - ピリジン - 4 -  
 イル ] - ( 1 - エチル - プロピル ) - アミン ;  
 [ 2 - ( 4 - クロロ - 2 , 6 - ジメチル - フェノキシ ) - 3 , 6 - ジメチル - ピリジン  
 - 4 - イル ] - ( 1 - エチル - プロピル ) - アミン ;  
 シクロプロピルメチル - [ 3 - ( 2 , 4 - ジメチル - フェニル ) - 2 , 5 - ジメチル - 10  
 ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 7 - イル ] - プロピル - アミン ;  
 シクロプロピルメチル - [ 3 - ( 2 - メチル - 4 - クロロ - フェニル ) - 2 , 5 - ジメ  
 チル - ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 7 - イル ] - プロピル - アミン ;  
 シクロプロピルメチル - [ 3 - ( 2 , 4 - ジ - クロロ - フェニル ) - 2 , 5 - ジメチル  
 - ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 7 - イル ] - プロピル - アミン ;  
 [ 3 - ( 2 - メチル - 4 - クロロ - フェニル ) - 2 , 5 - ジメチル - ピラゾロ [ 1 , 5  
 - a ] ピリミジン - 7 - イル ] - ジ - プロピル - アミン ;  
 [ 2 , 5 - ジメチル - 3 - ( 2 , 4 - ジメチル - フェニル ) - ピラゾロ [ 1 , 5 - a ]  
 ピリミジン - 7 - イル ] - ( 1 - エチル - プロピル ) - アミン ;  
 [ 2 , 5 - ジメチル - 3 - ( 2 , 4 - ジクロロ - フェニル ) - ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] 20  
 ピリミジン - 7 - イル ] - ( 1 - エチル - プロピル ) - アミン ; および  
 4 - ( 1 - エチル - プロピルアミノ ) - 6 - メチル - 2 - ( 2 , 4 , 6 - トリメチル -  
 フェノキシ ) - ニコチン酸メチルエステル  
 からなる群から選択される請求項 1 に記載の組成物。

#### 【請求項 8】

コルチコトロピン放出因子拮抗薬は、  
 4 - ( 1 - エチル - プロボキシ ) - 3 , 6 - ジメチル - 2 - ( 2 , 4 , 6 - トリメチル  
 フェノキシ ) - ピリジン ;  
 ( 3 , 6 - ジメチル - 2 - ( 2 , 4 , 6 - トリメチル - フェノキシ ) - ピリジン - 4 -  
 イル ) - ( 1 - エチル - プロピル ) - アミン ; 30  
 ( 3 , 6 - ジメチル - 2 - ( 4 - クロロ - 2 , 6 - ジメチル - フェノキシ ) - ピリジン  
 - 4 - イル ) - ( 1 - エチル - プロピル ) - アミン ;  
 および 5 - ( 1 - エチル - プロボキシ ) - 7 - メチル - 1 - ( 2 , 6 - ジメチル - 4 -  
 クロロフェニル ) - 1 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 3 - オキサ - 1 , 8 - ジアザナフタレンから  
 なる群から選択される請求項 7 に記載の組成物。

#### 【請求項 9】

非定型抗精神病薬は、ジブラシドンおよびアセナピンからなる群から選択される請求項 8 に記載の組成物。

#### 【請求項 10】

哺乳類において気分障害もしくは状態、精神病性障害もしくは状態、またはそれらの組  
 合せを治療するための方法であって、( a ) 非定型抗精神病薬、そのプロドラッグまたは 40  
 非定型抗精神病薬もしくはそのプロドラッグの薬学的に許容できる塩、および( b ) コル  
 チコトロピン放出因子拮抗薬、そのプロドラッグ、または前記コルチコトロピン放出因子  
 拮抗薬もしくはそのプロドラッグの薬学的に許容できる塩をそのような治療を必要とする  
 哺乳類に投与することを含み、( a ) および( b ) は各々、薬学的に許容できるビヒクル  
 、担体または希釈剤と一緒に、場合によりかつ独立して投与される方法。

#### 【請求項 11】

コルチコトロピン放出因子拮抗薬は、  
 4 - ( 1 - エチル - プロボキシ ) - 3 , 6 - ジメチル - 2 - ( 2 , 4 , 6 - トリメチル  
 フェノキシ ) - ピリジン ;

( 3 , 6 - ジメチル - 2 - ( 2 , 4 , 6 - トリメチル - フェノキシ ) - ピリジン - 4 - イル ) - ( 1 - エチル - プロピル ) - アミン ;

( 3 , 6 - ジメチル - 2 - ( 4 - クロロ - 2 , 6 - ジメチル - フェノキシ ) - ピリジン - 4 - イル ) - ( 1 - エチル - プロピル ) - アミン ;

および 5 - ( 1 - エチル - プロポキシ ) - 7 - メチル - 1 - ( 2 , 6 - ジメチル - 4 - クロロフェニル ) - 1 - 4 - ジヒドロ - 2 H - 3 - オキサ - 1 , 8 - ジアザナフタレン からなる群から選択される請求項 10 に記載の方法。

#### 【請求項 12】

非定型抗精神病薬は、ジブラシドンおよびアセナピンからなる群から選択される請求項 11 に記載の方法。

10

#### 【請求項 13】

非定型抗精神病薬およびコルチコトロピン放出因子拮抗薬は、同時に、または具体的に時刻を決めて投与される請求項 10 に記載の方法。

#### 【請求項 14】

哺乳類において気分障害もしくは状態、精神病性障害もしくは状態、またはそれらの組合せに伴う抑うつ性症状を治療するための方法であって、( a ) 非定型抗精神病薬、そのプロドラッグまたは非定型抗精神病薬もしくはそのプロドラッグの薬学的に許容できる塩、および( b ) コルチコトロピン放出因子拮抗薬、そのプロドラッグ、または前記コルチコトロピン放出因子拮抗薬もしくはそのプロドラッグの薬学的に許容できる塩をそのような治療を必要とする哺乳類に投与することを含み、( a ) および( b ) は各々、薬学的に許容できるビヒクル、担体または希釈剤と一緒に、場合によりかつ独立して投与され、症状は、抑うつ気分、いらいら感、季節性感情障害効果、および概日リズム変化からなる群から選択される方法。

20

#### 【請求項 15】

コルチコトロピン放出因子拮抗薬、そのプロドラッグ、または前記コルチコトロピン放出因子拮抗薬もしくはそのプロドラッグの薬学的に許容できる塩を含有する医薬組成物、組成物が入っているパッケージ、およびパッケージと場合により一体となった添付文書を含み、添付文書には、その医薬組成物を、非定型抗精神病薬、そのプロドラッグ、または前記非定型抗精神病薬もしくはそのプロドラッグの薬学的に許容できる塩を含有する医薬組成物と共に同時に、または具体的に時刻を決めて哺乳類に投与しなければならないと記述されているキット。

30

#### 【発明の詳細な説明】

#### 【技術分野】

#### 【0001】

本発明は、非定型抗精神病薬、そのプロドラッグまたは非定型抗精神病薬もしくはそのプロドラッグの薬学的に許容できる塩と、コルチコトロピン放出因子拮抗薬、そのプロドラッグまたは前記コルチコトロピン放出因子拮抗薬もしくはそのプロドラッグの薬学的に許容できる塩の組合せを含有する医薬組成物、そのような組合せを含むキットおよび治療抵抗性不安障害、精神病性障害もしくは状態、気分障害もしくは状態、またはそれらの組合せに苦しむヒトを含む哺乳類を治療するためにそのような組合せを使用する方法に関する。また、本発明は、非定型抗精神病薬、そのプロドラッグまたは非定型抗精神病薬もしくはそのプロドラッグの薬学的に許容できる塩と、コルチコトロピン放出因子拮抗薬、そのプロドラッグまたは前記コルチコトロピン放出因子拮抗薬もしくはそのプロドラッグの薬学的に許容できる塩の相加的および相乗的組合せに関し、それによって、相加的および相乗的組合せは、治療抵抗性不安障害、精神病性障害もしくは状態、気分障害もしくは状態、またはそれらの組合せに苦しむヒトを含む哺乳類を治療するのに有用である。

40

#### 【背景技術】

#### 【0002】

非定型抗精神病薬は、10年前まで治療の柱であった従来の抗精神病薬を上回るいくつかの臨床的有用性を提供する。非定型抗精神病薬の多くの臨床的有用性の根底にある主な

50



機構は、抗精神病効果を錐体外路系副作用（EPS）から切り離せることである。伝統的な抗精神病薬を上回る明確な利点には、陰性症状および認知症状の大きな改善、優れた抗うつおよび気分安定効果、パーキンソン病様副作用および遅発性ジスキネジアのリスク低下、ならびにその他の難治性または治療抵抗性患者における大きな有効性が含まれる。

#### 【0003】

非定型抗精神病薬と従来の抗精神病薬の臨床プロファイルの差は、それらの異なる薬理学的プロファイルの面から理解することができる。従来の抗精神病薬は、ドーパミン（ $D_2$ ）受容体の拮抗薬である。非定型抗精神病薬は、 $D_2$ 拮抗性も有するが、それらの受容体に対する異なる結合反応速度、ならびに他の受容体、特に $5-HT_{2A}$ 、 $5-HT_{2C}$ および $5-HT_{1D}$ における活性を有する（Schmidt B他、Soc. Neurosci. Abstr. 24:2177、1998）。例えば、非定型抗精神病薬は、セロトニン $5-HT_{2A}$ およびドーパミン $D_2$ の二重拮抗作用を有することがある。

#### 【0004】

本発明で用いるための非定型抗精神病薬の例は、US 4,831,301に総称的かつ具体的に開示されている化合物、特にジプラシドン（ジオドン（登録商標））、US 5,229,382に総称的かつ具体的に開示されている化合物、特にオランザピン（ジブレキサ（登録商標））、US 3,539,573に総称的かつ具体的に開示されている化合物、特にクロザピン（クロザリル（登録商標））、US 4,804,663に総称的かつ具体的に開示されている化合物、特にリスベリドン（リスパダール（登録商標））、US 4,710,500に総称的かつ具体的に開示されている化合物、特にセルチンドール、US 4,879,288に総称的かつ具体的に開示されている化合物、特にクエチアピン（セロクエル（登録商標））、US 4,734,416に総称的かつ具体的に開示されている化合物、特にアリピプラゾール（アビリファイ（登録商標））、およびUS 4,401,822に総称的かつ具体的に開示されている化合物、特にアミスルプリド、または薬学的に許容できるそれらの塩である。

#### 【0005】

参照により本明細書に組み込まれている同一譲渡人による米国特許第4,831,031号、第4,883,795号、第5,229,382号、および第6,245,766号は各々、ジプラシドンが、治療抵抗性不安障害、精神病性障害、および気分障害の治療において有用性を有していることを開示している。

#### 【0006】

統合失調性感情障害などの精神病性障害または状態は、現実との接触の欠如（精神病）、幻覚（偽りの知覚）、妄想（偽りの信念）、異常な思考、平坦な感情、意欲の低下、ならびに混乱した作業および社会生活機能の特徴とする重篤な精神障害である。

#### 【0007】

感情障害としても知られる気分障害または状態は、広汎性気分障害、精神運動機能障害、および自律神経症状を特徴とする単極性（抑うつ性）および双極性（躁うつ性）障害、気分変調性障害、ならびに気分循環性障害を含む不均質な通常は再発性の病気群である。気分障害は、一生の間に女性の20%および男性の12%に影響を与えることがある。それらは、最も一般的な精神医学的障害であり、精神科外来患者の65%、および非精神科医療現場で見られる全患者の10%もの多くを占める（The Merck Manual、第17版、Merck & Co. 1999、p. 1526）。気分障害を治療するための標準品であるリチウムは、50%の奏効率を有するに過ぎず、副作用を伴う。抗精神病薬は、この患者集団でも臨床的に使用される。

#### 【0008】

精神病性うつ病などの気分障害もしくは状態、または統合失調性感情障害などの精神病性障害もしくは状態を治療するための措置の簡素化は、2つの治療薬を組み合わせることによって達成することができるであろう。併用治療は、患者の服薬不履行の機会を低減し、より厳しいスケジュールと共に存在する。したがって、気分障害もしくは状態、精神病性障害もしくは状態、またはそれらの組合せなどの状態を治療するのに有効な非定型抗精

神病薬および別の治療薬を用いる医薬組合せおよび医薬キットが必要である。

【0009】

コルチコトロピン放出因子(CRF)拮抗薬は、特定の障害または状態の治療に有効であると記載されてきた別種の治療薬である。CRF拮抗薬は、米国特許第4,605,642号および第5,063,245号に開示されている。他のCRF拮抗薬は、国際特許公開WO 95/33750; WO 95/34563; WO 94/13661; WO 94/13644; WO 94/13643; WO 94/13676; WO 94/13677; WO 95/33727; WO 98/05661; WO 98/08847; WO 98/08846; ならびに欧州特許公開EP 778277およびEP 773023に開示されている。さらに他のCRF拮抗薬は、以下の特許公開、すなわちEP 576350; EP 659747; EP 812831; WO 95/10506; WO 96/35689; WO 96/39400; WO 97/00868; WO 97/14684; WO 97/29109; WO 97/29110; WO 97/35539; WO 97/35580; WO 97/35846; WO 97/44038; WO 97/45421; WO 98/03510; WO 98/08821; WO 98/11075; WO 98/15543; WO 98/21200; WO 98/27066; WO 98/29397; WO 98/29413; WO 98/42699; WO 98/35967; WO 98/42706; WO 98/45295; WO 98/47874; WO 98/47903; WO 98/51312; WO 99/01454; WO 99/01439; WO 99/10350; WO 99/12908; WO 99/00373; WO 99/38868; WO 99/51597; WO 99/51599; WO 99/40089; WO 99/51598; およびWO 99/51600に開示されている。さらに、より多くのCRF拮抗薬は、米国特許第5,109,111号; 第5,132,111号; 第5,245,009号; 第5,464,847号; 第5,493,006号; 第5,510,458号; 第5,644,057号; 第5,663,292号; 第5,668,145号; 第5,705,646号; 第5,712,303号; および第5,723,608号に開示されている。CRF拮抗薬に関する特許文献の概観は、T. E. ChristosおよびA. Arvanitis、Exp. Opin. Ther. Patents (1998) 8(2): 143-152に提供されている。多くの上記引用刊行物には、そこに記載されるCRF拮抗薬を製造する方法に関する情報が含まれる。また、CRF拮抗薬の重要性は、例えば、P. Black、Scientific American: 「Science & Medicine」、1995、2: 16-25; T. Lovenberg、他、Current Pharmaceutical Design、1995、1: 305-316; D. T. Chalmers他、Trends in Pharmacological Sciences、1996年4月、166-172ページ; および米国特許第5,063,245号に示されている。CRF拮抗薬が有している活性の概要は、M. J. Owens他、1991、Pharm. Rev.、43: 425-473に見いだされる。

【0010】

特に、CRF拮抗薬は、例えば、ストレスに関連した病気; 例えば、癌患者におけるうつ病、パーキンソン患者におけるうつ病、心筋梗塞後うつ病、ヒト免疫不全ウイルス(HIV)患者におけるうつ病、亜症候群性症候性うつ病、不妊症女性におけるうつ病、小児うつ病、大うつ病、単一エピソードうつ病、反復性うつ病、児童虐待誘発性うつ病、分娩後うつ病、DSM-IV大うつ病、治療難治性大うつ病、重度のうつ病、精神病性うつ病、脳卒中後うつ病、神経障害性疼痛、混合エピソードを伴う躁うつ病および抑うつ性エピソードを伴う躁うつ病を含む躁うつ病、季節性感情障害、双極性うつ病BP I、双極性うつ病BP II、または気分変調を伴う大うつ病を含むうつ病などの気分障害; 慢性疲労症候群; 気分変調; 線維筋痛などの疼痛知覚; 胃腸疾患; 出血ストレス; 潰瘍; ストレス誘発性精神病性エピソード; 発熱; 下痢; 術後イレウス; 結腸過敏症; 過敏性腸症候群; クローン病; 痙攣性結腸; 関節リウマチおよび骨関節症などの炎症性障害; 疼痛; 喘息

；乾癬；アレルギー；骨粗鬆症；早産；高血圧症；うつ血性心不全；睡眠障害；アルツハイマー病、アルツハイマー型の老年性認知症、多発脳梗塞性認知症、およびハンチントン病などの神経変性障害；頭部外傷；虚血性神経損傷；興奮毒性神経損傷；てんかん；脳卒中；脊髄損傷；心理社会的こびと症；甲状腺機能正常性疾患症候群；不適切な抗利尿ホルモンの症候群；肥満症；不妊症；癌；筋肉痙攣；尿失禁；低血糖症ならびにストレス誘発性免疫機能障害、免疫抑制、およびヒト免疫不全ウイルス感染を含む免疫機能障害；ストレス誘発性感染症；例えば、全般性不安障害、パニック障害、心的外傷後ストレス障害（PTSD）、および社会不安障害を含む不安障害；例えば、広場恐怖症、社会恐怖症または単純恐怖症を含む恐怖症；例えば、神経性食欲不振症またはおよび神経性過食症を含む摂食障害；例えば、アルコール、コカイン、アンフェタミンおよび他の精神刺激薬、モルヒネ、ヘロインおよび他のオピオイド作動薬、フェノバルビタールおよび他のバルビツール酸塩、ニコチン、ならびにジアゼパムおよび他のベンゾジアゼピンに対する中毒を含む薬物依存および中毒；薬物およびアルコール離脱症状；例えば、パーキンソン病における認知症、神経遮断薬誘発性パーキンソン症または遅発性ジスキネジアを含むパーキンソン病；ならびに、例えば、血管障害に伴う頭痛を含む頭痛の治療に有効であると記載されてきた。例えば、P. Black、Scientific American、1995、2：16 - 25；T. Lovenberg、他、Current Pharmaceutical Design、1995、1：305 - 316；D. T. Chalmers 他、Trends in Pharmacological Sciences、1996年4月、166 - 172 ページ；M. J. Owens 他、1991、Pharm. Rev.、43：425 - 473；および米国特許第5,063,245号を参照されたい。

10

20

#### 【0011】

本発明は、2つの治療薬を組み合わせることにより、気分障害もしくは状態、精神病性障害もしくは状態、またはそれらの組合せの治療の簡素化についての必要性を満たす組成物、方法およびキットを対象とする。特に、組成物は、気分障害もしくは状態、精神病性障害もしくは状態、またはそれらの組合せを治療するための非定型抗精神病薬およびコルチコトロピン放出因子拮抗薬を含有する。

#### 【発明の開示】

#### 【課題を解決するための手段】

#### 【0012】

本発明は、ヒトなどの哺乳類において、例えば、気分障害もしくは状態、精神病性障害もしくは状態、またはそれらの組合せを治療するための医薬組成物であって、(a)非定型抗精神病薬、そのプロドラッグまたは非定型抗精神病薬もしくはそのプロドラッグの薬学的に許容できる塩、(b)コルチコトロピン放出因子拮抗薬、そのプロドラッグまたは前記コルチコトロピン放出因子拮抗薬もしくはそのプロドラッグの薬学的に許容できる塩、および場合により(c)薬学的に許容できるビヒクル、担体または希釈剤を含む組成物を対象とする。

30

#### 【0013】

また、本発明は、

前の段落に記載の1つまたは複数の障害または状態を治療するための方法であって、前の段落に記載の成分(a)および(b)をそのような治療を必要とする哺乳類に投与することを含み、(a)および(b)は各々、薬学的に許容できるビヒクル、担体または希釈剤と一緒に場合によりかつ独立して投与される方法；

40

前の段落に記載の1つまたは複数の障害または状態に伴う、例えば抑うつ性症状を治療するための組成物であって、前の段落に記載の成分(a)、(b)、および場合により(c)を含み、症状は、抑うつ気分、いらいら感、季節性感情障害効果、および概日リズム変化からなる群から選択される組成物；

前の段落に記載の1つまたは複数の障害または状態に伴う抑うつ性症状を治療するための方法であって、前の段落に記載の成分(a)および(b)をそのような治療を必要とする哺乳類に投与することを含み、(a)および(b)は各々、薬学的に許容できるビヒク

50

ル、担体または希釈剤と一緒に場合によりかつ独立して投与される方法；

第一の単位剤形中の非定型抗精神病薬、そのプロドラッグ、または前記非定型抗精神病薬もしくはそのプロドラッグの薬学的に許容できる塩；第二の単位剤形中のコルチコトロピン放出因子拮抗薬、そのプロドラッグ、または前記コルチコトロピン放出因子拮抗薬もしくはそのプロドラッグの薬学的に許容できる塩；および容器を含むキット；

例えば、前の段落に記載の1つまたは複数の障害または状態に対する治療効果を得るためのキットであって、コルチコトロピン放出因子拮抗薬、そのプロドラッグ、または前記コルチコトロピン放出因子拮抗薬もしくはそのプロドラッグの薬学的に許容できる塩を含有する医薬組成物、組成物が入っているパッケージ、およびパッケージと場合により一体となった添付文書を含み、添付文書には、その医薬組成物を、非定型抗精神病薬、そのプロドラッグ、または前記非定型抗精神病薬もしくはそのプロドラッグの薬学的に許容できる塩を含有する医薬組成物と共に同時に、または具体的に時刻を決めて哺乳類に投与しなければならないと記述されているキット；ならびに

10

例えば、前の段落に記載の1つまたは複数の障害または状態に対する治療効果を得るためのキットであって、非定型抗精神病薬、そのプロドラッグ、または前記非定型抗精神病薬もしくはそのプロドラッグの薬学的に許容できる塩を含有する医薬組成物、組成物が入っているパッケージ、およびパッケージと場合により一体となった添付文書を含み、添付文書には、その医薬組成物を、コルチコトロピン放出因子拮抗薬、そのプロドラッグまたは前記コルチコトロピン放出因子拮抗薬もしくはそのプロドラッグの薬学的に許容できる塩を含有する医薬組成物と共に同時に、または具体的に時刻を決めて哺乳類に投与しなければならないと記述されているキットを対象とする。

20

#### 【0014】

本発明の他の特徴は、気分障害もしくは状態、精神病性障害もしくは状態、またはそれらの組合せを治療するのに使用される非定型抗精神病薬の量が、別の治療活性薬なしに非定型抗精神病薬が使用される場合にそのような障害または状態を治療するのに使用される非定型抗精神病薬の量に比べ、より少ない量であるという点である。減少した非定型抗精神病薬の量は、薬物に関連する毒性および副作用の優れた管理を可能にする。別の治療活性薬なしに非定型抗精神病薬を使用する場合と同一または類似の向精神効果を得るのに使用される本発明の組成物における非定型抗精神病薬の量は、約25～90%、例えば、約40～80%、通常は約50～70%少ない。必要とされる非定型抗精神病薬の量の減少は、コルチコトロピン放出因子拮抗薬の量によって異なることがある。

30

#### 【0015】

用語「気分障害」は、広汎性気分障害、精神運動機能障害、および自律神経症状を特徴とする単極性（抑うつ性）および双極性（躁うつ性）障害を含む不均質な病気群を指す。抑うつ感および高揚感が中核の感情成分であるが、不安感およびいらいら感は同頻度で生じ、以前の正式呼称である「感情障害」というより広範囲な見出しの変わらぬ大衆性を説明している。本発明の組成物、方法およびキットによって治療することができるうつ病のタイプには、とりわけ、癌患者におけるうつ病、パーキンソン患者におけるうつ病、心筋梗塞後うつ病、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）患者におけるうつ病、亜症候群性症候性うつ病、不妊症女性におけるうつ病、小児うつ病、大うつ病、単一エピソードうつ病、反復性うつ病、児童虐待誘発性うつ病、分娩後うつ病、DSM-IV大うつ病、治療抵抗性うつ病、治療難治性大うつ病、重度のうつ病、精神病性うつ病、脳卒中後うつ病、神経障害性疼痛、混合エピソードを伴う躁うつ病および抑うつ性エピソードを伴う躁うつ病を含む躁うつ病、季節性感情障害、双極性うつ病BP I、双極性うつ病BP II、および気分変調を伴う大うつ病が含まれる。本発明の組成物、方法およびキットによって治療することができる不安症のタイプには、とりわけ、全般性不安障害、パニック障害、心的外傷後ストレス障害（PTSD）、社会不安障害、治療抵抗性強迫性障害、治療抵抗性不安障害、治療抵抗性全般性不安障害、治療抵抗性心的外傷後ストレス障害が含まれる。

40

#### 【0016】

本発明に従って治療することができる精神病性障害の例には、例えば、妄想型、解体型

50

、緊張型、鑑別不能型、または残遺型の統合失調症；統合失調症様障害；例えば、妄想型または抑うつ型の統合失調性感情障害；妄想性障害；短期精神病性障害；共有精神病性障害；一般的病状に起因する精神病性障害；物質誘発性精神病性障害、例えば、アルコール、アンフェタミン、大麻、コカイン、幻覚剤、吸入薬、オピオイド、またはフェンシクリジンによって誘発される精神病；妄想型の人格障害；分裂型の人格障害；特定不能の精神病性障害が含まれるが、これらに限定されるものではない。

#### 【0017】

本明細書で使用する統合失調症は、少なくとも6ヶ月持続し、少なくとも1ヶ月の活動期症状（すなわち、以下の妄想、幻覚、解体した会話、著しく解体したまたは緊張性の挙動、陰性症状のうち2つ〔またはそれ以上〕）が含まれる障害を指す（精神障害の診断と統計マニュアル（Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders）、DSM-IV-TR、第4版、American Psychiatric Assoc.、Washington, DC、2002）。

10

#### 【0018】

統合失調症様障害は、その期間（すなわち、この障害は、1～6ヶ月続く）および機能の低下が存在する必要性がないことを除き、統合失調症と同等である症候性症状を特徴とする障害と定義される（精神障害の診断と統計マニュアル、DSM-IV-TR、第4版、American Psychiatric Assoc.、Washington, DC、2002）。

20

#### 【0019】

統合失調性感情障害は、密接な対人関係を作ることができないこと、常軌を逸した挙動、および軽度の知覚変容を特徴とする社会的および対人的欠損の生涯パターンと定義される。

#### 【0020】

例えば、本明細書で使用する「統合失調症、または統合失調症様もしくは統合失調性感情障害を治療すること」は、前記障害の1つまたは複数の症状（陽性、陰性、および他の付随する特徴）を治療すること、例えば、それらに伴う妄想および/または幻覚を治療することも包含する。統合失調症ならびに統合失調症様および統合失調性感情障害の症状の例には、解体した会話、感情鈍麻、失語症、性快感消失症、不適当な感情、不快な気分（例えば、抑うつ感、不安感または怒りの形で）、および認知機能障害のいくつかの徴候も含まれる。

30

#### 【0021】

本明細書で言及する妄想性障害は、統合失調症の他の活動期症状のない少なくとも1ヶ月の奇異でない妄想を特徴とする。（精神障害の診断と統計マニュアル、DSM-IV-TR、第4版、American Psychiatric Assoc.、Washington, DC、2002）。

#### 【0022】

短期精神病性障害は、1日以上持続し、1ヶ月までに寛解する障害である。（精神障害の診断と統計マニュアル、DSM-IV-TR、第4版、American Psychiatric Assoc.、Washington, DC、2002）。

40

#### 【0023】

共有精神病性障害は、類似の内容で長期にわたる妄想を有する誰か他の人によって影響を受ける個人における妄想の存在を特徴とする。（精神障害の診断と統計マニュアル、DSM-IV-TR、第4版、American Psychiatric Assoc.、Washington, DC、2002）。

#### 【0024】

一般的な病状に起因する精神病性障害は、一般的な病状の直接的な生理学的帰結であると判断される精神病性症状を特徴とする。（精神障害の診断と統計マニュアル、DSM-IV-TR、第4版、American Psychiatric Assoc.、Wa

50

s h i n g t o n , D C , 2 0 0 2 ) 。

【 0 0 2 5 】

特定不能の精神病性障害は、DSM - I V - T R ( A m e r i c a n P s y c h i a t r i c A s s o c . , W a s h i n g t o n , D C , 2 0 0 2 ) で定義される特定の精神病性障害のいずれについての基準も満たさない精神病性症状である。

【 0 0 2 6 】

また、本発明は、アルツハイマー型の認知症；物質誘発性譫妄；および精神病性特徴を伴う大抑うつ性障害などの付随する特徴として精神病性症状を示すことがある他の障害を治療するのに有用である。

【 0 0 2 7 】

本発明の組成物、方法およびキットによって治療することができる他の障害および状態には、とりわけ、

広場恐怖症、社会恐怖症および単純恐怖症を含む恐怖症；

早漏を含む性機能障害；

神経性食欲不振症および神経性過食症を含む摂食障害；

アルコール、コカイン、ヘロイン、フェノバルビタール、ニコチンおよびベンゾジアゼピンに対する中毒を含む薬物依存；

認知症、健忘症、および年齢に関連する認知低下 ( A R C D ) を含む記憶障害；

パーキンソン病における認知症、神経遮断薬誘発性パーキンソン症および遅発性ジスキネジアを含むパーキンソン病；

高プロラクチン血症を含む内分泌障害；

脳血管系における血管攣縮を含む血管攣縮；

運動性および分泌の変化を含む胃腸管障害を含む胃腸管障害；

小細胞肺癌を含む癌；ならびに

血管障害に伴う頭痛を含む頭痛が含まれる。本発明の組成物、方法およびキットは、老化または肥満症に伴う骨粗鬆症もしくは脆弱化、心血管疾患もしくは心臓関連の疾患、特に高血圧症、頻脈、およびうつ血性心不全を治療もしくは予防し、骨折修復を加速し、大手術後のタンパク質異化反応を軽減し、慢性病による悪液質およびタンパク質の損失を軽減し、創傷治癒を加速し、または火傷患者もしくは大手術を受けた患者の回復を加速するためにも使用することができる。

【 0 0 2 8 】

本明細書で定義していない様々なタイプおよびサブタイプの気分障害のよって立つ意味は、抑うつ性障害 ( 「 単極性うつ病 」 ) および双極性障害、全般性不安障害、ならびに広場恐怖症、パニック障害および社会恐怖症、強迫性障害ならびに心的外傷後ストレス障害 ( P T S D ) などのより具体的な不安障害の項目でDSM - I V - T R に述べられている通りであり、その内容は、参照により本明細書に組み込まれるものとする。( 精神障害の診断と統計マニュアル、第4版、A m e r i c a n P s y c h i a t r i c A s s o c . , W a s h i n g t o n , D C , 2 0 0 2 , p . 3 4 5 - 4 8 4 ) 。同様に、様々なタイプおよびサブタイプの精神病性障害のよって立つ意味は、DSM - I V - T R に述べられている通りである。

【 0 0 2 9 】

また、本発明の方法は、2つの別々の医薬組成物の同時投与によって本明細書に記載の疾患または状態を治療することを包含する。この後者の実施形態において、第一の組成物は、CRF拮抗薬を含み、第二の組成物は、非定型抗精神病薬を含む。これらの第一および第二の組成物は、同時かまたは具体的に時刻を決めて同時投与されることが好ましい。

【 0 0 3 0 】

本明細書で使用する用語「感情障害」は、用語「気分障害」と互換性があり、一次臨床症状、例えば、うつ病のような気分の変化を特徴とする障害を指す。

【 0 0 3 1 】

本明細書で使用する用語「治療抵抗性の」は、患者が、少なくとも6週間にわたる少な

10

20

30

40

50

くとも1種の抗うつ薬による治療に反応しない状態を有する状態を定義している。例えば、「治療抵抗性の」は、患者が、6～8週間にわたる2種以上の抗うつ薬による治療に反応しない状態を有する状態を定義することがある。

#### 【0032】

用語「プロドラッグ」は、投与後に、いくつかの化学的または生理学的プロセスを介して *in vivo* で薬物を放出する薬物前駆体である化合物を指す（例えば、あるプロドラッグは、生理学的 pH にされると、望ましい薬物形態に変換される）。化合物（すなわち、CRF拮抗薬、または非定型抗精神病薬）のいずれかまたはすべてのプロドラッグは、本発明の方法、キット、および組成物において使用することができる。一般的に、プロドラッグは、*in vivo* で容易に変換可能なこれらの化合物の機能性誘導体である。10  
適当なプロドラッグ誘導体を選択および調製するための従来の手順は、例えば、Design of Prodrugs、H. Bundgaard 編、Elsevier、1985に記載されており、当業者によく知られている方法を用いて得ることができる。そのようなプロドラッグはすべて、本発明の組合せ、医薬組成物、方法およびキットの範囲内にある。

#### 【0033】

切断により、例示的プロドラッグは、対応する遊離酸を放出し（該当する場合）、本発明のプロドラッグのそのような加水分解性エステル形成残基には、遊離水素が、(C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>)アルキル、(C<sub>2</sub>～C<sub>12</sub>)アルカノイルオキシメチル、(C<sub>4</sub>～C<sub>9</sub>)1-(アルカノイルオキシ)エチル、5～10個の炭素原子を有する1-メチル-1-(アルカノイルオキシ)-エチル、3～6個の炭素原子を有するアルコキシカルボニルオキシメチル、4～7個の炭素原子を有する1-(アルコキシカルボニルオキシ)エチル、5～8個の炭素原子を有する1-メチル-1-(アルコキシカルボニルオキシ)エチル、3～9個の炭素原子を有するN-(アルコキシカルボニル)アミノメチル、4～10個の炭素原子を有する1-(N-(アルコキシカルボニル)アミノ)エチル、3-フタリジル、4-クロトノラクトニル(crotonolactonyl)、-ブチロラクトン-4-イル、ジ-N,N-(C<sub>1</sub>～C<sub>2</sub>)アルキルアミノ(C<sub>2</sub>～C<sub>3</sub>)アルキル(N,N-ジメチルアミノエチルなど)、カルバモイル-(C<sub>1</sub>～C<sub>2</sub>)アルキル、N,N-ジ(C<sub>1</sub>～C<sub>2</sub>)-アルキルカルバモイル-(C<sub>1</sub>～C<sub>2</sub>)アルキル、ピペリジノ-、ピロリジノ-、またはモルホリノ(C<sub>2</sub>～C<sub>3</sub>)アルキルなどによって置き換えられているカルボン酸置換基が含まれるが、これらに限定されるものではない。20  
30

#### 【0034】

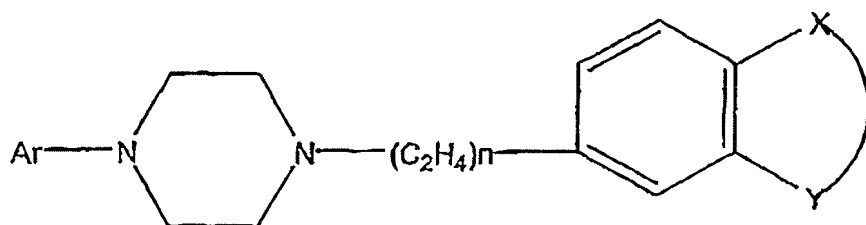
他の例示的プロドラッグ（該当する場合）は、ヒドロキシル置換基の遊離水素が、(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)アルカノイルオキシメチル、1-((C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)アルカノイルオキシ)エチル、1-メチル-1-((C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)アルカノイルオキシ)エチル、(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)アルコキシカルボニルオキシメチル、N-(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)アルコキシ-カルボニルアミノ-メチル、スクシノイル、スクシノイル、(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)アルカノイル、-アミノ(C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>)アルカノイル、アリールアセチル、-アミノアシル、-アミノアシル-アミノアシル（前記-アミノアシル部分は、独立して、タンパク質中に見いだされる天然に存在するL-アミノ酸のいずれかである）、-P(O)(OH)<sub>2</sub>、-P(O)(O(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)アルキル)<sub>2</sub>、グリコシル（炭水化物のヘミアセタールのヒドロキシルの脱離によって生じる基）などによって置き換えられている本発明で使用される化合物のアルコールの誘導体である。40

#### 【0035】

本発明で 사용할 ことができる非定型抗精神病薬には、オランザピン、クロザピン、アリピプラゾール、クエチアピン、アミスルプリド、リスペリドン、セルチンドール；構造Aによって表され、

#### 【0036】

## 【化 1】



A

Ar は、ベンゾイソチアゾリルまたはそのオキシドもしくはジオキシドであり、各々は、  
1 個のフルオロ、クロロ、トリフルオロメチル、メトキシ、シアノ、またはニトロによっ  
て場合により置換されており、

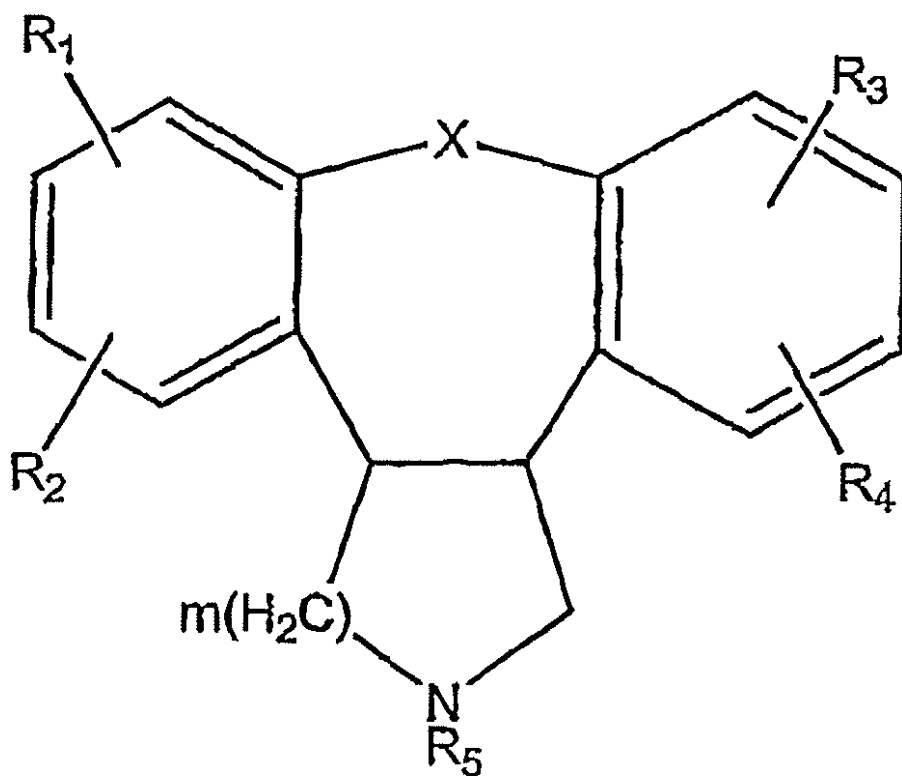
n は、1 または 2 であり、

X および Y は、それらが結合するフェニルと一緒に、ベンゾチアゾリル；2 - アミノベ  
ンゾチアゾリル；ベンゾイソチアゾリル；インダゾリル；2 - ヒドロキシインダゾリル；  
インドリル；1 ~ 3 個の ( $C_1 \sim C_3$ ) アルキル、またはクロロ、フルオロもしくはフェ  
ニル（前記フェニルは、1 個のクロロまたはフルオロによって場合により置換されてい  
る）のうち 1 個によって場合により置換されているオキシインドリル；ベンゾオキサゾリ  
ル；2 - アミノベンゾオキサゾリル；ベンゾオキサゾロニル；2 - アミノベンゾオキサゾ  
リニル；ベンゾチアゾロニル；ベンゾイミダゾロニル；またはベンゾトリアゾリルを形成す  
る化合物、

ならびに、構造 B によって表され、

## 【0037】

## 【化 2】



B

$R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$  および  $R_4$  は各々、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$  アルキ  
ル基、アルキル基が 1 ~ 6 個の炭素原子を含むアルコキシもしくはアルキルチオ基、また



はトリフルオロメチル基を表し、

$R_5$  は、水素、炭素原子が1～6個のアルキル基または炭素原子が7～10個のアラルキル基を表し、

$m$  は、1または2であり、

$X$  は、酸素、イオウ、基 -  $N(R_6)$  - または基 -  $CH_2$  - を表し、

$R_6$  は、水素または  $C_1 \sim C_4$  アルキル基を表す化合物、または薬学的に許容できるそれらの塩が含まれる。

#### 【0038】

例示的实施形態において、医薬組合せおよび治療方法には、構造Aの非定型抗精神病薬としてジブラシドンが含まれる。ジブラシドン(5-[2-[4-(1,2-ベンゾイソチアゾール-3-イル)ピペラジン-1-イル]エチル]-6-クロロインドリン-2-オン塩酸塩水和物)は、5-HT<sub>1A</sub>受容体作用薬ならびにセロトニンおよびノルエピネフリン取り込みの阻害薬としての *in vitro* 活性を有するベンゾイソチアゾリルピペラジン型非定型抗精神病薬である(例えば米国特許第4,831,031号を参照)。シナプス後5-HT<sub>1A</sub>受容体は、抑うつ性障害と不安障害の双方に関係があるとされてきた(NM Barnes、T Sharp、38 *Neuropharmacology* 1083-152、1999)。食物と一緒に摂取されたジブラシドンの経口バイオアベイラビリティは、約60%であり、半減期は、約6～7時間であり、タンパク結合は、広範囲に及ぶ。

10

#### 【0039】

ジブラシドンは、統合失調症および統合失調性気分(schizomood)障害、難治性統合失調症、統合失調症における認知障害、統合失調性感情障害に伴う感情および不安症状ならびに双極性障害のある患者の治療に有効である。ジブラシドンは、安全かつ有効な非定型抗精神病薬と考えられている(Charles CaleyおよびChandra Cooper、36 *Ann. Pharmacother.* 839-51、2002)。

20

#### 【0040】

本発明は、ジブラシドンの投与によって治療が容易になる精神障害および状態を治療するのに有用である。したがって、本発明は、例えば、米国特許第6,245,766号、第6,245,765号、第6,387,904号、第5,312,925号、第4,831,031号、および1999年3月17日公開の欧州EP 0901789のようにジブラシドン使用が適応とされる用途を有し、それらはすべて、参照により本明細書に組み込まれるものとする。

30

#### 【0041】

例示的实施形態において、医薬組合せおよび治療方法には、構造Bの非定型抗精神病薬としてトランス-5-クロロ-2-メチル-2,3,3a,12b-テトラヒドロ-1H-ジベンゾ[2,3:6,7]オキセピノ-[4,5-c]ピロールが含まれる。トランス-5-クロロ-2-メチル-2,3,3a,12b-テトラヒドロ-1H-ジベンゾ[2,3:6,7]オキセピノ-[4,5-c]ピロールは、本明細書でアセナピンとも呼ばれる。アセナピンは、例えば、米国特許第4,145,434号に記載されている。精神病および統合失調症などの精神障害の治療方法は、米国特許第5,763,476号に記載されている。アセナピンおよびそのマレイン酸塩の合成方法は、以下のスキームIに示される。

40

#### 【0042】

本発明で 사용할 ことができる他の非定型抗精神病薬には、以下の段落に記載の化合物が含まれるが、これらに限定されるものではない。

#### 【0043】

オランザピン、2-メチル-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)-10H-チエノ[2,3-b][1,5]ベンゾ-ジアゼピンは、知られている化合物であり、統合失調症、統合失調症様障害、急性躁病、軽度の不安状態、および精神病の治療に有用であると

50

米国特許第 5, 229, 382 号に記載されている。

【0044】

クロザピン、8 - クロロ - 11 - (4 - メチル - 1 - ピペラジニル) - 5H - ジベンゾ [b, e] [1, 4] ジアゼピンは、米国特許第 3, 539, 573 号に記載されている。統合失調症の治療における臨床的有効性が記載されている (Hanes、他、Psychopharmacol. Bull.、24、62 (1988))。

【0045】

リスペリドン、3 - [2 - [4 - (6 - フルオロ - 1, 2 - ベンゾイソオキサゾール - 3 - イル) ピペリジノ] エチル] - 2 - メチル - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 4H - ピリド - [1, 2 - a] ピリミジン - 4 - オン、および精神病性疾患の治療におけるその使用は、米国特許第 4, 804, 663 号に記載されている。

10

【0046】

セルチンドール、1 - [2 - [4 - [5 - クロロ - 1 - (4 - フルオロフェニル) - 1H - インドール - 3 - イル] - 1 - ピペリジニル] エチル] イミダゾリジン - 2 - オンは、米国特許第 4, 710, 500 号に記載されている。統合失調症の治療におけるその使用は、米国特許第 5, 112, 838 号および第 5, 238, 945 号に記載されている。

【0047】

クエチアピン、5 - [2 - (4 - ジベンゾ [b, f] [1, 4] チアゼピン - 11 - イル - 1 - ピペラジニル) エトキシ] エタノール、および統合失調症の治療において有用性を立証するアッセイにおけるその活性は、米国特許第 4, 879, 288 号に記載されている。通常、クエチアピンは、その (E) - 2 - プテン二酸 (2:1) 塩として投与される。

20

【0048】

アリピプラゾール、7 - {4 - [4 - (2, 3 - ジクロロフェニル) - 1 - ピペラジニル] - ブトキシ} - 3, 4 - ジヒドロカルボスチリルすなわち 7 - {4 - [4 - (2, 3 - ジクロロフェニル) - 1 - ピペラジニル] - ブトキシ} - 3, 4 - ジヒドロ - 2 (1H) - キノリノンは、統合失調症の治療に使用される非定型抗精神病薬であり、米国特許第 4, 734, 416 号および米国特許第 5, 006, 528 号に記載されている。

【0049】

アミスルプリドは、米国特許第 4, 401, 822 号に記載されている非定型抗精神病薬である。

30

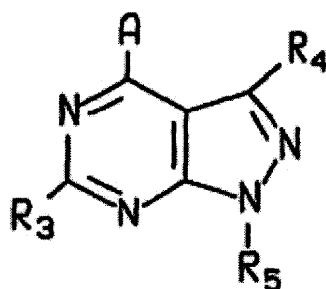
【0050】

CRF 拮抗薬は、例えば、

I. WO 94 / 13677 に記載の、下式の化合物、

【0051】

【化 3】



40

および薬学的に許容できるその酸付加塩であってよく、式中

A は、NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>、CR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>R<sub>11</sub>、または C(=CR<sub>1</sub>R<sub>12</sub>)R<sub>2</sub>、NHC R<sub>1</sub>R<sub>2</sub>R<sub>11</sub>、OCR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>R<sub>11</sub>、SCR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>R<sub>11</sub>、NHN R<sub>1</sub>R<sub>2</sub>、CR<sub>2</sub>R<sub>11</sub>

50

$\text{NHR}_1$ 、 $\text{CR}_2\text{R}_{11}\text{OR}_1$ 、 $\text{CR}_2\text{R}_{11}\text{SR}_1$  または  $\text{C}(\text{O})\text{R}_2$  であり、

$\text{R}_1$  は、水素、またはヒドロキシ、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$  アルコキシ、 $\text{O}-\text{C}(\text{O})-(\text{C}_1 \sim \text{C}_6 \text{ アルキル})$ 、 $\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{C}_1 \sim \text{C}_4 \text{ アルキル})(\text{C}_1 \sim \text{C}_2 \text{ アルキル})$ ；アミノ、 $\text{NH}(\text{C}_1 \sim \text{C}_4 \text{ アルキル})$ 、 $\text{S}(\text{C}_1 \sim \text{C}_6 \text{ アルキル})$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_1 \sim \text{C}_4 \text{ アルキル})$ 、 $\text{N}(\text{C}_1 \sim \text{C}_2 \text{ アルキル})\text{C}(\text{O})(\text{C}_1 \sim \text{C}_4 \text{ アルキル})$ 、 $\text{NHC}(\text{O})(\text{C}_1 \sim \text{C}_4 \text{ アルキル})$ 、 $\text{COOH}$ 、 $\text{CO}(\text{C}_1 \sim \text{C}_4 \text{ アルキル})$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_1 \sim \text{C}_4 \text{ アルキル})$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{C}_1 \sim \text{C}_4 \text{ アルキル})(\text{C}_1 \sim \text{C}_2 \text{ アルキル})$ 、 $\text{SH}$ 、 $\text{CN}$ 、 $\text{NO}_2$ 、 $\text{SO}(\text{C}_1 \sim \text{C}_4 \text{ アルキル})$ ； $\text{SO}_2(\text{C}_1 \sim \text{C}_4 \text{ アルキル})$ 、 $\text{SO}_2\text{NH}(\text{C}_1 \sim \text{C}_4 \text{ アルキル})$ 、 $\text{SO}_2\text{N}(\text{C}_1 \sim \text{C}_4 \text{ アルキル})(\text{C}_1 \sim \text{C}_2 \text{ アルキル})$  からなる群から独立して選択される 1 個または 2 10  
個の置換基  $\text{R}_6$  によって置換されていてもよい  $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$  アルキルであり、前記  $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$  アルキルは、1 個または 2 個の二重または三重結合を有していてもよく、

$\text{R}^2$  は、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_{12}$  アルキル、アリールもしくは  $(\text{C}_1 \sim \text{C}_{10} \text{ アルキレン})$  アリール（前記アリールは、フェニル、ナフチル、チエニル、ベンゾチエニル、ピリジル、キノリル、ピラジノリル（pyrazinoly）、ピリミジル、イミダゾリル、フラニル、ベンゾフラニル、ベンゾチアゾリル、イソチアゾリル、ベンゾイソチアゾリル、チアゾリル、イソオキサゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾイミダゾリル、トリアゾリル、ピラゾリル、ピロリル、インドリル、アザインドリル、オキサゾリル、またはベンゾオキサゾリルである）；3～8 員シクロアルキルもしくは  $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6 \text{ アルキレン})$  シクロアルキル（前記シクロアルキルは、 $\text{O}$ 、 $\text{S}$  または  $\text{N}-\text{Z}$ （ $\text{Z}$  は、前記シクロアルキルの 1 20  
個または 2 個の炭素について独立して置換されている水素、ベンジルまたは  $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$  アルカノイルである）のうち 1 個または 2 個を有していてもよい）であり、 $\text{R}^2$  は、クロロ、フルオロ、もしくは  $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$  アルキルのうち 1～3 個、またはヒドロキシ、ブロモ、ヨード、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$  アルコキシ、 $\text{OC}(\text{O})(\text{C}_1 \sim \text{C}_6 \text{ アルキル})$ 、 $\text{O}-\text{C}-\text{N}(\text{C}_1 \sim \text{C}_4 \text{ アルキル})(\text{C}_1 \sim \text{C}_2 \text{ アルキル})$ 、 $\text{S}(\text{C}_1 \sim \text{C}_6 \text{ アルキル})$ 、 $\text{NH}_2$ 、 $\text{NH}(\text{C}_1 \sim \text{C}_2 \text{ アルキル})$ 、 $\text{N}(\text{C}_1 \sim \text{C}_4 \text{ アルキル})\text{C}(\text{O})(\text{C}_1 \sim \text{C}_4 \text{ アルキル})$ 、 $\text{NHC}(\text{O})(\text{C}_1 \sim \text{C}_4 \text{ アルキル})$ 、 $\text{COOH}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_1 \sim \text{C}_4 \text{ アルキル})$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_1 \sim \text{C}_4 \text{ アルキル})$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{C}_1 \sim \text{C}_4 \text{ アルキル})(\text{C}_1 \sim \text{C}_2 \text{ アルキル})$ 、 $\text{SH}$ 、 $\text{CN}$ 、 $\text{NO}_2$ 、 $\text{SO}(\text{C}_1 \sim \text{C}_4 \text{ アルキル})$ 、 $\text{SO}_2(\text{C}_1 \sim \text{C}_4 \text{ アルキル})$ 、 $\text{SO}_2\text{NH}(\text{C}_1 \sim \text{C}_4 \text{ アルキル})$ 、 $\text{SO}_2\text{N}(\text{C}_1 \sim \text{C}_4 \text{ アルキル})(\text{C}_1 \sim \text{C}_2 \text{ アルキル})$  のうち 1 個によって独立して置換されていてもよく、前記  $\text{C}_1 \sim \text{C}_{12}$  アルキルまたは  $\text{C}_1 \sim \text{C}_{10}$  アルキレンは、1～3 個の二重または三重結合を有していてもよく、あるいは 30

$\text{NR}_1\text{R}_2$  または  $\text{CR}_1\text{R}_2\text{R}_{11}$  は、1 個もしくは 2 個の二重結合または  $\text{O}$ 、 $\text{S}$  または  $\text{N}-\text{Z}$ （ $\text{Z}$  は、水素、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$  アルキル、ベンジル、または  $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$  アルカノイルである）のうち 1 個もしくは 2 個を場合により有する 4～8 員環を形成していてもよく、

$\text{R}_3$  は、水素、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$  アルキル、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、ヒドロキシ、アミノ、 $\text{O}(\text{C}_1 \sim \text{C}_6 \text{ アルキル})$ 、 $\text{NH}(\text{C}_1 \sim \text{C}_6 \text{ アルキル})$ 、 $\text{N}(\text{C}_1 \sim \text{C}_4 \text{ アルキル})(\text{C}_1 \sim \text{C}_2 \text{ アルキル})$ 、 $\text{SH}$ 、 $\text{S}(\text{C}_1 \sim \text{C}_4 \text{ アルキル})$ 、 $\text{SO}(\text{C}_1 \sim \text{C}_4 \text{ アルキル})$ 、または  $\text{SO}_2(\text{C}_1 \sim \text{C}_4 \text{ アルキル})$  であり、前記  $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$  アルキルおよび  $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$  アルキルは、1 個または 2 個の二重または三重結合を有していてもよく、ヒドロキシ、アミノ、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_3$  アルコキシ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、メチルアミノ、エチルアミノ、 $\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$ 、フルオロ、クロロまたは  $\text{C}_1 \sim \text{C}_3$  チオアルキルからなる群から独立して選択される 1～3 個の  $\text{R}_7$  置換基によって置換されていてもよく、 40

$\text{R}_4$  は、水素、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$  アルキル、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$  アルコキシ、アミノ、 $\text{NH}(\text{C}_1 \sim \text{C}_6 \text{ アルキル})$ 、 $\text{N}(\text{C}_1 \sim \text{C}_6 \text{ アルキル})(\text{C}_1 \sim \text{C}_2 \text{ アルキル})$ 、 $\text{SO}_n(\text{C}_1 \sim \text{C}_6 \text{ アルキル})$ （ $n$  は、0、1 または 2 である）、シアノ、ヒドロキシ、カルボキシ、またはアミドであり、前記  $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$  アルキルは、ヒドロキシ、アミノ、カルボキシ、アミド、 $\text{NHC}(\text{O})(\text{C}_1 \sim \text{C}_4 \text{ アルキル})$ 、 $\text{NH}(\text{C}_1 \sim \text{C}_4 \text{ アルキル})$ 、 $\text{N}(\text{C}_1 \sim \text{C}_4 \text{ アルキル})\text{C}(\text{O})(\text{C}_1 \sim \text{C}_4 \text{ アルキル})$ 、 $\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $\text{COOH}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_1 \sim \text{C}_4 \text{ アルキル})$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_1 \sim \text{C}_4 \text{ アルキル})$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{C}_1 \sim \text{C}_4 \text{ アルキル})(\text{C}_1 \sim \text{C}_2 \text{ アルキル})$ 、 $\text{SH}$ 、 $\text{CN}$ 、 $\text{NO}_2$ 、 $\text{SO}(\text{C}_1 \sim \text{C}_4 \text{ アルキル})$ 、 $\text{SO}_2(\text{C}_1 \sim \text{C}_4 \text{ アルキル})$ 、 $\text{SO}_2\text{NH}(\text{C}_1 \sim \text{C}_4 \text{ アルキル})$ 、 $\text{SO}_2\text{N}(\text{C}_1 \sim \text{C}_4 \text{ アルキル})(\text{C}_1 \sim \text{C}_2 \text{ アルキル})$  のうち 1 個によって独立して置換されていてもよく、前記  $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$  アルキルは、1 個または 2 個の二重または三重結合を有していてもよく、あるいは 50

～C<sub>4</sub> アルキル)、N(C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub> アルキル)(C<sub>1</sub>～C<sub>2</sub> アルキル)、C(O)O(C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub> アルキル)、C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub> アルコキシ、C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub> チオアルキル、フルオロ、ブromo、クロロ、ヨード、シアノまたはニトロのうち1～3個によって置換されていてもよく、

R<sub>5</sub> は、フェニル、ナフチル、チエニル、ベンゾチエニル、ピリジル、キノリル、ピラジノリル(pyrazinoly)、ピリミジル、イミダゾリル、フラニル、ベンゾフラニル、ベンゾチアゾリル、イソチアゾリル、ベンゾイソチアゾリル、チアゾリル、イソオキサゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾイミダゾリル、トリアゾリル、ピラゾリル、ピロリル、インドリル、ピロロピリジル、ベンゾオキサゾリル、オキサゾリル、ピロリジニル、チアゾリジニル、ピペラジニル、ピペリジニル、またはテトラゾリルであり、  
 上記の基の各1個は、フルオロ、クロロ、ブromo、ホルミル、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub> アルキル、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub> アルコキシ、もしくはトリフルオロメチルのうち1～3個、またはヒドロキシ、ヨード、シアノ、ニトロ、アミノ、シクロプロピル、NH(C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub> アルキル)、N(C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub> アルキル)(C<sub>1</sub>～C<sub>2</sub> アルキル)、COO(C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub> アルキル)、CO(C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub> アルキル)、SO<sub>2</sub>NH(C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub> アルキル)、SO<sub>2</sub>N(C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub> アルキル)(C<sub>1</sub>～C<sub>2</sub> アルキル)、SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub> アルキル)、S(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub> アルキル)、SO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub> アルキル)のうち1個によって独立して置換されていてもよく、前記C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub> アルキルおよびC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub> アルキルは、1個の二重または三重結合を有していてもよく、フルオロ、クロロ、ヒドロキシ、アミノ、メチルアミノ、ジメチルアミノまたはアセチルのうち1個または2個によって置換されていてもよいが、ただし、R<sub>5</sub> は、非置換フェニルではなく、

R<sub>11</sub> は、水素、ヒドロキシ、フルオロ、クロロ、COO(C<sub>1</sub>～C<sub>2</sub> アルキル)、シアノ、またはCO(C<sub>1</sub>～C<sub>2</sub> アルキル)であり、

R<sub>12</sub> は、水素またはC<sub>1</sub>～C<sub>4</sub> アルキルであり、

(a) A は、直鎖C<sub>1</sub>～C<sub>12</sub> アルキルではなく、

(b) R<sub>3</sub> が、水素であり、A が、ベンジルまたはフェネチルであり、R<sub>4</sub> が、フルオロ、クロロ、ブromoまたはヨードである場合、R<sub>5</sub> は、5'-デオキシ-リボフラノシルおよび5'-アミノ-5'-デオキシ-リボフラノシルではなく、

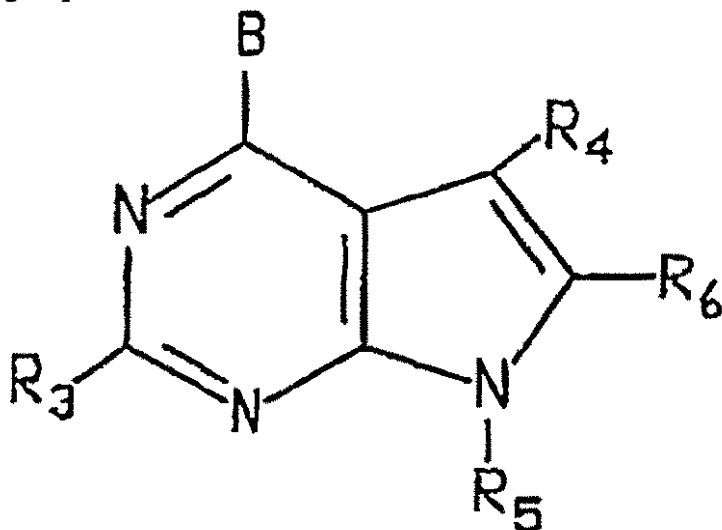
(c) R<sup>5</sup> が、フェニルの場合、前記フェニルは、2個または3個の置換基によって置換されている。

【0052】

II. また、本発明は、WO 94/13676に記載の、下式のCRF拮抗薬、

【0053】

【化4】



およびその酸付加塩の使用に関し、式中

10

20

30

40

50

B は、 $XA$  ( $X$  は、 $(CH_2)_n$  ( $n$  は、0、1 または 2 である)、 $NH$ 、 $O$ 、 $S$ 、 $N$  ( $C_1 \sim C_4$  アルキル) である) であり、

A は、 $NR_1R_2$ 、 $CR_1R_2R_{11}$ 、または  $C(=CR_2R_{12})R_1$  であり、

$R_1$  は、水素、またはヒドロキシ、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、 $C_1 \sim C_8$  アルコキシ、 $O-C(=O)-(C_1 \sim C_6$  アルキル)、 $O-C(=O)NH(C_1 \sim C_4$  アルキル)、 $O-C(=O)-N(C_1 \sim C_4$  アルキル)( $C_1 \sim C_2$  アルキル)、アミノ、 $NH(C_1 \sim C_4$  アルキル)、 $N(C_1 \sim C_2$  アルキル)( $C_1 \sim C_4$  アルキル)、 $S(C_1 \sim C_6$  アルキル)、 $N(C_1 \sim C_4$  アルキル) $C(=O)(C_1 \sim C_4$  アルキル)、 $NH(C_1 \sim C_4$  アルキル)、 $COOH$ 、 $C(=O)O(C_1 \sim C_4$  アルキル)、 $C(=O)NH(C_1 \sim C_4$  アルキル)、 $C(=O)N(C_1 \sim C_4$  アルキル)( $C_1 \sim C_2$  アルキル)、 $SH$ 、 $CN$ 、 $NO_2$ 、 $SO(C_1 \sim C_4$  アルキル)、 $SO_2(C_1 \sim C_4$  アルキル)、 $SO_2NH(C_1 \sim C_4$  アルキル)、 $SO_2N(C_1 \sim C_4$  アルキル)( $C_1 \sim C_2$  アルキル) からなる群から独立して選択される 1 個または 2 個の置換基  $R_7$  によって置換されていてもよい  $C_1 \sim C_6$  アルキルであり、前記  $C_1 \sim C_6$  アルキルは、1 個または 2 個の二重または三重結合を含んでいてもよく、

10

$R_2$  は、 $C_1 \sim C_{12}$  アルキル、アリールもしくは ( $C_1 \sim C_{10}$  アルキレン) アリール (前記アリールは、フェニル、ナフチル、チエニル、ベンゾチエニル、ピリジル、キノリル、ピラジニル、ピリミジル、イミダゾリル、フラニル、ベンゾフラニル、ベンゾチアゾリル、イソチアゾリル、ベンゾイソチアゾリル、チアゾリル、イソオキサゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾイミダゾリル、トリアゾリル、ピラゾリル、ピロリル、インドリル、ピロロピリジル、オキサゾリル、またはベンゾオキサゾリルである)；3～8 員シクロアルキルもしくは ( $C_1 \sim C_6$  アルキレン) シクロアルキル (前記シクロアルキルは、 $O$ 、 $S$  または  $N-Z$  ( $Z$  は、水素、 $C_1 \sim C_4$  アルキル、ベンジルまたは  $C_1 \sim C_4$  アルカノイルである) のうち 1 個または 2 個を含んでいてもよい) であり、 $R_2$  は、クロロ、フルオロ、もしくは  $C_1 \sim C_4$  アルキルのうち 1～3 個、またはヒドロキシ、ブロモ、ヨード、 $C_1 \sim C_6$  アルコキシ、 $O-C(=O)-(C_1 \sim C_6$  アルキル)、 $O-C-N(C_1 \sim C_4$  アルキル)( $C_1 \sim C_2$  アルキル)、 $S(C_1 \sim C_6$  アルキル)、 $NH_2$ 、 $NH(C_1 \sim C_2$  アルキル)、 $N(C_1 \sim C_2$  アルキル)( $C_1 \sim C_4$  アルキル)、 $N(C_1 \sim C_4)-C(=O)(C_1 \sim C_4$  アルキル)、 $NHC(=O)(C_1 \sim C_4)$ 、 $COOH$ 、 $C(=O)O(C_1 \sim C_4$  アルキル)、 $C(=O)NH(C_1 \sim C_4$  アルキル)、 $C(=O)N(C_1 \sim C_4$  アルキル)( $C_1 \sim C_2$  アルキル)、 $SH$ 、 $CN$ 、 $NO_2$ 、 $SO(C_1 \sim C_4$  アルキル)、 $SO_2(C_1 \sim C_4$  アルキル)、 $SO_2NH(C_1 \sim C_4$  アルキル)、 $SO_2N(C_1 \sim C_4$  アルキル)( $C_1 \sim C_2$  アルキル) のうち 1 個によって独立して置換されていてもよく、前記  $C_1 \sim C_{12}$  アルキルまたは  $C_1 \sim C_{10}$  アルキルは、1～3 個の二重または三重結合を有していてもよく、あるいは

20

30

A が、 $NR_1R_2$  または  $CR_1R_2R_{11}$  である場合、 $R_1$  および  $R_2$  は、それらが結合する原子と一緒に、1 個もしくは 2 個の二重結合または  $O$ 、 $S$  もしくは  $N-Z$  ( $Z$  は、水素、 $C_1 \sim C_4$  アルキル、または  $C_1 \sim C_4$  アルカノイルである) のうち 1 個もしくは 2 個を場合により含む飽和 4～8 員を形成していてもよく、

$R_3$  は、水素、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、ヒドロキシ、アミノ、 $O(C_1 \sim C_6$  アルキル)、 $NH(C_1 \sim C_6$  アルキル)、 $N(C_1 \sim C_4$  アルキル)( $C_1 \sim C_2$  アルキル)、 $SH$ 、 $S(C_1 \sim C_4$  アルキル)、 $SO(C_1 \sim C_4$  アルキル)、または  $SO_2(C_1 \sim C_4$  アルキル) であり、前記  $C_1 \sim C_4$  アルキルおよび  $C_1 \sim C_6$  アルキルは、1 個または 2 個の二重または三重結合を有していてもよく、ヒドロキシ、アミノ、 $C_1 \sim C_3$  アルコキシ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、メチルアミノ、エチルアミノ、 $NHCH_3$ 、フルオロ、クロロまたは  $C_1 \sim C_3$  チオアルキルからなる群から独立して選択される 1～3 個の置換基  $R_8$  によって置換されていてもよく、

40

$R_4$  および  $R_6$  は、各々独立して、水素、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、 $C_1 \sim C_6$  アルコキシ、アミノ、 $NH(C_1 \sim C_6$  アルキル)、 $N(C_1 \sim C_6$  アルキル)( $C_1 \sim C_2$  アルキル)、 $SO_n(C_1 \sim C_6$  アルキル) ( $n$  は、0、

50

1 または 2 である)、シアノ、ヒドロキシ、カルボキシ、またはアミドであり、前記  $C_1 \sim C_6$  アルキルは、ヒドロキシ、アミノ、カルボキシ、アミド、 $NH C(=O)(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、 $NH(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、 $N(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})(C_1 \sim C_2 \text{ アルキル})$ 、 $C(=O)O(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、 $C_1 \sim C_3$  アルコキシ、 $C_1 \sim C_3$  チオアルキル、フルオロ、ブロモ、クロロ、ヨード、シアノまたはニトロのうち 1 ~ 3 個によって置換されていてもよく、

$R_5$  は、フェニル、ナフチル、チエニル、ベンゾチエニル、ピリジル、キノリル、ピラジニル、ピリミジル、イミダゾリル、フラニル、ベンゾフラニル、ベンゾチアゾリル、イソチアゾリル、ベンゾイソチアゾリル、チアゾリル、イソオキサゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾイミダゾリル、トリアゾリル、ピラゾリル、ピロリル、インドリル、アザインドリル、ベンゾオキサゾリル、オキサゾリル、ピロリジニル、チアゾリジニル、モルホリニル、ピペリジニル、ピペラジニル、テトラゾリル、または O、S または N - Z (Z は、水素、 $C_1 \sim C_4$  アルキル、 $C_1 \sim C_4$  アルカノイル、フェニルまたはフェニルメチルである)のうち 1 ~ 3 個を場合により含む 3 ~ 8 員シクロアルキルもしくは 9 ~ 12 員ビシクロアルキルであり、上記の基の各 1 個は、フルオロ、クロロ、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_1 \sim C_6$  アルコキシ、もしくはトリフルオロメチルのうち 1 ~ 4 個、またはブロモ、ヨード、シアノ、ニトロ、アミノ、 $NH(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、 $N(C_1 \sim C_4)(C_1 \sim C_2 \text{ アルキル})$ 、 $COO(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、 $CO(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、 $SO_2 NH(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、 $SO_2 N(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})(C_1 \sim C_2 \text{ アルキル})$ 、 $SO_2 NH_2$ 、 $NHSO_2(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、 $S(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、 $SO_2(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ のうち 1 個によって独立して置換されていてもよく、前記  $C_1 \sim C_4$  アルキルおよび  $C_1 \sim C_6$  アルキルは、フルオロ、クロロ、ヒドロキシ、アミノ、メチルアミノ、ジメチルアミノまたはアセチルのうち 1 個または 2 個によって置換されていてもよいが、ただし、 $R_5$  は、非置換フェニルではなく、

$R_{11}$  は、水素、ヒドロキシ、フルオロ、クロロ、 $COO(C_1 \sim C_2 \text{ アルキル})$ 、シアノ、または  $CO(C_1 \sim C_2 \text{ アルキル})$  であり、

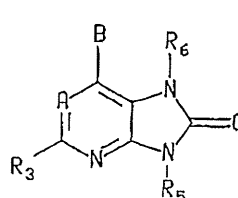
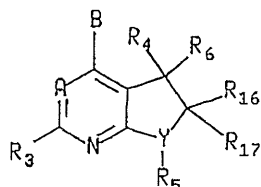
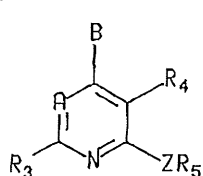
$R_{12}$  は、水素または  $C_1 \sim C_4$  アルキルであるが、ただし、(1)  $R_5$  が、4 - ブロモフェニルであり、 $R_3$  が、水素であり、 $R_4$  および  $R_6$  が、メチルである場合、B は、メチルアミノおよびエチルではなく、(2)  $R_5$  が、4 - ブロモフェニルであり、 $R_3$ 、 $R_4$  および  $R_6$  が、メチルである場合、B は、2 - ヒドロキシエチルアミノではない。

【0054】

III. また、WO 95/33750 に記載のように、以下に示す群から選択される構造を有する CRF 拮抗薬、ならびに薬学的に許容できるその塩およびエステルを用いることが可能であり、

【0055】

【化 5】



式中、

A は、 $CR_7$  または N であり、

B は、 $NR_1 R_2$ 、 $CR_1 R_2 R_{11}$ 、 $C(=CR_2 R_{12})R_1$ 、 $NHCHR_1 R_2$ 、 $OCHR_1 R_2$ 、 $SCHR_1 R_2$ 、 $CHR_2 OR_{12}$ 、 $CHR_2 SR_{12}$ 、 $C(S)R_2$  または  $C(O)R_2$  であり、

Y は、CH または N であり、

Z は、NH、O、S、 $N(C_1 \sim C_2 \text{ アルキル})$ 、または  $CR_{13} R_{14}$  ( $R_{13}$  および  $R_{14}$  は、各々独立して、水素、トリフルオロメチル、または  $C_1 \sim C_4$  アルキルであ

10

20

30

40

50

り、あるいは  $R_{13}$  および  $R_{14}$  のうち 1 個は、シアノ、クロロ、ブロモ、ヨード、フルオロ、ヒドロキシ、 $O(C_1 \sim C_2 \text{ アルキル})$ 、アミノ、 $NH(C_1 \sim C_2 \text{ アルキル})$  であってよく、または  $CR_{13}R_{14}$  は、 $C=O$  もしくはシクロプロピルであってよい) であり、

$R_1$  は、ヒドロキシ、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、 $C_1 \sim C_4$  アルコキシ、 $O-CO-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、 $O-CO-NH(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、 $O-CO-N(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})(C_1 \sim C_2 \text{ アルキル})$ 、 $NH(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、 $N(C_1 \sim C_2 \text{ アルキル})(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、 $S(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、 $N(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})CO(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、 $NHCO(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、 $COO(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、 $CONH(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、 $CON(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})(C_1 \sim C_2 \text{ アルキル})$ 、 $S(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、 $CN$ 、 $NO_2$ 、 $SO(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、 $SO_2(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$  からなる群から独立して選択される 1 個または 2 個の置換基  $R_8$  によって置換されていてもよい  $C_1 \sim C_6$  アルキルであり、前記  $C_1 \sim C_6$  アルキルまたは  $C_1 \sim C_4$  アルキルは、1 個の二重または三重結合を含んでいてもよく、

$R_2$  は、 $C_1 \sim C_{12}$  アルキル、アリールもしくは ( $C_1 \sim C_4$  アルキレン) アリール (前記アリールは、フェニル、ナフチル、チエニル、ベンゾチエニル、ピリジル、キノリル、ピラジニル、ピリミジル、イミダゾリル、フラニル、ベンゾフラニル、ベンゾチアゾリル、イソチアゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾイミダゾリル、インドリル、またはベンゾオキサゾリルである)；3～8 員シクロアルキルもしくは ( $C_1 \sim C_6$  アルキレン) シクロアルキル (前記シクロアルキルは、 $O$ 、 $S$  または  $N-R_9$  ( $R_9$  は、水素、または  $C_1 \sim C_4$  アルキルである) のうち 1 個または 2 個を含んでいてもよい) であり、上記で定義した  $R_2$  は、クロロ、フルオロ、もしくは  $C_1 \sim C_4$  アルキルのうち 1～3 個、またはブロモ、ヨード、 $C_1 \sim C_6$  アルコキシ、 $O-CO-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、 $O-CO-N(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})(C_1 \sim C_2 \text{ アルキル})$ 、 $S(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、 $CN$ 、 $NO_2$ 、 $SO(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、または  $SO_2(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$  のうち 1 個によって独立して置換されていてもよく、前記  $C_1 \sim C_{12}$  アルキルまたは  $C_1 \sim C_4$  アルキレンは、1 個の二重または三重結合を含んでいてもよく、あるいは

$NR_1R_2$  または  $CR_1R_2R_{11}$  は、1 個もしくは 2 個の二重結合または  $O$  もしくは  $S$  のうち 1 個もしくは 2 個を含んでいてもよい飽和 5～8 員炭素環式環を形成していてもよく、

$R_3$  は、メチル、エチル、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、シアノ、メトキシ、 $CF_3$ 、メチルチオ、メチルスルホニル、 $CH_2OH$  または  $CH_2OCH_3$  であり、

$R_4$  は、水素、 $C_1 \sim C_4$  アルキル、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、 $C_1 \sim C_4$  アルコキシ、アミノ、ニトロ、 $NH(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、 $N(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})(C_1 \sim C_2 \text{ アルキル})$ 、 $SO_n(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$  ( $n$  は、0、1 または 2 である)、シアノ、ヒドロキシ、 $CO(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、 $CHO$ 、または  $COO(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$  であり、前記  $C_1 \sim C_4$  アルキルは、1 個または 2 個の二重または三重結合を含んでいてもよく、ヒドロキシ、アミノ、カルボキシ、 $NHCOCH_3$ 、 $NH(C_1 \sim C_2 \text{ アルキル})$ 、 $N(C_1 \sim C_2 \text{ アルキル})_2$ 、 $COO(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、 $CO(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、 $C_1 \sim C_3$  アルコキシ、 $C_1 \sim C_3$  チオアルキル、フルオロ、クロロ、シアノまたはニトロのうち 1 個または 2 個によって置換されていてもよく、

$R_5$  は、フェニル、ナフチル、チエニル、ベンゾチエニル、ピリジル、キノリル、ピラジニル、ピリミジル、フラニル、ベンゾフラニル、ベンゾチアゾリル、またはインドリルであり、上記の基  $R_5$  の各 1 個は、フルオロ、クロロ、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、もしくは  $C_1 \sim C_6$  アルコキシのうち 1～3 個、またはヒドロキシ、ヨード、ブロモ、ホルミル、シアノ、ニトロ、トリフルオロメチル、アミノ、 $NH(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、 $N(C_1 \sim C_6)(C_1 \sim C_2 \text{ アルキル})$ 、 $COOH$ 、 $COO(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、 $CO(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、 $SO_2NH(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、 $SO_2N(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$

) (C<sub>1</sub> ~ C<sub>2</sub> アルキル)、SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub> (C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキル)、S (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル)、またはSO<sub>2</sub> (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル)のうち1個によって独立して置換されており、前記C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキルおよびC<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキルは、フルオロ、ヒドロキシ、アミノ、メチルアミノ、ジメチルアミノまたはアセチルのうち1個または2個によって置換されていてもよく、

R<sub>6</sub> は、水素、またはC<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキルであり、前記C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキルは、1個のヒドロキシ、メトキシ、エトキシまたはフルオロによって置換されていてもよく、

R<sub>7</sub> は、水素、C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキル、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、シアノ、ヒドロキシ、O (C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキル)、C (O) (C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキル)、またはC (O) O (C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキル)であり、C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキル基は、1個のヒドロキシ、クロロもしくはブロモ、または1 ~ 3個のフルオロで置換されていてもよく、

R<sub>11</sub> は、水素、ヒドロキシ、フルオロ、またはメトキシであり、

R<sub>12</sub> は、水素またはC<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキルであり、

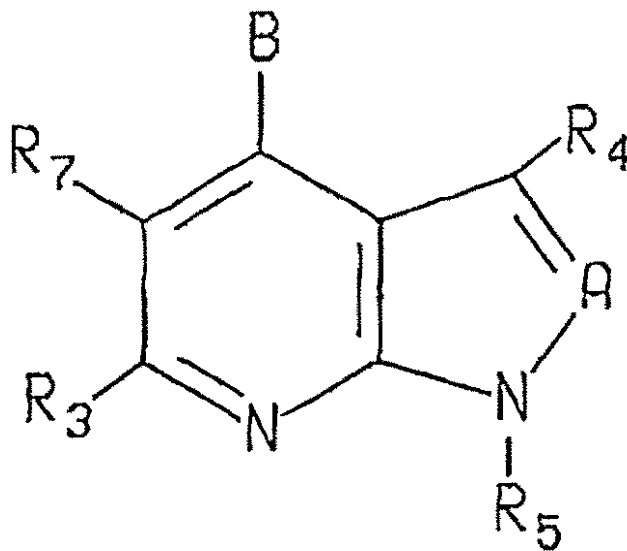
R<sub>16</sub> およびR<sub>17</sub> は、それらが、両方ともメトキシおよびエトキシではないことを除いては、各々独立して、水素、ヒドロキシ、メチル、エチル、メトキシ、またはエトキシであり、CR<sub>4</sub>R<sub>6</sub> およびCR<sub>16</sub>R<sub>17</sub> は、各々独立してC=Oであってよい。

【0056】

IV. また、WO 95 / 34563に開示の下式のCRF拮抗薬、

【0057】

【化6】



および薬学的に許容できるその酸付加塩、または薬学的に許容できるそのような化合物の塩を用いることが可能であり、式中

A は、Nまたは - CR<sub>6</sub> であり、

B は、- NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>、- CR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>R<sub>11</sub>、- C (=CR<sub>2</sub>R<sub>12</sub>)R<sub>1</sub>、- NHCHR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>、- OCHR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>、- SCHR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>、- CHR<sub>2</sub>OR<sub>12</sub>、- CHR<sub>2</sub>SR<sub>12</sub>、- C (S)R<sub>1</sub>または - C (O)R<sub>1</sub> であり、

R<sub>1</sub> は、ヒドロキシ、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルコキシ、- O - CO - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキル)、- O - CO - NH (C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキル)、- O - CO - N (C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキル) (C<sub>1</sub> ~ C<sub>2</sub> アルキル)、- NH (C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキル)、- N (C<sub>1</sub> ~ C<sub>2</sub> アルキル) (C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキル)、- S (C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキル)、- N (C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキル) CO (C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキル)、- NHCO (C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキル)、- COO (C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキル)、- CONH (C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキル)、- CON (C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキル) (C<sub>1</sub> ~ C<sub>2</sub> アルキル)、CN、NO<sub>2</sub>、- SO (C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキル)、- SO<sub>2</sub> (C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキル) からなる群から独立して選択される1個



または2個の置換基で場合により置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、上記の $C_1 \sim C_4$ アルキルまたは $C_1 \sim C_6$ アルキル基のいずれかは、1個の炭素-炭素二重または三重結合を場合により含んでいてもよく、

$R_2$ は、 $C_1 \sim C_{12}$ アルキル、アリール、 $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキレン })$ アリール(前記アリールは、フェニル、ナフチル、チエニル、ベンゾチエニル、ピリジル、キノリル、ピラジニル、ピリミジル、イミダゾリル、フラニル、ベンゾフラニル、ベンゾチアゾリル、イソチアゾリル、ベンゾイソチアゾリル、チアゾリル、イソオキサゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾイミダゾリル、トリアゾリル、ピラゾリル、ピロリル、インドリル、オキサゾリル、またはベンゾオキサゾリルである)；または3~8員シクロアルキルもしくは $-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキレン })$ シクロアルキル(少なくとも4個の環メンバーを有する前記シクロアルキルおよび少なくとも4個の環メンバーを有する前記 $-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキレン })$ シクロアルキルのシクロアルキル部分の環炭素のうち1個または2個は、酸素もしくはイオウ原子、またはN-Z(Zは、水素、または $C_1 \sim C_4$ アルキルである)によって場合により置き換えられていてもよい)であり、前記の基 $R_2$ の各々は、クロロ、フルオロ、および $C_1 \sim C_4$ アルキルから独立して選択される1~3個の置換基で、またはブromo、ヨード、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $-O-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル })$ 、 $-S(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル })$ 、 $-COO(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル })$ 、CN、 $NO_2$ 、 $-SO(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル })$ 、および $-SO_2(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル })$ から選択される1個の置換基によって場合により置換されていてもよく、前記 $C_1 \sim C_{12}$ アルキルおよび前記 $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキレン })$ アリールの $C_1 \sim C_4$ アルキレン部分は、1個の炭素-炭素二重または三重結合を場合により含んでいてもよく、

あるいは、 $-NR_1R_2$ は、飽和5~8員複素環を形成していてもよく、または $-CHR_1R_2$ は、飽和5~8員炭素環式環を形成していてもよく、これらの環の各々は、1個または2個の炭素-炭素二重結合を場合により含んでいてもよく、これらの環の各々の炭素原子のうち1個または2個は、イオウまたは酸素原子で場合により置き換えられていてもよく、

$R_3$ は、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、フルオロ、クロロ、ブromo、ヨード、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2OCH_3$ 、 $-O(C_1 \sim C_3 \text{ アルキル })$ 、 $-S(C_1 \sim C_3 \text{ アルキル })$ 、または $-SO_2(C_1 \sim C_3 \text{ アルキル })$ であり、前記 $C_1 \sim C_3$ アルキルは、1個の炭素-炭素二重または三重結合を場合により含んでいてもよく、

$R_4$ は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、フルオロ、クロロ、ブromo、ヨード、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、アミノ、 $-NHCH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2OCH_3$ 、または $-SO_n(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル })$ ( $n$ は、0、1または2である)、シアノ、ヒドロキシ、 $-CO(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル })$ 、 $-CHO$ 、または $-COO(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル })$ であり、上記の $R_4$ 基における $C_1 \sim C_4$ アルキル部分は、1個の炭素-炭素二重または三重結合を場合により含んでいてもよく、

$R_5$ は、フェニル、ナフチル、チエニル、ベンゾチエニル、ピリジル、ピリミジル、ベンゾフラニル、ピラジニルまたはベンゾチアゾリルであり、前記の基 $R_5$ の各1個は、フルオロ、クロロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキルおよび $C_1 \sim C_6$ アルコキシから独立して選択される1~3個の置換基で、またはヨード、ヒドロキシ、ブromo、ホルミル、シアノ、ニトロ、アミノ、トリフルオロメチル、 $-NH(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル })$ 、 $-N(C_1 \sim C_6)$ ( $C_1 \sim C_2$ アルキル)、 $-COO(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル })$ 、 $-CO(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル })$ 、 $-COOH$ 、 $-SO_2NH(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル })$ 、 $-SO_2N(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル })$ ( $C_1 \sim C_2$ アルキル)、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHSO_2(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル })$ 、 $-S(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル })$ および $-SO_2(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル })$ から選択される1個の置換基によって場合により置換されていてもよく、上記の $R_5$ 基における前記 $C_1 \sim C_4$ アルキルおよび $C_1 \sim C_6$ アルキル部分の各々は、1~3個のフッ素原子で場合により置換されていてもよく、

$R_6$ は、水素、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、フルオロ、クロロ、ブromo、ヨード、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2OCH_3$ 、または $C_1 \sim C_4$ アルコキシであり、

$R_7$  は、水素、 $C_1 \sim C_4$  アルキル、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、 $-O(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、シアノ、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2O(C_1 \sim C_2 \text{ アルキル})$ 、 $-CO(C_1 \sim C_2 \text{ アルキル})$ 、または  $-COO(C_1 \sim C_2 \text{ アルキル})$  であり、

$R_{11}$  は、水素、ヒドロキシ、フルオロ、またはメトキシであり、

$R_{12}$  は、水素または  $C_1 \sim C_4$  アルキルであるが、

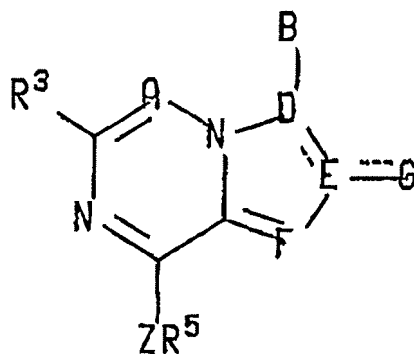
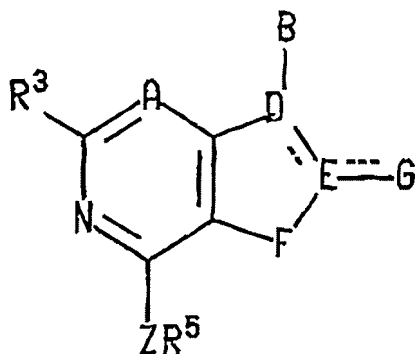
ただし、 $A$  が、 $N$  である場合、(a)  $B$  は、非置換アルキルではなく、(b)  $R_5$  は、非置換フェニルおよび一置換フェニルではなく、(c)  $R_3$  は、非置換アルキルではない。

【0058】

V. 別の実施形態において、CRF拮抗薬は、EP 778277に開示の下式の化合物、

【0059】

【化7】

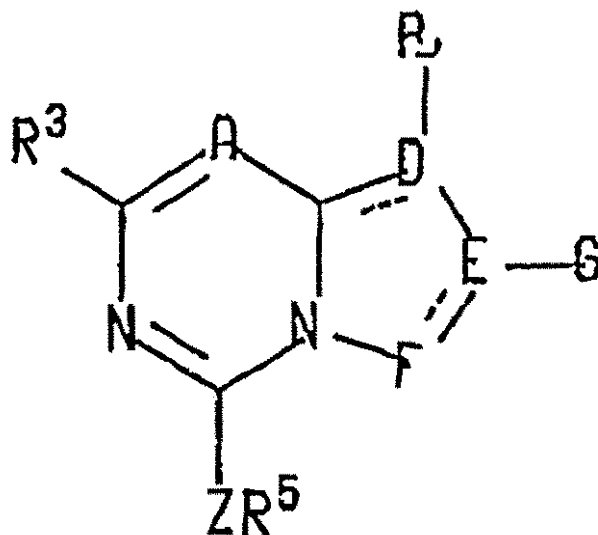


20

または

【0060】

【化8】



30

40

または薬学的に許容できるその塩、または薬学的に許容できるそのような化合物の塩であり、式中

破線は、任意選択の二重結合を表し、

$A$  は、窒素または  $CR^7$  であり、

$B$  は、 $-NR^1R^2$ 、 $-CR^1R^2R^{10}$ 、 $-C(=CR^2R^{11})R^1$ 、 $-NHC R^1R^2R^{10}$ 、 $-OCR^1R^2R^{10}$ 、 $-SCR^1R^2R^{10}$ 、 $-CR^2R^{10}NHR^1$ 、 $-CR^2R^{10}OR^1$ 、 $-CR^2R^{10}SR^1$  または  $-COR^2$  であり、

50

D は、窒素であり、それが結合しているすべての原子と単結合しているか、あるいは、D は、炭素であり、式 I および I I における E と二重結合しているか、または式 I I I における両縮合環に共通している隣接炭素原子と二重結合しているか、あるいは、D は、C H であり、式 I および I I における E と単結合しており、

E は、窒素、C H または炭素であり、

F は、E と単結合している場合、酸素、イオウ、 $\text{CHR}^4$  または  $\text{NR}^4$  であり、F は、E と二重結合している場合、窒素または  $\text{CR}^4$  であり、

G は、E と単結合している場合、水素、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$  アルキル、 $-\text{S}(\text{C}_1 \sim \text{C}_4 \text{ アルキル})$ 、 $-\text{O}(\text{C}_1 \sim \text{C}_4 \text{ アルキル})$ 、 $\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_1 \sim \text{C}_4 \text{ アルキル})$  または  $-\text{N}(\text{C}_1 \sim \text{C}_2 \text{ アルキル})(\text{C}_1 \sim \text{C}_4 \text{ アルキル})$  であり、G の  $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$  アルキル基の各々は、1 個のヒドロキシ、 $-\text{O}(\text{C}_1 \sim \text{C}_2 \text{ アルキル})$  またはフルオロ基で場合により置換されていてもよく、G は、E と二重結合している場合、酸素、イオウまたは NH であり、G は、E が、窒素であり、D または F と二重結合している場合、存在せず、

$\text{R}^1$  は、ヒドロキシ、フルオロ、クロロ、ブromo、ヨード、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$  アルコキシ、 $\text{CF}_3$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{O}-(\text{C}_1 \sim \text{C}_4 \text{ アルキル})$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})(\text{C}_1 \sim \text{C}_4 \text{ アルキル})$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{C}_1 \sim \text{C}_4 \text{ アルキル})(\text{C}_1 \sim \text{C}_2 \text{ アルキル})$ 、 $-\text{NHCO}(\text{C}_1 \sim \text{C}_4 \text{ アルキル})$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{COO}(\text{C}_1 \sim \text{C}_4 \text{ アルキル})$ 、 $-\text{CONH}(\text{C}_1 \sim \text{C}_4 \text{ アルキル})$ 、 $-\text{CON}(\text{C}_1 \sim \text{C}_4 \text{ アルキル})(\text{C}_1 \sim \text{C}_2 \text{ アルキル})$ 、 $-\text{S}(\text{C}_1 \sim \text{C}_4 \text{ アルキル})$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{SO}(\text{C}_1 \sim \text{C}_4 \text{ アルキル})$ 、 $-\text{SO}_2(\text{C}_1 \sim \text{C}_4 \text{ アルキル})$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}(\text{C}_1 \sim \text{C}_4 \text{ アルキル})$  および  $-\text{SO}_2\text{N}(\text{C}_1 \sim \text{C}_4 \text{ アルキル})(\text{C}_1 \sim \text{C}_2 \text{ アルキル})$  から独立して選択される 1 個または 2 個の置換基  $\text{R}^8$  で場合により置換されている  $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$  アルキルまたは水素であり、上記の  $\text{R}^1$  基における  $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$  アルキル基の各々は、1 個または 2 個の二重または三重結合を場合により含んでいてもよく、

$\text{R}^2$  は、1 ~ 3 個の二重または三重結合を場合により含んでいてもよい  $\text{C}_1 \sim \text{C}_{12}$  アルキル、アリールもしくは  $(\text{C}_1 \sim \text{C}_4 \text{ アルキレン})$  アリール (前記アリールおよび前記  $(\text{C}_1 \sim \text{C}_4 \text{ アルキレン})$  アリールのアリール部分は、フェニル、ナフチル、チエニル、ベンゾチエニル、ピリジル、キノリル、ピラジニル、ピリミジニル、イミダゾリル、フラニル、ベンゾフラニル、ベンゾチアゾリル、イソチアゾリル、ピラゾリル、ピロリル、インドリル、ピロピリジル、オキサゾリルおよびベンゾオキサゾリルから選択される) ;  $\text{C}_3 \sim \text{C}_8$  シクロアルキルもしくは  $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6 \text{ アルキレン})(\text{C}_3 \sim \text{C}_8 \text{ シクロアルキル})$  (前記シクロアルキルおよび前記  $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6 \text{ アルキレン})(\text{C}_3 \sim \text{C}_8 \text{ シクロアルキル})$  の 5 ~ 8 員シクロアルキル部分の炭素原子のうち 1 個または 2 個は、酸素もしくはイオウ原子または  $\text{NZ}^2$  ( $\text{Z}^2$  は、水素、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$  アルキル、ベンジルおよび  $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$  アルカノイルから選択される) によって場合によりかつ独立して置き換えられていてもよい) であり、上記の  $\text{R}^2$  基の各々は、クロロ、フルオロ、ヒドロキシおよび  $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$  アルキルから独立して選択される 1 ~ 3 個の置換基、またはブromo、ヨード、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$  アルコキシ、 $-\text{OC}(=\text{O})(\text{C}_1 \sim \text{C}_6 \text{ アルキル})$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{C}_1 \sim \text{C}_4 \text{ アルキル})(\text{C}_1 \sim \text{C}_2 \text{ アルキル})$ 、 $-\text{S}(\text{C}_1 \sim \text{C}_6 \text{ アルキル})$ 、アミノ、 $-\text{NH}(\text{C}_1 \sim \text{C}_2 \text{ アルキル})$ 、 $-\text{N}(\text{C}_1 \sim \text{C}_2 \text{ アルキル})(\text{C}_1 \sim \text{C}_4 \text{ アルキル})$ 、 $-\text{N}(\text{C}_1 \sim \text{C}_4 \text{ アルキル})-\text{CO}-(\text{C}_1 \sim \text{C}_4 \text{ アルキル})$ 、 $-\text{NHCO}(\text{C}_1 \sim \text{C}_4 \text{ アルキル})$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{COO}(\text{C}_1 \sim \text{C}_4 \text{ アルキル})$ 、 $-\text{CONH}(\text{C}_1 \sim \text{C}_4 \text{ アルキル})$ 、 $-\text{CON}(\text{C}_1 \sim \text{C}_4 \text{ アルキル})(\text{C}_1 \sim \text{C}_2 \text{ アルキル})$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{SO}(\text{C}_1 \sim \text{C}_4 \text{ アルキル})$ 、 $-\text{SO}_2(\text{C}_1 \sim \text{C}_4 \text{ アルキル})$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}(\text{C}_1 \sim \text{C}_4 \text{ アルキル})$  および  $-\text{SO}_2\text{N}(\text{C}_1 \sim \text{C}_4 \text{ アルキル})(\text{C}_1 \sim \text{C}_2 \text{ アルキル})$  から選択される 1 個の置換基で場合により置換されていてもよく、

$-\text{NR}^1\text{R}^2$  または  $\text{CR}^1\text{R}^2\text{R}^1\text{R}^0$  は、1 ~ 3 個の二重結合を場合により含んでよい飽和 3 ~ 8 員炭素環式環を形成していてもよく、そのような 5 ~ 8 員環の環炭素原子のうち 1 個または 2 個は、酸素もしくはイオウ原子または  $\text{NZ}^3$  ( $\text{Z}^3$  は、水素、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$  アルキル、ベンジルまたは  $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$  アルカノイルである) によって場合によりかつ独立

10

20

30

40

50

して置き換えられていてもよく、

$R^3$  は、水素、 $C_1 \sim C_4$  アルキル、 $-O(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、クロロ、フルオロ、ブromo、ヨード、 $-CN$ 、 $-S(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$  または  $SO_2(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$  であり、上記の  $R^3$  基における  $(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$  部分の各々は、ヒドロキシ、フルオロおよび  $(C_1 \sim C_2 \text{ アルコキシ})$  から選択される 1 個の置換基  $R^9$  で場合により置換されていてもよく、

各  $R^4$  は、独立して、水素、 $(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、フルオロ、クロロ、ブromo、ヨード、ヒドロキシ、シアノ、アミノ、ニトロ、 $-O(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$   $(C_1 \sim C_2 \text{ アルキル})$ 、 $-S(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-SO(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-SO_2(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-CO(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-C(=O)H$  または  $-C(=O)O(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$  であり、上記の  $R^4$  基における  $(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$  および  $(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$  部分の各々は、1 個または 2 個の二重または三重結合を場合により含んでいてもよく、ヒドロキシ、アミノ、 $C_1 \sim C_3$  アルコキシ、ジメチルアミノ、メチルアミノ、エチルアミノ、 $-NHCH(=O)CH_3$ 、フルオロ、クロロ、 $C_1 \sim C_3$  チオアルキル、 $-CN$ 、 $-COOH$ 、 $-C(=O)O(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-C(=O)(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$  および  $-NO_2$  から独立して選択される 1 個または 2 個の置換基で場合により置換されていてもよく、

$R^5$  は、フェニル、ナフチル、チエニル、ベンゾチエニル、ピリジル、キノリル、ピラジニル、フラニル、ベンゾフラニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾイミダゾリル、インドリル、ベンゾオキサゾリルまたは  $C_3 \sim C_8$  シクロアルキル（少なくとも 5 個の環メンバーを含む前記シクロアルキル環の炭素原子のうち 1 個または 2 個は、酸素もしくはイオウ原子、または  $NZ^4$  ( $Z^4$  は、水素、 $C_1 \sim C_4$  アルキルまたはベンジルである) によって場合によりかつ独立して置き換えられていてもよい) であり、上記の  $R^5$  基の各々は、1 ~ 4 個の置換基  $R^{12}$  (前記置換基のうち 1 ~ 3 個は、クロロ、 $C_1 \sim C_6$  アルキルおよび  $-O(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$  から独立して選択されていてもよく、前記置換基のうち 1 個は、ブromo、ヨード、ホルミル、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_1 \sim C_2 \text{ アルキル})$   $(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-C(=O)O(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-C(=O)(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-COOH$ 、 $-SO_2NH(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-SO_2N(C_1 \sim C_2 \text{ アルキル})$   $(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHSO_2(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-S(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$  および  $-SO_2(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$  から選択されていてもよい) で置換されており、上記の  $R^5$  基における  $C_1 \sim C_4$  アルキルおよび  $C_1 \sim C_6$  アルキル部分の各々は、フルオロ、ヒドロキシ、アミノ、メチルアミノ、ジメチルアミノまたはアセチルから独立して選択される 1 個または 2 個の置換基で場合により置換されていてもよく、

$R^7$  は、水素、 $C_1 \sim C_4$  アルキル、ハロ、シアノ、ヒドロキシ、 $-O(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-C(=O)(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-C(=O)O(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2O(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$  であり、

$R^{10}$  は、水素、ヒドロキシ、メトキシまたはフルオロであり、

$R^{11}$  は、水素または  $C_1 \sim C_4$  アルキルであり、

$Z$  は、 $NH$ 、酸素、イオウ、 $-N(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-NC(=O)(C_1 \sim C_2 \text{ アルキル})$ 、 $NC(=O)O(C_1 \sim C_2 \text{ アルキル})$  または  $CR^{13}R^{14}$  ( $R^{13}$  および  $R^{14}$  は、 $R^{13}$  および  $R^{14}$  のうち 1 個が、シアノであってよいことを除いては、水素、トリフルオロメチルおよびメチルから独立して選択される) であるが、

ただし、(a) 構造 I、II および III の 5 員環において、お互いに隣接する 2 個の二重結合が存在することはない、(b)  $R^4$  が、窒素と結合している場合、 $R^4$  は、ハロ、シアノおよびニトロではない。

【0061】

VI、また、CRF 拮抗薬は、WO 98/05661 に開示の、下式の化合物、

【0062】

10

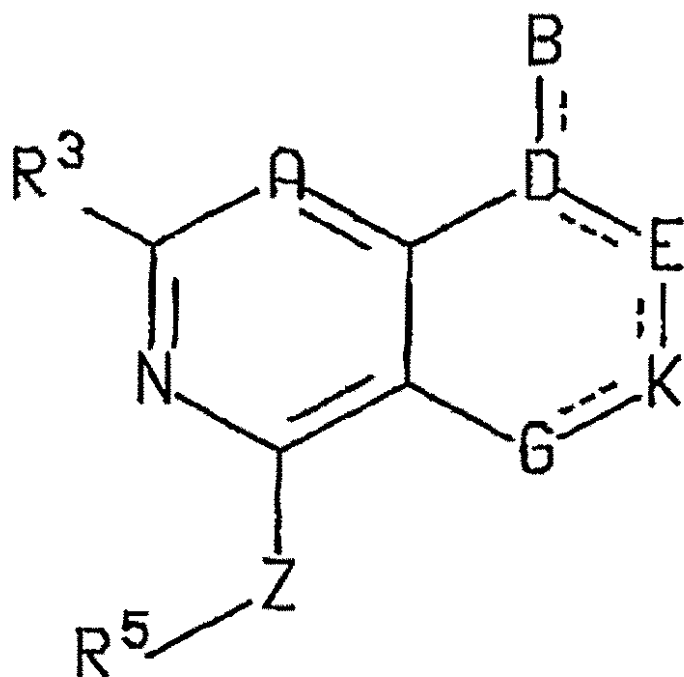
20

30

40

50

## 【化 9】



10

20

または薬学的に許容できるそのような化合物の塩であってよく、  
式中、破線は、任意選択の二重結合を表し、

Aは、窒素または $CR^7$ であり、

Bは、 $-NR^1R^2$ 、 $-CR^1R^2R^{10}$ 、 $-C(=CR^2R^{11})R^1$ 、 $-NHCR^1R^2R^{10}$ 、 $-OCR^1R^2R^{10}$ 、 $-SCR^1R^2R^{10}$ 、 $-CR^2R^{10}NHR^1$ 、 $-CR^2R^{10}OR^1$ 、 $-CR^2R^{10}SR^1$ または $-COR^2$ であり、Dと単結合しているか、あるいは、Bは、 $-CR^1R^2$ であり、Dと二重結合しており、Dは、炭素であり、

Dは、窒素または $CR^4$ であり、それが結合しているすべての原子と単結合しているか、あるいは、Dは、炭素であり、Eと二重結合しているか、あるいはBと二重結合しており、

Eは、酸素、窒素、イオウ、 $C=O$ 、 $C=S$ 、 $CR^6R^{12}$ 、 $NR^6$ または $CR^6$ であるか、あるいは、Eは、2原子のスペーサー（原子のうち一方は、酸素、窒素、イオウ、 $C=O$ 、 $C=S$ 、 $CR^6R^{12}$ 、 $NR^6$ または $CR^6$ であり、他方は、 $CR^6R^{12}$ または $CR^9$ である）であり、

KおよびGは、両方の隣接環原子と単結合している場合、各々独立して、 $C=O$ 、 $C=S$ 、イオウ、酸素、 $CHR^8$ または $NR^8$ であるか、あるいは、隣接環原子と二重結合している場合、窒素または $CR^8$ であり、

D、E、KおよびGを含む6または7員環は、1～3個の二重結合、酸素、窒素およびイオウから選択される0～2個のヘテロ原子、ならびに0～2個の $C=O$ または $C=S$ 基を含んでいてもよく、そのような基の炭素原子は、環の一部であり、酸素およびイオウ原子は、環上の置換基であり、

$R^1$ は、ヒドロキシ、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、 $CF_3$ 、 $-C(=O)(C_1 \sim C_4 \text{アルキル})$ 、 $-C(=O)-O-(C_1 \sim C_4 \text{アルキル})$ 、 $-OC(=O)(C_1 \sim C_4 \text{アルキル})$ 、 $-OC(=O)N(C_1 \sim C_4 \text{アルキル})$ 、 $-NHCO(C_1 \sim C_4 \text{アルキル})$ 、 $-COOH$ 、 $-COO(C_1 \sim C_4 \text{アルキル})$ 、 $-CONH(C_1 \sim C_4 \text{アルキル})$ 、 $-CON(C_1 \sim C_4 \text{アルキル})(C_1 \sim C_2 \text{アルキル})$ 、 $-S(C_1 \sim C_4 \text{アルキル})$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-SO(C_1 \sim C_4 \text{アルキル})$ 、 $-SO_2(C_1 \sim C_4 \text{アルキル})$ 、 $-SO_2NH(C_1 \sim C$

50

4 アルキル) および -SO<sub>2</sub>N(C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキル)(C<sub>1</sub> ~ C<sub>2</sub> アルキル) から独立して選択される 1 個または 2 個の置換基で場合により置換されている C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキルであり、上記の R<sup>1</sup> 基における C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキル基の各々は、1 個または 2 個の二重または三重結合を場合により含んでいてもよく、

R<sup>2</sup> は、1 ~ 3 個の二重または三重結合を場合により含んでいてもよい C<sub>1</sub> ~ C<sub>12</sub> アルキル、アリールもしくは (C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキレン) アリール (前記アリールおよび前記 (C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキレン) アリールのアリール部分は、フェニル、ナフチル、チエニル、ベンゾチエニル、ピリジル、キノリル、ピラジニル、ピリミジニル、イミダゾリル、フラニル、ベンゾフラニル、ベンゾチアゾリル、イソチアゾリル、ピラゾリル、ピロリル、インドリル、ピロロピリジル、オキサゾリルおよびベンゾオキサゾリルから選択される) ; 10  
C<sub>3</sub> ~ C<sub>8</sub> シクロアルキルもしくは (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキレン) (C<sub>3</sub> ~ C<sub>8</sub> シクロアルキル) (前記シクロアルキルおよび前記 (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキレン) (C<sub>3</sub> ~ C<sub>8</sub> シクロアルキル) の 5 ~ 8 員シクロアルキル部分の炭素原子のうち 1 個または 2 個は、酸素またはイオウによって場合によりかつ独立して置き換えられていてもよい) であり、上記の R<sup>2</sup> 基の各々は、クロロ、フルオロ、ヒドロキシおよび C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキルから独立して選択される 1 ~ 3 個の置換基、または C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルコキシ、-OC(=O)(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル)、-OC(=O)N(C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキル)(C<sub>1</sub> ~ C<sub>2</sub> アルキル)、-S(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル)、アミノ、-NH(C<sub>1</sub> ~ C<sub>2</sub> アルキル)、-N(C<sub>1</sub> ~ C<sub>2</sub> アルキル)(C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキル)、-N(C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキル)-CO-(C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキル)、-NHCO(C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキル)、-COOH、-COO(C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキル) 20  
、-CONH(C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキル)、-CON(C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキル)(C<sub>1</sub> ~ C<sub>2</sub> アルキル)、-SH、-CN、-NO<sub>2</sub>、-SO(C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキル)、-SO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキル)、-SO<sub>2</sub>NH(C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキル) および -SO<sub>2</sub>N(C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキル)(C<sub>1</sub> ~ C<sub>2</sub> アルキル) から選択される 1 個の置換基で場合により置換されていてもよく、

-NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup> または CR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>R<sup>10</sup> は、飽和 3 ~ 8 員環から選択される環を形成していてもよく、その 5 ~ 8 員環は、1 個または 2 個の二重結合を場合により含んでいてもよく、そのような 5 ~ 8 員環の環炭素原子のうち 1 個または 2 個は、酸素もしくはイオウ原子または N<sup>3</sup> (Z<sup>3</sup> は、水素または C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキルである) によって場合によりかつ独立して置き換えられていてもよく、 30

R<sup>3</sup> は、水素、C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキル、-O(C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキル)、クロロ、フルオロ、ブロモ、ヨード、-S(C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキル) または -SO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキル) であり、

R<sup>4</sup> は、水素、C<sub>1</sub> ~ C<sub>2</sub> アルキル、ヒドロキシまたはフルオロであり、

炭素原子と結合している各 R<sup>6</sup>、R<sup>8</sup> および R<sup>9</sup> は、水素、C<sub>1</sub> ~ C<sub>2</sub> アルキル、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、ヒドロキシ、ヒドロキシメチル、ホルミル、トリフルオロメチル、シアノ、アミノ、ニトロ、-O(C<sub>1</sub> ~ C<sub>2</sub> アルキル)、-N(C<sub>1</sub> ~ C<sub>2</sub> アルキル)(C<sub>1</sub> ~ C<sub>2</sub> アルキル)、-S(C<sub>1</sub> ~ C<sub>2</sub> アルキル)、-CO(C<sub>1</sub> ~ C<sub>2</sub> アルキル)、-C(=O)H または -C(=O)O(C<sub>1</sub> ~ C<sub>2</sub> アルキル) から独立して選択され、上記の R<sup>6</sup>、R<sup>8</sup>、および R<sup>9</sup> 基における C<sub>1</sub> ~ C<sub>2</sub> アルキル部分の各々は、1 40  
個の二重または三重結合を場合により含んでいてもよく、窒素原子と結合している各 R<sup>6</sup>、R<sup>8</sup> および R<sup>9</sup> は、水素および C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキルから独立して選択され、

R<sup>5</sup> は、置換フェニル、ナフチル、ピリジルまたはピリミジルであり、上記の R<sup>5</sup> 基の各々は、2 ~ 4 個の置換基 R<sup>15</sup> (前記置換基のうち 1 ~ 3 個は、クロロ、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル、-O(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル) および -(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキレン)O(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル) から独立して選択されていてもよく、前記置換基のうち 1 個は、ブロモ、ヨード、ホルミル、シアノ、トリフルオロメチル、ニトロ、アミノ、-NH(C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキル)、-N(C<sub>1</sub> ~ C<sub>2</sub> アルキル)(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル)、-C(=O)O(C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキル)、-C(=O)(C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキル)、-COOH、-SO<sub>2</sub>NH(C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキル)、-SO<sub>2</sub>N(C<sub>1</sub> ~ C<sub>2</sub> アルキル)(C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキル)、-S 50

$\text{O}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}\text{SO}_2$  ( $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$  アルキル)、 $-\text{S}$  ( $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$  アルキル) および  $-\text{SO}_2$  ( $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$  アルキル) から独立して選択されていてもよい) で置換されており、上記の  $\text{R}^5$  基における  $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$  アルキルおよび  $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$  アルキル部分の各々は、フルオロ、ヒドロキシ、アミノ、メチルアミノ、ジメチルアミノおよびアセチルから独立して選択される 1 個または 2 個の置換基で場合により置換されていてもよく、

$\text{R}^7$  は、水素、メチル、ハロ (例えば、クロロ、フルオロ、ヨードまたはブromo)、ヒドロキシ、メトキシ、 $-\text{C}(=\text{O})$  ( $\text{C}_1 \sim \text{C}_2$  アルキル)、 $-\text{C}(=\text{O})\text{O}$  ( $\text{C}_1 \sim \text{C}_2$  アルキル)、トリフルオロメトキシ、ヒドロキシメチル、トリフルオロメチルまたはホルミルであり、

$\text{R}^{10}$  は、水素、ヒドロキシ、メトキシまたはフルオロであり、

$\text{R}^{11}$  は、水素または  $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$  アルキルであり、

$\text{R}^{12}$  は、水素またはメチルであり、

Z は、NH、酸素、イオウ、 $-\text{N}$  ( $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$  アルキル)、または  $\text{C}\text{R}^{13}\text{R}^{14}$  ( $\text{R}^{13}$  および  $\text{R}^{14}$  は、 $\text{R}^{13}$  および  $\text{R}^{14}$  のうち 1 個が、場合によりシアノであってよいことを除いては、水素、およびメチルから独立して選択される) であるが、

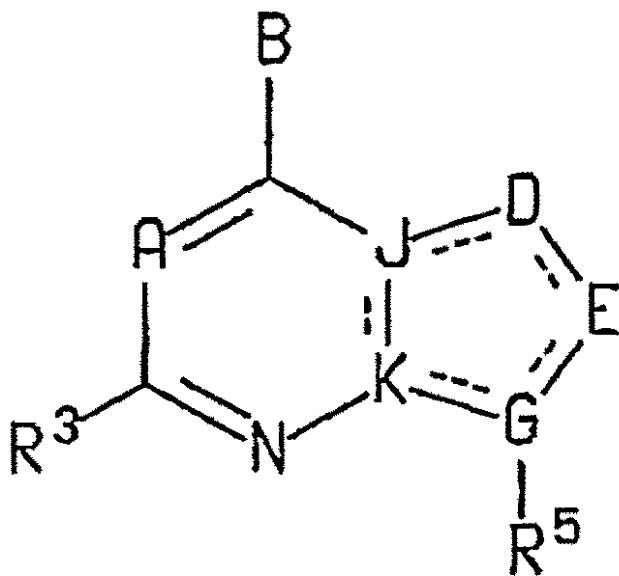
ただし、(a) 式 I における構造の 6 または 7 員環において、お互いに隣接する 2 個の二重結合が存在することはない、(b) D が、炭素であり、B と二重結合している場合、B は、 $\text{C}\text{R}^1\text{R}^2$  である。

【0063】

VII、また、CRF 拮抗薬は、WO 98/08847 に開示の、下式の化合物、

【0064】

【化10】



または薬学的に許容できるその塩、および薬学的に許容できるそのような化合物の塩であってよく、式中

破線は、任意選択の二重結合を表し、

A は、窒素または  $\text{C}\text{R}^7$  であり、

B は、 $-\text{N}\text{R}^1\text{R}^2$ 、 $-\text{C}\text{R}^1\text{R}^2\text{R}^{10}$ 、 $-\text{C}(=\text{C}\text{R}^2\text{R}^{11})\text{R}^1$ 、 $-\text{N}\text{H}\text{C}\text{R}^1\text{R}^2\text{R}^{10}$ 、 $-\text{O}\text{C}\text{R}^1\text{R}^2\text{R}^{10}$ 、 $-\text{S}\text{C}\text{R}^1\text{R}^2\text{R}^{10}$ 、 $-\text{C}\text{R}^2\text{R}^{10}\text{N}\text{H}\text{R}^1$ 、 $-\text{C}\text{R}^2\text{R}^{10}\text{O}\text{R}^1$ 、 $-\text{C}\text{R}^2\text{R}^{10}\text{S}\text{R}^1$  または  $-\text{C}\text{O}\text{R}^2$  であり、

J および K は、各々独立して、窒素または炭素であり、J と K は、両方が窒素ではなく、

D および E は、各々独立して、窒素、 $\text{C}\text{R}^4$ 、 $\text{C}=\text{O}$ 、 $\text{C}=\text{S}$ 、イオウ、酸素、 $\text{C}\text{R}^4\text{R}^6$  および  $\text{N}\text{R}^8$  から選択され、

G は、窒素または炭素であり、

式 I における D、E、G、K、および J を含む環は、飽和または不飽和 5 員環であってよく、1 個または 2 個の二重結合を場合により含んでいてもよく、環内に 1 ~ 3 個のヘテロ原子を場合により含んでいてもよく、1 個または 2 個の C = O または C = S 基を場合により有していてもよく、

R<sup>1</sup> は、ヒドロキシ、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、-O-(C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキル)、CF<sub>3</sub>、-C(=O)O-(C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキル)、-OC(=O)(C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキル)、-OC(=O)N(C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキル)(C<sub>1</sub> ~ C<sub>2</sub> アルキル)、-NHCO(C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキル)、-COOH、-COO(C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキル)、-CONH(C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキル)、-CON(C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキル)(C<sub>1</sub> ~ C<sub>2</sub> アルキル)、  
-S(C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキル)、-CN、-NO<sub>2</sub>、-SO(C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキル)、-SO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキル)、-SO<sub>2</sub>NH(C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキル) および -SO<sub>2</sub>N(C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキル)(C<sub>1</sub> ~ C<sub>2</sub> アルキル) から独立して選択される 1 個または 2 個の置換基で場合により置換されている C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキルであり、上記の R<sup>1</sup> 基における C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキル基の各々は、1 個または 2 個の二重または三重結合を場合により含んでいてもよく、

R<sup>2</sup> は、1 ~ 3 個の二重または三重結合を場合により含んでいてもよい C<sub>1</sub> ~ C<sub>12</sub> アルキル、アリールもしくは (C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキレン) アリール (前記アリールおよび前記 (C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキレン) アリールのアリール部分は、フェニル、ナフチル、チエニル、ベンゾチエニル、ピリジル、キノリル、ピラジニル、ピリミジニル、イミダゾリル、フラニル、ベンゾフラニル、ベンゾチアゾリル、イソチアゾリル、ピラゾリル、ピロリル、インドリル、ピロピリジル、オキサゾリルおよびベンゾオキサゾリルから選択される) ; C<sub>3</sub> ~ C<sub>8</sub> シクロアルキルもしくは (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキレン) (C<sub>3</sub> ~ C<sub>8</sub> シクロアルキル) (前記シクロアルキルおよび前記 (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキレン) (C<sub>3</sub> ~ C<sub>8</sub> シクロアルキル) の 5 ~ 8 員シクロアルキル部分の炭素原子のうち 1 個または 2 個は、酸素もしくはイオウ原子または NZ<sup>2</sup> (Z<sup>2</sup> は、水素、C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキル、ベンジルおよび C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルカノイルから選択される) によって場合によりかつ独立して置き換えられていてもよい) であり、上記の R<sup>2</sup> 基の各々は、クロロ、フルオロ、ヒドロキシおよび C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキルから独立して選択される 1 ~ 3 個の置換基、またはブロモ、ヨード、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルコキシ、-OC(=O)(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル)、-OC(=O)N(C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキル)(C<sub>1</sub> ~ C<sub>2</sub> アルキル)、-S(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル)、アミノ、-NH(C<sub>1</sub> ~ C<sub>2</sub> アルキル)、-N(C<sub>1</sub> ~ C<sub>2</sub> アルキル)(C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキル)、-N(C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキル)-CO-(C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキル)、-NHCO(C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキル)、-COOH、-COO(C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキル)、-CONH(C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキル)、-CON(C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキル)(C<sub>1</sub> ~ C<sub>2</sub> アルキル)、-SH、-CN、-NO<sub>2</sub>、-SO(C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキル)、-SO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキル)、-SO<sub>2</sub>NH(C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキル) および -SO<sub>2</sub>N(C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキル)(C<sub>1</sub> ~ C<sub>2</sub> アルキル) から選択される 1 個の置換基で場合により置換されていてもよく、

-NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup> または CR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>R<sup>10</sup> は、1 ~ 3 個の二重結合を場合により含んでいてもよい飽和 3 ~ 8 員炭素環式環を形成していてもよく、そのような 5 ~ 8 員環の環炭素原子のうち 1 個または 2 個は、酸素もしくはイオウ原子または NZ<sup>3</sup> (Z<sup>3</sup> は、水素、C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキル、ベンジルまたは C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルカノイルである) によって場合によりかつ独立して置き換えられていてもよく、

R<sup>3</sup> は、水素、C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキル、-O(C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキル)、クロロ、フルオロ、ブロモ、ヨード、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>2</sub> アルキレン)-O-(C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキル)、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>2</sub> アルキレン)-OH、または -S(C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキル) であり、

各 R<sup>4</sup> は、独立して、水素、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル)、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、ヒドロキシ、シアノ、アミノ、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>2</sub> アルキレン)-OH、CF<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>SCH<sub>3</sub>、ニトロ、-O(C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキル)、-N(C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキル)(C<sub>1</sub> ~ C<sub>2</sub> アルキル)、-S(C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキル)、-CO(C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキル)、-C(

10

20

30

40

50



= O) Hまたは - C ( = O ) O ( C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキル ) であり、

R<sup>6</sup> は、水素、メチルまたはエチルであり、

R<sup>8</sup> は、水素または C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキルであり、

R<sup>5</sup> は、フェニル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジル、ピリダジニルであり、上記の R<sup>5</sup> 基の各々は、1 ~ 4 個の置換基 R<sup>1-3</sup> ( 前記置換基のうち 1 ~ 3 個は、フルオロ、クロロ、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキルおよび - O ( C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル ) から独立して選択されていてもよく、前記置換基のうち 1 個は、ブロモ、ヨード、ホルミル、OH、( C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキレン ) - OH、( C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキレン ) - O - ( C<sub>1</sub> ~ C<sub>2</sub> アルキル )、- CN、- CF<sub>3</sub>、- NO<sub>2</sub>、- NH<sub>2</sub>、- NH ( C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキル )、- N ( C<sub>1</sub> ~ C<sub>2</sub> アルキル ) ( C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル )、- OCO ( C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキル )、( C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキレン ) - O - ( C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキル )、- S ( C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル )、( C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキレン ) - S - ( C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキル )、- C ( = O ) O ( C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキル )、- C ( = O ) ( C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキル )、- COOH、- SO<sub>2</sub> NH ( C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキル )、- SO<sub>2</sub> N ( C<sub>1</sub> ~ C<sub>2</sub> アルキル ) ( C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキル )、- SO<sub>2</sub> NH<sub>2</sub>、- NH S O<sub>2</sub> ( C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキル )、- S ( C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル ) および - S O<sub>2</sub> ( C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル ) から選択されていてもよい ) で置換されており、上記の R<sup>5</sup> 基における C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキルおよび C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル部分の各々は、1 個または 2 個の二重結合を有していてもよく、

R<sup>7</sup> は、水素、C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキル、ハロ ( 例えば、クロロ、フルオロ、ヨードまたはブロモ )、ヒドロキシ、- O ( C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキル )、- C ( = O ) ( C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキル )、- C ( = O ) O ( C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキル )、- OCF<sub>3</sub>、- CF<sub>3</sub>、- CH<sub>2</sub> OH または - CH<sub>2</sub> O ( C<sub>1</sub> ~ C<sub>2</sub> アルキル ) であり、

R<sup>10</sup> は、水素、ヒドロキシ、メトキシまたはフルオロであり、

R<sup>11</sup> は、水素または C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキルであるが、

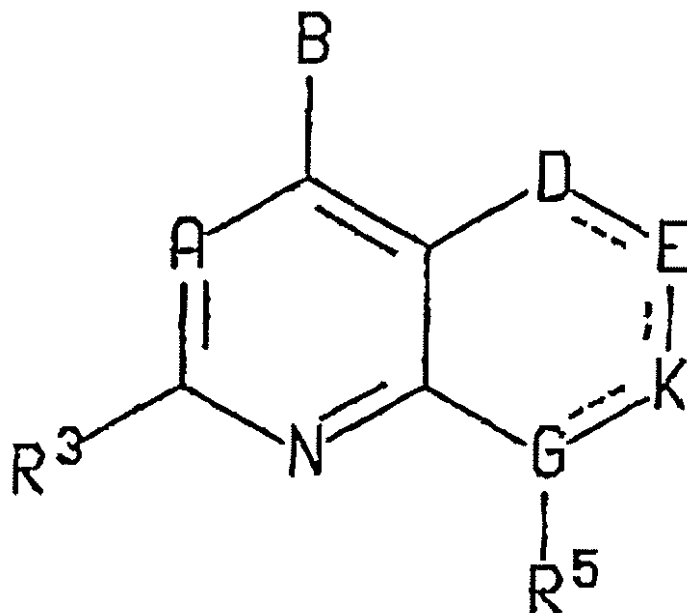
ただし、a) J と K が、共に炭素であり、D が、C R<sup>4</sup> であり、E が、窒素である場合、G は、窒素であることはなく、( b ) J と K が、共に炭素であり、D および G が、窒素である場合、E は、C R<sup>4</sup> および C = O および C = S であることはなく、( c ) J と K が、共に炭素であり、D および E が、炭素である場合、G は、窒素であることはなく、( d ) G が、炭素である場合、E と二重結合していなければならない、( e ) J、K、D、E および G を含む環において、お互いに隣接する 2 個の二重結合が存在することはない。

【 0 0 6 5 】

V I I I . 他の有用な C R F 拮抗薬は、W O 9 8 / 0 8 8 4 6 に開示の、下式の化合物、

【 0 0 6 6 】

【化 1 1】



10

および薬学的に許容できるそのような化合物の塩であり、  
 式中、破線は、任意選択の二重結合を表し、

20

A は、窒素または  $CR^7$  であり、

B は、 $-NR^1R^2$ 、 $-CR^1R^2R^{10}$ 、 $-C(=CR^2R^{11})R^1$ 、 $-NHCR^1R^2R^{10}$ 、 $-OCR^1R^2R^{10}$ 、 $-SCR^1R^2R^{10}$ 、 $-CR^2R^{10}NHR^1$ 、 $-CR^2R^{10}OR^1$ 、 $-CR^2R^{10}SR^1$  または  $-COR^2$  であり、

G は、窒素または  $CR^4$  であり、それが結合しているすべての原子と単結合しているか、あるいは、G は、炭素であり、K と二重結合しており、

K は、G または E と二重結合している場合、窒素または  $CR^6$  であるか、あるいは、K は、両方の隣接環原子と単結合している場合、酸素、イオウ、 $C=O$ 、 $C=S$ 、 $CR^6R^{12}$  または  $NR^8$  であるか、あるいは、K は、2 原子のスペーサー（スペーサーの 2 個の環原子のうち一方は、酸素、窒素、イオウ、 $C=O$ 、 $C=S$ 、 $CR^6R^{12}$ 、 $NR^6$  または  $CR^6$  であり、他方は、 $CR^6R^{12}$  または  $CR^9$  である）であり、

30

D および E は、両方の隣接環原子と単結合している場合、各々独立して、 $C=O$ 、 $C=S$ 、イオウ、酸素、 $CR^4R^6$  または  $NR^8$  であるか、あるいは、隣接環原子と二重結合している場合、窒素または  $CR^4$  であり、

D、E、K および G を含む 6 または 7 員環は、1 ~ 3 個の二重結合、酸素、窒素およびイオウから選択される 0 ~ 2 個のヘテロ原子、ならびに 0 ~ 2 個の  $C=O$  または  $C=S$  基を含んでいてもよく、そのような基の炭素原子は、環の一部であり、酸素およびイオウ原子は、環上の置換基であり、

$R^1$  は、ヒドロキシ、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、 $C_1 \sim C_4$  アルコキシ、 $CF_3$ 、 $-C(=O)(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-C(=O)-O-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-OC(=O)(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-OC(=O)N(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-NHCO(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-COOH$ 、 $-COO(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-CONH(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-CON(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})(C_1 \sim C_2 \text{ アルキル})$ 、 $-S(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-SO(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-SO_2(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-SO_2NH(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$  および  $-SO_2N(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})(C_1 \sim C_2 \text{ アルキル})$  から独立して選択される 1 個または 2 個の置換基で場合により置換されている  $C_1 \sim C_6$  アルキルであり、上記の  $R^1$  基における  $C_1 \sim C_4$  アルキル基の各々は、1 個または 2 個の二重または三重結合を場合により含んでいてもよく、

40

50

$R^2$  は、1～3個の二重または三重結合を場合により含んでいてもよい $C_1 \sim C_{12}$ アルキル、アリールもしくは( $C_1 \sim C_4$ アルキレン)アリール(前記アリールおよび前記( $C_1 \sim C_4$ アルキレン)アリールのアリール部分は、フェニル、ナフチル、チエニル、ベンゾチエニル、ピリジル、キノリル、ピラジニル、ピリミジニル、イミダゾリル、フラニル、ベンゾフラニル、ベンゾチアゾリル、イソチアゾリル、ピラゾリル、ピロリル、インドリル、ピロロピリジル、オキサゾリルおよびベンゾオキサゾリルから選択される)； $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルもしくは( $C_1 \sim C_6$ アルキレン)( $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル)(前記シクロアルキルおよび前記( $C_1 \sim C_6$ アルキレン)( $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル)の5～8員シクロアルキル部分の炭素原子のうち1個または2個は、酸素もしくはイオウ原子または $NZ$ ( $Z$ は、水素、 $C_1 \sim C_4$ アルキルまたはベンジルである)によって場合によりかつ独立して置き換えられていてもよい)であり、上記の $R^2$ 基の各々は、クロロ、フルオロ、ヒドロキシおよび $C_1 \sim C_4$ アルキルから独立して選択される1～3個の置換基、または $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $-OC(=O)(C_1 \sim C_6$ アルキル)、 $-OC(=O)N(C_1 \sim C_4$ アルキル)( $C_1 \sim C_2$ アルキル)、 $-S(C_1 \sim C_6$ アルキル)、アミノ、 $-NH(C_1 \sim C_2$ アルキル)、 $-N(C_1 \sim C_2$ アルキル)( $C_1 \sim C_4$ アルキル)、 $-N(C_1 \sim C_4$ アルキル) $-CO-$ ( $C_1 \sim C_4$ アルキル)、 $-NHCO(C_1 \sim C_4$ アルキル)、 $-COOH$ 、 $-COO(C_1 \sim C_4$ アルキル)、 $-CONH(C_1 \sim C_4$ アルキル)、 $-CON(C_1 \sim C_4$ アルキル)( $C_1 \sim C_2$ アルキル)、 $-SH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-SO(C_1 \sim C_4$ アルキル)、 $-SO_2(C_1 \sim C_4$ アルキル)、 $-SO_2NH(C_1 \sim C_4$ アルキル)および $-SO_2N(C_1 \sim C_4$ アルキル)( $C_1 \sim C_2$ アルキル)から選択される1個の置換基で場合により置換されていてもよく、

$-NR^1R^2$  または  $CR^1R^2R^{10}$  は、飽和3～8員環から選択される環を形成していてもよく、その5～8員環は、1個または2個の二重結合を場合により含んでいてもよく、そのような5～8員環の環炭素原子のうち1個または2個は、酸素もしくはイオウ原子または $NZ^2$ ( $Z^2$ は、水素、ベンジルまたは $C_1 \sim C_4$ アルキルである)によって場合によりかつ独立して置き換えられていてもよく、

$R^3$  は、水素、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-O(C_1 \sim C_4$ アルキル)、クロロ、フルオロ、ブロモ、ヨード、 $-S(C_1 \sim C_4$ アルキル)または $-SO_2(C_1 \sim C_4$ アルキル)であり、

各 $R^8$ 、 $R^9$ および $R^{12}$ は、水素および $C_1 \sim C_2$ アルキルから独立して選択され、炭素原子と結合している各 $R^4$ および $R^6$ は、水素および $C_1 \sim C_6$ アルキル、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、ヒドロキシ、ヒドロキシ( $C_1 \sim C_2$ アルキル)、トリフルオロメチル、シアノ、アミノ、ニトロ、 $-O(C_1 \sim C_4$ アルキル)、 $-N(C_1 \sim C_4$ アルキル)( $C_1 \sim C_2$ アルキル)、 $-CH_2SCH_3$ 、 $-S(C_1 \sim C_4$ アルキル)、 $-CO(C_1 \sim C_4$ アルキル)、 $-C(=O)H$ または $-C(=O)O(C_1 \sim C_4$ アルキル)から独立して選択され、上記の $R^4$ および $R^6$ 基における $C_1 \sim C_2$ アルキル部分の各々は、1個の二重または三重結合を場合により含んでいてもよく、 $R^6$ は、窒素原子と結合している場合、水素および $C_1 \sim C_4$ アルキルから選択され、

$R^5$  は、置換フェニル、ナフチル、ピリジルまたはピリミジルであり、上記の $R^5$ 基の各々は、2～4個の置換基 $R^{13}$ (前記置換基のうち3個までは、クロロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-O(C_1 \sim C_6$ アルキル)および $-(C_1 \sim C_6$ アルキレン) $O(C_1 \sim C_6$ アルキル)から独立して選択されていてもよく、前記置換基のうち1個は、ブロモ、ヨード、ホルミル、シアノ、トリフルオロメチル、ニトロ、アミノ、 $-NH(C_1 \sim C_4$ アルキル)、 $-N(C_1 \sim C_2$ アルキル)( $C_1 \sim C_6$ アルキル)、 $-C(=O)O(C_1 \sim C_4$ アルキル)、 $-C(=O)(C_1 \sim C_4$ アルキル)、 $-COOH$ 、 $-SO_2NH(C_1 \sim C_4$ アルキル)、 $-SO_2N(C_1 \sim C_2$ アルキル)( $C_1 \sim C_4$ アルキル)、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHHSO_2(C_1 \sim C_4$ アルキル)、 $-(C_0 \sim C_1$ アルキレン) $-S-$ ( $C_1 \sim C_2$ アルキル)、 $-(C_0 \sim C_1$ アルキレン) $-SO-$ ( $C_1 \sim C_2$ アルキル)、 $-(C_0 \sim C_1$ アルキレン) $-SO_2-$ ( $C_1 \sim C_2$ アルキル)および $-(C_1 \sim C_4$

アルキレン) - OH から独立して選択されていてもよい) で置換されており、上記の  $R^5$  基における  $C_1 \sim C_4$  アルキルおよび  $C_1 \sim C_6$  アルキル部分の各々は、フルオロ、ヒドロキシ、アミノ、メチルアミノ、ジメチルアミノおよびアセチルから独立して選択される 1 個または 2 個の置換基で場合により置換されていてもよく、

$R^7$  は、水素、メチル、ハロ (例えば、クロロ、フルオロ、ヨードまたはブromo)、ヒドロキシ、メトキシ、 $-C(=O)(C_1 \sim C_2 \text{ アルキル})$ 、 $-C(=O)O(C_1 \sim C_2 \text{ アルキル})$ 、ヒドロキシメチル、トリフルオロメチルまたはホルミルであり、

$R^{10}$  は、水素、ヒドロキシ、メトキシまたはフルオロであり、

$R^{11}$  は、水素または  $C_1 \sim C_4$  アルキルであるが、

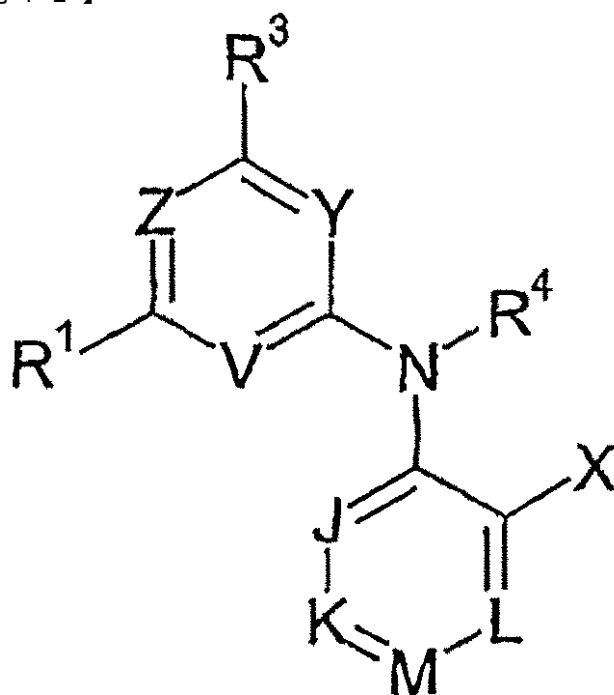
ただし、式 I の D、E、K および G を含む環において、お互いに隣接する 2 個の二重結合が存在することはない。 10

【0067】

IX. また、CRF 拮抗薬は、WO 95/10506 に開示の、下式の化合物、

【0068】

【化12】



20

30

または薬学的に許容できるその塩もしくはプロドラッグであってよく、式中、Y は、 $CR^{3a}$ 、N、または  $CR^{29}$  であり、

Y が、 $CR^{3a}$  または N である場合、

$R^1$  は、出現すると、 $C_1 \sim C_4$  アルキル、 $C_2 \sim C_4$  アルケニル、 $C_2 \sim C_4$  アルキニル、ハロゲン、 $C_1 \sim C_2$  ハロアルキル、 $NR^6R^7$ 、 $OR^8$ 、および  $S(O)_nR^8$  からなる群から独立して選択され、 $R^3$  は、 $C_1 \sim C_4$  アルキル、アリール、 $C_3 \sim C_6$  シクロアルキル、 $C_1 \sim C_2$  ハロアルキル、ハロゲン、ニトロ、 $NR^6R^7$ 、 $OR^8$ 、 $S(O)_nR^8$ 、 $C(=O)R^9$ 、 $C(=O)NR^6R^7$ 、 $C(=S)NR^6R^7$ 、 $-(CHR^{16})_kNR^6R^7$ 、 $(CH_2)_kOR^8$ 、 $C(=O)NR^{10}CH(R^{11})CO_2R^{12}$ 、 $-C(OH)(R^{25})(R^{25a})$ 、 $-(CH_2)_pS(O)_n$  - アルキル、 $-(CHR^{16})R^{25}$ 、 $-C(CN)(R^{25})(R^{16})$  (ただし、 $R^{25}$  は、 $-NH-$  含有環ではない)、 $-C(=O)R^{25}$ 、 $-CH(CO_2R^{16})_2$ 、 $NR^{10}C(=O)CH(R^{11})NR^{10}R^{12}$ 、 $NR^{10}CH(R^{11})CO_2R^{12}$ ; 置換  $C_1 \sim C_4$  アルキル、置換  $C_2 \sim C_4$  アルケニル、置換  $C_2 \sim C_4$  アルキニル、置換  $C_1 \sim C_4$  アルコキシ、アリール - (置換  $C_1 \sim C_4$ ) アルキル、アリール - (置換  $C_1 \sim C_4$ ) アルコキシ、置換  $C_3 \sim C_6$  シクロアルキル、アミノ - (置換  $C_1 \sim C_4$ ) アルキル 40 50

20

3 アルキル、およびシアノからなる群から独立して選択され、

$$_2)_m R^{13}、または-(CH_2)_m OC(O)R^{16}であり、$$

30

40

50

$C_1 \sim C_{10}$  ) - アルコキシ、シアノ、 $C_3 \sim C_6$  シクロアルコキシ、ニトロ、アミノ - ( $C_2 \sim C_{10}$  ) - アルキル、チオ - ( $C_2 \sim C_{10}$  ) - アルキル、 $SO_n (R^8)$ 、 $C(=O)R^8$ 、 $-C(=NOR^{16})H$ 、または  $-C(=O)NR^{14}R^{15}$  (置換基を含む任意の炭素上には、 $R^{18}$  による置換が存在していてもよい) であり、

$R^6$  および  $R^7$  は、出現するごとに、水素、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_3 \sim C_{10}$  シクロアルキル、 $C_1 \sim C_6$  アルコキシ、( $C_4 \sim C_{12}$ ) - シクロアルキルアルキル、 $-(CH_2)_k R^{13}$ 、 $(CHR^{16})_p OR^8$ 、 $-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$  - アリール、ヘテロアリール、 $-S(O)_2$  - アリールまたは  $-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$  - ヘテロアリールもしくはアリール (アリールまたはヘテロアリール基は、水素、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_1 \sim C_6$  アルコキシ、アミノ、 $NHC(=O)(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、 $NH(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、 $N(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})_2$ 、ニトロ、カルボキシ、 $CO_2(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、シアノ、および  $S(O)_2 - (C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$  からなる群から選択される 1 ~ 3 個の基で場合により置換されている) からなる群から独立して選択されるか、あるいは、一緒になって、0 ~ 3 個の  $R^{17}$  で場合により置換されている  $-(CH_2)_p A(CH_2)_r -$  を形成していてもよい、あるいは、共通して結合する窒素を考える場合、一緒になって、複素環 (前記複素環は、炭素上で水素、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、ヒドロキシ、または  $C_1 \sim C_6$  アルコキシからなる 1 ~ 3 個の基で置換されている) を形成していてもよく、

10

20

A は、 $CH_2$ 、O、 $NR^{25}$ 、 $C(=O)$ 、 $S(O)_n$ 、 $N(C(=O)R^{17})$ 、 $N(R^{19})$ 、 $C(H)(NR^{14}R^{15})$ 、 $C(H)(OR^{20})$ 、 $C(H)(C(=O)R^{21})$ 、または  $N(S(O)_n R^{21})$  であり、

$R^8$  は、出現するごとに、水素； $C_1 \sim C_6$  アルキル； $-(C_4 \sim C_{12})$  シクロアルキルアルキル； $(CH_2)_t R^{22}$ ； $C_3 \sim C_{10}$  シクロアルキル； $-NR^6 R^7$ ；アリール；ヘテロアリール； $-NR^{16}(CH_2)_n R^6 R^7$ ； $-(CH_2)_k R^{25}$ ；および  $(CH_2)_t$  ヘテロアリールまたは  $(CH_2)_t$  アリール (そのどちらかは、水素、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_1 \sim C_6$  アルコキシ、アミノ、 $NHC(=O)(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、 $NH(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、 $N(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})_2$ 、ニトロ、カルボキシ、 $CO_2(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、シアノ、および  $S(O)_2(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$  からなる群から選択される 1 ~ 3 個の基で場合により置換されていてもよい) からなる群から独立して選択され、

30

$R^9$  は、出現するごとに、 $R^{10}$ 、ヒドロキシ、 $C_1 \sim C_4$  アルコキシ、 $C_3 \sim C_6$  シクロアルキル、 $C_2 \sim C_4$  アルケニル、0 ~ 3 個の  $R^{18}$  で置換されているアリール、および 0 ~ 3 個の  $R^{18}$  で置換されている  $-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$  - アリールから独立して選択され、

$R^{10}$ 、 $R^{16}$ 、 $R^{24}$ 、および  $R^2$  は、出現するごとに、水素または  $C_1 \sim C_4$  アルキルから独立して選択され、

$R^{11}$  は、以下のケト、アミノ、スルフヒドリル、ヒドロキシル、グアニジニル、p - ヒドロキシフェニル、イミダゾリル、フェニル、インドリル、およびインドリニルから選択される 0 ~ 3 個の基で置換されている  $C_1 \sim C_4$  アルキルであるか、あるいは、隣接  $R^{10}$  と一緒になった場合、 $(CH_2)_t$  であり、

40

$R^{12}$  は、水素、または窒素の場合は適切なアミン保護基、またはカルボキシルの場合は適切なカルボン酸保護基であり、

$R^{13}$  は、出現するごとに、 $CN$ 、 $OR^{19}$ 、 $SR^{19}$ 、および  $C_3 \sim C_6$  シクロアルキルからなる群から独立して選択され、

$R^{14}$  および  $R^{15}$  は、出現するごとに、水素、 $C_4 \sim C_{10}$  シクロアルキル - アルキル、および  $R^{19}$  からなる群から独立して選択され、

$R^{17}$  は、出現するごとに、 $R^{10}$ 、 $C_1 \sim C_4$  アルコキシ、ハロ、 $OR^{23}$ 、 $SR^2$ 、 $NR^{23}R^{24}$ 、および  $(C_1 \sim C_6)$  アルキル ( $C_1 \sim C_4$ ) アルコキシからなる群から独立して選択され、

$R^{18}$  は、出現するごとに、 $R^{10}$ 、ヒドロキシ、ハロゲン、 $C_1 \sim C_2$  ハロアルキル

50

、 $C_1 \sim C_4$  アルコキシ、 $C(=O)R^{2,4}$ 、およびシアノからなる群から独立して選択され、

$R^{1,9}$  は、出現するごとに、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_3 \sim C_6$  シクロアルキル、 $(CH_2)_w R^{2,2}$ 、および 0 ~ 3 個の  $R^{1,8}$  で置換されているアリールからなる群から独立して選択され、

$R^{2,0}$  は、出現するごとに、 $R^{1,0}$ 、 $C(=O)R^{3,1}$ 、および  $C_2 \sim C_4$  アルケニルからなる群から独立して選択され、

$R^{2,1}$  は、出現するごとに、 $R^{1,0}$ 、 $C_1 \sim C_4$  アルコキシ、 $NR^{2,3}R^{2,4}$ 、およびヒドロキシルからなる群から独立して選択され、

$R^{2,2}$  は、出現するごとに、シアノ、 $OR^{2,4}$ 、 $SR^{2,4}$ 、 $NR^{2,3}R^{2,4}$ 、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_3 \sim C_6$  シクロアルキル、 $-S(O)_n R^{3,1}$ 、および  $-C(=O)R^{2,5}$  からなる群から独立して選択され、 10

0 ~ 3 個の  $R^{1,7}$  で場合により置換されていてもよい  $R^{2,5}$  は、出現するごとに、フェニル、ピラゾリル、イミダゾリル、2 - メチル - 3 - ピリジニル、4 - メチル - 3 - ピリジニル、フラニル、5 - メチル - 2 - フラニル、2, 5 - ジメチル - 3 - フラニル、2 - チエニル、3 - チエニル、5 - メチル - 2 - チエニル、2 - フェノチアジニル、4 - ピラジニル、アゼチジニル、1H - インダゾリル、2 - ピロリドニル、2H, 6H - 1, 5, 2 - ジチアジニル、2H - ピロリル、3H - インドリル、4 - ピペリドニル、4aH - カルバゾリル、4H - キノリジニル、6H - 1, 2, 5 - チアジアジニル、アクリジニル、アゾシニル、アゼピニル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフエニル、カルバゾリル、クロマニル、クロメニル、シンノリニル、デカヒドロキノリニル、フラザニル、インドリニル、インドリジニル、インドリル、イソベンゾフラニル、イソクロマニル、イソインドリニル、イソインドリル、イソキノリニル、ベンゾイミダゾリル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、モルホリニル、ナフチリジニル、オクタヒドロイソキノリニル、オキサゾリジニル、オキサゾリル、フェナントリジニル、フェナントロリニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサチイニル、フェノキサジニル、フタラジニル、ピペラジニル、ピペリジニル、プテリジニル、プリニル、ピラニル、ピラゾリジニル、ピリダジニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピロリジニル、ピロリニル、ピロリル、キナゾリニル、キノリニル、キノキサリニル、キヌクリジニル、 $-$ カルボリニル、テトラヒドロフラニル、テトラゾリル、チアントレニル、チアゾリル、チオフエニル、トリアジニル、キサンテニル；および、どちらかは、ケトおよび  $C_1 \sim C_4$  アルキルから選択される 0 ~ 3 個の基で置換されていてもよい 1 - テトラヒドロキノリニルまたは 2 - テトラヒドロイソキノリニルからなる群から独立して選択され、 20 30

0 ~ 3 個の  $R^{1,7}$  で場合により置換されていてもよい  $R^{2,5a}$  は、出現するごとに、H および  $R^{2,5}$  からなる群から独立して選択され、

$R^{2,7}$  は、出現するごとに、 $C_1 \sim C_3$  アルキル、 $C_2 \sim C_4$  アルケニル、 $C_2 \sim C_4$  アルキニル、 $C_2 \sim C_4$  アルコキシ、アリール、ニトロ、シアノ、ハロゲン、アリールオキシ、および O を介して場合により連結している複素環からなる群から独立して選択され、

$R^{3,1}$  は、出現するごとに、 $C_1 \sim C_4$  アルキル、 $C_3 \sim C_7$  シクロアルキル、 $C_4 \sim C_{10}$  シクロアルキル - アルキル、およびアリール -  $(C_1 \sim C_4)$  アルキルからなる群から独立して選択され、 40

k、m、および r は、出現するごとに、1 ~ 4 から独立して選択され、

n は、出現するごとに、0 ~ 2 から独立して選択され、

p、q、および z は、出現するごとに、0 ~ 3 から独立して選択され、

t および w は、出現するごとに、1 ~ 6 から独立して選択されるが、

ただし、J が、 $CX'$  であり、K と L が、共に CH であり、M が、 $CR^5$  である場合、(A) V および Y が、N であり、Z が、CH であり、 $R^1$  および  $R^3$  が、メチルである場合、

(1)  $R^4$  が、メチルである場合、

(a) X が、OH であり、X' が、H である場合、R<sup>5</sup> は、メチルであることはなく、

(b) X および X' が、-OCH<sub>3</sub> である場合、R<sup>5</sup> は、-NHCH<sub>3</sub>、および -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> であることはなく、

(c) X および X' が、-OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> である場合、R<sup>5</sup> は、-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> であることはなく、

(2) R<sup>4</sup> が、エチルである場合、

(a) X および X' が、-OCH<sub>3</sub> である場合、R<sup>5</sup> は、メチルアミンであることはなく、

(b) X が、Br であり、X' が、OH である場合、R<sup>5</sup> は、OH であることはなく 10

(c) X が、-SCH<sub>3</sub> であり、X' が、H である場合、R<sup>5</sup> は、-CH<sub>2</sub>OH および -CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> であることはなく、

(B) V および Y が、N であり、Z が、CH であり、R<sup>4</sup> が、エチルであり、R<sup>5</sup> が、イソプロピルであり、X が、Br であり、X' が、H である場合、

(1) R<sup>1</sup> が、CH<sub>3</sub> である場合、

(a) R<sup>3</sup> は、OH、ピペラジン - 1 - イル、-CH<sub>2</sub>、-ピペリジン - 1 - イル、-CH<sub>2</sub> - (N - 4 - メチルピペラジン - 1 - イル)、-C(O)NH - フェニル、-CO<sub>2</sub>H、-CH<sub>2</sub>O - (4 - ピリジル)、-C(O)NH<sub>2</sub>、2 - インドリル、-CH<sub>2</sub>O - (4 - カルボキシフェニル)、-N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)(2 - ブロモ - 4 - イソプロピルフェニル) であることはなく、 20

(2) R<sup>2</sup> が、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> である場合、R<sup>3</sup> は、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> であることはなく、

(C) V、Y および Z が、N であり、R<sup>4</sup> が、エチルである場合、

(1) R<sup>5</sup> が、イソプロピルであり、X が、ブロモであり、X' が、H である場合、

(a) R<sup>1</sup> が、CH<sub>3</sub> である場合、R<sup>3</sup> は、OH または -OCH<sub>2</sub>CN であることはなく、

(b) R<sup>1</sup> が、-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> である場合、R<sup>3</sup> は、-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> であることはなく、

(2) R<sup>5</sup> が、-OCH<sub>3</sub> であり、X が、-OCH<sub>3</sub> であり、X' が、H である場合、R<sup>3</sup> および R<sup>1</sup> は、両方がクロロであることはなく、ただし、J、K、および L が、すべて CH であり、M が、CR<sup>5</sup> である場合、 30

(D) V、Y および Z のうち少なくとも 1 個は、N でなければならず、

(E) V が、CR<sup>1a</sup> である場合、Z および Y は、両方が N であることはなく、

(F) Y が、CR<sup>3a</sup> である場合、Z および V は、両方が N であることはなく、

(G) Z が、CR<sup>2</sup> である場合、V および Y は、両方とも N でなければならず、

(H) V と Y が、共に N であるか、あるいは V が、CR<sup>1a</sup> であり、Y が、CR<sup>3a</sup> である場合にのみ、Z は、N であってよく、

(I) V および Y が、N であり、Z が、CR<sup>2</sup> であり、R<sup>2</sup> が、H または C<sub>1</sub> ~ C<sub>3</sub> アルキルであり、R<sup>4</sup> が、C<sub>1</sub> ~ C<sub>3</sub> アルキルである場合、R<sup>3</sup> は、2 - ピリジニル、インドリル、インドリニル、イミダゾリル、3 - ピリジニル、4 - ピリジニル、2 - メチル - 3 - ピリジニル、4 - メチル - 3 - ピリジニル、フラニル、5 - メチル - 2 - フラニル、2, 5 - ジメチル - 3 - フラニル、2 - チエニル、3 - チエニル、5 - メチル - 2 - チエニル、2 - フェノチアジニル、および 4 - ピラジニルであることはなく、 40

(J) V および Y が、N であり、Z が、CR<sup>2</sup> であり、R<sup>2</sup> が、H または C<sub>1</sub> ~ C<sub>3</sub> アルキルであり、R<sup>4</sup> が、C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキルであり、R<sup>5</sup>、X、および / または X' が、OH、ハロ、CF<sub>3</sub>、C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキル、C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルコキシ、C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキルチオ、シアノ、アミノ、カルバモイル、または C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルカノイルであり、R<sup>1</sup> が、C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキルである場合、R<sup>4</sup> は、-NH(置換フェニル) および -N(C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキル)(置換フェニル) であることはなく、 50



Y が  $C R^{29}$  である場合、

J、K、L、M、Z、A、k、m、n、p、q、r、t、w、 $R^3$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{16}$ 、 $R^{18}$ 、 $R^{19}$ 、 $R^{21}$ 、 $R^{23}$ 、 $R^{24}$ 、 $R^{25}$ 、および  $R^{27}$  は、上記で定義した通りであり、 $R^{25a}$  は、上記で定義した通りであることに加え、 $C_1 \sim C_4$  アルキルであってもよいが、

V は、N であり、

$R^1$  は、 $C_1 \sim C_2$  アルキル、 $C_2 \sim C_4$  アルケニル、 $C_2 \sim C_4$  アルキニル、 $C_2 \sim C_4$  アルコキシ、ハロゲン、アミノ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、アミノメチル、または N - メチルアミノメチルであり、

$R^2$  は、出現するごとに、水素、ハロ、 $C_1 \sim C_3$  アルキル、ニトロ、アミノおよび  $-CO_2R^{10}$  からなる群から独立して選択され、

$R^4$  は、 $R^{29}$  と一緒になって、5員環を形成し、 $R^{29}$  が、 $-C(R^{30}) =$  または  $-N =$  である場合、 $-C(R^{26}) =$  または  $-N =$  であるか、あるいは、 $R^{29}$  が、 $-CH(R^{30}) -$  である場合、 $-CH(R^{26}) -$  であり、

X は、Cl、Br、I、 $S(O)_nR^8$ 、 $OR^8$ 、ハロメチル、 $-(CHR^{16})_pOR^8$ 、シアノ、 $-(CHR^{16})_pNR^{14}R^{15}$ 、 $C(=O)R^8$ 、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_2 \sim C_{10}$  アルケニル、 $C_2 \sim C_{10}$  アルキニル、 $C_1 \sim C_{10}$  アルコキシ、アリーール  $-(C_1 \sim C_{10}) -$  アルキル、 $C_3 \sim C_6$  シクロアルキル、アリーール  $-(C_1 \sim C_{10}) -$  アルコキシ、ニトロ、チオ  $-(C_1 \sim C_{10}) -$  アルキル、 $-C(=NOR^{16}) - C_1 \sim C_4 -$  アルキル、 $-C(=NOR^{16})H$ 、または  $C(=O)NR^{14}R^{15}$  (置換基を含む任意の炭素上には、 $R^{18}$  による置換が存在していてもよい) であり、

X' は、水素、Cl、Br、I、 $S(O)_nR^8$ 、 $-(CHR^{16})_pOR^8$ 、ハロメチル、シアノ、 $-(CHR^{16})_pNR^{14}R^{15}$ 、 $C(=O)R^8$ 、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_2 \sim C_{10}$  アルケニル、 $C_2 \sim C_{10}$  アルキニル、 $C_1 \sim C_{10}$  アルコキシ、アリーール  $-(C_1 \sim C_{10}) -$  アルキル、 $C_3 \sim C_6$  シクロアルキル、アリーール  $-(C_2 \sim C_{10}) -$  アルコキシ、ニトロ、チオ  $-(C_2 \sim C_{10}) -$  アルキル、 $-C(=NOR^{16}) - C_1 \sim C_4 -$  アルキル、 $-C(=NOR^{16})H$ 、または  $C(=O)NR^8R^{15}$  (置換基を含む任意の炭素上には、 $R^{18}$  による置換が存在していてもよい) であり、

$R^5$  は、ハロ、 $-C(=NOR^{16}) - C_1 \sim C_4 -$  アルキル、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_1 \sim C_3$  ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$  アルコキシ、 $(CHR^{16})_pOR^5$ 、 $(CHR^{16})_pS(O)_nR^8$ 、 $(CHR^{16})_pNR^{14}R^{15}$ 、 $C_3 \sim C_6$  シクロアルキル、 $C_2 \sim C_{10}$  アルケニル、 $C_2 \sim C_{10}$  アルキニル、アリーール  $-(C_2 \sim C_{10}) -$  アルキル、アリーール  $-(C_1 \sim C_{10}) -$  アルコキシ、シアノ、 $C_3 \sim C_6$  シクロアルコキシ、ニトロ、アミノ  $-(C_1 \sim C_{10}) -$  アルキル、チオ  $-(C_1 \sim C_{10}) -$  アルキル、 $SO_n(R^8)$ 、 $C(=O)R^8$ 、 $-C(=NOR^{16})H$ 、または  $C(=O)NR^8R^{15}$  (置換基を含む任意の炭素上には、 $R^{18}$  による置換が存在していてもよい) であり、

$R^6$  および  $R^7$  は、出現するごとに、水素、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_3 \sim C_{10}$  シクロアルキル、 $-(CH_2)_kR^{13}$ 、 $(C_4 \sim C_{12}) -$  シクロアルキルアルキル、 $C_1 \sim C_6$  アルコキシ、 $-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル}) -$  アリーール、ヘテロアリーール、アリーール  $-(S(O)_z - \text{アリーールまたは } -(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル}) - \text{ヘテロアリーールもしくはアリーール (アリーールまたはヘテロアリーール基は、水素、ハロゲン、} C_1 \sim C_6 \text{ アルキル、} C_1 \sim C_6 \text{ アルコキシ、アミノ、} NH C(=O)(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル)、} NH(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル)、} N(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})_2 \text{、ニトロ、カルボキシ、} CO_2(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル)、およびシアノから選択される 1 \sim 3 \text{ 個の基で場合により置換されている) からなる群から独立して選択されるか、あるいは、一緒になって、0 \sim 3 \text{ 個の } R^{17} \text{ で場合により置換されている } -(CH_2)_qA(CH_2)_r - \text{を形成していてもよいか、あるいは、共通して結合する窒素を考える場合、一緒になって、複素環 (前記複素環は、炭素上で水素、} C_1 \sim C_6 \text{ アルキル、ヒドロキシ、または } C_1 \sim C_6 \text{ アルコキシからなる 1 \sim 3 \text{ 個の基で置換されている) を形成していてもよく、}$

10

20

30

40

50

$R^8$  は、出現するごとに、水素、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $-(C_4 \sim C_{12})$  シクロアルキルアルキル、 $(CH_2)_t R^{22}$ 、 $C_3 \sim C_{10}$  シクロアルキル、 $-(C_1 \sim C_6$  アルキル) - アリール、ヘテロアリール、 $-NR^{16}$ 、 $-N(CH_2)_n NR^6 R^7$ ； $-(CH_2)_k R^{25}$ 、 $-(C_1 \sim C_6$  アルキル) - ヘテロアリール、または水素、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_1 \sim C_6$  アルコキシ、アミノ、 $NHC(=O)(C_1 \sim C_6$  アルキル)、 $NH(C_1 \sim C_6$  アルキル)、 $N(C_1 \sim C_6$  アルキル) $_2$ 、ニトロ、カルボキシ、 $CO_2(C_1 \sim C_6$  アルキル)、およびシアノから選択される 1 ~ 3 個の基で場合により置換されているアリールからなる群から独立して選択され、

$R^9$  は、出現するごとに、 $R^{10}$ 、ヒドロキシ、 $C_1 \sim C_4$  アルコキシ、 $C_3 \sim C_6$  シクロアルキル、 $C_2 \sim C_4$  アルケニル、0 ~ 3 個の  $R^{18}$  で置換されているアリールから独立して選択され、

$R^{14}$  および  $R^{15}$  は、出現するごとに、水素、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_3 \sim C_6$  シクロアルキル、 $(CH_2)_t R^{22}$ 、および 0 ~ 3 個の  $R^{18}$  で置換されているアリールからなる群から独立して選択され、

$R^{17}$  は、出現するごとに、 $R^{10}$ 、 $C_1 \sim C_4$  アルコキシ、ハロ、 $OR^{23}$ 、 $SR^{23}$ 、および  $NR^{23} R^{24}$  からなる群から独立して選択され、

$R^{20}$  は、出現するごとに、 $R^{10}$  および  $C(=O)R^{31}$  からなる群から独立して選択され、

$R^{22}$  は、出現するごとに、シアノ、 $OR^{24}$ 、 $SR^{24}$ 、 $NR^{23} R^{24}$ 、 $C_3 \sim C_6$  シクロアルキル、 $-S(O)_n R^{31}$ 、および  $-C(=O)R^{25}$  からなる群から独立して選択され、

$R^{26}$  は、水素またはハロゲンであり、

$R^{28}$  は、 $C_1 \sim C_2$  アルキル、 $C_2 \sim C_4$  アルケニル、 $C_2 \sim C_4$  アルキニル、水素、 $C_1 \sim C_2$  アルコキシ、ハロゲン、または  $C_2 \sim C_4$  アルキルアミノであり、

$R^{29}$  は、 $R^4$  と一緒になって、5 員環を形成し、 $R^4$  が、 $-CH(R^{28})-$  の場合、 $-CH(R^{30})-$  であるか、あるいは、 $R^4$  が、 $-C(R^{28})=$  または  $-N=$  である場合、 $-C(R^{30})=$  または  $-N=$  であり、

$R^{30}$  は、水素、シアノ、 $C_1 \sim C_2$  アルキル、 $C_1 \sim C_2$  アルコキシ、ハロゲン、 $C_1 \sim C_2$  アルケニル、ニトロ、アミド、カルボキシ、またはアミノであり、

$R^{31}$  は、 $C_1 \sim C_4$  アルキル、 $C_3 \sim C_7$  シクロアルキル、またはアリール -  $(C_1 \sim C_4)$  アルキルであるが、ただし、J、K、および L が、すべて CH であり、M が、 $CR^5$  であり、Z が、CH であり、 $R^3$  が、 $CH_3$  であり、 $R^{28}$  が、H であり、 $R^5$  が、イソプロピルであり、X が、Br であり、X' が、H であり、 $R^1$  が、 $CH_3$  である場合、 $R^{30}$  は、H、 $-CO_2H$ 、および  $-CH_2NH_2$  であることはなく、さらに、J、K、および L が、すべて CH であり、M が、 $CR^5$  であり、Z が、N である場合、

(A)  $R^{29}$  が、 $-C(R^{30})=$  である場合、 $R^{28}$  または  $R^{30}$  のうち 1 個は、水素であり、

(B)  $R^{29}$  が、N である場合、 $R^3$  は、ハロ、 $NH_2$ 、 $NO_2$ 、 $CF_3$ 、 $CO_2H$ 、 $CO_2$  - アルキル、アルキル、アシル、アルコキシ、OH、および  $-(CH_2)_m O$  アルキルであることはなく、

(C)  $R^{29}$  が、N である場合、 $R^{28}$  は、X または X' が、プロモまたはメチルであり、 $R^5$  が、ニトロであれば、メチルではなく、または

(D)  $R^{29}$  が、N であり、 $R^1$  が、 $CH_3$  であり、 $R^3$  が、アミノである場合、 $R^5$  は、ハロゲンおよびメチルではない。

#### 【0069】

この群の好ましい化合物には、

i) V が、N であり、 $R^1$  が、メチルであり、 $R^3$  が、アリール、 $NR^6 R^7$ 、または  $OR^8$  である化合物、

ii) V が、N であり、 $R^1$  が、メチルであり、 $R^3$  が、アリール、 $NR^6 R^7$ 、または  $OR^8$  であり、 $R^4$  が、メチルまたはエチルである化合物、

10

20

30

40

50

i i i) Vが、Nであり、 $R^1$ が、メチルであり、 $R^3$ が、アリール、 $NR^6R^7$ 、または $OR^8$ であり、 $R^4$ が、メチルまたはエチルであり、Xが、O( $C_1 \sim C_4$ アルキル)、Br、または $C_1 \sim C_4$ アルキルである化合物、

i v) Vが、Nであり、 $R^1$ が、メチルであり、 $R^3$ が、アリール、 $NR^6R^7$ 、または $OR^8$ であり、 $R^4$ が、メチル、エチルであり、Xが、OMe、Br、または( $C_1 \sim C_4$ アルキル)であり、Mが、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、Br、Cl、またはO( $C_1 \sim C_4$ アルキル)である化合物、および

v) Vが、Nであり、 $R^1$ が、メチルであり、 $R^3$ が、アリール、 $NR^6R^7$ 、または $OR^8$ であり、 $R^4$ が、メチル、エチルであり、Xが、OMe、Br、または $C_1 \sim C_4$ アルキルであり、Mが、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、Br、Cl、またはO( $C_1 \sim C_4$ アルキル)であり、Lが、CH、またはNである化合物が含まれる。

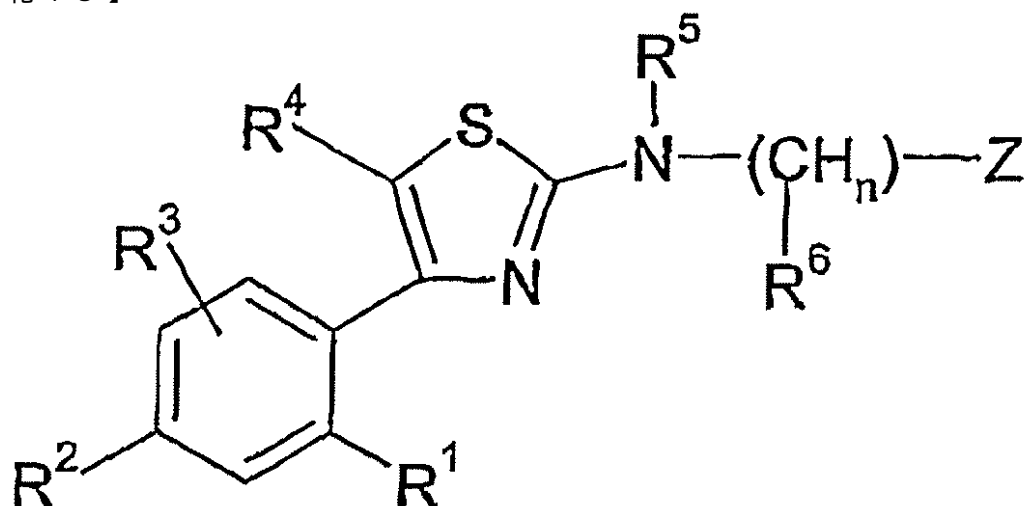
10

【0070】

X、また、本発明は、WO 97/00868に開示の、下式のアミノチアゾール誘導体、およびそれらの立体異性体および/または付加塩の使用を包含し、

【0071】

【化13】



20

式中、 $R^1$  および  $R^2$  の各々は、独立して、ハロゲン原子； $C_1 \sim C_5$  ヒドロキシアルキル基； $C_1 \sim C_5$  アルキル； $C_7 \sim C_{10}$  アラルキル； $C_1 \sim C_5$  アルコキシ；トリフルオロメチル；ニトロ；ニトリル；基-SR(Rは、水素、 $C_1 \sim C_5$  アルキル基または $C_7 \sim C_{10}$  アラルキル基である)；基-S-CO-R(Rは、 $C_1 \sim C_5$  アルキル基またはアリール部分が、 $C_6 \sim C_8$  であり、アルキル部分が、 $C_1 \sim C_4$  であるアラルキルである)；基-COOR'(R'は、水素または $C_1 \sim C_5$  アルキルである)；基-CONR'R''(R'およびR''は、R'について上記で定義した通りである)；基-NR'R''(R'およびR''は、R'について以前に定義した通りである)；基-CONRaRbまたはNRaRb(RaおよびRbは、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、5~7員複素環を形成する)；または基-NHCO-NR'R''(R'およびR''は、R'について上記で定義した通りである)であり； $R^3$  は、水素であるか、あるいは $R^1$  について定義した通りであり、 $R^2$  は、水素原子； $C_1 \sim 5$  アルキル；ハロゲン；ヒドロキシメチル基；またはホルミル基であり、 $R^5$  は、 $C_1 \sim C_5$  アルキル； $C_3 \sim C_7$  シクロアルキル基；シクロアルキル部分が、 $C_3 \sim C_7$  であり、アルキル部分が、 $C_1 \sim C_5$  であるシクロアルキルアルキル基；または $C_5 \sim C_6$  アルケニルであり；nは、0または1であり； $R^6$  は、 $C_1 \sim 5$  アルキル；アルキル部分が、 $C_1 \sim C_5$  であるアルコキシアルキル； $C_3 \sim C_7$  シクロアルキル；シクロアルキル部分が、 $C_3 \sim C_7$  であり、アルキル部分が、 $C_1 \sim C_5$  であるシクロアルキルアルキル基；シクロアルキルが、 $C_3 \sim C_7$  であり、アルキルが、 $C_1 \sim C_4$  であるシクロアルキルオキシアルキル基；アルキルが、 $C_2 \sim C_{10}$  であるヒドロキシアルキルオキシアルキル基；またはアルキルが、 $C_3 \sim C_{12}$  であ

30

40

50

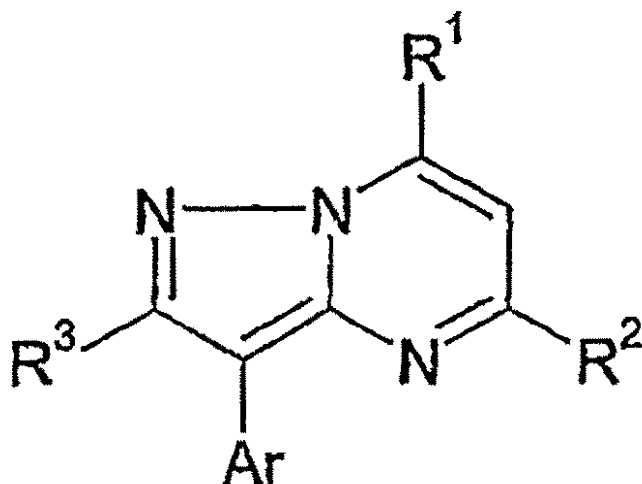
るアルコキシアルキルオキシアルキル基であり；Zは、場合により置換されている二環式または三環式の芳香族または複素芳香族基である。

【0072】

XI. また、WO 97/29109に開示の、下式の、

【0073】

【化14】



10

20

それらの立体異性体および薬学的に許容できる酸付加塩体を含むCRF拮抗薬を用いることができ、式中

R<sup>1</sup> は、NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> またはOR<sup>5</sup> であり、

R<sup>2</sup> は、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキルオキシまたはC<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキルチオであり、

R<sup>3</sup> は、水素、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキルスルホニル、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキルスルホキシまたはC<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキルチオであり、

R<sup>4</sup> は、水素、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル、モノもしくはジ(C<sub>3</sub> ~ C<sub>6</sub> シクロアルキルメチル、C<sub>3</sub> ~ C<sub>6</sub> シクロアルキル、C<sub>3</sub> ~ C<sub>6</sub> アルケニル、ヒドロキシC<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキルカルボニルオキシC<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキルまたはC<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキルオキシC<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキルであり、

30

R<sup>5</sup> は、C<sub>1</sub> ~ C<sub>8</sub> アルキル、モノもしくはジ(C<sub>3</sub> ~ C<sub>6</sub> シクロアルキル)メチル、Ar<sup>1</sup>CH<sub>2</sub>、C<sub>3</sub> ~ C<sub>6</sub> アルケニル、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキルオキシC<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル、ヒドロキシC<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル、チエニルメチル、フラニルメチル、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキルチオC<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル、モルホリニル、モノもしくはジ(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル)アミノC<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル、ジ(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル)アミノ、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキルカルボニルC<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル、イミダゾリルで置換されているC<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル；または式 - Alk - O - CO - Ar<sup>1</sup> の基であるか、

あるいは、R<sup>4</sup> およびR<sup>5</sup> は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキルまたはC<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキルオキシC<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキルで場合により置換されているピロリジニル、ピペリジニル、ホモピペリジニルまたはモルホリニル基を形成していてもよく、

40

Arは、フェニル；ハロ、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、シアノ、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキルオキシ、ベンジルオキシ、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキルチオ、ニトロ、アミノおよびモノまたはジ(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル)アミノから独立して選択される1、2または3個の置換基で置換されているフェニル；ピリジニル；ハロ、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、シアノ、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキルオキシ、ベンジルオキシ、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキルチオ、ニトロ、アミノ、モノまたはジ(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル)アミノおよびピペリジニルから独立して選択される1 ~ 2または3個の置換基で置換されているピリジニルであり、前記置換フェニルは、1個または複数のハロゲンで場合によりさ

50

らに置換されていてもよく、

$Ar^1$  は、フェニル；ハロ、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_1 \sim C_6$  アルキルオキシ、ジ( $C_1 \sim C_6$  アルキル)アミノ、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、トリフルオロメチル、およびホルホルニルで置換されている  $C_1 \sim C_6$  アルキルから各々独立して選択される 1、2 または 3 個の置換基で置換されているフェニル；またはピリジニルであり、Alk は、 $C_1 \sim C_6$  アルカンジイルであるが、ただし、5 - メチル - 3 - フェニル - 7 - (フェニルメトキシ) - ピラゾロ[1, 5 - a] - ピリミジンおよび 2, 5 - ジメチル - 7 - (メチルアミノ) - 3 - フェニル - ピラゾロ[1, 5 - a] ピリミジンは含まれない。

【0074】

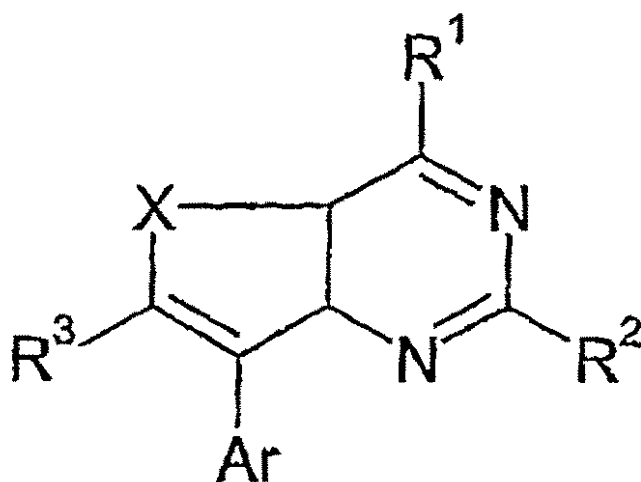
この式の好ましい化合物は、 $R^2$  が、メチルであり、 $R^3$  が、水素、または  $C_1 \sim C_6$  アルキルであり、Ar が、置換フェニルまたは 3 - ピリジニルである化合物である。 10

【0075】

XII. また、WO 97/29110 に開示の、下式の、

【0076】

【化15】



20

それらの立体異性体および薬学的に許容できる酸付加塩体を含む C R F 拮抗薬を用いることができ、式中 30

X は、S、SO または SO<sub>2</sub> であり、

$R^1$  は、NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> または OR<sup>5</sup> であり、

$R^2$  は、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_1 \sim C_6$  アルキルオキシまたは  $C_1 \sim C_6$  アルキルチオであり、

$R^3$  は、水素、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_1 \sim C_6$  アルキルスルホニル、 $C_1 \sim C_6$  アルキルスルホキシまたは  $C_1 \sim C_6$  アルキルチオであり、

$R^4$  は、水素、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、モノもしくはジ( $C_3 \sim C_6$  シクロアルキル)メチル、 $C_3 \sim C_6$  シクロアルキル、 $C_3 \sim C_6$  アルケニル、ヒドロキシ  $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_1 \sim C_6$  アルキルカルボニルオキシ  $C_1 \sim C_6$  アルキルまたは  $C_1 \sim C_6$  アルキルオキシ  $C_1 \sim C_6$  アルキルであり、 40

$R^5$  は、 $C_1 \sim C_8$  アルキル、モノもしくはジ( $C_3 \sim C_6$  シクロアルキル)メチル、 $Ar^1CH_2$ 、 $C_3 \sim C_6$  アルケニル、 $C_1 \sim C_6$  アルキルオキシ  $C_1 \sim C_6$  アルキル、ヒドロキシ  $C_1 \sim C_6$  アルキル、チエニルメチル、フラニルメチル、 $C_1 \sim C_6$  アルキルチオ  $C_1 \sim C_6$  アルキル、ホルホルニル、モノもしくはジ( $C_1 \sim C_6$  アルキル)アミノ  $C_1 \sim C_6$  アルキル、ジ( $C_1 \sim C_6$  アルキル)アミノ、 $C_1 \sim C_6$  アルキルカルボニル  $C_1 \sim C_6$  アルキル、イミダゾリルで置換されている  $C_1 \sim C_6$  アルキル；または式 - Alk - O - CO - Ar I の基であるか、あるいは、 $R^4$  および  $R^5$  は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、 $C_1 \sim C_6$  アルキルまたは  $C_1 \sim C_6$  アルキルオキシ  $C_1 \sim C_6$  アルキルで場合により置換されているピロリジニル、ピペリジニル、ホモピペリジニルまたはホルホルニル基を形成していてもよく、 50

A r は、フェニル；ハロ、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、シアノ、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキルオキシ、ベンジルオキシ、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキルチオ、ニトロ、アミノおよびモノまたはジ（C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル）アミノから独立して選択される 1、2 または 3 個の置換基で置換されているフェニル；ピリジニル；ハロ、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、シアノ、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキルオキシ、ベンジルオキシ、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキルチオ、ニトロ、アミノ、モノまたはジ（C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル）アミノおよびピペリジニルから独立して選択される 1、2 または 3 個の置換基で置換されているピリジニルであり、前記置換フェニルは、1 個または複数のハロゲンで場合によりさらに置換されていてもよく、

A r<sup>1</sup> は、フェニル；ハロ、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキルオキシ、ジ（C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル）アミノ C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル、トリフルオロメチルおよびホルホルニルで置換されている C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキルから各々独立して選択される 1、2 または 3 個の置換基で置換されているフェニル；またはピリジニルであり、

A l k は、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルカンジイルである。

#### 【0077】

この群の好ましい化合物には、

i) R<sup>2</sup> が、メチルである化合物、

ii) R<sup>2</sup> が、メチルであり、A r が、置換フェニルまたは 3 - ピリジルである化合物

、  
iii) R<sup>2</sup> が、メチルであり、R<sup>3</sup> が、メチルであり、A r が、置換フェニルまたは 3 - ピリジルである化合物が含まれる。

#### 【0078】

本発明の実施において有用な具体的な C R F 拮抗薬には、以下の化合物、すなわち

4 - (1 - エチル - プロポキシ) - 3, 6 - ジメチル - 2 - (2, 4, 6 - トリメチルフェノキシ) - ピリジン；

(3, 6 - ジメチル - 2 - (2, 4, 6 - トリメチル - フェノキシ) - ピリジン - 4 - イル) - (1 - エチル - プロピル) - アミン；

(3, 6 - ジメチル - 2 - (4 - クロロ - 2, 6 - ジメチル - フェノキシ) - ピリジン - 4 - イル) - (1 - エチル - プロピル) - アミン；

5 - (1 - エチル - プロポキシ) - 7 - メチル - 1 - (2, 6 - ジメチル - 4 - クロロフェニル) - 1 - 4 - ジヒドロ - 2 H - 3 - オキサ - 1, 8 - ジアザナフタレン；

ブチル - [2, 5 - ジメチル - 7 - (2, 4, 6 - トリメチルフェニル) - 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 - アミノ；

4 - (ブチル - エチルアミノ) - 2, 5 - ジメチル - 7 - (2, 4, 6 - トリメチルフェニル) - 5, 7 - ジヒドロ - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 6 - オン；

4 - (1 - エチルプロポキシ) - 2, 5 - ジメチル - 6 - (2, 4, 6 - トリメチルフェノキシ) - ピリミジン；

N - ブチル - N - エチル - 2, 5 - ジメチル - NN - (2, 4, 6 - トリメチルフェニル) - ピリミジン - 4, 6 - ジアミン；

[4 - (1 - エチル - プロポキシ) - 3, 6 - ジメチル - ピリジン - 2 - イル] - (2, 4, 6 - トリメチルフェニル) - アミン；

6 - (エチル - プロピル - アミノ) - 2, 7 - ジメチル - 9 - (2, 4, 6 - トリメチルフェニル) - 7, 9 - ジヒドロ - プリン - 8 - オン；

3 - { (4 - メチル - ベンジル) - [3, 6 - ジメチル - 1 - (2, 4, 6 - トリメチルフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] - アミノ } - プロパン - 1 - オール；

ジエチル - [6 - メチル - 3 - メチルスルファニル - 1 - (2, 4, 6 - トリクロロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] - アミン；

2 - { ブチル - [6 - メチル - 3 - メチルスルファニル - 1 - (2, 4, 6 - トリクロロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] - アミノ } - エタ

10

20

30

40

50

ノール；

ジブチル - [ 6 - メチル - 3 - メチルスルファニル - 1 - ( 2 , 4 , 6 - トリクロロフェニル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル } - アミン；

ブチル - エチル - [ 6 - メチル - 3 - メチルスルファニル - 1 - ( 2 , 4 , 6 - トリクロロフェニル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ] - アミン；

ブチル - エチル - [ 6 - メチル - 3 - メチルスルホニル - 1 - ( 2 , 4 , 6 - トリクロロフェニル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ] - アミン；

ブチル - シクロプロピルメチル - [ 6 - メチル - 3 - メチルスルファニル - 1 - ( 2 , 4 , 6 - トリクロロフェニル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ] - アミン；

10

ジ - 1 - プロピル - [ 6 - メチル - 3 - メチルスルファニル - 1 - ( 2 , 4 , 6 - トリクロロフェニル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ] - アミン；

ジアリル - [ 6 - メチル - 3 - メチルスルファニル - 1 - ( 2 , 4 , 6 - トリクロロフェニル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ] - アミン；

ブチル - エチル - [ 6 - クロロ - 3 - メチルスルファニル - 1 - ( 2 , 4 , 6 - トリクロロフェニル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ] - アミン；

ブチル - エチル - [ 6 - メトキシ - 3 - メチルスルファニル - 1 - ( 2 , 4 , 6 - トリクロロフェニル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ] - アミン；

プロピル - エチル - [ 3 , 6 - ジメチル - 1 - ( 2 , 4 , 6 - トリメチルフェニル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ] - アミン；

20

4 - ( 1 - エチル - プロピル ) - 6 - メチル - 3 - メチルスルファニル - 1 - ( 2 , 4 , 6 - トリメチルフェニル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン；

n - ブチル - エチル - [ 2 , 5 - ジメチル - 7 - ( 2 , 4 , 6 - トリメチルフェニル ) - 7 H - ピロロ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 4 - イル ] アミン；

ジ - n - プロピル - [ 2 , 5 - ジメチル - 7 - ( 2 , 4 , 6 - トリメチルフェニル ) - 7 H - ピロロ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 4 - イル ] アミン；

エチル - n - プロピル - [ 2 , 5 - ジメチル - 7 - ( 2 , 4 , 6 - トリメチルフェニル ) - 7 H - ピロロ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 4 - イル ] アミン；

ジエチル - 2 , 5 - ジメチル - 7 - ( 2 , 4 , 6 - トリメチルフェニル ) - 7 H - ピロロ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 4 - イル ] アミン；

30

n - ブチル - エチル - [ 2 , 5 , 6 - トリメチル - 7 - ( 2 , 4 , 6 - トリメチルフェニル ) - 7 H - ピロロ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 4 - イル ] アミン；

2 - { N - n - ブチル - N - [ 2 , 5 - ジメチル - 7 - ( 2 , 4 , 6 - トリメチルフェニル ) - 7 H - ピロロ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 4 - イル ] アミノ } - エタノール；

4 - ( 1 - エチル - プロピル ) - 2 , 5 , 6 - トリメチル - 7 - ( 2 , 4 , 6 - トリメチルフェニル ) - 7 H - ピロロ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン；

n - ブチル - エチル - [ 2 , 5 - ジメチル - 7 - ( 2 , 4 - ジメチルフェニル ) - 7 H - ピロロ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 4 - イル ] アミン；

2 , 5 - ジメチル - 7 - ( 2 , 4 , 6 - トリメチルフェニル ) - 7 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；

40

ブチル - [ 3 , 6 - ジメチル - 1 - ( 2 , 4 , 6 - トリメチルフェニル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン - 4 - イル ] - エチルアミン；

[ 3 , 6 - ジメチル - 1 - ( 2 , 4 , 6 - トリメチルフェニル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 , b ] ピリジン - 4 - イル ] - ( 1 - メトキシメチルプロピル ) - アミン；

4 - ( 1 - メトキシメチルプロボキシ ) - 3 , 6 - ジメチル - 1 - ( 2 , 4 , 6 - トリメチルフェニル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン；

( 1 - エチルプロピル ) - [ 3 , 5 , 6 - トリメチル - 1 - ( 2 , 4 , 6 - トリメチルフェニル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン - 4 - イル ] - アミン；

4 - ( 1 - エチルプロボキシ ) - 2 , 5 - ジメチル - 7 - ( 2 , 4 , 6 - トリメチルフェニル ) - 7 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン；

50

- 4 - (1 - エチルプロポキシ) - 2, 5, 6 - トリメチル - 7 - (2, 4, 6 - トリメチルフェニル) - 7H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン;
- 4 - (1 - エチルプロポキシ) - 2, 5 - ジメチル - 7 - (2, 6 - ジメチル - 4 - ブロモフェニル) - 7H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン;
- 2, 5, 6 - トリメチル - 7 - (1 - プロピルブチル) - 4 - (2, 4, 6 - トリメチルフェノキシ) - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン;
- 1 - (1 - エチルプロピル) - 6 - メチル - 4 - (2, 4, 6 - トリメチルフェニルアミノ) - 1, 3 - ジヒドロ - イミダゾ [4, 5 - c] ピリジン - 2 - オン;
- 9 - (1 - エチルプロピル) - 2 - メチル - 6 - (2, 4, 6 - トリメチルフェニルアミノ) - 7, 9 - ジヒドロ - プリン - 8 - オン; 10
- 1 - (1 - エチルプロピル) - 6 - メチル - 4 - (2, 4, 6 - トリメチルフェノキシ) - 1, 3 - ジヒドロ - イミダゾ [4, 5 - c] ピリジン - 2 - オン;
- 1 - (1 - エチルプロピル) - 6 - メチル - 4 - (2, 4, 6 - トリメチルフェノキシ) - 1H - イミダゾ [4, 5 - c] ピリジン;
- 1 - (1 - エチルプロピル) - 3, 6 - ジメチル - 4 - (2, 4, 6 - トリメチルフェノキシ) - 1, 3 - ジヒドロ - イミダゾ [4, 5 - c] ピリジン - 2 - オン;
- 1 - (1 - エチルプロピル) - 3, 6 - ジメチル - 4 - (2, 4, 6 - トリメチルフェニルアミノ) - 1, 3 - ジヒドロ - イミダゾ [4, 5 - c] ピリジン - 2 - オン;
- 1 - (1 - エチル - プロピル) - 4, 7 - ジメチル - 5 - (2, 4, 6 - トリメチル - フェノキシ) - 1, 4 - ジヒドロ - 2H - ピリド [3, 4 - b] ピラジン - 3 - オン; 20
- 1 - (1 - エチル - プロピル) - 4, 7 - ジメチル - 5 - (2, 4, 6 - トリメチル - フェノキシ) - 1, 4 - ジヒドロ - 2H - ピリド [3, 4 - b] ピラジン - 3 - オン;
- 1 - (1 - エチル - プロピル) - 4, 7 - ジメチル - 5 - (2, 4, 6 - トリメチル - フェノキシ) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - ピリド [3, 4 - b] ピラジン;
- 1 - (1 - エチル - プロピル) - 7 - メチル - 5 - (2, 4, 6 - トリメチル - フェノキシ) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - ピリド [3, 4 - b] ピラジン;
- 1 - (1 - エチル - プロピル) - 7 - メチル - 2 - オキソ - 5 - (2, 4, 6 - トリメチル - フェノキシ) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - [1, 6] ナフチリジン - 3 - カルボン酸メチルエステル;
- 1 - (1 - エチル - プロピル) - 7 - メチル - 2 - オキソ - 5 - (2, 4, 6 - トリメチル - フェノキシ) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - [1, 6] ナフチリジン - 3 - カルボン酸イソプロピルエステル; 30
- 1 - (1 - エチル - プロピル) - 7 - メチル - 5 - (2, 4, 6 - トリメチル - フェノキシ) - 3, 4 - ジヒドロ - 1H - [1, 6] ナフチリジン - 2 - オン;
- 1 - (1 - エチル - プロピル) - 7 - メチル - 5 - (2, 4, 6 - トリメチル - フェノキシ) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - [1, 6] ナフチリジン;
- 1 - (1 - エチル - プロピル) - 7 - メチル - 5 - (2, 4, 6 - トリメチル - フェノキシ) - 1, 4 - ジヒドロ - 2H - 3 - オキサ - 1, 6 - ジアザ - ナフタレン;
- 1 - (1 - エチル - プロピル) - 4, 7 - ジメチル - 5 - (2, 4, 6 - トリメチル - フェノキシ) - 1, 4 - ジヒドロ - 2H - 3 - オキサ - 1, 6 - ジアザ - ナフタレン; 40
- 1 - (1 - エチル - プロピル) - 3, 7 - ジメチル - 5 - (2, 4, 6 - トリメチル - フェノキシ) - 3, 4 - ジヒドロ - 1H - 3 - オキサ - [1, 6] - ナフチリジン - 2 - オン;
- 1 - (1 - エチル - プロピル) - 3, 3, 6 - トリメチル - 4 - (2, 4, 6 - トリメチル - フェノキシ) - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ピロロ [3, 2 - c] ピリジン;
- 7 - (1 - エチル - プロポキシ) - 5 - メチル - 3 - (2, 4, 6 - トリメチル - フェニル) - ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン;
- [2, 5 - ジメチル - 3 - (2, 4, 6 - トリメチル - フェニル) - ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 7 - イル] - (1 - エチル - プロピル) - アミン;
- (1 - エチル - プロピル) - [5 - メチル - 3 - (2, 4, 6 - トリメチル - フェニル 50



- ) - ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 7 - イル ] - アミン ;  
 7 - ( 1 - エチル - プロポキシ ) - 2 , 5 - ジメチル - 3 - ( 2 , 4 , 6 - トリメチル  
 - フェニル ) - ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン ;  
 [ 2 , 5 - ジメチル - 3 - ( 2 , 4 , 6 - トリメチル - フェニル ) - ピラゾロ [ 1 , 5  
 - a ] ピリミジン - 7 - イル ] - エチル - プロピル - アミン ;  
 [ 6 - プロモ - 5 - プロモメチル - 3 - ( 2 , 4 , 6 - トリメチル - フェニル ) - 3 H  
 - [ 1 , 2 , 3 ] トリアゾロ [ 4 , 5 - b ] ピリジン - 7 - イル ] - ( 1 - エチル - プロ  
 ピル ) - アミン ;  
 ( 1 - エチル - プロピル ) - [ 5 - メチル - 3 - ( 2 , 4 , 6 - トリメチル - フェニル  
 ) - 3 H - [ 1 , 2 , 3 ] トリアゾロ [ 4 , 5 - b ] ピリジン - 7 - イル ] - アミン ; 10  
 [ 6 - プロモ - 5 - メチル - 3 - ( 2 , 4 , 6 - トリメチル - フェニル ) - 3 H - [ 1  
 , 2 , 3 ] トリアゾロ [ 4 , 5 - b ] ピリジン - 7 - イル ] - ( 1 - エチル - プロピル )  
 - メチル - アミン ;  
 7 - ( 1 - エチル - プロポキシ ) - 5 - メチル - 3 - ( 2 , 4 , 6 - トリメチル - フェ  
 ニル ) - 3 H - [ 1 , 2 , 3 ] トリアゾロ [ 4 , 5 - b ] ピリジン ;  
 4 - ( 1 - エチル - プロポキシ ) - 2 , 5 - ジメチル - 7 - ( 2 , 4 , 6 - トリメチル  
 - フェニル ) - 5 H - ピロロ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン ;  
 ( ± ) - 2 , 5 - ジメチル - 4 - ( テトラヒドロ - フラン - 3 - イルオキシ ) - 7 - ( 2 , 4 , 6 - トリメチル - フェニル ) - 5 H - ピロロ - [ 3 , 2 - d ] ピリミジン ;  
 2 , 5 - ジメチル - 4 - ( S ) - ( テトラヒドロ - フラン - 3 - イルオキシ ) - 7 - ( 20  
 2 , 4 , 6 - トリメチル - フェニル ) - 5 H - ピロロ - [ 3 , 2 - d ] ピリミジン ;  
 2 , 5 - ジメチル - 4 - ( 1 - プロピル - ブトキシ ) - 7 - ( 2 , 4 , 6 - トリメチル  
 - フェニル ) - 5 H - ピロロ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン ;  
 4 - s e c - ブチルスルファニル - 2 , 5 - ジメチル - 7 - ( 2 , 4 , 6 - トリメチル  
 - フェニル ) - 5 H - ピロロ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン ;  
 4 - ( ブチル - エチル - アミノ ) - 2 , 6 - ジメチル - 8 - ( 2 , 4 , 6 - トリメチル  
 - フェニル ) - 5 , 8 - ジヒドロ - 6 H - ピリド [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 7 - オン ;  
 8 - ( 1 - エチル - プロポキシ ) - 6 - メチル - 4 - ( 2 , 4 , 6 - トリメチル - フェ  
 ニル ) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ピリド [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 - オン ;  
 8 - ( 1 - エチル - プロポキシ ) - 6 - メチル - 4 - ( 2 , 4 , 6 - トリメチル - フェ 30  
 ニル ) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - ピリド [ 2 , 3 - b ] ピラジン ;  
 4 - ( 1 - エチル - プロポキシ ) - 2 - メチル - 8 - ( 2 , 4 , 6 - トリメチル - フェ  
 ニル ) - キノリン ;  
 5 - ( 1 - エチル - プロポキシ ) - 7 - メチル - 1 - ( 2 , 4 , 6 - トリメチル - フェ  
 ニル ) - 1 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 3 - オキサ - 1 , 8 - ジアザ - ナフタレン ;  
 5 - ( 1 - エチル - プロポキシ ) - 7 - メチル - 1 - ( 2 , 4 , 6 - トリメチル - フェ  
 ニル ) - 1 , 2 - ジヒドロ - 3 - オキサ - 1 , 8 - ジアザ - ナフタレン - 4 - オン ;  
 8 - ( 1 - エチル - プロポキシ ) - 1 , 6 - ジメチル - 4 - ( 2 , 4 , 6 - トリメチル  
 - フェニル ) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - ピリド [ 2 , 3 - b ] ピラジン ;  
 ( 1 - エチル - プロピル ) - [ 2 - メチル - 8 - ( 2 , 4 , 6 - トリメチル - フェニル 40  
 ) - キノリン - 4 - イル ] - アミン ;  
 4 - ( ブチル - エチル - アミノ ) - 2 , 6 - ジメチル - 8 - ( 2 , 6 - ジメチル - 4 -  
 プロモ - フェニル ) - 5 , 8 - ジヒドロ - 6 H - ピリド [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 7 -  
 オン ;  
 4 - ( ブチル - エチル - アミノ ) - 2 - メチル - 8 - ( 2 , 6 - ジメチル - 4 - プロモ  
 - フェニル ) - 5 , 8 - ジヒドロ - 6 H - ピリド [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 7 - オン ;  
 4 - ( 1 - エチル - プロポキシ ) - 2 - メチル - 8 - ( 2 , 6 - ジメチル - 4 - プロモ  
 - フェニル ) - 5 , 8 - ジヒドロ - 6 H - ピリド [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 7 - オン ;  
 ( ブチル - エチル ) - [ 2 - メチル - 8 - ( 2 , 6 - ジメチル - 4 - プロモ - フェニル  
 ) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - ピリド [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 4 - イル ] - ア 50

ミン；

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

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

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

( 1 - エチル - プロポキシ ) - 2 - メチル - 8 - ( 2 , 6 - ジメチル - 4 - ブロモ - フェニル ) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - ピリド [ 2 , 3 - d ] ピリミジン； 10

4 - ( ブチル - エチル - アミノ ) - 2 - メチル - 8 - ( 2 , 4 , 6 - トリメチル - フェニル ) - 5 , 8 - ジヒドロ - 6 H - ピリド [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 7 - オン；

4 - ( 1 - エチル - プロポキシ ) - 2 - メチル - 8 - ( 2 , 4 , 6 - トリメチル - フェニル ) - 5 , 8 - ジヒドロ - 6 H - ピリド [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 7 - オン；

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

(プロピル - エチル) - [ 2 - メチル - 8 - ( 2 , 4 , 6 - トリメチル - フェニル ) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - ピリド [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 4 - イル ] - アミン； 20

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

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

( 1 - エチル - プロポキシ ) - 2 - メチル - 8 - ( 2 , 4 , 6 - トリメチル - フェニル ) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - ピリド [ 2 , 3 - d ] ピリミジン；

8 - ( 1 - エチル - プロポキシ ) - 6 - メチル - 4 - ( 2 , 6 - ジメチル - 4 - ブロモ - フェニル ) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ピリド [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 - オン；

8 - ( 1 - エチル - プロポキシ ) - 6 - メチル - 4 - ( 2 , 6 - ジメチル - 4 - ブロモ - フェニル ) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - ピリド [ 2 , 3 - b ] ピラジン； 30

4 - ( 1 - エチル - プロポキシ ) - 2 - メチル - 8 - ( 2 , 6 - ジメチル - 4 - ブロモ - フェニル ) - キノリン；

5 - ( 1 - エチル - プロポキシ ) - 7 - メチル - 1 - ( 2 , 6 - ジメチル - 4 - ブロモ - フェニル ) - 1 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 3 - オキサ - 1 , 8 - ジアザ - ナフタレン；

5 - ( 1 - エチル - プロポキシ ) - 7 - メチル - 1 - ( 2 , 6 - ジメチル - 4 - ブロモ - フェニル ) - 1 , 2 - ジヒドロ - 3 - オキサ - 1 , 8 - ジアザ - ナフタレン - 4 - オン；

8 - ( 1 - エチル - プロポキシ ) - 1 , 6 - ジメチル - 4 - ( 2 , 6 - ジメチル - 4 - ブロモ - フェニル ) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - ピリド [ 2 , 3 - b ] ピラジン； 40

( 1 - エチル - プロピル ) - [ 2 - メチル - 8 - ( 2 , 6 - ジメチル - 4 - ブロモ - フェニル ) - キノリン - 4 - イル ] - アミン；

4 - ( ブチル - エチル - アミノ ) - 2 , 6 - ジメチル - 8 - ( 2 , 6 - ジメチル - 4 - クロロ - フェニル ) - 5 , 8 - ジヒドロ - 6 H - ピリド [ 2 , 3 - d ] ジピリミジン - 7 - オン；

8 - ( 1 - エチル - プロポキシ ) - 6 - メチル - 4 - ( 2 , 6 - ジメチル - 4 - クロロ - フェニル ) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ピリド [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 - オン；

8 - ( 1 - エチル - プロポキシ ) - 6 - メチル - 4 - ( 2 , 6 - ジメチル - 4 - クロロ - フェニル ) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - ピリド [ 2 , 3 - b ] ピラジン；

4 - ( 1 - エチル - プロポキシ ) - 2 - メチル - 8 - ( 2 , 6 - ジメチル - 4 - クロロ 50

- フェニル) - キノリン ;
- 5 - ( 1 - エチル - プロポキシ ) - 7 - メチル - 1 - ( 2 , 6 - ジメチル - 4 - クロロ
- フェニル) - 1 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 3 - オキサ - 1 , 8 - ジアザ - ナフタレン ;
- 5 - ( 1 - エチル - プロポキシ ) - 7 - メチル - 1 - ( 2 , 6 - ジメチル - 4 - クロロ
- フェニル) - 1 , 2 - ジヒドロ - 3 - オキサ - 1 , 8 - ジアザ - ナフタレン - 4 - オン
- ;
- 8 - ( 1 - エチル - プロポキシ ) - 1 , 6 - ジメチル - 4 - ( 2 , 6 - ジメチル - 4 -
- クロロ - フェニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - ピリド [ 2 , 3 - b ] ピラジン ;
- ( 1 - エチル - プロピル ) - [ 2 - メチル - 8 - ( 2 , 6 - ジメチル - 4 - クロロ - フ
- ェニル) - キノリン - 4 - イル ] - アミン ;
- 8 - ( 1 - ヒドロキシメチル - プロポキシ ) - 6 - メチル - 4 - ( 2 , 4 , 6 - トリメ
- チル - フェニル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ピリド [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 - オン
- ;
- 8 - ( 1 - ヒドロキシメチル - プロピルアミノ ) - 6 - メチル - 4 - ( 2 , 4 , 6 - ト
- リメチル - フェニル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ピリド [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 -
- オン ;
- 8 - ( 1 - エチル - プロピルアミノ ) - 6 - メチル - 4 - ( 2 , 4 , 6 - トリメチル -
- フェニル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ピリド [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 - オン ;
- 8 - ジエチルアミノ - 6 - メチル - 4 - ( 2 , 4 , 6 - トリメチル - フェニル) - 3 ,
- 4 - ジヒドロ - 1 H - ピリド [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 - オン ;
- 8 - ( エチル - プロピル - アミノ ) - 6 - メチル - 4 - ( 2 , 4 , 6 - トリメチル - フ
- ェニル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ピリド [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 - オン ;
- 8 - ( ブチル - エチル - アミノ ) - 6 - メチル - 4 - ( 2 , 4 , 6 - トリメチル - フェ
- ニル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ピリド [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 - オン ;
- 8 - ( 1 - ヒドロキシメチル - プロポキシ ) - 6 - メチル - 4 - ( 2 , 4 , 6 - トリメ
- チル - フェニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - ピリド [ 2 , 3 - b ] ピラジン ;
- 8 - ( 1 - ヒドロキシメチル - プロピルアミノ ) - 6 - メチル - 4 - ( 2 , 4 , 6 - ト
- リメチル - フェニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - ピリド [ 2 , 3 - b ] ピラジン
- ;
- 8 - ( 1 - エチル - プロピルアミノ ) - 6 - メチル - 4 - ( 2 , 4 , 6 - トリメチル -
- フェニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - ピリド [ 2 , 3 - b ] ピラジン ;
- 8 - ジエチルアミノ - 6 - メチル - 4 - ( 2 , 4 , 6 - トリメチル - フェニル) - 1 ,
- 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - ピリド [ 2 , 3 - b ] ピラジン ;
- 8 - ( エチル - プロピル - アミノ ) - 6 - メチル - 4 - ( 2 , 4 , 6 - トリメチル - フ
- ェニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - ピリド [ 2 , 3 - b ] ピラジン ;
- 8 - ( ブチル - エチル - アミノ ) - 6 - メチル - 4 - ( 2 , 4 , 6 - トリメチル - フェ
- ニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - ピリド [ 2 , 3 - b ] ピラジン ;
- 4 - ( 1 - ヒドロキシメチル - プロポキシ ) - 2 - メチル - 8 - ( 2 , 4 , 6 - トリメ
- チル - フェニル) - キノリン ;
- 4 - ( 1 - ヒドロキシメチル - プロピルアミノ ) - 2 - メチル - 8 - ( 2 , 4 , 6 - ト
- リメチル - フェニル) - キノリン ;
- 4 - ( 1 - エチル - プロピルアミノ ) - 2 - メチル - 8 - ( 2 , 4 , 6 - トリメチル -
- フェニル) - キノリン ;
- 4 - ジエチルアミノ - 2 - メチル - 8 - ( 2 , 4 , 6 - トリメチル - フェニル) - キノ
- リン ;
- 4 - ( エチル - プロピル - アミノ ) - 2 - メチル - 8 - ( 2 , 4 , 6 - トリメチル - フ
- ェニル) - キノリン ;
- 4 - ( ブチル - エチル - アミノ ) - 2 - メチル - 8 - ( 2 , 4 , 6 - トリメチル - フェ
- ニル) - キノリン ;
- 5 - ( 1 - ヒドロキシメチル - プロポキシ ) - 7 - メチル - 1 - ( 2 , 4 , 6 - トリメ

チル - フェニル) - 1, 4 - ジヒドロ - 2 H - 3 - オキサ - 1, 8 - ジアザ - ナフタレン ;

5 - ( 1 - ヒドロキシメチル - プロピルアミノ ) - 7 - メチル - 1 - ( 2, 4, 6 - トリメチル - フェニル ) - 1, 4 - ジヒドロ - 2 H - 3 - オキサ - 1, 8 - ジアザ - ナフタレン ;

5 - ( 1 - エチル - プロピルアミノ ) - 7 - メチル - 1 - ( 2, 4, 6 - トリメチル - フェニル ) - 1, 4 - ジヒドロ - 2 H - 3 - オキサ - 1, 8 - ジアザ - ナフタレン ;

5 - ジエチルアミノ - 5 - メチル - 1 - ( 2, 4, 6 - トリメチル - フェニル ) - 1, 4 - ジヒドロ - 2 H - 3 - オキサ - 1, 8 - ジアザ - ナフタレン ;

5 - ( エチル - プロピル - アミノ ) - 7 - メチル - 1 - ( 2, 4, 6 - トリメチル - フェニル ) - 1, 4 - ジヒドロ - 2 H - 3 - オキサ - 1, 8 - ジアザ - ナフタレン ; 10

8 - ( ブチル - エチル - アミノ ) - 6 - メチル - 4 - ( 2, 4, 6 - トリメチル - フェニル ) - 1, 4 - ジヒドロ - 2 H - 3 - オキサ - 1, 8 - ジアザ - ナフタレン ;

4 - ( 2, 4 - ジクロロフェニル ) - 5 - メチル - 2 - [ N - ( 1 - ( メトキシメチル ) - 1 - ( ナフト - 2 - イル ) メチル ) - N - プロピルアミノ ] チアゾール ;

4 - ( 2, 6 - ジクロロフェニル ) - 5 - メチル - 2 - [ N - ( 6 - メトキシイソキノール - 5 - イル ) - N - プロピルアミノ ] チアゾールのシュウ酸塩 ;

4 - ( 2 - クロロ - 4 - メトキシフェニル ) - 5 - メチル - 2 - [ N - ( 6 - メチルイソキノール - 5 - イル ) - N - プロピルアミノ ] チアゾールのシュウ酸塩 ;

4 - ( 2 - クロロ - 4 - メトキシフェニル ) - 5 - メチル - 2 - [ N - ( 1 - メトキシカルボニルメチルインドール - 5 - イル ) - N - プロピルアミノ ] チアゾール ; 20

4 - ( 2 - クロロ - 4 - メトキシフェニル ) - 5 - メチル - 2 - [ N - ( 6 - メトキシイソキノール - 5 - イル ) - N - プロピルアミノ ] チアゾールのシュウ酸塩 ;

4 - ( 2 - クロロ - 4 - メトキシフェニル ) - 5 - メチル - 2 - [ N - ( 6 - クロロイソキノール - 5 - イル ) - N - プロピルアミノ ] チアゾールのシュウ酸塩 ;

4 - ( 2 - クロロ - 4 - メトキシフェニル ) - 5 - メチル - 2 - [ N - ( 6 - メトキシイソキノール - 5 - イル ) - N - プロピルアミノ ] チアゾールのシュウ酸塩 ;

4 - ( 2 - クロロ - 4 - メトキシフェニル ) - 5 - メチル - 2 - [ N - 1 - メトキシナフト - 2 - イル ) - N - プロピルアミノ ] チアゾール ;

4 - ( 2 - クロロ - 4 - トリフルオロメチルフェニル ) - 5 - メチル - 2 - [ N - 6 - メトキシイソキノール - 5 - イル ) - N - プロピルアミノ ] チアゾールのシュウ酸塩 ; 30

4 - ( 2 - クロロ - 4 - メトキシフェニル ) - 5 - メチル - 2 - [ N - ( 2 - エトキシナフト - 1 - イル ) - N - プロピルアミノ ] チアゾールの塩酸塩 ;

4 - ( 2 - クロロ - 4 - メトキシフェニル ) - 5 - メチル - 2 - [ N - ( 2, 3 - ジメチルナフト - 1 - イル ) - N - プロピルアミノ ] チアゾールの塩酸塩 ;

4 - ( 2 - クロロ - 4 - メトキシフェニル ) - 5 - メチル - 2 - [ N - ( 6 - ブロモ - 2 - メトキシナフト - 1 - イル ) - N - プロピルアミノ ] チアゾールの塩酸塩 ;

4 - ( 2 - クロロ - 4 - メトキシフェニル ) - 5 - メチル - 2 - [ N - ( 2, 6 - ジメチルナフト - 1 - イル ) - N - プロピルアミノ ] チアゾールの塩酸塩 ;

4 - ( 2 - クロロ - 4 - メトキシフェニル ) - 5 - メチル - 2 - [ N - ( 1 - ( メトキシメチル ) - 1 - ( ナフト - 2 - イル ) メチル ) - N - プロピルアミノ ] チアゾールの塩酸塩 ; 40

4 - ( 2 - クロロ - 4 - メトキシフェニル ) - 5 - メチル - 2 - [ N - ( 1 - ( シクロプロピル ) - 1 - ( ナフト - 2 - イル ) メチル ) - N - プロピルアミノ ] チアゾールの塩酸塩 ;

3 - ( 2, 4 - ジクロロフェニル ) - 5 - メチル - 7 ( N - プロピル - N - シクロプロパンメチルアミノ ) - ピラゾロ [ 2, 3 - a ] ピリミジン ;

3 - ( 2, 4 - ジクロロフェニル ) - 5 - メチル - 7 - ( N - アリル - N - シクロプロパンメチルアミノ ) - ピラゾロ [ 2, 3 - a ] ピリミジン ;

2 - メチルチオ - 3 - ( 2, 4 - ジクロロフェニル ) - 5 - メチル - 7 - ( N, N - ジ 50

アリルアミノ) - ピラゾロ [ 2 , 3 - a ] ピリミジン ;  
 2 - メチルチオ - 3 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) - 5 - メチル - 7 - ( N - ブチル  
 - N - シクロプロパンメチル - アミノ ) ピラゾロ [ 2 , 3 - a ] ピリミジン ;  
 2 - メチルチオ - 3 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) - 5 - メチル - 7 - ( N - プロピ  
 ル - N - シクロプロパンメチル - アミノ ) ピラゾロ [ 2 , 3 - a ] ピリミジン ;  
 2 - メチル - 3 - ( 4 - クロロフェニル ) - 5 - メチル - 7 - ( N , N - ジプロピルア  
 ミノ ) - ピラゾロ [ 2 , 3 - a ] ピリミジン ;  
 3 - [ 6 - ( ジメチルアミノ ) - 3 - ピリジニル - 2 , 5 - ジメチル - N , N - ジプロ  
 ピルピラゾロ [ 2 , 3 - a ] ピリミジン - 7 - アミン ;  
 3 - [ 6 - ( ジメチルアミノ ) - 4 - メチル - 3 - ピリジニル ] - 2 , 5 - ジメチル - 10  
 N , N - ジプロピル - ピラゾロ [ 2 , 3 - a ] ピリミジン - 7 - アミン ;  
 3 - ( 2 , 4 - ジメトキシフェニル ) - 2 , 5 - ジメチル - 7 - ( N - プロピル - N -  
 メチルオキシエチルアミノ ) - ピラゾロ ( 2 , 3 - a ) ピリミジン ;  
 7 - ( N - ジエチルアミノ ) - 2 , 5 - ジメチル - 3 - ( 2 - メチル - 4 - メトキシフ  
 エニル - [ 1 , 5 - a ] - ピラゾロピリミジン ;  
 7 - ( N - ( 3 - シアノプロピル ) - N - プロピルアミノ - 2 , 5 , ジメチル - 3 - ( 2 ,  
 4 - ジメチルフェニル ) - [ 1 , 5 - a ] - ピラゾロピリミジン ;  
 [ 3 , 6 - ジメチル - 2 - ( 2 , 4 , 6 - トリメチル - フェノキシ ) - ピリジン - 4 -  
 イル ] - ( 1 - エチル - プロピル ) - アミン ;  
 [ 2 - ( 4 - クロロ - 2 , 6 - ジメチル - フェノキシ ) - 3 , 6 - ジメチル - ピリジン 20  
 - 4 - イル ] - ( 1 - エチル - プロピル ) - アミン ;  
 シクロプロピルメチル - [ 3 - ( 2 , 4 - ジメチル - フェニル ) - 2 , 5 - ジメチル -  
 ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 7 - イル ] - プロピル - アミン ;  
 シクロプロピルメチル - [ 3 - ( 2 - メチル - 4 - クロロ - フェニル ) - 2 , 5 - ジメ  
 チル - ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 7 - イル ] - プロピル - アミン ;  
 シクロプロピルメチル - [ 3 - ( 2 , 4 - ジ - クロロ - フェニル ) - 2 , 5 - ジメチル  
 - ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 7 - イル ] - プロピル - アミン ;  
 [ 3 - ( 2 - メチル - 4 - クロロ - フェニル ) - 2 , 5 - ジメチル - ピラゾロ [ 1 , 5  
 - a ] ピリミジン - 7 - イル ] - ジ - プロピル - アミン ;  
 [ 2 , 5 - ジメチル - 3 - ( 2 , 4 - ジメチル - フェニル ) - ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] 30  
 ピリミジン - 7 - イル ] - ( 1 - エチル - プロピル ) - アミン ;  
 [ 2 , 5 - ジメチル - 3 - ( 2 , 4 - ジクロロ - フェニル ) - ピラゾロ [ 1 , 5 - a ]  
 ピリミジン - 7 - イル ] - ( 1 - エチル - プロピル ) - アミン ; および  
 4 - ( 1 - エチル - プロピルアミノ ) - 6 - メチル - 2 - ( 2 , 4 , 6 - トリメチル -  
 フェノキシ ) - ニコチン酸メチルエステル  
 が含まれるが、これらに限定されるものではない。

#### 【 0 0 7 9 】

上記に記載の C R F 拮抗薬を製造するための方法は、参照により本明細書に組み込まれ  
 ている国際特許公開 W O 9 5 / 3 3 7 5 0 に開示されている。

#### 【 0 0 8 0 】

40

以下の C R F 拮抗薬、すなわち

4 - ( 1 - エチル - プロポキシ ) - 3 , 6 - ジメチル - 2 - ( 2 , 4 , 6 - トリメチル  
 フェノキシ ) - ピリジン ;  
 ( 3 , 6 - ジメチル - 2 - ( 2 , 4 , 6 - トリメチル - フェノキシ ) - ピリジン - 4 -  
 イル ) - ( 1 - エチル - プロピル ) - アミン ;  
 ( 3 , 6 - ジメチル - 2 - ( 4 - クロロ - 2 , 6 - ジメチル - フェノキシ ) - ピリジン  
 - 4 - イル ) - ( 1 - エチル - プロピル ) - アミン ; または  
 5 - ( 1 - エチル - プロポキシ ) - 7 - メチル - 1 - ( 2 , 6 - ジメチル - 4 - クロロ  
 フェニル ) - 1 - 4 - ジヒドロ - 2 H - 3 - オキサ - 1 , 8 - ジアザナフタレン ;  
 のうち 1 つ、

50

および、以下の非定型抗精神病薬、すなわち、オランザピン、クロザピン、ジプラシドンまたは薬学的に許容できるそれらの塩のうち1つを含む組成物、方法、およびキットが特に好ましい。

【0081】

本発明の好ましいキットにおいて、CRF拮抗薬を含む医薬組成物は、上記で定義した特に好ましいCRF拮抗薬のうち1つを含む医薬組成物であり、非定型抗精神病薬を含む医薬組成物は、上記で定義した特に好ましい非定型抗精神病薬のうち1つを含む医薬組成物である。

【0082】

本発明の好ましい治療方法は、上記で定義した特に好ましいCRF拮抗薬および特に好ましい非定型抗精神病薬を用いる方法である。

10

【0083】

老化または肥満症に伴う骨粗鬆症または脆弱化、心血管疾患もしくは心臓関連の疾患、特に高血圧症、頻脈、およびうつ血性心不全を治療し、骨折修復を加速し、大手術後のタンパク質異化反応を軽減し、慢性病による悪液質およびタンパク質の損失を軽減し、創傷治癒を加速し、または火傷患者もしくは大手術を受けた患者の回復を加速するため、特に好ましいCRF拮抗薬および特に好ましい非定型抗精神病薬または本発明の1つまたは複数の医薬組成物を用いる方法も好ましい。

【0084】

本発明において使用される化合物は、光学中心を有することがあるため、様々なエナンチオマー立体構造で存在することがある。本発明において使用される化合物には、化合物のすべてのエナンチオマー、ジアステレオマー、および他の立体異性体、ならびにそれらのラセミおよび他の混合物が含まれる。個々の異性体は、最終生成物またはその中間体の調製における光学分割、光学選択的反応、またはクロマトグラフ分離などの知られている方法によって得ることができる。

20

【0085】

本発明の医薬活性化合物の組合せは、哺乳類、好ましくはヒトを治療する場合、個々の化合物と比べて、相乗効果を示しかつ/またはあまり副作用を示さないことが好ましい。したがって、特定の用量レベルにおいて特定の疾患を治療する際、本発明の医薬活性化合物の組合せは、個々の化合物を投与する場合に予想される活性よりも優れた活性、個々の化合物を投与する場合に予想されるよりも少ないか、あるいは重症度の低い副作用、または個々の化合物を投与する場合に予想されるよりも優れた活性と、少ないか、あるいは重症度の低い副作用の組合せを示す。

30

【0086】

表現「薬学的に許容できる塩」には、薬学的に許容できる酸付加塩と薬学的に許容できる陽イオン性の塩の両方が含まれる。表現「薬学的に許容できる陽イオン性の塩」は、アルカリ金属塩（例えば、ナトリウムおよびカリウム）、アルカリ土類金属塩（例えば、カルシウムおよびマグネシウム）、アルミニウム塩、アンモニウム塩、ならびにベンザチン（N, N'-ジベンジルエチレンジアミン）、コリン、ジエタノールアミン、エチレンジアミン、メグルミン（N-メチルグルカミン）、ベネタミン（N-ベンジルフェネチルアミン）、ジエチルアミン、ピペラジン、トロメタミン（2-アミノ-2-ヒドロキシメチル-1,3-プロパンジオール）およびプロカインなどの有機アミンとの塩などであるが、これらに限定されない塩を定義することを意図している。表現「薬学的に許容できる酸付加塩」は、塩酸塩、臭化水素塩、硫酸塩、硫酸水素塩、リン酸塩、リン酸水素塩、リン酸二水素塩、酢酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩、メタンサルホン酸塩（メシル酸塩）およびp-トルエンサルホン酸塩（トシル酸塩）などであるが、これらに限定されない塩を定義することを意図している。

40

【発明を実施するための最良の形態】

【0087】

本発明の組成物および組合せは、経口、非経口（例えば、筋肉内、腹腔内、静脈内、ま

50

たは皮下注射、または埋込錠を介して)、経鼻、腔内、直腸、舌下、または局所の投与経路によって投与することができ、薬学的に許容できる担体、ビヒクル、または希釈剤と一緒に製剤化し、各投与経路に適している剤形を提供することができる。

#### 【0088】

経口投与のための固体剤形には、カプセル剤、錠剤、丸剤、散剤、顆粒剤などが含まれ、ヒト以外の哺乳類(ネコおよびイヌは、現時点の好ましいヒト以外の哺乳類である)の場合、固体剤形には、食物との混合物および嚙むことができる形態が含まれていてもよい。そのような固体剤形において、本発明の化合物および組合せは、スクロース、ラクトース、デンプンなどの少なくとも1つの不活性な薬学的に許容できる担体と混合することができる。また、そのような剤形は、通常の実施と同じように、そのような不活性な希釈剤以外の追加の物質、例えば、ステアリン酸マグネシウムなどの滑沢剤を含むことができる。カプセル剤、錠剤、および丸剤の場合、剤形は、緩衝剤も含むことができる。さらに、錠剤および丸剤は、腸溶コーティングと共に調製することができる。嚙むことができる形態の場合、剤形は、矯味剤および香味剤を含むことができる。

10

#### 【0089】

経口投与のための液体剤形には、水などの当技術分野において一般的に使用される不活性希釈剤を含有する薬学的に許容できる乳剤、液剤、懸濁剤、シロップ剤、およびエリキシル剤が含まれる。そのような不活性希釈剤の他に、組成物には、補助剤(湿潤剤など)、乳化および懸濁化剤、甘味剤、矯味剤、香味剤なども含まれていてもよい。懸濁液の形態をしたジブラシドン製剤は、2002年、10月25日に出願され、参照により全体として本明細書に組み込まれている米国特許出願第60/42195号に記載されている。ジブラシドンの新規な注射用デポ製剤は、2002年、10月25日に出願され、参照により全体として本明細書に組み込まれている米国特許出願第60/421473号に記載されている。

20

#### 【0090】

非経口投与のための本発明による調製物には、滅菌した水性または非水性の液剤、懸濁剤、乳剤などが含まれる。非水性の溶媒またはビヒクルの例は、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブ油およびトウモロコシ油などの植物油、ゼラチン、ならびにオレイン酸エチルなどの注射用有機エステルである。また、そのような剤形は、保存剤、湿潤剤、乳化剤、および分散剤などの補助剤を含有することができる。それらは、例えば、細菌保持性フィルターによる濾過により、組成物に滅菌剤を組み入れることにより、組成物を照射することにより、または組成物を加熱することにより滅菌することができる。また、それらは、使用直前に滅菌水か、あるいは他の滅菌した注射用媒体に溶かすことができる滅菌した固体組成物の形態で製造することができる。

30

#### 【0091】

直腸または腔内投与のための組成物は、活性物質の他に、カカオ脂または坐剤用ワックスなどの賦形剤を含有することができる坐剤であることが好ましい。

#### 【0092】

また、経鼻または舌下投与のための組成物は、当技術分野においてもよく知られている標準的賦形剤と一緒に調製される。

40

#### 【0093】

本発明の医薬組成物は、即時放出特性と制御放出特性の組合せからなってもよい。そのような組成物は、サイズがナノ粒子から微小粒子まで及ぶ活性成分の組合せの形態をとるか、あるいは放出速度が異なる複数のペレットの形態であってよい。本発明の錠剤またはカプセル組成物は、持続または制御放出形態の非定型抗精神病薬および即時放出形態のCRF拮抗薬を含有することができる。あるいは、非定型抗精神病薬は、即時放出形態であってよく、CRF拮抗薬は、持続または制御放出形態であってよい。

#### 【0094】

特定量の活性成分を含む様々な医薬組成物を調製する方法は、知られているか、あるいは本開示に照らして当業者には明らかであろう。例えば、ペレット剤を調製する方法は、

50

Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 第19版(1995)に記載されている。持続放出ペレット剤は、即時放出ペレット剤をコーティングするか、あるいはマトリックスシステムを介して調製される。コーティングは、例えば、コーティングパンまたは流動床コータードライヤー中で行うことができる。押出しと続く球形化は、医薬ペレット剤の調製にとって長く知られている方法である(J. W. Conine他、Drug & Cosmetic Ind. 106, 38-41(1970))。しかしながら、ペレット化などの他の方法を利用することができる。高速ミキサー造粒機(granulator)、または回転式流動床造粒機(agglomerator)中で粒子を凝集させ、球状の顆粒剤またはペレット剤を作成することができる。これらの方法は、K. W. OlsonおよびA. M. Mehta、Int. J. Pharm. Tech. & Prod. Mfr. 6 18-24、1985によって記載されている。また、ペレット剤は、例えば、C. Vervaeet、L. BaertおよびJ. P. Remon、Int. J. Pharm. 116, 131-146(1995)に記載のように、湿塊または融液の押出しと、続く球形化によって調製することができる。通常、使用される賦形剤は、微結晶性セルロースなどの可塑性のある賦形剤であるが、マンニトールも使用される。一般に、少量のポリマー結合剤が添加される。また、より容易な押出しを得るため、ドデシル硫酸ナトリウムなどの界面活性剤が組み入れられることがある。

10

20

#### 【0095】

本発明による医薬組成物は、本発明の治療薬0.1%~95%、好ましくは1%~70%を含有することができる。いずれにしても、投与される組成物または製剤は、治療されている対象の状態または疾患を治療するのに有効な量で、本発明による多量の1つまたは複数の治療薬を含有するものとする。

#### 【0096】

本発明の組成物の2つの活性成分は、同時に、もしくは任意の順序で順次に、または単一医薬組成物として同時投与することができる。

#### 【0097】

本発明において使用する医薬組成物は、薬学的に許容できる担体と併せて一方または両方の活性化合物を含むことが好ましい。これらの組成物は、経口、非経口、鼻腔内、舌下もしくは直腸投与のため、または吸入もしくはガス注入による投与のため、錠剤、丸剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤、滅菌した非経口用液剤もしくは懸濁剤、定量エアゾールもしくは液体スプレー、点滴剤、アンプル剤、自動注入装置または坐剤などの単位剤形中にあることが好ましい。錠剤などの固体組成物を調製する場合、主な活性成分は、医薬担体、例えば、トウモロコシデンプン、ラクトース、スクロース、ソルビトール、タルク、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、第二リン酸カルシウムまたはガムなどの従来の錠剤化成分、および他の医薬希釈剤、例えば、水と混ぜ、本発明の化合物、または薬学的に許容できるその塩の均一な混合物を含有する固体予備処方組成物を作成する。

30

#### 【0098】

これらの予備処方組成物を均一と呼ぶ場合、活性成分は、組成物が、錠剤、丸剤およびカプセル剤などの等しく有効な単位剤形へ容易に再分割できるように組成物全体に均一に分散されていることを意味する。次いで、この固体予備処方組成物は、本発明の活性成分の各々0.1~約2000mgを含有する上記のタイプの単位剤形に再分割される。典型的な単位剤形は、活性成分1~300mg、例えば、1、2、5、10、25、50または100mgを含有する。新規組成物の錠剤または丸剤は、コーティングするか、さもなければ混合し、持続性作用の利点を提供する剤形をもたらしことができる。例えば、錠剤または丸剤は、内部用量成分および外部用量成分を含むことができ、後者は、前者の上の外層の形態である。2つの成分は、胃における崩壊に抵抗する役割を果たし、内部成分を無傷で十二指腸に移行させるか、あるいは内部成分の放出を遅延させる腸溶層によって分離することができる。そのような腸溶層またはコーティングには様々な材料を使用するこ

40

50



とができ、そのような材料には、いくつかのポリマー酸ならびにポリマー酸とセラック、セチルアルコールおよび酢酸セルロースなどの材料との混合物が含まれる。

【0099】

本発明の組成物および方法における活性成分の用量は変動するが、そのような組成物における活性成分の量は、適当な剤形が得られるような量であることが必要である。選択される用量は、望ましい治療効果、投与経路、投与される特定の化合物、治療期間、および他の要素に左右される。本明細書で述べるすべての用量範囲および用量レベルは、本発明の医薬組成物およびキット中に存在する各々の医薬活性化合物、ならびに本発明の方法において使用される各々の医薬活性化合物を指す。一般に、ヒトおよび他の動物、例えば哺乳類には、1日当たり体重1kgにつき0.0001~100mgの用量レベルが投与される。ヒトにおける好ましい用量範囲は、1日当たり体重1kgにつき0.01~5.0mgであり、単回投与として投与するか、あるいは複数回投与に分割することができる。ヒト以外の哺乳類における好ましい用量範囲は、1日当たり体重1kgにつき0.01~10.0mgであり、単回投与として投与するか、あるいは複数回投与に分割することができる。ヒト以外の哺乳類におけるより好ましい用量範囲は、1日当たり体重1kgにつき0.1~5.0mgであり、単回投与として投与するか、あるいは複数回投与に分割することができる。

10

【0100】

一般に、本発明の医薬組成物、方法およびキットは、単回投与または分割投与における治療有効量の第一および第二の治療薬の用量で投与されるものとする。本明細書で使用する用語「治療有効量」は、任意の薬物治療に適用できる妥当なベネフィット/リスク比で気分障害および精神病性障害または状態を治療するのに十分な化合物の量を指す。

20

【0101】

任意の特定の患者についての具体的な治療有効投与量レベルは、治療されている障害および障害の重症度；用いられる特定の化合物の活性；用いられる特定の組成物；年齢を含む様々な要素に左右されるはずである。しかしながら、用量の何らかの変更は、治療されている対象の状態に応じて必ず生じるはずである。いずれにしても、投与を担う人が、個々の対象に適している投与量を決定するものとする。

【0102】

以下の用量ならびに本説明および添付の特許請求の範囲で他の場所で示される他の用量は、約65kg~約70kgの体重を有する平均的なヒト対象用である。熟練した開業医は、対象の病歴に基づき、体重が65kg~70kgの範囲に入らない対象に必要な用量を容易に決定することができるはずである。本明細書、および添付の特許請求の範囲に示すすべての投与量は、1日量である。

30

【0103】

正確な製剤、投与経路、および用量は、患者の状態に鑑みて、個々の医師が選択することができる。用量および間隔を個別に調整し、治療効果を維持するのに十分である活性部分の血漿レベルを提供することができる。

【0104】

より詳細に、用量は、参照により本明細書に明らかに組み込まれているジブラシドン、オランザピン、クロザピン、リスペリドン、セルチンドール、クエチアピンについて本明細書に列挙されている特許、または the Physicians' Desk Reference、第57版、Thompson 2003に記載の通りであってよい。ジブラシドンが活性薬として選択される場合、本発明の組成物における1日量は、約5mg~約460mgを含有することが望ましい。第一の成分の各投与量は、ジブラシドン約20mg~約320mgを含有することがより好ましく、各投与量は、ジブラシドン約20mg~約160mgを含有することがさらにより好ましい。小児用量は、より少量であってよい。この剤形によって、全1日用量を、例えば、1または2回の経口投与量で投与することが可能になる。

40

【0105】

50

非定型抗精神病薬についての用量およびいくつかの好ましい用量についての一般的ガイドラインを本明細書に示す。このリストは、完全であることを意図しておらず、単に、本発明の望ましい組合せのいずれかについてのガイドラインである。

【0106】

オランザピン：約0.25～約100mg、1日1回；好ましくは、約1～約30mg、1日1回；最も好ましくは、約1～約25mg 1日1回。

【0107】

クロザピン：約12.5～約900mg 毎日；好ましくは、約150～約450mg 毎日。

【0108】

リスペリドン：約0.25～約16mg 毎日；好ましくは、約2～8mg 毎日。

【0109】

セルチンドール：約0.0001～約1.0mg/kg 毎日。

【0110】

クエチアピン：約1.0～約40mg/kg 1日1回または分割投与量で投与。

【0111】

より大まかに言えば、上記ガイドラインの精神に従って第一および第二の成分化合物の用量を選択することにより、本発明の薬物の組合せを作り出すであろう。

【0112】

本発明の組成物におけるCRF拮抗薬にとって好ましい用量は、患者の約0.01～100mg/kgである。

【0113】

単一の医薬組成物かまたは別々の医薬組成物として組み合わせて投与する場合、非定型抗精神病薬およびCRF拮抗薬は、望ましい効果の発現と調和する比で存在する。特に、ジブラシドンのCRF拮抗薬に対する重量比は、0.001：1～1000：1、特に0.01：1～100：1であるのが適当である。

【0114】

医薬組合せは、1日6回まで、好ましくは1日1～4回、特に1日2回、特に1日1回の投与計画で投与することができる。

【0115】

また、本発明は、別々に投与することができる活性成分の組合せによる治療を包含する。したがって、本発明は、キット形態で別々の医薬組成物を組み合わせることにも関する。したがって、一実施形態において、キットは、2つの別々の医薬組成物、すなわちコルチコトロピン放出因子拮抗薬、そのプロドラッグ、または前記コルチコトロピン放出因子拮抗薬もしくは前記プロドラッグの薬学的に許容できる塩；および非定型抗精神病薬、そのプロドラッグ、または前記非定型抗精神病薬もしくは前記プロドラッグの薬学的に許容できる塩を含む。また、キットは、分割ボトルまたは分割ホイルパックなどの別々の組成物を入れるための容器を含むが、別々の組成物は、単一の分割されていない容器内に入っているもよい。通常、キットは、別々の成分の投与説明書を含む。キット形態は、別々の成分が、異なる剤形（例えば、経口および非経口）で投与されることが好ましい場合、異なる投与間隔で投与される場合、または処方医師が、組合せの個々の成分の漸増を望む場合は特に有利である。

【0116】

そのようなキットの一例は、いわゆるプリスターパックである。プリスターパックは、包装産業においてもよく知られており、医薬単位剤形（錠剤、カプセル剤など）を包装するために広く使用されている。一般に、プリスターパックは、好ましくは透明なプラスチック材料のホイルで覆われている比較的硬い材料のシートからなる。包装プロセス中に、プラスチックホイルに凹部が形成される。凹部は、包装される錠剤またはカプセル剤のサイズおよび形状を有する。次に、錠剤またはカプセル剤は、凹部に入れられ、比較的硬い材料のシートは、凹部が形成された方向から反対のホイルの表面でプラスチックホイルに

10

20

30

40

50

対して密閉される。結果として、錠剤またはカプセル剤は、プラスチックホイルとシートの間で凹部に密閉される。シートの強度は、凹部上に手で圧力をかけ、それによって凹部の場所で開口部がシートに形成されることにより、錠剤またはカプセル剤をプリスターパックから取り出すことができるような強度であることが好ましい。次いで、錠剤またはカプセル剤は、前記開口部を介して取り出すことができる。

#### 【0117】

キット上の記憶補助を、例えば、数字が、指定された剤形を摂取しなければならない投与計画の日数と一致する錠剤またはカプセル剤に隣接する数字の形態で提供することが望ましいことがある。そのような記憶補助の別の例は、例えば、以下の通り「First Week, Monday, Tuesday, . . . etc . . . Second Week, Monday, Tuesday, . . .」など、カード上に印刷されたカレンダーである。記憶補助の他の変形例は、容易に明らかであろう。「1日投与量」は、所与の日に摂取される単一の錠剤もしくはカプセル剤またはいくつかの錠剤もしくはカプセル剤であってよい。また、コルチコトロピン放出因子拮抗薬、そのプロドラッグ、または前記コルチコトロピン放出因子拮抗薬もしくは前記プロドラッグの薬学的に許容できる塩の1日投与量は、1個の錠剤またはカプセルからなることがあり、非定型抗精神病薬、そのプロドラッグ、または薬学的に許容できる前記非定型抗精神病薬もしくは前記プロドラッグの塩の1日投与量は、いくつかの錠剤またはカプセルからなることがあり、逆もまた同様である。記憶補助は、これを反映するべきである。

10

#### 【0118】

本発明の別の具体的実施形態において、それらの意図した使用の順序で一度に1日投与量を投薬するように設計されたディスペンサーが提供される。ディスペンサーは、投与計画の順守をさらに容易にするように、記憶補助を備えていることが好ましい。そのような記憶補助の一例は、投薬された1日投与量の数を示すメカニカルカウンターである。そのような記憶補助の別の例は、例えば、最後の1日投与量が摂取された日付を読み出し、かつ/または次の投与量を摂取する日付を指摘する液晶読出し、または可聴式督促シグナルと一体となった電池式マイクロチップメモリーである。

20

#### 【0119】

別の実施形態において、本発明は、医薬組成物、パッケージ、および添付文書を含むキットを含む。これらのキットの医薬組成物は、コルチコトロピン放出因子拮抗薬かまたは非定型抗精神病薬を含有する。コルチコトロピン放出因子拮抗薬を含有する医薬組成物を含む本発明のキットは、キットのパッケージおよび/または添付文書上に、その医薬組成物を、非定型抗精神病薬を含有する医薬組成物と一緒に投与しなければならないと記述されている点で、コルチコトロピン放出因子拮抗薬を含有する医薬組成物を含む既知のキットと異なる。非定型抗精神病薬を含有する医薬組成物を含む本発明のキットは、キットのパッケージおよび/または添付文書上に、その医薬組成物を、コルチコトロピン放出因子拮抗薬を含有する医薬組成物と一緒に投与しなければならないと記述されている点で、非定型抗精神病薬を含有する医薬組成物を含む既知のキットと異なる。

30

#### 【0120】

直前の段落で使用する用語「一緒に」は、2つの医薬組成物の同時投与を包含することを意図している（例えば、一方の医薬組成物を含有する錠剤は、他方の医薬組成物を注入により投与しながら経口投与しなければならない、2つの錠剤またはカプセルは、一緒に嚥下しなければならない等）。また、用語「一緒に」には、具体的に時刻を決めて2つの医薬組成物を投与することが含まれることを意図しており、すなわち、一方の医薬組成物は、他方の医薬組成物の投与から一定の時間枠後に投与しなければならない。2つの医薬組成物を投与しなければならない時間枠は、コルチコトロピン放出因子拮抗薬および非定型抗精神病薬が同時に、好ましくは相乗的にそれらの活性を示すように十分短くなければならない。正確な時間枠は、医薬組成物の具体的化合物、適用経路、治療される疾患の種類および重症度、治療される患者の種類、年齢、および状態などに左右され、本発明の開示と組み合わせて知られている方法を用いる医師によって決定することができる。一般に、

40

50

2つの組成物は、1日以内、好ましくは5時間以内、より好ましくは2時間以内、より好ましくは1時間以内に投与しなければならない。2つの組成物は、同時に、または相次いで投与するのが最も好ましい。

#### 【0121】

本発明を実施するのに用いられる化合物のCRF拮抗薬活性を決定するのに使用することができる方法は、例えば、Wynn他、Endocrinology、116:1653-59(1985)、およびGrigoriadis他、Peptides、10:179-88(1989)に記載されている。本発明を実施するのに用いられる化合物のCRF結合タンパク質阻害活性を決定するのに使用することができる方法は、Smith他、Brain Research、745(1,2):248-56(1997)に記載されている。これらの方法は、CRF拮抗薬としての予想活性と極めて関係のあるCRF受容体に対する試験化合物の結合親和性を決定する。

10

#### 【0122】

本発明の組合せ、すなわちコルチコトロピン放出因子拮抗薬と非定型抗精神病薬の組合せの有効性は、気分障害もしくは状態および精神病性障害もしくは状態についてテストし、例えば、陽性陰性症状評価尺度(PANS)および陰性症状評価尺度(SANS)またはBPRSスコア(Kay他、13 Schizophrenia Bulletin、261-276;(1987))などのマーカーを測定することにより、またはPCPもしくはメタンフェタミン誘発性歩行運動テストもしくは条件回避反応テストなどの様々な動物モデルにおいて立証することができる。

20

#### 【0123】

本発明の製品は、驚いたことに、どちらかの化合物単独の投与から予想されるより速やかに気分障害または精神病性障害の軽減をもたらすという利点を有する。

#### 【0124】

本発明を以下の実施例によりさらに例示するが、決して限定するものではない。

#### 【実施例】

#### 【0125】

##### (実施例1)

医薬組成物は、薬剤として許容できる担体中でジブラシドンと(a)4-(1-エチル-プロポキシ)-3,6-ジメチル-2-(2,4,6-トリメチルフェノキシ)-ピリジン、(b)(3,6-ジメチル-2-(2,4,6-トリメチルフェノキシ)-ピリジン-4-イル)-(1-エチル-プロピル)-アミン、(c)(3,6-ジメチル-2-(4-クロロ-2,6-ジメチルフェノキシ)-ピリジン-4-イル)-(1-エチル-プロピル)-アミン、または(d)5-(1-エチル-プロポキシ)-7-メチル-1-(2,6-ジメチル-4-クロロフェニル)-1,4-ジヒドロ-2H-3-オキサ-1,8-ジアザナフタレンのいずれかをCRF拮抗薬を混ぜ合わせることによって調製される。組成物は、ジブラシドン約20mg~約160mgおよびCRF拮抗薬約0.1~100mgを毎日送達するためのそれぞれの量のジブラシドンおよびCRF拮抗薬を含む。組成物は、統合失調症の治療のため、毎日、1日2回、1日3回、または1日4回、患者に投与される。

30

40

#### 【0126】

##### (実施例2)

CRF拮抗薬と組み合わせたジブラシドンの投与

プロスペクティブな非盲検無作為化可変用量多施設試験を実施し、精神病性障害患者における動揺および精神病理の改善について、実施例1に記載のCRF拮抗薬の用量でCRF拮抗薬の有無についてIMジブラシドンの有効性を比較する。ジブラシドンは、10または20mgの投与量でIM投与し、必要ならば最高40mgまでの1日投与量とした。

#### 【0127】

ジブラシドン治療患者の約半数は、IM療法中に少なくとも1回の実施例1のCRF拮抗薬の投与を受ける。一次有効性は、簡易精神症状評価尺度(BPRS)、CGI-S、

50

および CGI - Improvement ( CGI - I ) スコアにおけるベースラインからの平均変化である。BPRS、CGI - S、および CGI - I は、ベースラインで、IM 療法中は 24 時間毎に 1 回、および 3 日目の最後に評価する。

【 0 1 2 8 】

当然のことながら、本発明は、本明細書に記載の特定の実施形態に限定されるものではなく、以下の特許請求の範囲によって規定されるこの新規な概念の精神および範囲を逸脱することなく様々な変更および改良を行うことができる。

## 【 国際調査報告 】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

IB2005/000251

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
IPC 7	A61K31/551	A61K31/496 A61K31/554 A61K31/40 A61K31/519 A61K31/55 A61K31/4178 A61K31/44 A61K31/4375 A61K31/505 A61K31/437 A61K31/4985 A61K45/06 A61K31/425 A61P25/18
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 A61K A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, PAJ, WPI Data, BIOSIS, EMBASE, CHEM ABS Data, SCISEARCH		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 1 082 960 A (PFIZER PRODUCTS INC) 14 March 2001 (2001-03-14)	1,4-8, 10,11, 13-15
A	the whole document in particular paragraphs '0010!', '0011!', '0013!	
X	EP 1 040 831 A (PFIZER PRODUCTS INC) 4 October 2000 (2000-10-04)	1,4-8, 10,11, 13-15
A	the whole document in particular paragraph '0013!	
Y	WO 95/33750 A (PFIZER INC; CHEN, YUHPYNG, L) 14 December 1995 (1995-12-14) cited in the application the whole document	1-15
-/-		
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "I" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search  8 June 2005		Date of mailing of the international search report  19/07/2005
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 6818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer  Hornich, E

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

IB2005/000251

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 98/08846 A (PFIZER INC; CHEN, YUHPYNG, LIANG) 5 March 1998 (1998-03-05) cited in the application the whole document -----	1-15
Y	EP 0 931 547 A (PFIZER PRODUCTS INC) 28 July 1999 (1999-07-28) the whole document -----	1-15
Y	US 4 145 434 A (VAN DER BURG ET AL) 20 March 1979 (1979-03-20) cited in the application the whole document -----	1-15
Y	"Martindale - The complete drug reference. Thirty-second edition" 1999, PHARMACEUTICAL PRESS, EDITED BY KATHLEEN PARFITT, XP002331061 page 635, left-hand column -----	1,4-8, 10,11, 13-15

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/IB2005/000251

**Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
Although claims 10-14 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest**

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

IB2005/000251

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 1082960	A	14-03-2001	AU 776077 B2	26-08-2004
			AU 5364400 A	01-03-2001
			CA 2316662 A1	27-02-2001
			EP 1082960 A2	14-03-2001
			EP 1449532 A1	25-08-2004
			HU 0003386 A2	30-07-2001
			JP 2001097889 A	10-04-2001
			NZ 506562 A	27-09-2002
			US 2002156089 A1	24-10-2002
			US 6432989 B1	13-08-2002
			US 2004082597 A1	29-04-2004
			ZA 200004362 A	25-02-2002
EP 1040831	A	04-10-2000	AU 761694 B2	05-06-2003
			AU 2263400 A	05-10-2000
			CA 2303577 A1	02-10-2000
			EP 1040831 A2	04-10-2000
			HU 0001358 A2	29-01-2001
			JP 2000302693 A	31-10-2000
			NZ 503703 A	25-02-2005
			US 6384039 B1	07-05-2002
			ZA 200001610 A	01-10-2001
WO 9533750	A	14-12-1995	AT 196295 T	15-09-2000
			AU 692548 B2	11-06-1998
			AU 2453095 A	04-01-1996
			BR 9502708 A	30-04-1996
			CA 2192354 A1	14-12-1995
			CN 1150428 A ,C	21-05-1997
			CN 1246475 A ,C	08-03-2000
			CZ 9603608 A3	14-07-1999
			DE 69518841 D1	19-10-2000
			DE 69518841 T2	11-01-2001
			DK 764166 T3	09-10-2000
			EP 0764166 A1	26-03-1997
			ES 2150567 T3	01-12-2000
			FI 964894 A	05-12-1996
			FI 20040657 A	10-05-2004
			GR 3034765 T3	28-02-2001
			HK 1026423 A1	19-11-2004
			HR 950321 A1	28-02-1998
			HU 75774 A2	28-05-1997
			WO 9533750 A1	14-12-1995
			JP 2000001434 A	07-01-2000
			JP 3223169 B2	29-10-2001
			JP 11246411 A	14-09-1999
			JP 3193055 B2	30-07-2001
			JP 9507249 T	22-07-1997
			NO 965237 A	06-02-1997
			NO 2391 A	06-02-1997
			NZ 285442 A	27-05-1998
			PL 320631 A1	13-10-1997
			PT 764166 T	31-01-2001
			RU 2221799 C2	20-01-2004
			SK 155596 A3	11-12-2000
			TW 574214 B	01-02-2004
			TW 530047 B	01-05-2003
			UA 71535 C2	15-12-2004

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

IB2005/000251

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9533750	A	US 5962479 A ZA 9504677 A	05-10-1999 09-12-1996
WO 9808846	A	05-03-1998	
		AP 1164 A	30-06-2003
		AT 264327 T	15-04-2004
		AU 726771 B2	23-11-2000
		AU 3355797 A	19-03-1998
		BG 64316 B1	30-09-2004
		BG 103192 A	30-09-1999
		BR 9711262 A	17-08-1999
		CA 2263913 A1	05-03-1998
		CN 1367169 A	04-09-2002
		CN 1228091 A ,C	08-09-1999
		CZ 9900677 A3	17-11-1999
		DE 69728676 D1	19-05-2004
		DE 69728676 T2	30-09-2004
		DK 925298 T3	09-08-2004
		EA 2607 B1	27-06-2002
		EP 0925298 A1	30-06-1999
		ES 2216157 T3	16-10-2004
		HK 1019597 A1	27-08-2004
		HR 970452 A1	31-08-1998
		WO 9808846 A1	05-03-1998
		ID 18189 A	12-03-1998
		IL 128049 A	15-12-2004
		JP 2000502722 T	07-03-2000
		KR 2000035898 A	26-06-2000
		NO 990892 A	25-02-1999
		NZ 333728 A	24-11-2000
		OA 10980 A	02-11-2001
		PL 331988 A1	16-08-1999
		PT 925298 T	30-07-2004
		SI 925298 T1	31-08-2004
		SK 22599 A3	11-07-2000
		TR 9900408 T2	21-05-1999
		TW 477787 B	01-03-2002
		UA 66345 C2	15-08-2000
		US 2003114671 A1	19-06-2003
		ZA 9707652 A	26-02-1999
EP 0931547	A	28-07-1999	
		AT 231394 T	15-02-2003
		AU 739472 B2	11-10-2001
		AU 9717098 A	08-07-1999
		CA 2256227 A1	18-06-1999
		DE 69810889 D1	27-02-2003
		DE 69810889 T2	15-05-2003
		DK 931547 T3	24-02-2003
		EP 0931547 A1	28-07-1999
		ES 2190570 T3	01-08-2003
		HU 9802958 A1	28-03-2000
		IL 127497 A	25-07-2002
		JP 11246409 A	14-09-1999
		NZ 333436 A	23-06-2000
		TW 520989 B	21-02-2003
		US 6245766 B1	12-06-2001
		ZA 9811573 A	19-06-2000
US 4145434	A	20-03-1979	
		NL 7605526 A	28-11-1977

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

..... IB2005/000251

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 4145434 A		AU 509073 B2	17-04-1980
		AU 2533177 A	23-11-1978
		BE 854915 A1	23-11-1977
		CA 1122976 A1	04-05-1982
		CH 637382 A5	29-07-1983
		CH 633536 A5	15-12-1982
		DE 2723209 A1	15-12-1977
		DE 2760372 C2	29-05-1991
		DK 227477 A ,B,	25-11-1977
		ES 459024 A1	01-11-1978
		ES 470407 A1	01-01-1979
		ES 470408 A1	01-01-1979
		FI 771635 A ,B,	25-11-1977
		FI 832085 A ,B,	09-06-1983
		FR 2352800 A1	23-12-1977
		GB 1567862 A	21-05-1980
		HU 173795 B	28-08-1979
		IE 45419 B1	25-08-1982
		JP 1432301 C	24-03-1988
		JP 61178965 A	11-08-1986
		JP 62038348 B	17-08-1987
		JP 1367795 C	11-03-1987
		JP 53002465 A	11-01-1978
		JP 61034426 B	07-08-1986
		LU 77387 A1	29-08-1977
		SE 436202 B	19-11-1984
		SE 7705957 A	25-11-1977
		US 4154836 A	15-05-1979
		US 4158059 A	12-06-1979
		US 4177275 A	04-12-1979
		US 4271177 A	02-06-1981
		US 4158058 A	12-06-1979
		US 4271178 A	02-06-1981
		US 4271179 A	02-06-1981
		ZA 7702752 A	26-04-1978

## フロントページの続き

(51) Int.Cl.

F I

テーマコード ( 参考 )

**A 6 1 P 25/20 (2006.01)**

A 6 1 P 25/20

(81) 指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW