

(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.C1.	F 1	テーマコード (参考)
A 61 K 45/06 (2006.01)	A 61 K 45/06	4 C 084
A 61 K 31/496 (2006.01)	A 61 K 31/496	4 C 086
A 61 K 31/44 (2006.01)	A 61 K 31/44	
A 61 K 31/437 (2006.01)	A 61 K 31/437	
A 61 P 25/24 (2006.01)	A 61 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 ファイザー・プロダクツ・インク アメリカ合衆国コネチカット州グロトン市 イースタン・ポイント・ロード
(86) (22) 出願日	平成17年2月1日 (2005.2.1)	(74) 代理人	100096666 弁理士 室伏 良信
(85) 翻訳文提出日	平成18年10月4日 (2006.10.4)	(72) 発明者	スティーヴン ジョセフ ロマノ アメリカ合衆国 10014 ニューヨーク州 ニューヨーク市 アブト. 14 C ウェイバリー・プレイス 136
(86) 國際出願番号	PCT/IB2005/000251	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
(87) 國際公開番号	W02005/079807		
(87) 國際公開日	平成17年9月1日 (2005.9.1)		
(31) 優先権主張番号	60/544,731		
(32) 優先日	平成16年2月13日 (2004.2.13)		
(33) 優先権主張国	米国(US)		

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ビ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) コルチコトロビン放出因子拮抗薬、そのプロドラッグまたは前記コルチコトロビ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リル、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リル、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】

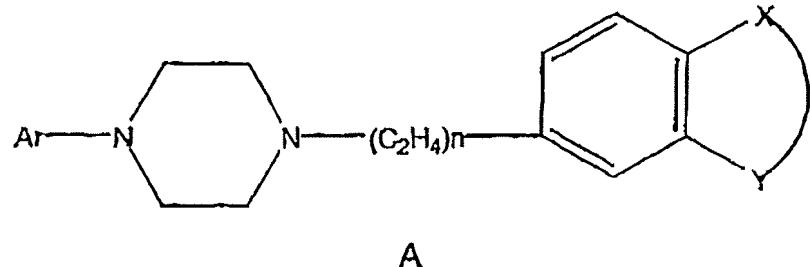
## 【請求項 1】

(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】



[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、または二トロによって場合により置換されており、

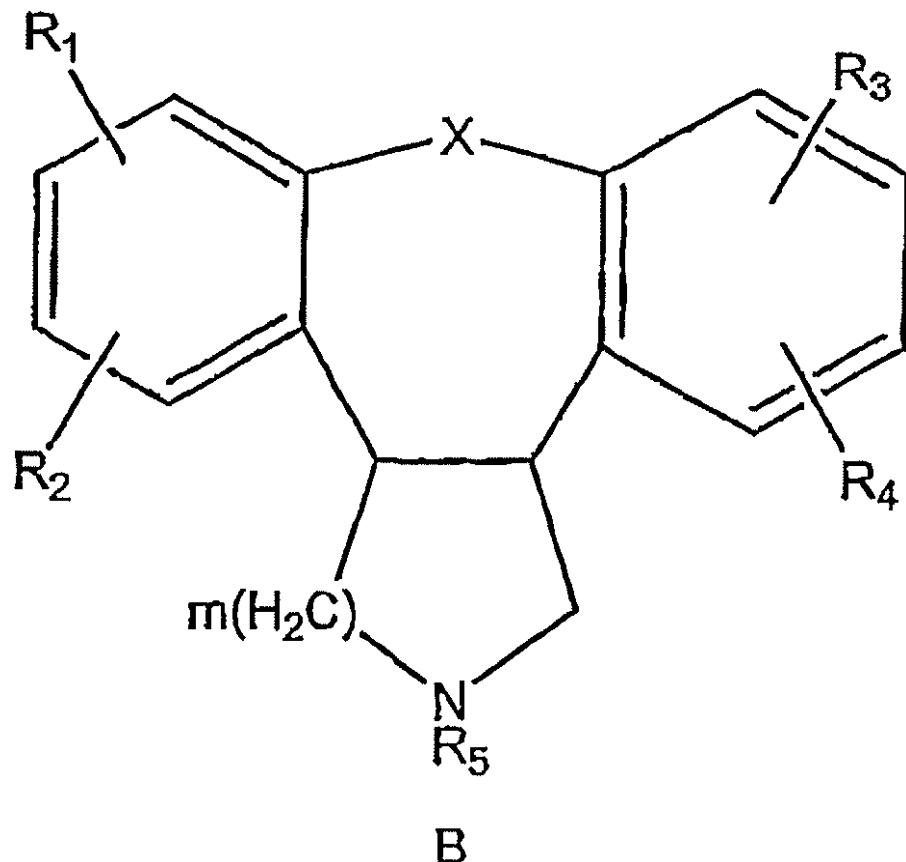
nは、1または2であり、

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<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>)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。]

## 【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<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>およびR<sub>4</sub>は各々、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>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<sub>5</sub>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<sub>6</sub>)-または基-CH<sub>2</sub>-を表し、

R<sub>6</sub>は、水素またはC<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>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、アミスルブリド、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。

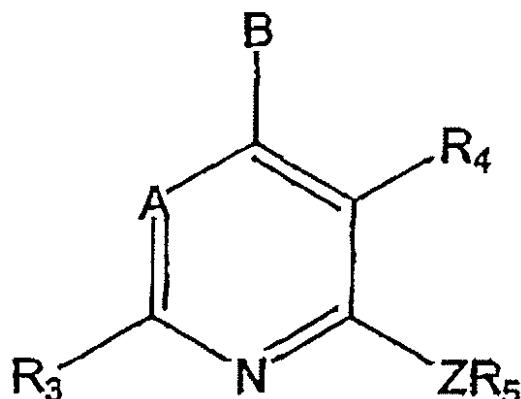
10

20

30

40

【化3】



[式中、

Aは、CR<sub>7</sub>またはNであり、Bは、NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>、CR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>R<sub>1-1</sub>、C(=CR<sub>2</sub>R<sub>1-2</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>1-2</sub>、CHR<sub>2</sub>SR<sub>1-2</sub>、C(S)R<sub>2</sub>またはC(O)R<sub>2</sub>であり、Zは、NH、O、S、N(C<sub>1</sub>～C<sub>2</sub>アルキル)、またはCR<sub>1-3</sub>R<sub>1-4</sub>(R<sub>1-3</sub>およびR<sub>1-4</sub>は、各々独立して、水素、トリフルオロメチル、またはC<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキルであるか、あるいはR<sub>1-3</sub>およびR<sub>1-4</sub>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<sub>1</sub>～C<sub>2</sub>アルキル)、アミノ、NH(C<sub>1</sub>～C<sub>2</sub>アルキル)であってよく、あるいはCR<sub>1-3</sub>R<sub>1-4</sub>は、C=Oまたはシクロプロピルであってよい)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)、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)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<sub>8</sub>によって置換されていてもよい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>アルキルまたはC<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>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い、あるいは

30

R<sub>2</sub>は、C<sub>1</sub>～C<sub>1-2</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<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>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<sub>9</sub>(R<sub>9</sub>は、水素またはC<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>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<sub>2</sub>は、クロロ、フルオロ、もしくはC<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキルのうち1～3個、またはブロモ、ヨード、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルコキシ、O-CO-(C<sub>1</sub>～C<sub>6</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)、S(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル)、CN、NO<sub>2</sub>、SO(C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキル)、もしくはSO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>～C<sub>4</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>1-2</sub>アルキルまたはC<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>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

50

$N R_1 R_2$  または  $C R_1 R_2 R_{1,1}$  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、O $C F_3$ 、メチルチオ、メチルスルホニル、 $C H_2 O H$  または  $C H_2 O C H_3$  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、 $NH (C_1 \sim C_4$  アルキル)、 $N (C_1 \sim C_4$  アルキル) ( $C_1 \sim C_2$  アルキル)、 $S O_n (C_1 \sim C_4$  アルキル) ( $n$  は、0、1または2である)、シアノ、ヒドロキシ、 $CO (C_1 \sim C_4$  アルキル)、 $CHO$ 、または $COO (C_1 \sim C_4$  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、 $NHCOCH_3$ 、 $NH (C_1 \sim C_2$  アルキル)、 $N (C_1 \sim C_2$  アルキル)<sub>2</sub>、 $COO (C_1 \sim C_4$  アルキル)、 $CO (C_1 \sim C_4$  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、 $NH (C_1 \sim C_4$  アルキル)、 $N (C_1 \sim C_6) (C_1 \sim C_2$  アルキル)、 $COOH$ 、 $COO (C_1 \sim C_4$  アルキル)、 $CO (C_1 \sim C_4$  アルキル)、 $SO_2 NH (C_1 \sim C_4$  アルキル)、 $SO_2 N (C_1 \sim C_4$  アルキル) ( $C_1 \sim C_2$  アルキル)、 $SO_2 NH_2$ 、 $NHSO_2 (C_1 \sim C_4$  アルキル)、 $S (C_1 \sim C_6$  アルキル)、もしくは $SO_2 (C_1 \sim C_6$  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( $C_1 \sim C_4$  アルキル)、C(O)( $C_1 \sim C_4$  アルキル)、またはC(O)O( $C_1 \sim C_4$  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、

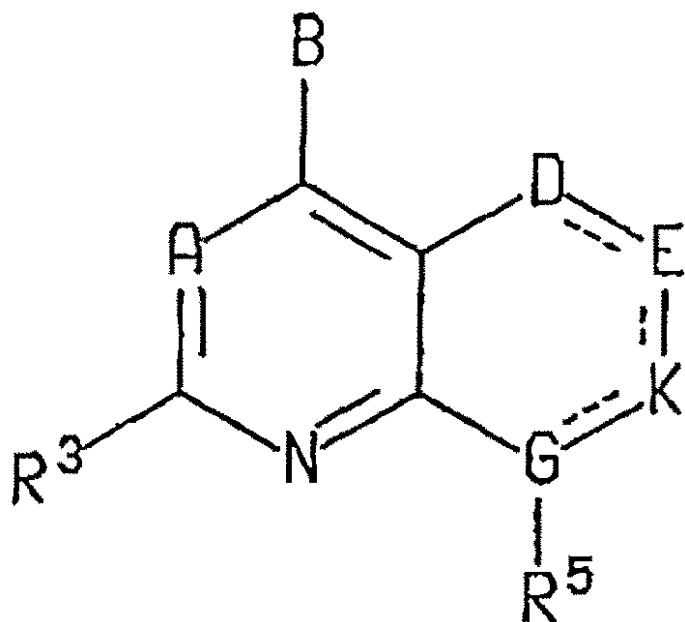
$R_{1,1}$  は、水素、ヒドロキシ、フルオロ、またはメトキシであり、

$R_{1,2}$  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<sup>7</sup>であり、

20

Bは、-NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>、-CR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>R<sup>10</sup>、-C(=CR<sup>2</sup>R<sup>11</sup>)R<sup>1</sup>、-NHCR<sup>1</sup>  
R<sup>2</sup>R<sup>10</sup>、-OCR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>R<sup>10</sup>、-SCR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>R<sup>10</sup>、-CR<sup>2</sup>R<sup>10</sup>NHR<sup>1</sup>  
、-CR<sup>2</sup>R<sup>10</sup>OR<sup>1</sup>、-CR<sup>2</sup>R<sup>10</sup>SR<sup>1</sup>または-COR<sup>2</sup>であり、

Gは、窒素またはCR<sup>4</sup>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<sup>6</sup>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<sup>6</sup>R  
<sup>12</sup>またはNR<sup>8</sup>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<sup>6</sup>R<sup>12</sup>、NR<sup>6</sup>または  
CR<sup>6</sup>であり、他方は、CR<sup>6</sup>R<sup>12</sup>またはCR<sup>9</sup>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<sup>4</sup>R<sup>6</sup>またはNR<sup>8</sup>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<sup>4</sup>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<sup>1</sup>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、C  
F<sub>3</sub>、-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)  
、-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)、-NHC O(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルキル)、-COOH、-COO(C  
1~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>、-S  
O(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  
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、

40

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

50

(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) ; 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(Zは、水素、C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> 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<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)、-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>1</sup><sup>0</sup>は、飽和3 ~ 8員環から選択される環を形成してもよく、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<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、

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、プロモ、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、

各R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>およびR<sup>1</sup><sup>2</sup>は、水素およびC<sub>1</sub> ~ C<sub>2</sub> 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<sup>4</sup>およびR<sup>6</sup>は、水素およびC<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル、フルオロ、クロロ、プロモ、ヨード、ヒドロキシ、ヒドロキシ(C<sub>1</sub> ~ C<sub>2</sub> アルキル)、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>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)、-CH<sub>2</sub>SC<sub>2</sub>H<sub>3</sub>、-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(=O)Hまたは-C(=O)O(C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキル)から独立して選択され、上記のR<sup>4</sup>およびR<sup>6</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>6</sup>は、窒素原子と結合している場合、水素およびC<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキルから選択され、

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>1</sup><sup>3</sup>(前記置換基のうち3個までは、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、プロモ、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)、-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-NHSO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキル)、-(C<sub>0</sub> ~ C<sub>1</sub> アルキレン)-S-(C<sub>1</sub> ~ C<sub>2</sub> アルキル)、-(C<sub>0</sub> ~ C<sub>1</sub> アルキレン)-SO-(C<sub>1</sub> ~ C<sub>2</sub> アルキル)、-(C<sub>0</sub> ~ C<sub>1</sub> アルキレン)-SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub> ~ C<sub>2</sub> アルキル)および-(C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> 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<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、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<sup>7</sup>は、水素、メチル、ハロ(例えば、クロロ、フルオロ、ヨードまたはプロモ)、ヒドロキシ、メトキシ、-C(=O)(C<sub>1</sub>~C<sub>2</sub>アルキル)、-C(=O)O(C<sub>1</sub>~C<sub>2</sub>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<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、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CRF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-2H-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-5H-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)-1H-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)-1H-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)-1H-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)-1H-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)-1H-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)-1H-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)-1H-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)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-イル]-アミン；

40

30

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 ] ピリミジル - 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 ) - 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 - ブロモ - 5 - ブロモメチル - 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 - ブロモ - 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 ) 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 ;  
 ( ± ) - 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 ;  
 4 - s e c - プチルスルファニル - 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 - ( プチル - 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 ;  
 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 - ( プチル - 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 - ( プチル - 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 ;  
 ( プチル - 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 ;  
 ( 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 - ( プチル - エチル - アミノ ) - 2 - メチル - 8 - ( 2 , 4 , 6 - トリメチル - フェニル ) - 50

ニル) - 5 , 8 - ジヒドロ - 6H - 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 - 6H - 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 ;  
 ( 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 - 1H - 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 ;  
 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 - 2H - 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 ;  
 ( 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 - 6H - 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 - 1H - 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 - 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 ;  
 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 - 1H - 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 - 1H - 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 - 1H - 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 - 1H - 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 - 1H - ピリド [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 - オン ; 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 ) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1H - 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 - ( 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 ; 30

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 - 2H - 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 - 2H - 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 - 2H - 3 - オキサ - 1 , 8 - ジアザ - ナフタレン ;

5 - ( ブチル - エチル - 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 - 2H - 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 ) - 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 - 10  
 20  
 30  
 40  
 50

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-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]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。 20

## 【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;  
 (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-2H-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。 30

## 【請求項9】

非定型抗精神病薬は、ジプ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。 40

## 【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; 50

(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-2H-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、ジプ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（E P S）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ィールの差は、それらの異なる薬理学的プロフィー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<sub>2</sub>）受容体の拮抗薬である。非定型抗精神病薬は、D<sub>2</sub>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<sub>2A</sub>、5-HT<sub>2C</sub>および5-HT<sub>1D</sub>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<sub>2A</sub>およびドーパミンD<sub>2</sub>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、U S 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））、U S 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（ジプレキサ（登録商標））、U S 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））、U S 4, 804, 663に総称的かつ具体的に開示されている化合物、特にリスペリドン（リスピダール（登録商標））、U S 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、U S 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））、U S 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U S 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を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

10

20

30

40

50

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（C R F）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。C R F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C R F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C R F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 97/3539; 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C R F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。C R F拮抗薬に関する特許文献の概観は、T. E. ChristosおよびA. Arvanitis、Ex p. 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C R F拮抗薬を製造する方法に関する情報が含まれる。また、C R F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。C R F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、C R F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-I V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B P I、双極性うつ病B P 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（P T S D）、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；

例えれば、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

例えれば、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。

#### 【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%、例えは、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。

#### 【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、单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-I-V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BPI、双極性うつ病BPII、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。

#### 【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、例えは、妄想型、解体型

10

20

30

40

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

shington, DC, 2002).

【0025】

特定不能の精神病性障害は、DSM-IV-TR (American Psychiatric Assoc., Washington, DC, 2002) 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。

【0026】

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。

【0027】

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 (ARCD) 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。

【0028】

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（「单極性うつ病」）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 (PTSD) などのより具体的な不安障害の項目でDSM-IV-TR 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、American Psychiatric Assoc., Washington, DC, 2002, p. 345-484）。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-IV-TR に述べられている通りである。

【0029】

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、同時に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。

【0030】

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。

【0031】

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 (crotononolactonyl)、-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】

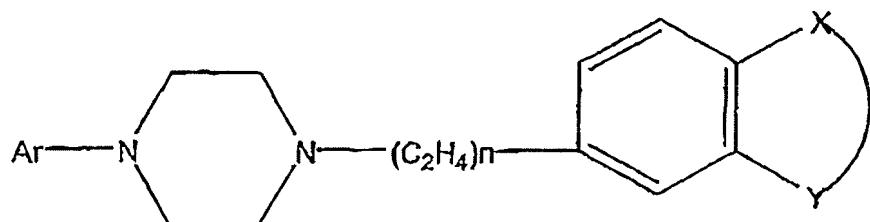
他の例示的プロドラッグ（該当する場合）は、ヒドロキシル置換基の遊離水素が、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>)アルカノイルオキシメチル、1 - ((C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>)アルカノイルオキシ)エチル、1 - メチル - 1 - ((C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>)アルカノイルオキシ)エチル、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>)アルコキシカルボニルオキシメチル、N - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>)アルコキシ - カルボニルアミノ - メチル、スクシノイル、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、-アミノアシリル、-アミノアシリル - -アミノアシリル（前記 - アミノアシリル部分は、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】

本発明で使用する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、アミスルブリド、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、またはニトロによつ  
て場合により置換されており、  
10

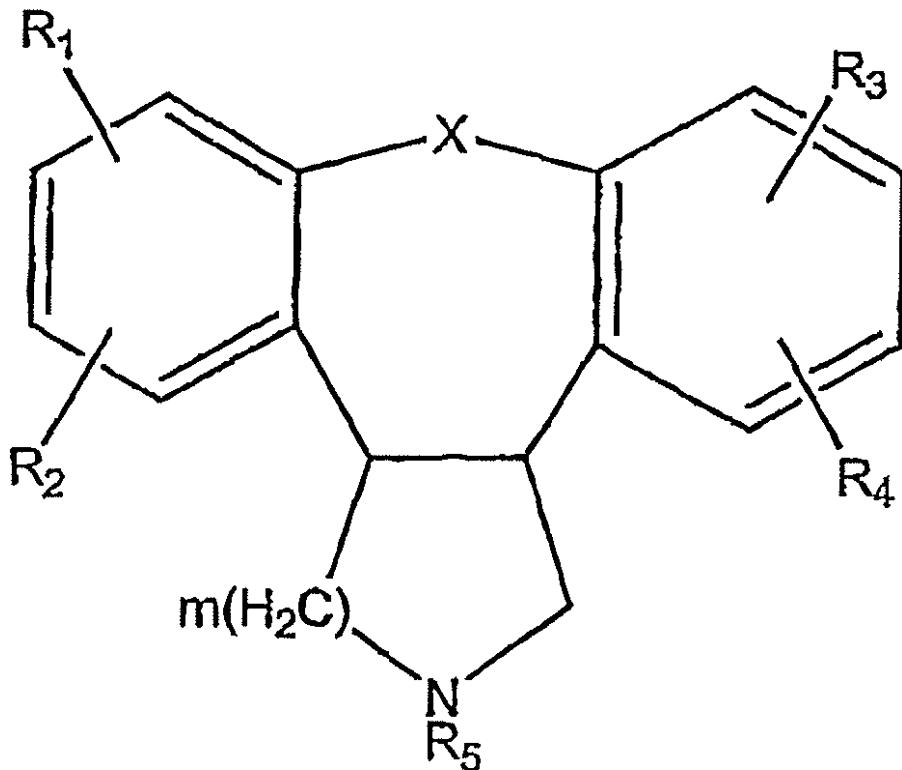
nは、1または2であり、

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( $C_1$ ～ $C_3$ )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、  
20

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、 $C_1$ ～ $C_6$ 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  
30

40

50

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<sub>2</sub>-を表し、

$R_6$  は、水素またはC<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>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】

例示的実施形態において、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プラシドンが含まれる。ジプラシドン(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ビ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プ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。

#### 【0039】

ジプラシドンは、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。ジプラシドンは、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)。

#### 【0040】

本発明は、ジプ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のようにジプ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。

#### 【0041】

例示的実施形態において、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。

#### 【0042】

本発明で使用する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

10

20

30

40

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。

【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-ブテン二酸(2:1)塩として投与される。

【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】

アミスルブリドは、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。

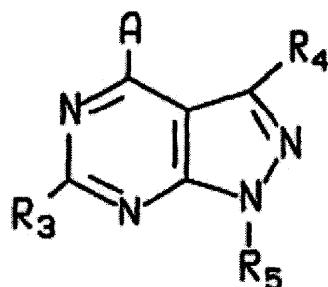
【0050】

C R F拮抗薬は、例えば、

I.WO 94/13677に記載の、下式の化合物、

【0051】

【化3】



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>1,1</sub>、またはC(=CR<sub>1</sub>R<sub>1,2</sub>)R<sub>2</sub>、NHCR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>R<sub>1,1</sub>、OCR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>R<sub>1,1</sub>、SCR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>R<sub>1,1</sub>、NHNCR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>、CR<sub>2</sub>R<sub>1,1</sub>

10

20

30

40

50

N H R<sub>1</sub>、C R<sub>2</sub> R<sub>1,1</sub> O R<sub>1</sub>、C R<sub>2</sub> R<sub>1,1</sub> S R<sub>1</sub> または C(O)R<sub>2</sub> であり、

R<sub>1</sub> 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<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルコキシ、O - C(O) - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル)、O - C(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)；アミノ、NH(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)、O C(O) 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(O) (C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキル)、NHC(O) (C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキル)、COOH、CO(C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキル)、C(O)NH(C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキル)、C(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)、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)、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<sub>6</sub> によって置換されていてもよい 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 個または 2 個の二重または三重結合を有していてもよく、

R<sup>2</sup> は、C<sub>1</sub> ~ C<sub>1,2</sub> アルキル、アリールもしくは (C<sub>1</sub> ~ C<sub>1,0</sub> 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 (pyrazinolyl)、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 (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> 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、前記シクロアルキルの 1 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 C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> 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、R<sup>2</sup> は、クロロ、フルオロ、もしくは C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> 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<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルコキシ、O C(O) (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル)、O - C - 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)、NH<sub>2</sub>、NH(C<sub>1</sub> ~ C<sub>2</sub> アルキル)、N(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)、NHC(O) (C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキル)、COOH、C(O)O(C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキル)、C(O)NH(C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキル)、C(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)、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)、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) 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>1,2</sub> アルキルまたは C<sub>1</sub> ~ C<sub>1,0</sub> 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

N R<sub>1</sub> R<sub>2</sub> または C R<sub>1</sub> R<sub>2</sub> R<sub>1,1</sub> は、1 個もしくは 2 個の二重結合または O、S または N-Z (Z 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) 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、

R<sub>3</sub> は、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、アミノ、O(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル)、NH(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</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)、SH、S(C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキル)、SO(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、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<sub>1</sub> ~ C<sub>3</sub> 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、NHC(O)CH<sub>3</sub>、フルオロ、クロロまたは C<sub>1</sub> ~ C<sub>3</sub> 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 R<sub>7</sub> 置換基によって置換されていてもよく、

R<sub>4</sub> は、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、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルコキシ、アミノ、NH(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル)、N(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル) (C<sub>1</sub> ~ C<sub>2</sub> アルキル)、SO<sub>n</sub>(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> 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 C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキルは、ヒドロキシ、アミノ、カルボキシ、アミド、NHC(O)(C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキル)、NH(C<sub>1</sub>

10

20

30

40

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、プロモ、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<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(pyrazinolyl)、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、プロモ、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、プロモまたはヨードである場合、R<sub>5</sub>は、5'-デオキシ-リボフラノシリルおよび5'-アミノ-5'-デオキシ-リボフラノシリルではなく、

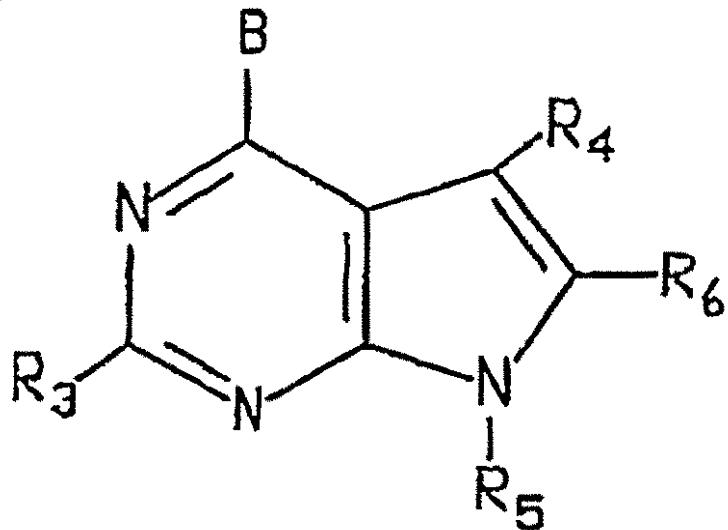
(c) R<sup>5</sup>が、フェニルの場合、前記フェニルは、2個または3個の置換基によって置換されている。

#### 【0052】

I I . 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<sub>2</sub>)<sub>n</sub>(nは、0、1または2である)、NH、O、S、N(C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキル)である)であり、

Aは、NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>、CR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>R<sub>1,1</sub>、またはC(=CR<sub>2</sub>R<sub>1,2</sub>)R<sub>1</sub>であり、

R<sub>1</sub>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<sub>1</sub>～C<sub>8</sub>アルコキシ、O-C(=O)-C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル)、O-C(=O)NH(C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキル)、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>4</sub>アルキル)、S(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル)、N(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)、NH(C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキル)、COOH、C(=O)O(C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキル)、C(=O)NH(C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキル)、C(=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)、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)、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<sub>7</sub>によって置換されていてもよい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個または2個の二重または三重結合を含んでいてもよく、

R<sub>2</sub>は、C<sub>1</sub>～C<sub>1,2</sub>アルキル、アリールもしくは(C<sub>1</sub>～C<sub>1,0</sub>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<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>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<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)のうち1個または2個を含んでいてもよい)であり、R<sub>2</sub>は、クロロ、フルオロ、もしくはC<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>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<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルコキシ、O-C(=O)-C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル)、O-C-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)、NH<sub>2</sub>、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>)-C(=O)(C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキル)、NH C(=O)(C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>)、COOH、C(=O)O(C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキル)、C(=O)NH(C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキル)、C(=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)、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)、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)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>1,2</sub>アルキルまたはC<sub>1</sub>～C<sub>1,0</sub>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

Aが、NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>またはCR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>R<sub>1,1</sub>である場合、R<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>は、それらが結合する原子と一緒にになって、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<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキル、またはC<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>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<sub>3</sub>は、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、アミノ、O(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル)、NH(C<sub>1</sub>～C<sub>6</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)、SH、S(C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキル)、SO(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、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<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>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<sub>3</sub>、フルオロ、クロロまたはC<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>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<sub>8</sub>によって置換されていてもよく、

R<sub>4</sub>およびR<sub>6</sub>は、各々独立して、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、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルコキシ、アミノ、NH(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル)、N(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル)(C<sub>1</sub>～C<sub>2</sub>アルキル)、SO<sub>n</sub>(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル)(nは、0、

10

20

30

40

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<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキルは、ヒドロキシ、アミノ、カルボキシ、アミド、NHC(=O)(C<sub>1</sub>～C<sub>4</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>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、プロモ、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<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、ペリジニル、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<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキル、C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>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<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1～4個、またはプロモ、ヨード、シアノ、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>4</sub>)(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>、NHSO<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、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、

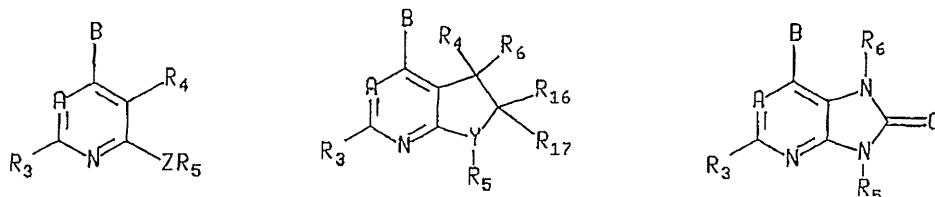
R<sub>12</sub>は、水素またはC<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキルであるが、ただし、(1)R<sub>5</sub>が、4-ブロモフェニルであり、R<sub>3</sub>が、水素であり、R<sub>4</sub>およびR<sub>6</sub>が、メチルである場合、Bは、メチルアミノおよびエチルではなく、(2)R<sub>5</sub>が、4-ブロモフェニルであり、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>およびR<sub>6</sub>が、メチルである場合、Bは、2-ヒドロキシエチルアミノではない。

#### 【0054】

I II I . 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<sub>7</sub>またはN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>、NHCCHR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>、OCHCHR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>、SCHCHR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>OR<sub>12</sub>、CH<sub>2</sub>SR<sub>12</sub>、C(S)R<sub>2</sub>またはC(O)R<sub>2</sub>であり、

Yは、CHまたはNであり、

Zは、NH、O、S、N(C<sub>1</sub>～C<sub>2</sub>アルキル)、またはCR<sub>13</sub>R<sub>14</sub>(R<sub>13</sub>およびR<sub>14</sub>は、各々独立して、水素、トリフルオロメチル、またはC<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキルであ

10

20

30

40

50

り、あるいは $R_{1\sim 3}$ および $R_{1\sim 4}$ 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<sub>1</sub>~C<sub>2</sub>アルキル)、アミノ、NH(C<sub>1</sub>~C<sub>2</sub>アルキル)であってよく、またはCR<sub>1~3</sub>R<sub>1~4</sub>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<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)、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)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<sub>8</sub>によって置換されていてもよい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>アルキルまたはC<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>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<sub>1</sub>~C<sub>1~2</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<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>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<sub>9</sub>(R<sub>9</sub>は、水素、またはC<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>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<sub>2</sub>は、クロロ、フルオロ、もしくはC<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルキルのうち1~3個、またはブロモ、ヨード、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルコキシ、O-CO-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</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)、S(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル)、CN、NO<sub>2</sub>、SO(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)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>1~2</sub>アルキルまたはC<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>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<sub>1</sub>R<sub>2</sub>またはCR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>R<sub>1~1</sub>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、OCF<sub>3</sub>、メチルチオ、メチルスルホニル、CH<sub>2</sub>OHまたはCH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>であり、

$R_4$ 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、C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルコキシ、アミノ、ニトロ、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)、SO<sub>n</sub>(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>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<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルキル)、CHO、またはCOO(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルキル)であり、前記C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>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<sub>3</sub>、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)<sub>2</sub>、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)、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、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<sub>5</sub>の各1個は、フルオロ、クロロ、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル、もしくはC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>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<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルキル)、N(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)(C<sub>1</sub>~C<sub>2</sub>アルキル)、COOH、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)、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) 10 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、

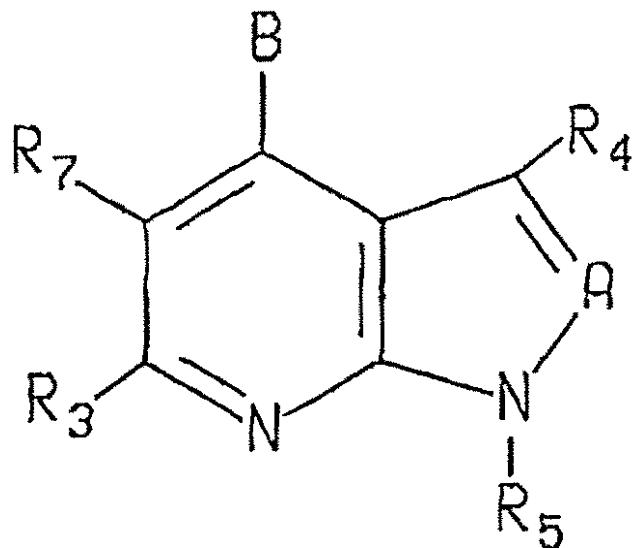
R<sub>16</sub> およびR<sub>17</sub> は、それらが、両方ともメトキシおよびエトキシではないことを除いては、各々独立して、水素、ヒドロキシ、メチル、エチル、メトキシ、またはエトキシであり、CR<sub>4</sub>R<sub>6</sub> およびCR<sub>16</sub>R<sub>17</sub> は、各々独立してC = Oであってよい。

### 【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>、- NHCH<sub>2</sub>R<sub>1</sub>R<sub>2</sub>、- OCH<sub>2</sub>R<sub>1</sub>R<sub>2</sub>、- SCH<sub>2</sub>R<sub>1</sub>R<sub>2</sub>、- CH<sub>2</sub>OR<sub>12</sub>、- CH<sub>2</sub>SR<sub>12</sub>、- C(S)R<sub>1</sub> 40 または - C(O)R<sub>1</sub> 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)、- 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 50

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<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキルであり、上記のC<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキルまたはC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>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<sub>2</sub>は、C<sub>1</sub>～C<sub>12</sub>アルキル、アリール、-(C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>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<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>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<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>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<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>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<sub>2</sub>の各々は、クロロ、フルオロ、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個の置換基で、またはプロモ、ヨード、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルコキシ、-O-CO-(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル)、-S(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル)、-COO(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)、および-SO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>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<sub>1</sub>～C<sub>12</sub>アルキルおよび前記-(C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキレン)アリールのC<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>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<sub>1</sub>R<sub>2</sub>は、飽和5～8員複素環を形成していてもよく、または-CH<sub>2</sub>R<sub>1</sub>R<sub>2</sub>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<sub>3</sub>は、C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキル、フルオロ、クロロ、プロモ、ヨード、-CH<sub>2</sub>OH、-CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>、-O(C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>アルキル)、-S(C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>アルキル)、または-SO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>アルキル)であり、前記C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>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<sub>4</sub>は、水素、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、フルオロ、クロロ、プロモ、ヨード、C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルコキシ、アミノ、-NHCH<sub>3</sub>、-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>OH、-CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>、または-SO<sub>n</sub>(C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>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<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキル)、-CHO、または-COO(C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキル)であり、上記のR<sub>4</sub>基におけるC<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>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<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、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<sub>5</sub>の各1個は、フルオロ、クロロ、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、プロモ、ホルミル、シアノ、ニトロ、アミノ、トリフルオロメチル、-NH(C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキル)、-N(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)(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)、-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>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>、-NHSO<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-SO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>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<sub>5</sub>基における前記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<sub>6</sub>は、水素、C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキル、フルオロ、クロロ、プロモ、ヨード、-CH<sub>2</sub>O-H、-CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>、またはC<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルコキシであり、

10

20

30

40

50

$R_7$  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( $C_1 \sim C_4$  アルキル)、シアノ、-CH<sub>2</sub>OH、-CH<sub>2</sub>O( $C_1 \sim C_2$  アルキル)、-CO( $C_1 \sim C_2$  アルキル)、または-COO( $C_1 \sim C_2$  アルキル)であり、

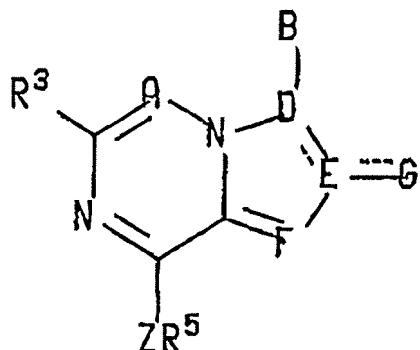
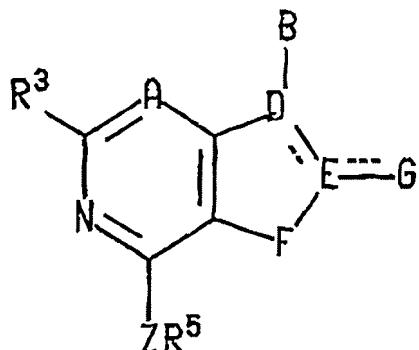
$R_{11}$  は、水素、ヒドロキシ、フルオロ、またはメトキシであり、

$R_{12}$  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、

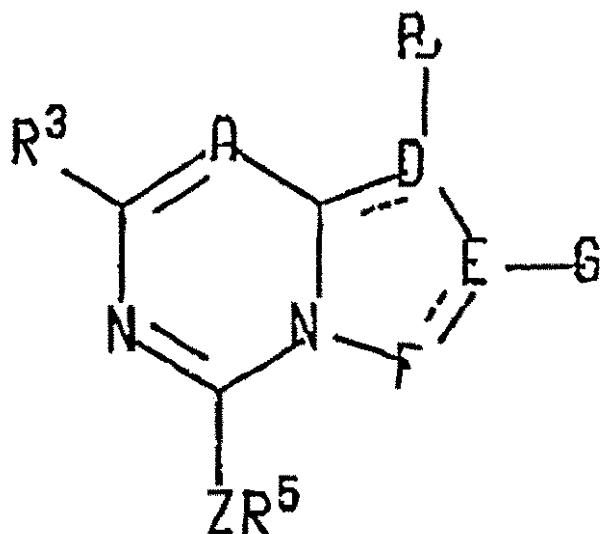


20

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<sup>7</sup>であり、

Bは、-NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>、-CR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>R<sup>10</sup>、-C(=CR<sup>2</sup>R<sup>11</sup>)R<sup>1</sup>、-NHCR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>R<sup>10</sup>、-OCR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>R<sup>10</sup>、-SCR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>R<sup>10</sup>、-CR<sup>2</sup>R<sup>10</sup>NHR<sup>1</sup>、-CR<sup>2</sup>R<sup>10</sup>OR<sup>1</sup>、-CR<sup>2</sup>R<sup>10</sup>SR<sup>1</sup>または-COR<sup>2</sup>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IIにおけるEと二重結合しているか、または式III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、CHであり、式IおよびIIにおけるEと単結合しており、

Eは、窒素、CH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、-S( $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキル)、-O( $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキル)、 $\text{NH}_2$ 、-NH( $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキル)または-N( $\text{C}_1 \sim \text{C}_2$ アルキル)( $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ 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、-O( $\text{C}_1 \sim \text{C}_2$ 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、プロモ、ヨード、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルコキシ、 $\text{CF}_3$ 、-C(=O)O-( $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキル)、-OC(=O)( $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキル)、-OC(=O)N( $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキル)( $\text{C}_1 \sim \text{C}_2$ アルキル)、-NHC(=C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub>アルキル)、-COOH、-COO( $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキル)、-CONH( $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキル)、-CON( $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキル)( $\text{C}_1 \sim \text{C}_2$ アルキル)、-S( $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキル)、-CN、-NO<sub>2</sub>、-SO( $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキル)、-SO<sub>2</sub>( $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキル)、-SO<sub>2</sub>NH( $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキル)および-SO<sub>2</sub>N( $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキル)( $\text{C}_1 \sim \text{C}_2$ 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 $\text{C}_1 \sim \text{C}_{1-2}$ アルキル、アリールもしくは( $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキレン)アリール(前記アリールおよび前記( $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ 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)； $\text{C}_3 \sim \text{C}_8$ シクロアルキルもしくは( $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキレン)( $\text{C}_3 \sim \text{C}_8$ シクロアルキル)(前記シクロアルキルおよび前記( $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキレン)( $\text{C}_3 \sim \text{C}_8$ 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<sup>2</sup>(Z<sup>2</sup>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、またはプロモ、ヨード、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルコキシ、-OC(=O)( $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル)、-OC(=O)N( $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキル)( $\text{C}_1 \sim \text{C}_2$ アルキル)、-S( $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル)、アミノ、-NH( $\text{C}_1 \sim \text{C}_2$ アルキル)、-N( $\text{C}_1 \sim \text{C}_2$ アルキル)( $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキル)、-N( $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキル)、-CO-( $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキル)、-NHC(=C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub>アルキル)、-COOH、-COO( $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキル)、-CONH( $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキル)、-CON( $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキル)( $\text{C}_1 \sim \text{C}_2$ アルキル)、-SH、-CN、-NO<sub>2</sub>、-SO( $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキル)、-SO<sub>2</sub>( $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキル)、-SO<sub>2</sub>NH( $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキル)および-SO<sub>2</sub>N( $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキル)( $\text{C}_1 \sim \text{C}_2$ 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<sup>1</sup>R<sup>2</sup>またはCR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>R<sup>1-0</sup>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NZ<sup>3</sup>(Z<sup>3</sup>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、プロモ、ヨード、-CN、-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、上記の $R^3$  基における( $C_1 \sim C_4$  アルキル)部分の各々は、ヒドロキシ、フルオロおよび( $C_1 \sim C_2$  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もよく、

各 $R^4$  は、独立して、水素、( $C_1 \sim C_6$  アルキル)、フルオロ、クロロ、プロモ、ヨード、ヒドロキシ、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)、-S( $C_1 \sim C_4$  アルキル)、-SO( $C_1 \sim C_4$  アルキル)、-SO<sub>2</sub>( $C_1 \sim C_4$  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)であり、上記の $R^4$  基における( $C_1 \sim C_6$  アルキル)および( $C_1 \sim C_4$  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、-NH<sub>2</sub>(=O)CH<sub>3</sub>、フルオロ、クロロ、 $C_1 \sim C_3$  チオアルキル、-CN、-COOH、-C(=O)O( $C_1 \sim C_4$  アルキル)、-C(=O)( $C_1 \sim C_4$  アルキル)および-NO<sub>2</sub> 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<sup>4</sup>(Z<sup>4</sup> 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もよい)であり、上記の $R^5$  基の各々は、1~4個の置換基 $R^{1 \sim 2}$ (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( $C_1 \sim C_6$  アルキル)から独立して選択されてもよく、前記置換基のうち1個は、プロモ、ヨード、ホルミル、-CN、-CF<sub>3</sub>、-NO<sub>2</sub>、-NH<sub>2</sub>、-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<sub>2</sub>NH( $C_1 \sim C_4$  アルキル)、-SO<sub>2</sub>N( $C_1 \sim C_2$  アルキル)( $C_1 \sim C_4$  アルキル)、-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-NHSO<sub>2</sub>( $C_1 \sim C_4$  アルキル)、-S( $C_1 \sim C_6$  アルキル)および-NO<sub>2</sub>( $C_1 \sim C_6$  アルキル)から選択されてもよい)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( $C_1 \sim C_4$  アルキル)、-C(=O)( $C_1 \sim C_4$  アルキル)、-C(=O)O( $C_1 \sim C_4$  アルキル)、-OCF<sub>3</sub>、-CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>OH、-CH<sub>2</sub>O( $C_1 \sim C_4$  アルキル)であり、

$R^{1 \sim 0}$  は、水素、ヒドロキシ、メトキシまたはフルオロであり、

$R^{1 \sim 1}$  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( $C_1 \sim C_4$  アルキル)、-NC(=O)( $C_1 \sim C_2$  アルキル)、NC(=O)O( $C_1 \sim C_2$  アルキル)またはCR<sup>1 3</sup>R<sup>1 4</sup>(R<sup>1 3</sup> およびR<sup>1 4</sup> は、R<sup>1 3</sup> およびR<sup>1 4</sup> 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なく、(b)R<sup>4</sup> が、窒素と結合している場合、R<sup>4</sup> は、ハロ、シアノおよびニトロではない。

【0061】

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

【0062】

10

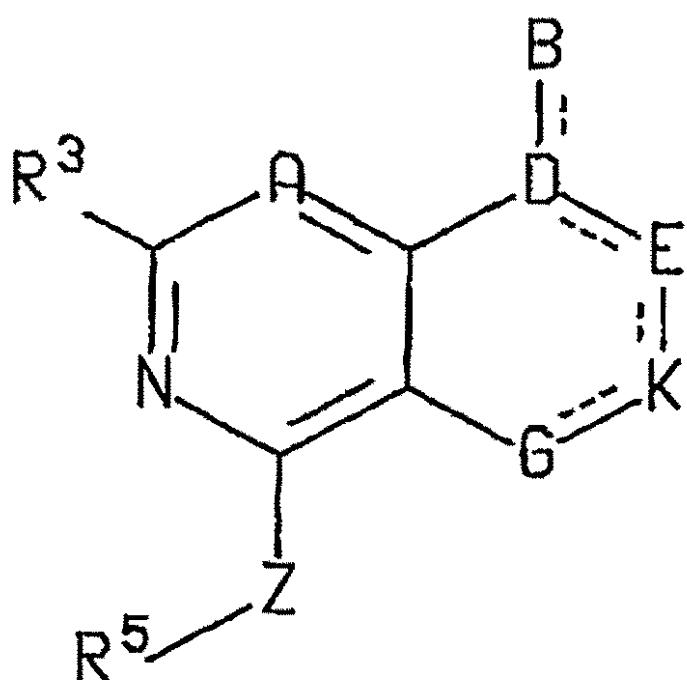
20

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  $\text{CR}^7$  であり、

B は、 $-\text{NR}^1\text{R}^2$ 、 $-\text{CR}^1\text{R}^2\text{R}^{10}$ 、 $-\text{C}(\text{=CR}^2\text{R}^{11})\text{R}^1$ 、 $-\text{NHCR}^1\text{R}^2\text{R}^{10}$ 、 $-\text{OCCR}^1\text{R}^2\text{R}^{10}$ 、 $-\text{SCR}^1\text{R}^2\text{R}^{10}$ 、 $-\text{CR}^2\text{R}^1\text{R}^{10}\text{NHR}^1$ 、 $-\text{CR}^2\text{R}^1\text{OR}^1$ 、 $-\text{CR}^2\text{R}^1\text{S}\text{R}^1$  または  $-\text{COR}^2$  であり、D と単結合しているか、あるいは、B は、 $-\text{CR}^1\text{R}^2$  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  $\text{CR}^4$  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、 $\text{C=O}$ 、 $\text{C=S}$ 、 $\text{CR}^6\text{R}^{12}$ 、 $\text{NR}^6$  または  $\text{CR}^6$  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、 $\text{C=O}$ 、 $\text{C=S}$ 、 $\text{CR}^6\text{R}^{12}$ 、 $\text{NR}^6$  または  $\text{CR}^6$  であり、他方は、 $\text{CR}^6\text{R}^{12}$  または  $\text{CR}^9$  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、 $\text{C=O}$ 、 $\text{C=S}$ 、イオウ、酸素、 $\text{CHR}^8$  または  $\text{NR}^8$  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  $\text{CR}^8$  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  $\text{C=O}$  または  $\text{C=S}$  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、

$\text{R}^1$  は、ヒドロキシ、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$  アルコキシ、 $\text{CF}_3$ 、 $-\text{C}(\text{=O})(\text{C}_1 \sim \text{C}_4 \text{ アルキル})$ 、 $-\text{C}(\text{=O})-\text{O}- (\text{C}_1 \sim \text{C}_4 \text{ アルキル})$ 、 $-\text{OC}(\text{=O})(\text{C}_1 \sim \text{C}_4 \text{ アルキル})$ 、 $-\text{OC}(\text{=O})\text{N}(\text{C}_1 \sim \text{C}_4 \text{ アルキル})$  ( $\text{C}_1 \sim \text{C}_2 \text{ アルキル}$ )、 $-\text{NHCO}(\text{C}_1 \sim \text{C}_4 \text{ アルキル})$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{COO}$  ( $\text{C}_1 \sim \text{C}_4 \text{ アルキル}$ )、 $-\text{CONH}(\text{C}_1 \sim \text{C}_4 \text{ アルキル})$ 、 $-\text{CON}(\text{C}_1 \sim \text{C}_4 \text{ アルキル})$  ( $\text{C}_1 \sim \text{C}_2 \text{ アルキル}$ )、 $-\text{S}(\text{C}_1 \sim \text{C}_4 \text{ アルキル})$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{SO}(\text{C}_1 \sim \text{C}_4 \text{ アルキル})$ 、 $-\text{SO}_2$  ( $\text{C}_1 \sim \text{C}_4 \text{ アルキル})$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}(\text{C}_1 \sim \text{C}_4 \text{ アルキル})$

40

50

$R^4$  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、

$R^2$  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、フラン、ベンゾフラン、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  $R^2$  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)、 $-NHC(=O)(C_1 \sim C_4$  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  $NZ^3$  ( $Z^3$  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、プロモ、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、

$R^4$  は、水素、 $C_1 \sim C_2$  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  $R^6$ 、 $R^8$  および  $R^9$  は、水素、 $C_1 \sim C_2$  アルキル、フルオロ、クロロ、プロモ、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、 $-O(C_1 \sim C_2$  アルキル)、 $-N(C_1 \sim C_2$  アルキル) ( $C_1 \sim C_2$  アルキル)、 $-S(C_1 \sim C_2$  アルキル)、 $-CO(C_1 \sim C_2$  アルキル)、 $-C(=O)H$  または  $-C(=O)O(C_1 \sim C_2$  アルキル) から独立して選択され、上記の  $R^6$ 、 $R^8$ 、および  $R^9$  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、窒素原子と結合している各  $R^6$ 、 $R^8$  および  $R^9$  は、水素および  $C_1 \sim C_4$  アルキルから独立して選択され、

$R^5$  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  $R^{15}$  (前記置換基のうち 1 ~ 3 個は、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、プロモ、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)、 $-S$

10

20

30

40

50

$O_2N\text{H}_2$ 、 $-NH\text{SO}_2$  ( $C_1 \sim C_4$  アルキル)、 $-S$  ( $C_1 \sim C_6$  アルキル) および  $-SO_2$  ( $C_1 \sim C_6$  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  $R^5$  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、ヨードまたはブロモ)、ヒドロキシ、メトキシ、 $-C(=O)$  ( $C_1 \sim C_2$  アルキル)、 $-C(=O)O$  ( $C_1 \sim C_2$  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、

$R^{10}$  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、

$R^{12}$  は、水素またはメチルであり、

$Z$  は、 $NH$ 、酸素、イオウ、 $-N(C_1 \sim C_4$  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、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、

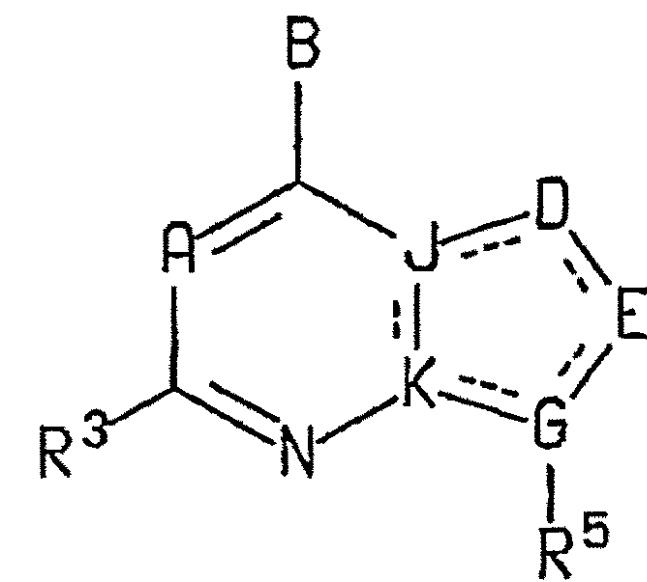
ただし、(a) 式 I における構造の 6 または 7 員環において、お互いに隣接する 2 個の二重結合が存在することはなく、(b) D が、炭素であり、B と二重結合している場合、B は、 $CR^1R^2$  である。

### 【0063】

VII. また、CRF 捩抗薬は、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  $CR^7$  であり、

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、

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、 $CR^4$ 、 $C=O$ 、 $C=S$ 、イオウ、酸素、 $CR^6$  および  $NR^8$  から選択され、

10

20

30

40

50

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、プロモ、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)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、フラン、ベンゾフラン、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<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、またはプロモ、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)、-NHC(O)(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>1</sup><sup>0</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、プロモ、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、プロモ、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>SC<sub>2</sub>H<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もよく、前記置換基のうち 1 個は、プロモ、ヨード、ホルミル、O H、( C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキレン) - O H、( 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)、- C N、- C F<sub>3</sub>、- N O<sub>2</sub>、- N H<sub>2</sub>、- N H ( 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)、- O C O ( 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)、- C O O H、- S O<sub>2</sub> N H ( C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキル)、- S O<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 O<sub>2</sub> N H<sub>2</sub>、- N H 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、ヨードまたはプロモ)、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)、- O C F<sub>3</sub>、- C F<sub>3</sub>、- C H<sub>2</sub> O H または - C H<sub>2</sub> O ( C<sub>1</sub> ~ C<sub>2</sub> アルキル) であり、

R<sup>1~0</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>1~1</sup> は、水素または C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキルであるが、

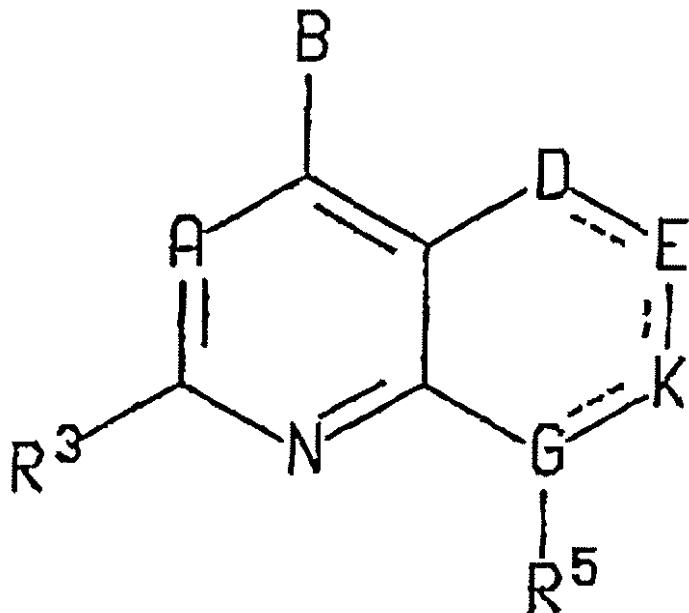
ただし、a) J と K が、共に炭素であり、D が、C R<sup>4</sup> であり、E が、窒素である場合、G は、窒素であることはなく、(b) J と K が、共に炭素であり、D および G が、窒素である場合、E は、C R<sup>4</sup> および C = O および C = S であることはなく、(c) J と K が、共に炭素であり、D および E が、炭素である場合、G は、窒素であることはなく、(d) G が、炭素である場合、E と二重結合していなければならず、(e) J、K、D、E および G を含む環において、お互いに隣接する 2 個の二重結合が存在することは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

#### 【0065】

VII. 他の有用な C R F 捩抗薬は、WO 98 / 08846 に開示の、下式の化合物、

#### 【0066】

【化11】



10

20

30

40

50

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、

Aは、窒素またはCR<sup>7</sup>であり、

Bは、-NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>、-CR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>R<sup>10</sup>、-C(=CR<sup>2</sup>R<sup>11</sup>)R<sup>1</sup>、-NHCR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>R<sup>10</sup>、-OCR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>R<sup>10</sup>、-SCR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>R<sup>10</sup>、-CR<sup>2</sup>R<sup>10</sup>NHR<sup>1</sup>、-CR<sup>2</sup>R<sup>10</sup>OR<sup>1</sup>、-CR<sup>2</sup>R<sup>10</sup>SR<sup>1</sup>または-COR<sup>2</sup>であり、

Gは、窒素またはCR<sup>4</sup>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<sup>6</sup>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<sup>6</sup>R<sup>12</sup>またはNR<sup>8</sup>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<sup>6</sup>R<sup>12</sup>、NR<sup>6</sup>またはCR<sup>6</sup>であり、他方は、CR<sup>6</sup>R<sup>12</sup>またはCR<sup>9</sup>である）であり、

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<sup>4</sup>R<sup>6</sup>またはNR<sup>8</sup>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<sup>4</sup>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<sup>1</sup>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、CF<sub>3</sub>、-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、-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、

$R^2$  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  $C_1 \sim C_{1,2}$  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、フラン、ベンゾフラン、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<sub>2</sub>、-SO ( $C_1 \sim C_4$  アルキル)、-SO<sub>2</sub> ( $C_1 \sim C_4$  アルキル)、-SO<sub>2</sub>NH ( $C_1 \sim C_4$  アルキル) および -SO<sub>2</sub>N ( $C_1 \sim C_4$  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<sup>1</sup>R<sup>2</sup> または CR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>R<sup>1,0</sup> は、飽和3～8員環から選択される環を形成してもよく、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、プロモ、ヨード、-S ( $C_1 \sim C_4$  アルキル) または -SO<sub>2</sub> ( $C_1 \sim C_4$  アルキル) であり、

各  $R^8$ 、 $R^9$  および  $R^{1,2}$  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、プロモ、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<sub>2</sub>SC<sub>2</sub>H<sub>3</sub>、-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  $R^{1,3}$  (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、プロモ、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<sub>2</sub>NH ( $C_1 \sim C_4$  アルキル)、-SO<sub>2</sub>N ( $C_1 \sim C_2$  アルキル) ( $C_1 \sim C_4$  アルキル)、-NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub> ( $C_1 \sim C_4$  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<sub>2</sub>- ( $C_1 \sim C_2$  アルキル) および -( $C_1 \sim C_4$

10

20

30

40

50

アルキレン) - O H 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<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、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<sup>7</sup> 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<sub>1</sub> ~ C<sub>2</sub> アルキル)、-C(=O)O(C<sub>1</sub> ~ C<sub>2</sub> 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<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、

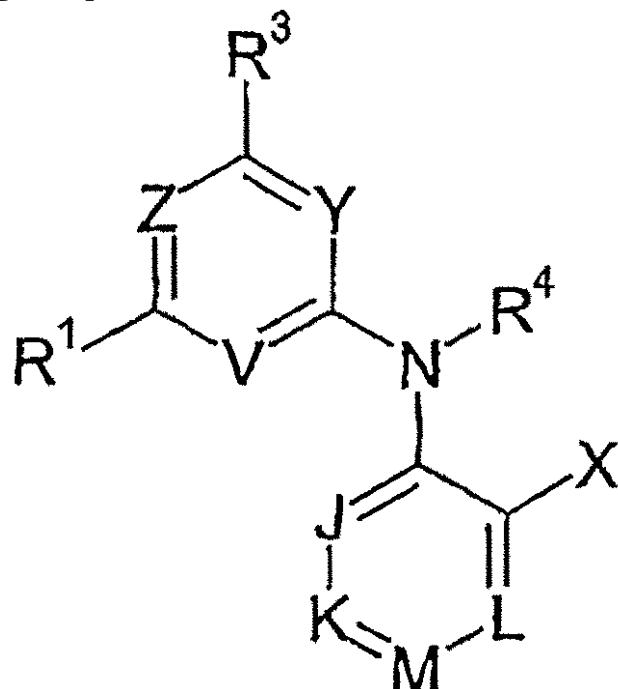
ただし、式 I の D、E、K および G を含む環において、お互いに隣接する 2 個の二重結合が存在することはない。 10

### 【0067】

I X . 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<sup>3a</sup>、N、またはCR<sup>29</sup> であり、

Y が、CR<sup>3a</sup> または N である場合、

R<sup>1</sup> は、出現するごと、C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキル、C<sub>2</sub> ~ C<sub>4</sub> アルケニル、C<sub>2</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキニル、ハロゲン、C<sub>1</sub> ~ C<sub>2</sub> ハロアルキル、NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、OR<sup>8</sup>、およびS(O)<sub>n</sub>R<sup>8</sup> からなる群から独立して選択され、R<sup>3</sup> は、C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキル、アリール、C<sub>3</sub> ~ C<sub>6</sub> シクロアルキル、C<sub>1</sub> ~ C<sub>2</sub> ハロアルキル、ハロゲン、ニトロ、NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、OR<sup>8</sup>、S(O)<sub>n</sub>R<sup>8</sup>、C(=O)R<sup>9</sup>、C(=O)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、C(=S)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、-(CH<sub>1~6</sub>)<sub>k</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>OR<sup>8</sup>、C(=O)NR<sup>10</sup>CH(R<sup>1~1</sup>)CO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>、-C(OH)(R<sup>2~5</sup>)(R<sup>2~5a</sup>)、-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>S(O)<sub>n</sub>-アルキル、-(CH<sub>1~6</sub>)R<sup>2~5</sup>、-C(CN)(R<sup>2~5</sup>)(R<sup>1~6</sup>)(ただし、R<sup>2~5</sup> は、-NH-含有環ではない)、-C(=O)R<sup>2~5</sup>、-CH(CO<sub>2</sub>R<sup>1~6</sup>)<sub>2</sub>、NR<sup>1~0</sup>C(=O)CH(R<sup>1~1</sup>)NR<sup>1~0</sup>R<sup>1~2</sup>、NR<sup>1~0</sup>CH(R<sup>1~1</sup>)CO<sub>2</sub>R<sup>1~2</sup>；置換C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキル、置換C<sub>2</sub> ~ C<sub>4</sub> アルケニル、置換C<sub>2</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキニル、置換C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルコキシ、アリール-(置換C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub>)アルキル、アリール-(置換C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub>)アルコキシ、置換C<sub>3</sub> ~ C<sub>6</sub> シクロアルキル、アミノ-(置換C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub>)アルキル 40

50

、置換 C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキルアミノ（置換基を含む任意の炭素上には、R<sup>2</sup>~<sup>7</sup>による置換が存在していてもよい）；2 - ピリジニル、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 - フエノチアジニル、4 - ピラジニル、アゼチジニル、フェニル、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、アゼビニル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、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、イミダゾリジニル、インドリニル、10 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、フェノキサチニル、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、ピラゾリニル、ピラゾリル、ピリダジニル、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、テトラヒドロイソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、テトラゾリル、チアントレニル、チアゾリル、チオフェニル、トリアジニル、キサンテニル；または、どちらかは、ケトおよび C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> 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もしくは 2 - テトラヒドロイソキノリニルであり、J、K、および L は、出現するごとに、N、CH、および CX' の群から独立して選択され、

M は、CR<sup>5</sup> または N であり、

V は、CR<sup>1</sup><sup>a</sup> または N であり、

Z は、CR<sup>2</sup> または N であり、

R<sup>1</sup><sup>a</sup>、R<sup>2</sup>、および R<sup>3</sup><sup>a</sup> は、出現するごとに、水素、ハロ、ハロメチル、C<sub>1</sub> ~ C<sub>3</sub> 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、

R<sup>4</sup> は、(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>OR<sup>1</sup><sup>6</sup>、C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキル、アリル、プロパルギル、(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>R<sup>1</sup><sup>3</sup>、または - (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>OC(O)R<sup>1</sup><sup>6</sup> あり、

X は、ハロゲン、アリール、ヘテロアリール、S(O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>、SR<sup>8</sup>、ハロメチル、-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>OR<sup>8</sup>、シアノ、-(CHR<sup>1</sup><sup>6</sup>)<sub>p</sub>NR<sup>1</sup><sup>4</sup>R<sup>1</sup><sup>5</sup>、-C(=O)R<sup>8</sup>、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル、C<sub>4</sub> ~ C<sub>10</sub> シクロアルキルアルキル、C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub> アルケニル、C<sub>2</sub> ~ C<sub>10</sub> アルキニル、C<sub>2</sub> ~ C<sub>10</sub> アルコキシ、アリール - (C<sub>2</sub> ~ C<sub>10</sub>) - アルキル、C<sub>3</sub> ~ C<sub>6</sub> シクロアルキル、アリール - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>) - アルコキシ、ニトロ、チオ - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>) - アルキル、-C(=NOR<sup>1</sup><sup>6</sup>) - C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> - アルキル、-C(=NOR<sup>1</sup><sup>6</sup>)H、または -C(=O)NR<sup>1</sup><sup>4</sup>R<sup>1</sup><sup>5</sup>（置換基を含む任意の炭素上には、R<sup>1</sup><sup>8</sup> による置換が存在していてもよい）であり、

X' は、出現するごとに、水素、ハロゲン、アリール、ヘテロアリール、S(O)<sub>n</sub>R<sup>8</sup>、ハロメチル、-(CHR<sup>1</sup><sup>6</sup>)<sub>p</sub>OR<sup>8</sup>、シアノ、-(CHR<sup>1</sup><sup>6</sup>)<sub>p</sub>NR<sup>1</sup><sup>4</sup>R<sup>1</sup><sup>5</sup>

<sup>5</sup>、C(=O)R<sup>8</sup>、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル、C<sub>2</sub> ~ C<sub>10</sub> アルケニル、C<sub>2</sub> ~ C<sub>10</sub> アルキニル、C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub> アルコキシ、アリール - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>) - アルキル、C<sub>3</sub> ~ C<sub>6</sub> シクロアルキル、アリール - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>) - アルコキシ、ニトロ、チオ - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>) - アルキル、-C(=NOR<sup>1</sup><sup>6</sup>) - C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> - アルキル、-C(=NOR<sup>1</sup><sup>6</sup>)H、および -C(=O)NR<sup>1</sup><sup>4</sup>R<sup>1</sup><sup>5</sup>（置換基を含む任意の炭素上には、R<sup>1</sup><sup>6</sup> による置換が存在していてもよい）からなる群から独立して選択され、

R<sup>5</sup> は、ハロ、-C(=NOR<sup>1</sup><sup>6</sup>) - C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> - アルキル、C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキル、C<sub>1</sub> ~ C<sub>3</sub> ハロアルキル、-(CHR<sup>1</sup><sup>6</sup>)<sub>p</sub>OR<sup>8</sup>、-(CHR<sup>1</sup><sup>6</sup>)<sub>p</sub>S(O)<sub>n</sub>R<sup>8</sup>、-(CHR<sup>6</sup>)<sub>p</sub>NR<sup>1</sup><sup>4</sup>R<sup>1</sup><sup>5</sup>、C<sub>3</sub> ~ C<sub>6</sub> シクロアルキル、C<sub>2</sub> ~ C<sub>10</sub> アルケニル、C<sub>2</sub> ~ C<sub>10</sub> アルキニル、アリール - (C<sub>2</sub> ~ C<sub>10</sub>) - アルキル、アリール - (

10

20

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、 $S O_n (R^8)$ 、 $C (=O) R^8$ 、-  $C (=N O R^{16}) H$ 、または -  $C (=O) N R^{14} R^{15}$  (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、 $C_3 \sim C_{10}$  シクロアルコキル、 $C_1 \sim C_6$  アルコキシ、( $C_4 \sim C_{12}$ ) - シクロアルキルアルキル、- ( $C H_2$ )<sub>k</sub>  $R^{13}$ 、( $C H R^{16}$ )<sub>p</sub>  $O R^8$ 、- ( $C_1 \sim C_6$  アルキル) - アリール、ヘテロアリール、-  $S (O)_z$  - アリールまたは - ( $C_1 \sim C_6$  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、 $N H C (=O) (C_1 \sim C_6$  アルキル)、 $N H (C_1 \sim C_6$  アルキル)、 $N (C_1 \sim C_6$  アルキル)<sub>2</sub>、ニトロ、カルボキシ、 $C O_2 (C_1 \sim C_6$  アルキル)、シアノ、および  $S (O)_2$  - ( $C_1 \sim C_6$  - 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 - ( $C H_2$ )<sub>p</sub>  $A (C H_2)$ <sub>r</sub> - を形成してもよいか、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、 $C_1 \sim C_6$  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) を形成してもよく、

$A$  は、 $C H_2$ 、 $O$ 、 $N R^{25}$ 、 $C (=O)$ 、 $S (O)_n$ 、 $N (C (=O) R^{17})$ 、 $N (R^{19})$ 、 $C (H) (N R^{14} R^{15})$ 、 $C (H) (O R^{20})$ 、 $C (H) (C (=O) R^{21})$ 、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；( $C H_2$ )<sub>t</sub>  $R^{22}$ ； $C_3 \sim C_{10}$  シクロアルキル；-  $N R^6 R^7$ ；アリール；ヘテロアリール；-  $N R^{16} (C H_2)_n R^6 R^7$ ；- ( $C H_2$ )<sub>k</sub>  $R^{25}$ ；および ( $C H_2$ )<sub>t</sub> ヘテロアリールまたは ( $C H_2$ )<sub>t</sub> 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、 $N H C (=O) (C_1 \sim C_6$  アルキル)、 $N H (C_1 \sim C_6$  アルキル)、 $N (C_1 \sim C_6$  アルキル)<sub>2</sub>、ニトロ、カルボキシ、 $C O_2 (C_1 \sim C_6$  アルキル)、シアノ、および  $S (O)_2 (C_1 \sim C_6$  - 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、

$R^9$  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 - ( $C_1 \sim C_6$  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、ヒドロキシリル、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  $R^{10}$  と一緒にになった場合、( $C H_2$ )<sub>t</sub> であり、

$R^{12}$  は、水素、または窒素の場合は適切なアミン保護基、またはカルボキシリ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、 $C N$ 、 $O R^{19}$ 、 $S R^{19}$ 、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、ハロゲン、 $O R^{23}$ 、 $S R^{23}$ 、 $N R^{23} R^{24}$ 、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、  $C(=O)R^{2\sim 4}$  、およびシアノからなる群から独立して選択され、

$R^{1\sim 9}$  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、  $(CH_2)_w R^{2\sim 2}$  、および0～3個の  $R^{1\sim 8}$  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、

$R^{2\sim 0}$  は、出現するごとに、  $R^{1\sim 0}$  、  $C(=O)R^{3\sim 1}$  、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、

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

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

0～3個の  $R^{1\sim 7}$  で場合により置換されていてもよい  $R^{2\sim 5}$  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、ベンゾチオフェニル、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、ブテリジニル、ブリニル、ピラニル、ピラゾリジニル、ピリダジニル、ピリジル、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、チオフェニル、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

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

$R^{2\sim 7}$  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、

$R^{3\sim 1}$  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<sup>5</sup>である場合、(A)VおよびYが、Nであり、Zが、CHであり、R<sup>1</sup>およびR<sup>3</sup>が、メチルである場合、

(1) R<sup>4</sup>が、メチルである場合、

50

( 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いが、 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>1</sup><sup>a</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>3</sup><sup>a</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>1</sup><sup>a</sup> であり、 Y が、 CR<sup>3</sup><sup>a</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(CH<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 CR<sup>2~9</sup> である場合、

J、K、L、M、Z、A、k、m、n、p、q、r、t、w、R<sup>3</sup>、R<sup>1~0</sup>、R<sup>1~1</sup>、R<sup>1~2</sup>、R<sup>1~3</sup>、R<sup>1~6</sup>、R<sup>1~8</sup>、R<sup>1~9</sup>、R<sup>2~1</sup>、R<sup>2~3</sup>、R<sup>2~4</sup>、R<sup>2~5</sup>、および R<sup>2~7</sup> は、上記で定義した通りであり、R<sup>2~5</sup><sup>a</sup> は、上記で定義した通りであることに加え、C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキルであってもよいが、

V は、N であり、

R<sup>1</sup> は、C<sub>1</sub> ~ C<sub>2</sub> アルキル、C<sub>2</sub> ~ C<sub>4</sub> アルケニル、C<sub>2</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキニル、C<sub>2</sub> ~ C<sub>4</sub> 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<sup>2</sup> は、出現するごとに、水素、ハロ、C<sub>1</sub> ~ C<sub>3</sub> アルキル、ニトロ、アミノおよび - CO<sub>2</sub> R<sup>1~0</sup> からなる群から独立して選択され、

R<sup>4</sup> は、R<sup>2~9</sup> と一緒にになって、5員環を形成し、R<sup>2~9</sup> が、- C(R<sup>3~0</sup>) = または - N = である場合、- C(R<sup>2~6</sup>) = または - N = であるか、あるいは、R<sup>2~9</sup> が、- CH(R<sup>3~0</sup>) - である場合、- CH(R<sup>2~6</sup>) - であり、

X は、Cl、Br、I、S(O)<sub>n</sub> R<sup>8</sup>、OR<sup>8</sup>、ハロメチル、- (CH<sub>2</sub>R<sup>1~6</sup>)<sub>p</sub> O R<sup>8</sup>、シアノ、- (CH<sub>2</sub>R<sup>1~6</sup>)<sub>p</sub> NR<sup>1~4</sup> R<sup>1~5</sup>、C(=O)R<sup>8</sup>、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル、C<sub>2</sub> ~ C<sub>10</sub> アルケニル、C<sub>2</sub> ~ C<sub>10</sub> アルキニル、C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub> アルコキシ、アリール - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>) - アルキル、C<sub>3</sub> ~ C<sub>6</sub> シクロアルキル、アリール - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>) - アルコキシ、ニトロ、チオ - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>) - アルキル、- C(=NOR<sup>1~6</sup>) - C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> - アルキル、- C(=NOR<sup>1~6</sup>) H、または C(=O)NR<sup>1~4</sup> R<sup>1~5</sup> (置換基を含む任意の炭素上には、R<sup>1~8</sup> 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)<sub>n</sub> R<sup>8</sup>、- (CH<sub>2</sub>R<sup>1~6</sup>)<sub>p</sub> OR<sup>8</sup>、ハロメチル、シアノ、- (CH<sub>2</sub>R<sup>1~6</sup>)<sub>p</sub> NR<sup>1~4</sup> R<sup>1~5</sup>、C(=O)R<sup>8</sup>、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル、C<sub>2</sub> ~ C<sub>10</sub> アルケニル、C<sub>2</sub> ~ C<sub>10</sub> アルキニル、C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub> アルコキシ、アリール - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>) - アルキル、C<sub>3</sub> ~ C<sub>6</sub> シクロアルキル、アリール - (C<sub>2</sub> ~ C<sub>10</sub>) - アルコキシ、ニトロ、チオ - (C<sub>2</sub> ~ C<sub>10</sub>) - アルキル、- C(=NOR<sup>1~6</sup>) - C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> - アルキル、- C(=NOR<sup>1~6</sup>) H、または C(=O)NR<sup>8</sup> R<sup>1~5</sup> (置換基を含む任意の炭素上には、R<sup>1~8</sup> による置換が存在していてもよい) であり、

R<sup>5</sup> は、ハロ、- C(=NOR<sup>1~6</sup>) - C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> - アルキル、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル、C<sub>1</sub> ~ C<sub>3</sub> ハロアルキル、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルコキシ、(CH<sub>2</sub>R<sup>1~6</sup>)<sub>p</sub> OR<sup>5</sup>、(CH<sub>2</sub>R<sup>1~6</sup>)<sub>p</sub> S(O)<sub>n</sub> R<sup>8</sup>、(CH<sub>2</sub>R<sup>1~6</sup>)<sub>p</sub> NR<sup>1~4</sup> R<sup>1~5</sup>、C<sub>3</sub> ~ C<sub>6</sub> シクロアルキル、C<sub>2</sub> ~ C<sub>10</sub> アルケニル、C<sub>2</sub> ~ C<sub>10</sub> アルキニル、アリール - (C<sub>2</sub> ~ C<sub>10</sub>) - アルキル、アリール - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>) - アルコキシ、シアノ、C<sub>3</sub> ~ C<sub>6</sub> シクロアルコキシ、ニトロ、アミノ - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>) - アルキル、チオ - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>) - アルキル、SO<sub>n</sub>(R<sup>8</sup>)、C(=O)R<sup>8</sup>、- C(=NOR<sup>1~6</sup>) H、または C(=O)NR<sup>8</sup> R<sup>1~5</sup> (置換基を含む任意の炭素上には、R<sup>1~8</sup> による置換が存在していてもよい) であり、

R<sup>6</sup> および R<sup>7</sup> は、出現するごとに、水素、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル、C<sub>3</sub> ~ C<sub>10</sub> シクロアルキル、- (CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub> R<sup>1~3</sup>、(C<sub>4</sub> ~ C<sub>12</sub>) - シクロアルキルアルキル、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルコキシ、- (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル) - アリール、ヘテロアリール、アリール、- S(O)<sub>z</sub> - アリールまたは - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> 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<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルコキシ、アミノ、NH C(=O) (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル)、NH (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル)、N (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル)<sub>2</sub>、ニトロ、カルボキシ、CO<sub>2</sub> (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> 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) からなる群から独立して選択されるか、あるいは、一緒にになって、0 ~ 3 個の R<sup>1~7</sup> で場合により置換されている - (CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub> A (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub> - 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、一緒にになって、複素環 (前記複素環は、炭素上で水素、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル、ヒドロキシ、または C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> 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

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、( $CH_2$ )<sub>t</sub> $R^{22}$ 、 $C_3 \sim C_{10}$  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、-  $NR^{16}$ 、-  $N(CH_2)_nNR^6R^7$ ；- ( $CH_2$ )<sub>k</sub> $R^{25}$ 、- ( $C_1 \sim C_6$  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)<sub>2</sub>、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。  
10

$R^{14}$  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、( $CH_2$ )<sub>t</sub> $R^{22}$ 、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、-  $S(O)_nR^{31}$ 、および-  $C(=O)R^{25}$  からなる群から独立して選択され。  
20

$R^{26}$  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<sup>5</sup> であり、Zが、CHであり、R<sup>3</sup> が、CH<sub>3</sub> であり、R<sup>28</sup> が、H 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 であり、R<sup>1</sup> が、CH<sub>3</sub> である場合、R<sup>30</sup> は、H、- CO<sub>2</sub>H、および- CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> 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<sup>5</sup> であり、Zが、N である場合、

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

(B)  $R^{29}$  が、N である場合、R<sup>3</sup> は、ハロ、NH<sub>2</sub>、NO<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>、CO<sub>2</sub>H、CO<sub>2</sub>- アルキル、アルキル、アシル、アルコキシ、OH、および- (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>Oアルキルであることはなく、

(C)  $R^{29}$  が、N である場合、R<sup>28</sup> は、X またはX' が、ブロモまたはメチルであり、R<sup>5</sup> 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<sup>1</sup> が、CH<sub>3</sub> であり、R<sup>3</sup> が、アミノである場合、R<sup>5</sup> 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<sup>1</sup> が、メチルであり、R<sup>3</sup> が、アリール、NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、またはOR<sup>8</sup> である化合物、

ii) V が、N であり、R<sup>1</sup> が、メチルであり、R<sup>3</sup> が、アリール、NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、またはOR<sup>8</sup> であり、R<sup>4</sup> が、メチルまたはエチルである化合物、  
50

i i i ) V が、 N であり、 R<sup>1</sup> が、 メチルであり、 R<sup>3</sup> が、 アリール、 N R<sup>6</sup> R<sup>7</sup> 、 または O R<sup>8</sup> であり、 R<sup>4</sup> が、 メチルまたはエチルであり、 X が、 O ( C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキル ) 、 Br 、 または C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキルである化合物、

i v ) V が、 N であり、 R<sup>1</sup> が、 メチルであり、 R<sup>3</sup> が、 アリール、 N R<sup>6</sup> R<sup>7</sup> 、 または O R<sup>8</sup> であり、 R<sup>4</sup> が、 メチル、 エチルであり、 X が、 OMe 、 Br 、 または ( C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキル ) であり、 M が、 C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキル、 Br 、 Cl 、 または O ( C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキル ) である化合物、 および

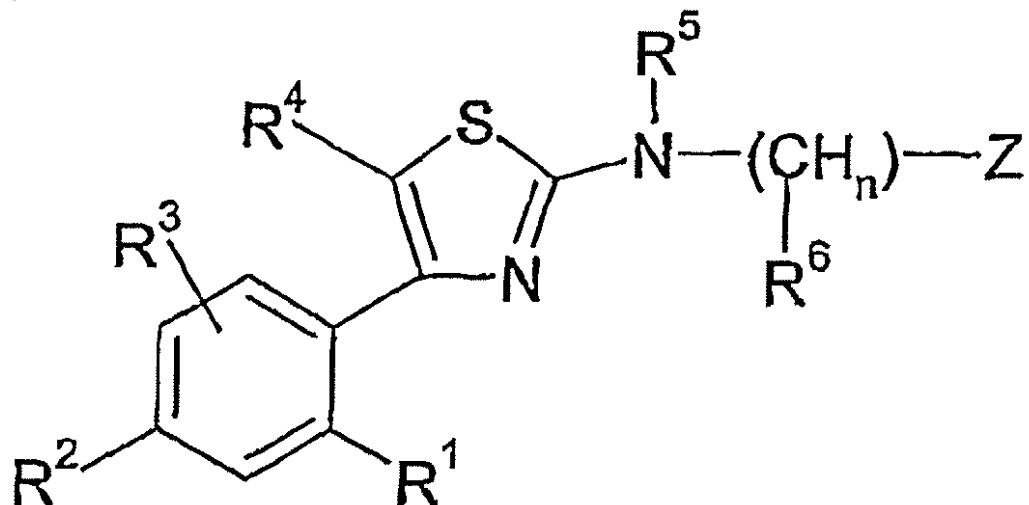
v ) V が、 N であり、 R<sup>1</sup> が、 メチルであり、 R<sup>3</sup> が、 アリール、 N R<sup>6</sup> R<sup>7</sup> 、 または O R<sup>8</sup> であり、 R<sup>4</sup> が、 メチル、 エチルであり、 X が、 OMe 、 Br 、 または C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキルであり、 M が、 C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキル、 Br 、 Cl 、 または O ( C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキル ) 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

30

式中、 R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> の各々は、 独立して、 ハロゲン原子 ; C<sub>1</sub> ~ C<sub>5</sub> ヒドロキシアルキル基 ; C<sub>1</sub> ~ C<sub>5</sub> アルキル ; C<sub>7</sub> ~ C<sub>10</sub> アラルキル ; C<sub>1</sub> ~ C<sub>5</sub> アルコキシ ; トリフルオロメチル ; ニトロ ; ニトリル ; 基 - S R ( R は、 水素、 C<sub>1</sub> ~ C<sub>5</sub> アルキル基または C<sub>7</sub> ~ C<sub>10</sub> アラルキル基である ) ; 基 S - CO - R ( R は、 C<sub>1</sub> ~ C<sub>5</sub> アルキル基またはアリール部分が、 C<sub>6</sub> ~ C<sub>8</sub> であり、 アルキル部分が、 C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> であるアラルキルである ) ; 基 - COOR' ( R' は、 水素または C<sub>1</sub> ~ C<sub>5</sub> 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になって、 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<sup>3</sup> は、 水素であるか、 あるいは R<sup>1</sup> について定義した通りであり、 R<sup>2</sup> は、 水素原子 ; C<sub>1</sub> ~ C<sub>5</sub> 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<sup>5</sup> は、 C<sub>1</sub> ~ C<sub>5</sub> アルキル ; C<sub>3</sub> ~ C<sub>7</sub> シクロアルキル基 ; シクロアルキル部分が、 C<sub>3</sub> ~ C<sub>7</sub> であり、 アルキル部分が、 C<sub>1</sub> ~ C<sub>5</sub> であるシクロアルキルアルキル基 ; または C<sub>5</sub> ~ C<sub>6</sub> アルケニルであり ; n は、 0 または 1 であり ; R<sup>6</sup> は、 C<sub>1</sub> ~ C<sub>5</sub> アルキル ; アルキル部分が、 C<sub>1</sub> ~ C<sub>5</sub> であるアルコキシアルキル ; C<sub>3</sub> ~ C<sub>7</sub> シクロアルキル ; シクロアルキル部分が、 C<sub>3</sub> ~ C<sub>7</sub> であり、 アルキル部分が、 C<sub>1</sub> ~ C<sub>5</sub> であるシクロアルキルアルキル基 ; シクロアルキルが、 C<sub>3</sub> ~ C<sub>7</sub> であり、 アルキルが、 C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> であるシクロアルキルオキシアルキル基 ; アルキルが、 C<sub>2</sub> ~ C<sub>10</sub> 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<sub>3</sub> ~ C<sub>12</sub> であ 40

40

50

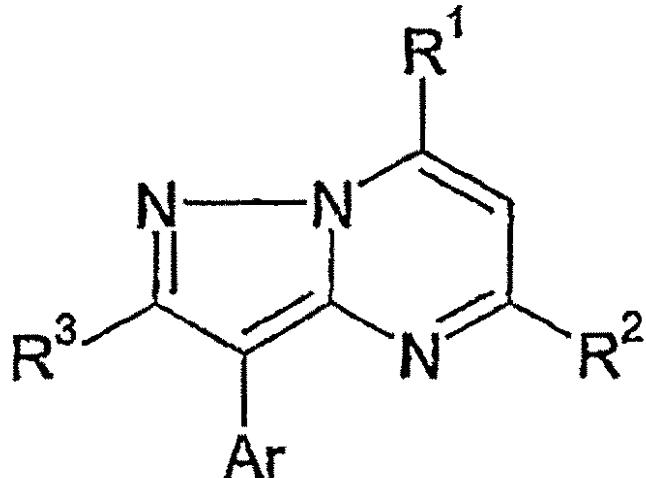
るアルコキシアルキルオキシアルキル基であり；Zは、場合により置換されている二環式または三環式の芳香族または複素芳香族基である。

【0072】

X I . 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、

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-A1-k-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になって、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もよく、

Ar<sup>1</sup>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

40

50

らに置換されていてもよく、

$A r^1$  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、およびモルホリ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、 $A l k$  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】

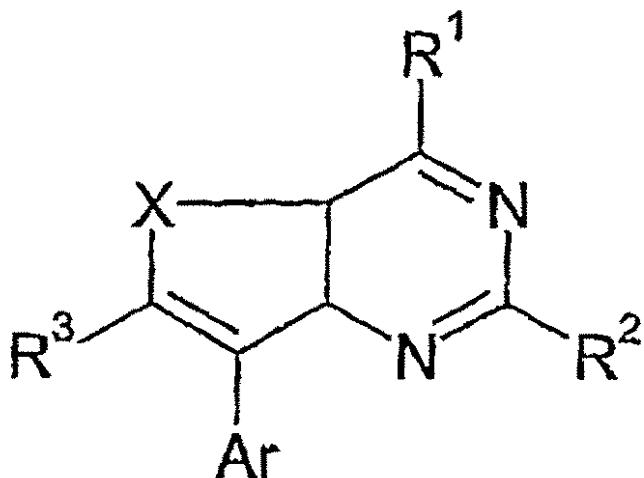
この式の好ましい化合物は、 $R^2$  が、メチルであり、 $R^3$  が、水素、または $C_1 \sim C_6$  アルキルであり、 $A r$  が、置換フェニルまたは3-ピリジルである化合物である。 10

【0075】

XII. また、WO 97/29110に開示の、下式の、

【0076】

【化15】



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

20

30

$X$  は、S、SOまたは $S O_2$  であり、

$R^1$  は、 $N R^4 R^5$  または $O R^5$  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、

$R^5$  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、 $A r^1 CH_2$ 、 $C_3 \sim C_6$  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、モルホリニル、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-A1k-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になって、 $C_1 \sim C_6$  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モルホリニル基を形成していてもよく、

40

50

*A<sub>r</sub>* 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<sub>r</sub><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モルホリ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<sub>1K</sub>* 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<sub>r</sub>* 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<sub>r</sub>* 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CRF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-2H-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-5H-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)-1H-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)-1H-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)-1H-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 ;

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 ] ピリミジル - 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 ;

10

20

30

40

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 ) - 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 ;

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 - フエノキシ ) - 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 - フエノキシ ) - 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 - 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 - 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 - 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 - ブロピル ) - [ 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 - プロボキシ ) - 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 - プロボキシ ) - 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 - プロボキシ ) - 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 ; 20  
 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 ;  
 4 - s e c - プチルスルファニル - 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 - ( プチル - 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 - プロボキシ ) - 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 - プロボキシ ) - 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 - プロボキシ ) - 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 - エチル - プロボキシ ) - 7 - メチル - 1 - ( 2 , 4 , 6 - トリメチル - フェ  
 ニル ) - 1 , 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 - プロボキシ ) - 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 ; 40  
 4 - ( プチル - 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 - ( プチル - エチル - アミノ ) - 2 - メチル - 8 - ( 2 , 6 - ジメチル - 4 -  
 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 - プロボキシ ) - 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 ;  
 ( プチル - 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-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；

(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； 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-6H-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-6H-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；

(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-1H-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-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-2H-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；

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-6H-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-1H-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)-

20

30

40

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 - 2H - 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 - 1H - 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 - 1H - 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 - 1H - 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 - 1H - 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 - 1H - 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 - 1H - 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

10

20

30

40

50

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  
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 - 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 - プロモ -  
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-N,N-ジプロピル-ピラゾロ[2,3-a]ピリミジン-7-アミン; 10  
 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 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-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; 30  
 [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;  
 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。

## 【0079】

上記に記載のCRF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WO 95/33750に開示されている。

## 【0080】

以下のCRF拮抗薬、すなわち  
 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: または  
 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-2H-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。

#### 【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、およびうっ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。

#### 【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。

#### 【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、酢酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩、メタンスルホン酸塩（メシリ酸塩）およびp-トルエンスルホン酸塩（トシリ酸塩）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。

#### 【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

10

20

30

40

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、ビヒクリル、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噛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。噛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。

#### 【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、およびエリキシール剤が含まれる。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プラシドン製剤は、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。ジプ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。

#### 【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リルの例は、プロピレン glycole、ポリエチレン glycole、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。

#### 【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。

#### 【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いてもよい。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、

10

20

30

40

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ダードライヤー中で行うことができる。押し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。これらの方針は、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. Vervaet、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し出しと、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、より容易な押し出しを得るため、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

30

## 【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。

40

50

## 【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。

## 【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すことができる。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

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。

#### 【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。

#### 【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。

#### 【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プラシドン、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。ジプ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、ジプラシドン約20mg~約320mgを含有することがより好ましく、各投与量は、ジプラシドン約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。

#### 【0105】

10

20

30

40

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】

单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、ジプラシドンの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てもよい。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、いわゆるブリスターパックである。ブリスターパックは、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、ブリスターパックは、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

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いわゆる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つてよい。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。

#### 【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緒にした電池式マイクロチップメモリーである。

#### 【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。

#### 【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ず、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、

10

20

30

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、CFR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(PANSS)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プラシドンと(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、ジプラシドン約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プラシドンおよびCRF拮抗薬を含有する。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

#### 【0126】

##### (実施例2)

CRF拮抗薬と組み合わせたジプラシドンの投与

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搖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ジプラシドンの有効性を比較する。ジプラシドンは、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。40

#### 【0127】

ジプ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 C G I - I m p r o v e m e n t ( C G I - I ) スコアにおけるベースラインからの平均変化である。B P R S、C G I - S、および C G I - 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																					
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> 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>B. FIELDS SEARCHED</b> 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																										
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left; padding-right: 10px;">Category <sup>a</sup></th> <th style="padding-bottom: 5px;">Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th style="text-align: right; padding-bottom: 5px;">Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X</td> <td>EP 1 082 960 A (PFIZER PRODUCTS INC) 14 March 2001 (2001-03-14)</td> <td style="text-align: right;">1, 4-8, 10, 11, 13-15</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>the whole document in particular paragraphs '0010!, '0011!, '0013!</td> <td></td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>EP 1 040 831 A (PFIZER PRODUCTS INC) 4 October 2000 (2000-10-04)</td> <td style="text-align: right;">1, 4-8, 10, 11, 13-15</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>the whole document in particular paragraph '0013!</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>WO 95/33750 A (PFIZER INC; CHEN, YUHPYNG, L) 14 December 1995 (1995-12-14) cited in the application the whole document</td> <td style="text-align: right;">1-15</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td style="text-align: right;">-/-</td> </tr> </tbody> </table>						Category <sup>a</sup>	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			-/-
Category <sup>a</sup>	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.																							
<sup>a</sup> 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																										
*T* 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			Date of mailing of the International search report																							
8 June 2005			19/07/2005																							
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5018 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, YUH PYNG, 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 AU 5364400 A CA 2316662 A1 EP 1082960 A2 EP 1449532 A1 HU 0003386 A2 JP 2001097889 A NZ 506562 A US 2002156089 A1 US 6432989 B1 US 2004082597 A1 ZA 200004362 A	26-08-2004 01-03-2001 27-02-2001 14-03-2001 25-08-2004 30-07-2001 10-04-2001 27-09-2002 24-10-2002 13-08-2002 29-04-2004 25-02-2002
EP 1040831	A	04-10-2000	AU 761694 B2 AU 2263400 A CA 2303577 A1 EP 1040831 A2 HU 0001358 A2 JP 2000302693 A NZ 503703 A US 6384039 B1 ZA 200001610 A	05-06-2003 05-10-2000 02-10-2000 04-10-2000 29-01-2001 31-10-2000 25-02-2005 07-05-2002 01-10-2001
WO 9533750	A	14-12-1995	AT 196295 T AU 692548 B2 AU 2453095 A BR 9502708 A CA 2192354 A1 CN 1150428 A ,C CN 1246475 A ,C CZ 9603608 A3 DE 69518841 D1 DE 69518841 T2 DK 764166 T3 EP 0764166 A1 ES 2150567 T3 FI 964894 A FI 20040657 A GR 3034765 T3 HK 1026423 A1 HR 950321 A1 HU 75774 A2 WO 9533750 A1 JP 2000001434 A JP 3223169 B2 JP 11246411 A JP 3193055 B2 JP 9507249 T NO 965237 A NO 2391 A NZ 285442 A PL 320631 A1 PT 764166 T RU 2221799 C2 SK 155596 A3 TW 574214 B TW 530047 B UA 71535 C2	15-09-2000 11-06-1998 04-01-1996 30-04-1996 14-12-1995 21-05-1997 08-03-2000 14-07-1999 19-10-2000 11-01-2001 09-10-2000 26-03-1997 01-12-2000 05-12-1996 10-05-2004 28-02-2001 19-11-2004 28-02-1998 28-05-1997 14-12-1995 07-01-2000 29-10-2001 14-09-1999 30-07-2001 22-07-1997 06-02-1997 06-02-1997 27-05-1998 13-10-1997 31-01-2001 20-01-2004 11-12-2000 01-02-2004 01-05-2003 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 AT 264327 T AU 726771 B2 AU 3355797 A BG 64316 B1 BG 103192 A BR 9711262 A CA 2263913 A1 CN 1367169 A CN 1228091 A ,C CZ 9900677 A3 DE 69728676 D1 DE 69728676 T2 DK 925298 T3 EA 2607 B1 EP 0925298 A1 ES 2216157 T3 HK 1019597 A1 HR 970452 A1 WO 9808846 A1 ID 18189 A IL 128049 A JP 2000502722 T KR 2000035898 A NO 990892 A NZ 333728 A OA 10980 A PL 331988 A1 PT 925298 T SI 925298 T1 SK 22599 A3 TR 9900408 T2 TW 477787 B UA 66345 C2 US 2003114671 A1 ZA 9707652 A	30-06-2003 15-04-2004 23-11-2000 19-03-1998 30-09-2004 30-09-1999 17-08-1999 05-03-1998 04-09-2002 08-09-1999 17-11-1999 19-05-2004 30-09-2004 09-08-2004 27-06-2002 30-06-1999 16-10-2004 27-08-2004 31-08-1998 05-03-1998 12-03-1998 15-12-2004 07-03-2000 26-06-2000 25-02-1999 24-11-2000 02-11-2001 16-08-1999 30-07-2004 31-08-2004 11-07-2000 21-05-1999 01-03-2002 15-08-2000 19-06-2003 26-02-1999
EP 0931547	A	28-07-1999	AT 231394 T AU 739472 B2 AU 9717098 A CA 2256227 A1 DE 69810889 D1 DE 69810889 T2 DK 931547 T3 EP 0931547 A1 ES 2190570 T3 HU 9802958 A1 IL 127497 A JP 11246409 A NZ 333436 A TW 520989 B US 6245766 B1 ZA 9811573 A	15-02-2003 11-10-2001 08-07-1999 18-06-1999 27-02-2003 15-05-2003 24-02-2003 28-07-1999 01-08-2003 28-03-2000 25-07-2002 14-09-1999 23-06-2000 21-02-2003 12-06-2001 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,L,U,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,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