

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

A61P 25/00

A61P 25/24 A61K 31/53

C07D403/00



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 02806415.1

[43] 公开日 2004 年 6 月 30 日

[11] 公开号 CN 1509196A

[22] 申请日 2002.3.6 [21] 申请号 02806415.1
 [30] 优先权
 [32] 2001. 3. 13 [33] US [31] 60/275,403
 [86] 国际申请 PCT/US2002/006837 2002. 3. 6
 [87] 国际公布 WO2002/072202 英 2002. 9. 19
 [85] 进入国家阶段日期 2003. 9. 12
 [71] 申请人 布里斯托尔 - 迈尔斯斯奎布药品公司
 地址 美国新泽西州
 [72] 发明人 P·J·吉利甘

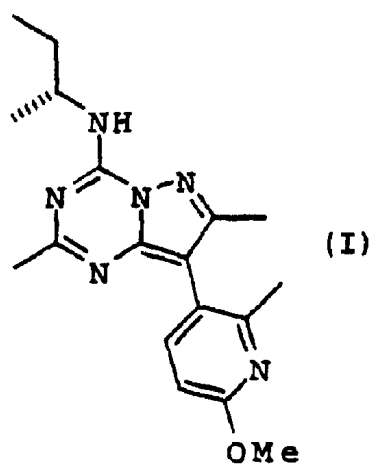
[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
 代理人 关立新 刘 玥

权利要求书 2 页 说明书 25 页

[54] 发明名称 作为促肾上腺皮质素释放因子受体配体的 4-(2-丁基氨基)-2,7-二甲基-8-(2-甲基-6-甲氧基吡啶-3-基)吡唑并[1,5- α]-1,3,5-三嗪, 它的对映异构体及可药用盐

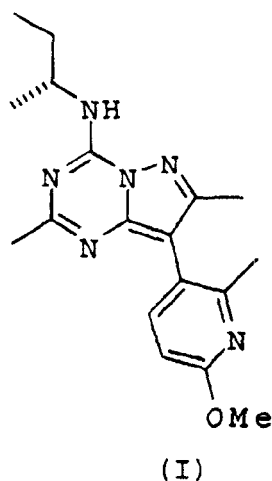
[57] 摘要

式(I)的促肾上腺皮质素释放因子(CRF)拮抗剂及其在治疗以下病症中的应用: 焦虑, 抑郁, 和其它精神障碍、神经障碍, 以及免疫性、心血管或与心脏有关的疾病和与精神病理学失调及应激有关的结肠超敏反应。



ISSN 1008-4274

1. 一种式 (I) 化合物:



5 其异构体, 立体异构形式, 或其立体异构形式的混合物, 可药用的前药, 或可药用的盐形式。

2. 权利要求 1 的化合物, 其可药用的前药或可药用的盐, 其中该化合物是 4-((R)-2-丁氨基)-2,7-二甲基-8-(2-甲基-6-甲氧吡啶-3-基)[1,5-a]-吡唑并-1,3,5-三嗪。

10 3. 权利要求 1 的化合物, 其可药用的前药或其可药用的盐形式, 其中该化合物基本上不含其 (S) 型立体异构物。

4. 权利要求 1 的化合物, 其中该化合物是 4-(2-丁氨基)-2,7-二甲基-8-(2-甲基-6-甲氧吡啶-3-基)[1,5-a]-吡唑并-1,3,5-三嗪。

15 5. 权利要求 1 的化合物, 其中该化合物是 4-((R)-2-丁氨基)-2,7-二甲基-8-(2-甲基-6-甲氧吡啶-3-基)[1,5-a]-吡唑并-1,3,5-三嗪。

6. 一种药物组合物, 其中含有一种可药用的载体和治疗有效量的一种权利要求 1 化合物。

20 7. 一种药物组合物, 其中含有一种可药用的载体和治疗有效量的一种权利要求 5 化合物。

8. 一种对抗哺乳动物中 CRF 受体的方法, 该方法包括向哺乳动物施用治疗有效量的权利要求 1 化合物。

9. 一种治疗温血动物中显示 CRF 分泌过多的病症的方法，包括向该动物施用治疗有效量的权利要求 1 化合物。
10. 一种治疗可通过对抗 CRF 进行或促进该治疗的疾病的方法，包括对哺乳动物施用治疗有效量的权利要求 1 化合物。
- 5 11. 一种对抗哺乳动物中 CRF 受体的方法，包括对哺乳动物施用治疗有效量的权利要求 5 化合物。
12. 一种治疗哺乳动物的焦虑或抑郁的方法，包括对哺乳动物施用治疗有效量的权利要求 1 化合物。
13. 一种治疗哺乳动物的焦虑或抑郁的方法，包括对哺乳动物施用治疗有效量的权利要求 5 化合物。
- 10 14. 一种筛选用于 CRF 受体的配体的方法，该方法包括：
a) 使用一种 CRF 受体、一种用可检测的标记物标记的权利要求 1 化合物和一种候选的配体，进行竞争性结合试验；和
b) 确定该候选配体顶替标记的化合物的能力。
- 15 15. 一种检测组织中 CRF 受体的方法，包括：
a) 使一种用可检测标记物标记的权利要求 1 化合物与组织在允许化合物和组织结合的条件下接触；和
b) 检测与组织结合的标记的化合物。
- 20 16. 一种抑制 CRF 与 CRF-1 受体结合的方法，包括使权利要求 1 化合物与含有表达该 CRF-1 受体的细胞的溶液接触，其中该化合物在溶液中的浓度足以抑制 CRF 与 CRF-1 受体的结合。
17. 一种制品，其中含有：
a) 一种包装材料；
b) 权利要求 1 化合物；和
25 c) 装在该包装材料中的标签或包装说明书，用以指示该化合物对于治疗焦虑或抑郁有效。

作为促肾上腺皮质激素释放因子受体配体的 4-(2-丁基氨基)-2,7-二甲基-8-(2-甲基-6-甲氧基吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]-1,3,5-三嗪, 它的对映异构体及可药用盐

5

技术领域

本发明涉及通过服用作为促肾上腺皮质激素释放因子受体配体的 4-(2-丁基氨基)-2,7-二甲基-8-(2-甲基-6-甲氧基吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]-1,3,5-三嗪、其对映异构体及可药用盐, 治疗精神障碍和神经疾病, 包括严重抑郁、与焦虑有关的障碍、创伤后应激障碍、核上性麻痹和进食障碍以及治疗免疫性、心血管或与心脏有关的疾病和与精神病理学失调应激有关的结肠超敏反应。

背景技术

促肾上腺皮质激素释放因子(本文称作 CRF)是一个 41 个氨基酸的肽, 是由垂体前叶的肽分泌物衍生的阿黑皮素原(POMC)的主要生理调节剂[J. Rivier et al., Proc. Nat. Acad. Sci. (USA) 80:4851 (1983); W. Vale et al., Science 213:1394 (1981)]。除了在垂体处的内分泌作用以外, CRF 的免疫组织化学定位显示了此激素在中枢神经系统中有着广泛的下丘脑外分布, 并产生各式各样的影响植物神经系统的、电生理的和行为性的作用, 与在脑中的神经递质或神经调制物作用相一致[W. Vale et al., Rec. Prog. Horm. Res. 39:245 (1983); G.F. Koob, persp. Behav. Med. 2:39 (1985); E.B. De Souza et al., J. Neurosci. 5:3189 (1985)]。还有证据表明, CRF 在整合免疫系统对生理、心理和免疫学应激物的响应方面起重要作用[J.E. Blalock, Physiological Reviews 69:1(1989); J.E. Morley, Life Sci. 41:527 (1987)]。

临床数据提供的证据表明, CRF 在精神障碍和神经病(包括抑郁、与焦虑有关的障碍及进食障碍)方面起一定作用。还推测 CRF 在阿尔茨海默氏病、帕金森病、亨廷顿舞蹈病、进行性核上性麻痹和肌萎缩性脊髓侧索硬化的病原和病理学方面也起某种作用, 因为它们与中枢神经系统中的 CRF 神经元机能障碍有关[关于评论, 参见 E.B. De Souza, Hosp. Practice 23:59 (1988)]。

在情感性精神病或严重抑郁症中，不服药的个体的脑脊髓液（CSF）中 CRF 的浓度显著增加 [C.B. Nemeroff et al., Science 226:1342 (1984); C.M. Banki et al., Am. J. Psychiatry 144:873 (1987); R.D. France et al., Biol. Psychiatry 28:86 (1988); 5 M. Arato et al., Biol Psychiatry 25:355 (1989)]。另外，在自杀者的前额皮质中 CRF 受体的密度显著减小，这与 CRF 分泌过多一致 [C.B. Nemeroff et al., Arch. Gen. Psychiatry 45:577 (1988)]。再者，在抑郁症患者中观察到促肾上腺皮质激素（ACTH）对 CRF（i.v. 施用）的响应变弱 [P.W. Gold et al., Am J. Psychiatry 141:619 10 (1984); F. Holsboer et al., Psychoneuroendocrinology 9:147 (1984); P.W. Gold et al., New Eng. J. Med. 314:1129 (1986)]。对大鼠和非人灵长目动物的临床前研究提供了对以下设想的附加支持，即，CRF 的分泌过多可能与人类抑郁症中观察到的症状有关 [R.M. Sapolsky, Arch. Gen. Psychiatry, 46: 1047 (1989)]。有初步 15 的证据表明，三环类抗抑郁药可以改变 CRF 浓度，从而调节脑中 CRF 受体的数目 [Grigoriadis et al., Neuropsychopharmacology 2: 53 (1989)]。

还曾设想 CRF 在与焦虑有关的障碍病原学中起一定作用。CRF 在动物中产生致焦虑作用，而且苯二氮杂革类/非苯二氮杂革抗焦虑药与 20 CRF 之间的相互作用已在多个行为性焦虑模型中得到证实 [D.R. Britton et al., Life Sci. 31:363 (1982); C.W. Berridge and A.J. Dunn Regul. Peptides 16:83 (1986)]。使用公认的 CRF 受体拮抗剂 α -螺旋羊 CRF(9-41) 在多种行为范例中的初步研究显示了该拮抗剂产生与苯二氮杂革定性相似的“抗焦虑样的”作用 [C.W. 25 Berridge and A.J. Dunn Horm. Behav. 21:393 (1987), Brain Research Reviews 15:71 (1990)]。

神经化学的、内分泌的和受体结合性研究都证实了 CRF 与苯二氮杂革抗焦虑剂之间的相互作用，提供了 CRF 与这些疾病有关的进一步证据。氯氮革在大鼠的冲突试验 [K.T. Britton et al., 30 Psychopharmacology 86:170 (1985); K.T. Britton et al., Psychopharmacology 94:306 (1988)] 和声惊吓试验 [N.R. Swerdlow et al., Psychopharmacology 88: 147 (1986)] 中都减弱了 CRF 的

“致焦虑”作用。苯二氮杂革受体拮抗剂 (Ro15-1788) 本身在操作性冲突试验中没有行为活性, 但以与剂量有关的方式逆转 CRF 的作用, 而苯二氮杂革反激动剂 (FG 7142) 则增强 CRF 的作用 [K. T. Britton et al. *Psychopharmacology* 94: 306 (1988)]。

5 标准的抗焦虑药和抗抑郁药产生治疗效果的机制和作用部位仍不清楚。但是曾经设想, 它们与抑制在这些病症中观察到的 CRF 分泌过多有关。特别有意义的是, 关于检验 CRF 受体拮抗剂 (α -螺旋 CRF 9-41) 在多种行为范例中的作用的初步研究表明, 这种 CRF 拮抗剂产生与苯二氮杂革定性相似的“抗焦虑剂样的”作用 [关于评论, 参见 G. F. Koob and K. T. Britton, In: *Corticotropin-Releasing Factor: Basic and Clinical Studies of a Neuropeptide*, E. B. De Souza and C. B. Nemeroff eds., CRC Press p221 (1990)]。

10 还进一步设想 CRF 在心血管或与心脏有关的疾病以及由应激反应引起的胃肠疾病中起一定作用, 例如高血压, 心动过速和充血性心力衰竭, 中风, 肠应激综合症, 手术后肠梗阻和与精神病理学失调及应激有关的结肠超敏反应 [关于评论, 参见 E. D. DeSouza, C. B. Nemeroff, Editors; *Corticotropin-Releasing Factor: Basic and Clinical Studies of a Neuropeptide*, E. B. De Souza and C. B. Nemeroff eds., CRC Press p221 (1990) and C. Mailliot, M. Million, J. Y. Wei, A. Gauthier, Y. Tache, *Gastroenterology*, 119, 1569-1579 (2000)]。

20 已经提出 CRF 的超量表达或表达不足是几种医学病症的根本原因。这些可治疗的病症包括但不限于: 情感性疾病, 焦虑, 抑郁, 头痛, 肠应激综合症, 创伤后应激障碍, 核上性麻痹, 免疫抑制, 阿尔茨海默氏症, 胃肠病, 神经性厌食或其它进食障碍, 药物成瘾, 药物或酒精戒除综合症, 炎症, 心血管或与心脏有关的疾病, 能育力问题, 人免疫缺陷病毒感染, 出血性应激, 肥胖症, 不育症, 头和脊柱创伤, 癫痫, 中风, 溃疡, 肌萎缩性脊髓侧索硬化, 低血糖, 高血压, 心动过速和充血性心力衰竭, 中风, 骨质疏松, 早产, 心理社会侏儒症, 25 应激引发的发热, 溃疡, 腹泻, 手术后肠梗阻, 和与精神病理学失调及应激有关的结肠超敏反应 [关于评述, 参见 J. R. McCarthy, S. C. Heinrichs and D. E. Grigoriadis, *Curr. Pharm. Res.*, 5, 289-

315 (1999); P.J. Gilligan, D.W. Robertson and R. Zaczek, J. Medicinal Chem., 43, 1641-1660 (2000), G. P. Chrousos, Int. J. Obesity, 24, Suppl. 2, S50-S55 (2000); E. Webster, D. J. Torpy, I. J. Elenkov, G. P. Chrousos, Ann. N.Y. Acad. Sci., 840, 21-32 (1998); D. J. Newport and C. B. Nemeroff, Curr. Opin. Neurobiology, 10, 211-218 (2000); G. Mastorakos and I. Ilias, Ann. N.Y. Acad. Sci., 900, 95-106 (2000); M. J. Owens and C. B. Nemeroff, Expert Opin. Invest. Drugs, 8, 1849-1858 (1999); G. F. Koob, Ann. N.Y. Acad. Sci., 909, 170-185 (2000)].

10 以下出版物均描述了 CRF 拮抗剂化合物, 但没有一个提到本发明提供的化合物: W095/10506; W099/51608; W097/35539; W099/01439; W097/44308; W097/35846; W098/03510; W099/11643; PCT/US 99/18707; W099/01454; 和, W000/01675。

发明内容

15 根据一个方面, 本发明提供了一种新化合物、药物组合物和方法, 它们可用于治疗以下病症: 情感性精神病、焦虑、抑郁、肠应激综合症、创伤后应激障碍、核上性麻痹、免疫抑制、阿尔茨海默病、胃肠病、神经性厌食症或其它进食障碍、药物或酒精戒除综合症、药物成瘾、炎症、生育力问题, 以及可以通过对抗 CRF 进行治疗或促进治疗的病症, 包括但不限于被 CRF 诱发或促进的病症或以下疾病: 炎症, 例如类风湿性关节炎和骨关节炎、疼痛、哮喘、牛皮癣和过敏; 泛化性焦虑症; 惊慌、恐怖、强迫症; 创伤后应激障碍; 紧张引发的睡眠障碍; 疼痛感觉, 例如纤维肌痛; 情绪障碍, 例如抑郁, 包括严重抑郁、单发作抑郁、再发性抑郁、儿童虐待诱发的抑郁和产后抑郁; 精神抑郁症; 双极性障碍; 循环性情感精神病; 疲劳综合症; 紧张引发的头痛; 癌症, 人免疫缺损病毒 (HIV) 感染; 神经变性疾病, 例如阿尔茨海默氏病, 帕金森病和亨廷顿舞蹈病; 胃肠病, 例如溃疡, 肠应激综合症, 节段性回肠炎, 粘液性结肠炎, 腹泻, 手术后肠梗阻和与精神病理失调或应激有关的结肠超敏反应; 进食障碍, 例如神经性厌食症和贪食症; 出血性应激; 紧张诱发的精神病发作; 正常甲状腺病态综合症; 抗利尿激素 (ADH) 分泌不当综合症; 肥胖; 不育; 头损伤; 脊柱损伤; 缺血性神经元损伤 (例如脑缺血, 如, 大脑海马缺血);

20
25
30

兴奋性中毒神经元损伤；癫痫；心血管病和与心脏有关的病症，包括高血压，心动过速和充血性心力衰竭；中风；免疫机能障碍，包括应激诱发的免疫机能障碍（例如，应激诱发的发热、猪应激综合症、牛船运热、马阵发性纤颤和鸡被禁闭引发的机能障碍、羊的 Sheering stress (转向应激反应) 或狗的与人-动物相互作用有关的应激反应)；肌肉痉挛；尿失禁；阿尔茨海默氏型老年性痴呆；多发梗塞性痴呆；肌萎缩性脊髓侧索硬化；化学品依赖性和成瘾（例如对酒精、可卡因、海洛因、苯二氮杂革或其它药物的依赖性）；药物和酒精戒除综合症；骨质疏松；心理社会侏儒症；以及哺乳动物中的低血糖。

5 本发明提供了一种新颖的化合物，它与促肾上腺皮质激素释放因子受体结合，从而改变 CRF 分泌物的致焦虑作用。本发明化合物可用于治疗哺乳动物中的精神病和神经病、与焦虑有关的障碍、创伤后应激障碍、核上性麻痹和进食障碍，以及治疗免疫、心血管或与心脏有关的疾病和与精神病理失调和应激有关的结肠超敏反应。

15 根据另一方面，本发明提供了一种新的式(I)化合物(后面说明)，它可用来作为促肾上腺皮质激素释放因子的拮抗剂。本发明化合物显示出作为促肾上腺皮质激素释放因子拮抗剂的活性，并表现出抑制 CRF 的过多分泌。本发明还包括含有这种式(I)化合物的药物组合物，使用这种化合物抑制 CRF 过多分泌的方法，和/或用于治疗致焦虑的病症。

20 使用竞争性结合试验被认为特别适合于筛选新药物候选者，例如，确定对于 CRF 受体有更大或更具选择性的结合亲和性的新 CRF 配体或其它化合物，这些候选者因此有可能作为药物使用。在此试验中，确定候选的配体顶替标记化合物的能力。

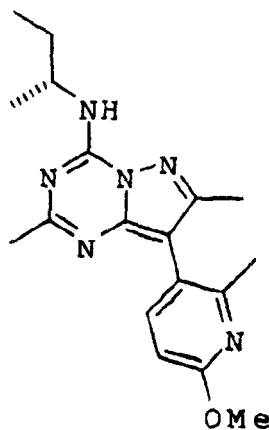
25 因此，本发明的另一实施方案包括在结合性试验中使用本发明的化合物，其中一种或多种该化合物可以连接到一标记物上，该标记物可以直接或间接地提供可检测的信号。各种标记物包括放射性同位素、荧光剂、化学发光剂、特异结合分子、粒子例如磁性粒子等。

30 本发明的又一实施方案涉及使用本发明化合物（特别是本发明的标记化合物）作为探针用于受体在细胞和组织中的定位，并作为标准和试剂用于测定试验化合物的受体结合特性。本发明的标记化合物可以用在体外研究，例如组织切片的放射自显影法中，或用在体内研究，例如 PET 或 SPECT 扫描中。特别是，优选的本发明化合物可用来作为

测定可能的药物与 CRFI 受体结合能力的标准和试剂。

发明详述

(1) 在第一项实施方案中, 本发明提供了一种式 (I) 化合物:



(I)

5

及其立体异构形式, 或其立体异构形式的混合物, 以及它们的可药用盐或前药形式。

(2) 在另一实施方案中, 本发明提供了实施方案 (1) 的化合物、其异构物、立体异构形式、立体异构形式的混合物、可药用的前药或可药用的盐形式, 其中该化合物是 4-((R)-2-丁基氨基)-2,7-二甲基-8-(2-甲基-6-甲氧基吡啶-3-基)[1,5-a]-吡唑并-1,3,5-三嗪或 4-((S)-2-丁基氨基)-2,7-二甲基-8-(2-甲基-6-甲氧基吡啶-3-基)[1,5-a]-吡唑并-1,3,5-三嗪。

(3) 在另一实施方案中, 本发明提供了实施方案 (1) 或 (2) 中任一项的化合物、其可药用的前药或可药用盐形式, 其中该化合物基本上不含其 (S) 型立体异构物。

(4) 在又一实施方案中, 本发明提供了实施方案 (1) 的化合物, 其中该化合物是 4-(2-丁基氨基)-2,7-二甲基-8-(2-甲基-6-甲氧基吡啶-3-基)[1,5-a]-吡唑并-1,3,5-三嗪。

(5) 在另一实施方案中, 本发明提供了实施方案 (1) 的化合物, 其中该化合物是 4-((R)-2-丁基氨基)-2,7-二甲基-8-(2-甲基-6-甲氧基吡啶-3-基)[1,5-a]-吡唑并-1,3,5-三嗪。

(6) 一种药物组合物, 其中含有可药用的载体和治疗有效量的实施方案(1)至(5)中任一项的化合物。

(7) 在另一实施方案中, 本发明提供了一种在哺乳动物中对抗 CRF 受体的方法, 包括向该哺乳动物施用治疗有效量的实施方案(1)至(5)中任一项的化合物。

(8) 在另一实施方案中, 本发明提供了一种在温血哺乳动物中治疗表现出 CRF 分泌过多的病症的方法, 包括向该动物施用治疗有效量的实施方案(1)至(5)中任一项的化合物。

(9) 在另一实施方案中, 本发明提供了一种治疗可以通过对抗 CRF 受体进行或促进其治疗的病症的方法, 该方法包括向该哺乳动物施用治疗有效量的权利要求(1)至(5)中任一项的方法。

(10) 在另一实施方案中, 本发明提供了一种在哺乳动物中对抗 CRF 受体的方法, 包括向该哺乳动物施用治疗有效量的实施方案(1)至(5)中任一项的化合物。

(11) 在又一实施方案中, 本发明提供了治疗哺乳动物中焦虑或抑郁的方法, 包括向哺乳动物施用治疗有效量的权利要求(1)至(5)中任一项的化合物。

(12) 在另一实施方案中, 本发明提供一种用于筛选 CRF 受体的配体的方法, 该方法包括:

- a) 用一种 CRF 受体, 实施方案(1)至(5)中任一项的用可检测标记物标记的化合物, 和一种候选的配体进行竞争性结合试验; 和
b) 确定该候选的配体顶替标记化合物的能力。

(13) 在另一实施方案中, 本发明提供了一种检测组织内的 CRF 受体的方法, 包括:

- a) 使一种用可检测的标记物标记的实施方案(1)至(5)中任一项的化合物在该化合物能够与组织结合的条件下与组织接触; 和
b) 检测与组织结合的标记化合物。

(14) 在另一实施方案中, 本发明提供了一种抑制 CRF 和 CRF-1 受体结合的方法, 包括使实施方案(1)至(5)中任一项的化合物与含有表达 CRF-1 受体的细胞的溶液接触, 其中溶液内化合物的浓度足以抑制 CRF 与 CRF-1 受体的结合。

(15) 在另一实施方案中, 本发明提供了一种制品, 其中包含:

(a) 一种包装材料;

(b) 实施方案(1)至(5)中任一项的一种化合物;

(c) 装在该包装材料内的指示该化合物对治疗焦虑或抑郁有效的标签或包装说明书。

- 5 (16) 本发明还包括一种治疗哺乳动物中以下病症的方法: 情感性疾病, 焦虑, 抑郁, 头痛, 肠应激综合症, 创伤后应激障碍, 核上性麻痹, 免疫抑制, 阿尔茨海默氏症, 胃肠病, 神经性厌食或其它进食障碍, 药物成瘾, 药物或酒精戒除综合症, 炎症, 心血管或与心脏有关的疾病, 能育力问题, 人免疫缺陷病毒感染, 出血性应激, 肥胖症, 不育症, 头和脊柱创伤, 癫痫, 中风, 溃疡, 肌萎缩性脊髓侧索硬化, 低血糖, 或通过对抗 CRF 可以进行或促进其治疗的病症, 包括但不限于由 CRF 诱发或促进的病症, 该方法包括向哺乳动物施用治疗有效量的权利要求(1)至(5)中任一项的化合物。

定义

- 15 正如本文中所述的, “可药用的盐”一词是指由可药用的无毒酸(包括无机酸和有机酸)制备的盐。合适的无毒酸包括与碱性残基(例如胺)成盐的无机酸和有机酸, 例如, 乙酸、苯磺酸、苯甲酸、樟脑磺酸、柠檬酸、乙磺酸、富马酸、葡糖酸、谷氨酸、氢溴酸、盐酸、羟乙磺酸、乳酸、马来酸、苹果酸、扁桃酸、甲磺酸、粘酸、硝酸、
20 双羟萘酸、泛酸、磷酸、琥珀酸、硫酸、酒石酸、对甲苯磺酸等; 以及酸性残基(例如羧酸)的碱金属盐或有机盐, 例如由以下碱衍生的碱金属和碱土金属盐: 氯化钠、氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化钙、氢氧化铝、氢氧化锂、氢氧化镁、氢氧化锌、氨、三甲胺、三乙胺、乙二胺、正甲基葡糖胺、赖氨酸、精氨酸、鸟氨酸、胆碱、N,N'-二苄基
25 乙二胺、氯普鲁卡因、二乙醇胺、普鲁卡因、N-苄基苯乙胺、二乙胺、哌嗪、三(羟甲基)氨基甲烷、氢氧化四甲铵等。

- 本发明化合物的可药用盐可以通过这些化合物的游离酸或碱形式与化学计量数量的合适的碱或酸在水或有机溶剂中或在二者的混合物中反应来制备; 通常优选非水介质, 例如乙醚、乙酸乙酯、乙醇、异丙醇或乙腈。合适的盐的名单可在 Remington's Pharmaceutical Sciences, 第 17 版 (Mack Publishing Company, Easton, PA, 1985) P. 1418 中查到, 其公开内容在这里引用作为参考。

这里所说的“可药用的前药”是指任何共价键合的载体，当该前药被哺乳动物服用时，会在体内释放出式(I)的活性母体药物。式(I)化合物的前药在合理的医学判断范围之内适合与人类和低等动物的具有过高的毒性、刺激性和过敏响应的组织接触使用，有同样的合理效益/风险比，并且对于其预想的用途像本发明化合物的两性离子形式（在可能时）一样有效。术语“前药”是指在体内通过例如在血液中水解而迅速转化成式(I)母体化合物的那些化合物。在体内可以通过代谢分解迅速转化的官能基构成了一类具有本发明化合物羧基活性的基团。它们包括但不限于烷酰基（例如乙酰基、丙酰基、丁酰基等）、未取代的和取代的芳酰基（例如苯甲酰和取代的苯甲酰基）、烷氧羰基（例如乙氧羰基）、三烷基甲硅烷基（例如三甲基和三乙基甲硅烷基）、二元羧酸形成的单酯（例如丁二酰）等。因为可根据本发明使用的这种化合物的可代谢裂解基团容易在体内裂解掉，所以带有这种基团的化合物象前药一样起作用。带有可代谢裂解基团的化合物的优点是，由于这种可代谢裂解基团的存在，使得母体化合物的溶解度和/或吸收速度提高，从而可以改善其生物利用度。在以下文献中有关于前药的全面的讨论：Design of Prodrugs, H. Bundgaard, ed., Elsevier, 1985; Methods in Enzymology, K. Widder et al, Ed., Academic Press, 42, P. 309-396, 1985; A Textbook of Drug Design and Development, Krogsgaard-Larsen and H. Bundgaard, ed., Chapter 5; “Design and Applications of Prodrugs” p.113-191,1991; Advanced Drug Delivery Reviews, H. Bundgard, 8, p.1-38, 1992; Journal of Pharmaceutical Sciences, 77, P. 285, 1988; Chem. Pharm. Bull., N. Nakeya et al, 32, P. 692, 1984; Pro-drugs as Novel Delivery Systems, T. Higuchi and V. Stella, Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series, and Bioreversible Carriers in Drug Design, Edward B. Roche, ed., American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, 它们在本文中引用作为参考。

“前药”被认为是任何共价键合的载体，当它被哺乳动物服用时，在体内释放出式(I)的活性母体药物。式(I)化合物的前药是通过将化合物中存在的官能基改性而制得的，其改性方式应使改性物按常

规操作或在体内裂解时，形成母体化合物。前药包括其中羟基、胺或巯基与任何基团键合的化合物，当对哺乳动物施用，该基团裂解，分别形成自由的羟基、氨基或巯基。前药的实例包括但不限于式(I)化合物中醇和胺官能基的乙酸酯、甲酸酯和苯甲酸酯衍生物。

5 正如这里说明某个化合物时所用的，术语“基本上不含其(S)立体异构物”意味着该化合物的构成中其(R)立体异构物的比例要比其旋光对映体(即，其(S)立体异构物)大得多。在本发明的一项优选实施方案中，“基本上不含其(S)立体异构物”是指该化合物由至少约90%重量的(R)立体异构物和约10%重量或更少的(S)立体异构物
10 组成。

在一项更优选的本发明实施方案中，“基本上不含其(S)立体异构物”意味着该化合物由至少约95%重量的(R)立体异构物和约5%重量或更少的(S)立体异构物组成。在一项甚至更优选的实施方案中，“基本上不含其(S)立体异构物”意味着该化合物由至少约99%重量
15 的(R)立体异构物和约1%或更少的(S)立体异构物组成。在另一项优选的实施方案中，“基本上不含其(S)立体异构物”是指该化合物由接近100%重量的(R)立体异构物组成。以上百分数是以化合物各立体异构物的总量为基础。

本发明化合物的“治疗有效量”一词是指在对抗宿主的反常水平的CRF或治疗其情感性精神病、焦虑或抑郁等方面有效的数量。
20

这里所用的“标记的”一词是指化合物用一种能提供可检测信号的标记物直接或间接地标记，该标记物是例如放射性同位素、荧光剂、酶、抗体、粒子(如磁性粒子)、化学发光剂、 P^{32} 、 I^{131} 和 At^{211} 等。

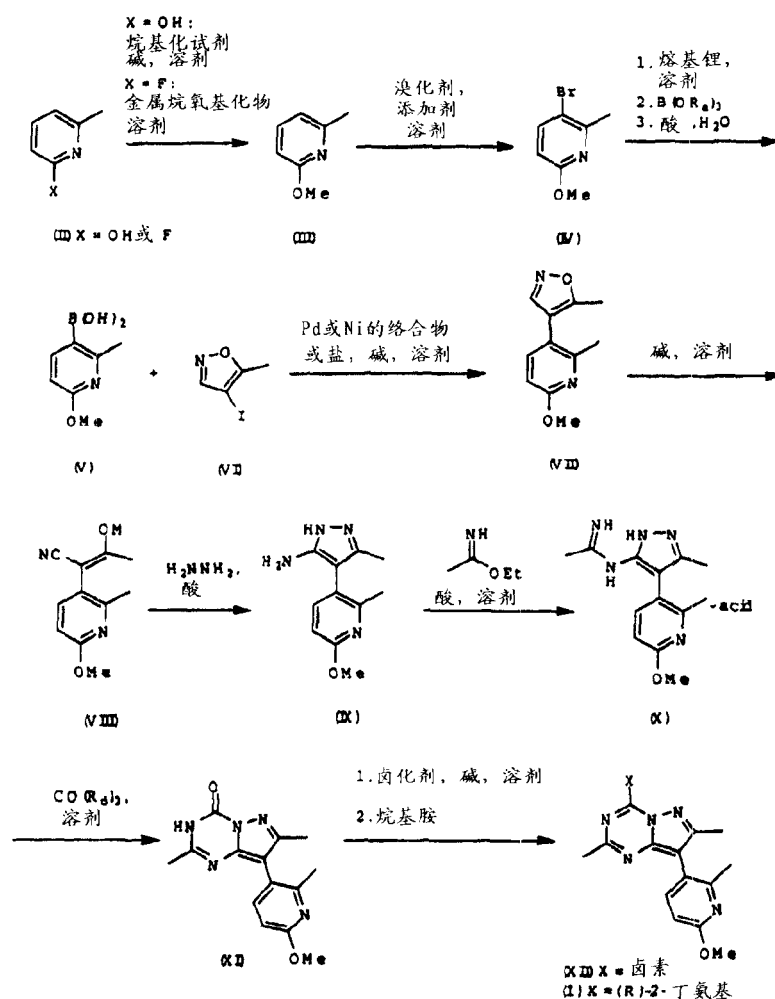
合成

25 很多有机化合物以旋光形式存在，即，它们具有转动平面偏振光的平面的能力。在描述一种旋光化合物时，使用前缀D和L或R和S表示该分子围绕其手性中心的绝对构型。前缀d和l或(+)和(-)用来代表平面偏振光被化合物旋转的符号，(-)或L是指该化合物是左旋的。带有前缀(+)或d的化合物是右旋的。对于给定的化学结构，
30 称作立体异构物的这些化合物是相同的，但是互成镜象。一种特定的立体异构物也可以称作对映体，这些异构体的混合物常称作对映异构混合物。对映体的50:50混合物被称为外消旋混合物。

本发明包括式 I 化合物的所有立体异构形式。式 I 化合物中存在的不对称中心都可以彼此独立地具有 S 构型或 R 构型。前缀 d 和 L 或者 (+) 和 (-) 用来表示平面偏振光被该化合物偏转的符号, (-) 或 L 意味着化合物是左旋的。标了前缀 (+) 或 d 的化合物是右旋的。本发明包括所有可能的对映体和非对映体以及两种或多种立体异构物的混合物, 例如各对映体和/或非对映体以各种比例的混合物。因此, 对映体是本发明以对映异构纯形式 (左旋和右旋对映体)、外消旋物形式和两种对映体以任何比例的混合物形式的一个题目。在顺/反异构的情形, 本发明包括顺式和反式两种形式以及它们以任何比例的混合物。如果需要, 通过常用方法将混合物分离 (如用色谱法或结晶法), 利用立体化学均一的起始物进行合成或利用立体选择性合成, 可以制备个别立体异构物。可以任选地在分离立体异构物之前进行衍生转化。立体异构物的混合物的分离可以在合成期间于式 I 化合物阶段进行或在中间体阶段进行。本发明也包括式 (I) 化合物的所有互变异构形式。

式 (I) 化合物可以利用方案 1 中概述的步骤制备。

方案 1



5 式 II 化合物 (其中 $X = F$) 可以用金属醇盐 (例如甲醇钠、甲醇钾; 预先形成或原位生成) 在惰性溶剂中处理, 生成式 (III) 中间体。惰性溶剂可以包括但不限于: 烷基醇 (1-8 个碳, 优选甲醇或乙醇)、低级烷基腈 (1-6 个碳, 优选乙腈)、水、二烷基醚 (优选乙醚)、环醚 (优选四氢呋喃或 1,4-二噁烷)、N,N-二烷基甲酰胺 (优选二甲基甲酰胺)、N,N-二烷基乙酰胺 (优选二甲基乙酰胺)、环酰胺 (优选 N-甲基吡咯烷-2-酮)、二烷基亚砷 (优选二甲基亚砷) 或芳烃 (优选苯或甲苯)。优选的反应温度为 0-100℃。

10 或者是, 式 (II) 化合物 (其中 $X = OH$) 可以用烷基化试剂于碱存在下在惰性溶剂中处理, 得到式 (III) 中间体。烷基化试剂包括但不

限于：卤代烷（例如 CH_3I ）、硫酸二烷基酯（例如 Me_2SO_4 ）或三氟磺酸烷基酯（例如 $\text{CH}_3\text{O}_3\text{SCF}_3$ ）。

5 碱可以包括但不限于：碱金属、碱金属氢化物（优选氢氧化钠）、碱金属醇盐（1至6个碳，优选甲醇钠或乙醇钠）、碱土金属氢化物、碱金属碳酸盐、碱土金属碳酸盐、过渡金属碳酸盐（例如碳酸银）、碱金属二烷基氨基化物（优选二异丙基氨基化锂）、碱金属碳酸氢盐、碱金属氢氧化物、碱金属二（三烷基甲硅烷基）氨基化物（优选二（三甲基甲硅烷基）氨基化钠）、三烷基胺（优选 *N,N*-二异丙基-*N*-乙胺）或芳族胺（优选吡啶）。

10 惰性溶剂可以包括但不限于：卤代烃（1-8个碳，1-8个卤原子）、低级烷基腈（1-6个碳，优选乙腈）、水、二烷基醚（优选乙醚）、环醚（优选四氢呋喃或1,4-二噁烷）、*N,N*-二烷基甲酰胺（优选二甲基甲酰胺）、*N,N*-二烷基乙酰胺（优选二甲基乙酰胺）、环酰胺（优选 *N*-甲基吡咯烷-2-酮）、二烷基亚砷（优选二甲基亚砷）或芳烃（优选苯或甲苯）。优选的反应温度为 50-150℃。

式 (III) 化合物通过在添加剂存在或不存在于惰性溶剂中和溴化剂反应，转化成式 (IV) 化合物。溴化剂包括但不限于：*N*-溴代琥珀酰亚胺-2,2'-偶氮二异丁腈 (AIBN)、*N*-溴代邻苯二甲酰亚胺-2,2'-偶氮二异丁腈 (AIBN)，溴。添加剂包括但不限于：碱金属磷酸盐（如 K_3PO_4 , Na_3PO_4 ）、碱金属磷酸氢盐（如, Na_2HPO_4 , K_2HPO_4 ），碱金属磷酸二氢盐（如, NaH_2PO_4 , KH_2PO_4 ）。惰性溶剂包括但不限于：卤代烃（1-6个碳，1-6个卤原子，优选氯）、水、*N,N*-二烷基甲酰胺（优选二甲基甲酰胺）、*N,N*-二烷基乙酰胺（优选二甲基乙酰胺）、环酰胺（优选 *N*-甲基吡咯烷-2-酮）。反应温度范围是从 0℃ 到 200℃（优选 20-120℃）。

25 式 (IV) 化合物随后通过以下反应可以转化成式 (V) 化合物：(1) 在惰性溶剂中与烷基锂在 -100℃ 至 50℃ 的温度下反应；(2) 与式 $\text{B}(\text{OR}^1)_3$ （其中 R^1 是 1-20 个碳原子的支链或直链烷基）化合物在 -100℃ 至 50℃ 下反应；(3) 在水存在或不存在下与酸在 -100℃ 至 100℃ 下反应。烷基锂可以是含 1-20 个碳原子的支链或直链化合物。惰性溶剂包括但不限于：二烷基醚（优选乙醚）、环醚（优选四氢呋喃或 1,4-二噁烷）或芳烃（优选苯或甲苯）。

酸可以包括但不限于：2-10个碳原子的链烷酸（优选乙酸）、卤代链烷酸（2-10个碳、1-10个卤原子，例如三氟乙酸）、芳基磺酸（优选对甲苯磺酸或苯磺酸）、1-10个碳原子的链烷磺酸（优选甲磺酸）、盐酸、硫酸或磷酸。

5 式(VII)化合物可以通过式(V)化合物与式(VI)化合物在钯或镍的络合物或盐、碱及惰性溶剂存在下反应制备。钯或镍的络合物包括但不限于膦络合物，例如 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 、 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ 、 $\text{NiCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ ，或[1,1-二(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯。碱可以包括但不限于：碱金属，碱金属氢化物（优选氢化钠）、碱金属醇盐（1-6个碳，优选甲醇钠或乙醇钠）、碱金属碳酸盐、碱土金属碳酸盐（例如碳酸钡）、
10 过渡金属碳酸盐（例如碳酸银）或三烷基胺（例如三乙胺）。惰性溶剂可以包括但不限于二烷基醚（优选乙醚）、环醚（优选四氢呋喃或1,4-二噁烷）或芳烃（优选苯或甲苯）。优选的反应温度为 -100°C 至 100°C 。

15 式(VII)中间体可以与碱在惰性溶剂存在下反应，得到式(VIII)化合物，其中M是碱金属阳离子（例如钠或钾）。碱可以包括但不限于：碱金属氢氧化物（例如NaOH或KOH）、碱金属醇盐（1-6个碳原子，优选甲醇钠或乙醇钠）或碱土金属氢氧化物。惰性溶剂可以包括但不限于：烷基醇（1-6个碳）、低级烷基腈（1-6个碳，优选乙腈）、
20 水、环醚（优选四氢呋喃或1,4-二噁烷）、N,N-二烷基甲酰胺（优选二甲基甲酰胺）、N,N-二烷基乙酰胺（优选二甲基乙酰胺）、环酰胺（优选N-甲基吡咯烷-2-酮）、二烷基亚砷（优选二甲基亚砷）。优选的反应温度是从 0°C 至 150°C 。

式(VIII)化合物可以用水合肼在酸和惰性溶剂存在下于 $0-200^\circ\text{C}$ 、
25 优选 $70-150^\circ\text{C}$ 的温度下处理，生成式(IX)化合物。酸可以包括但不限于2至10个碳原子的链烷酸（优选乙酸）、卤代链烷酸（2-10个碳、1-10个卤原子，例如三氟乙酸）、芳基磺酸（优选对甲苯磺酸或苯磺酸）、1-10个碳原子的链烷磺酸（优选甲磺酸）、盐酸、硫酸或磷酸。

30 惰性溶剂可以包括但不限于：水，烷基醇（1-8个碳，优选甲醇或乙醇）、低级烷基腈（1-6个碳，优选乙腈）、环醚（优选四氢呋喃或1,4-二噁烷）、N,N-二烷基甲酰胺（优选二甲基甲酰胺）、N,N-二烷

基乙酰胺（优选二甲基乙酰胺）、环酰胺（优选 N-甲基吡咯烷-2-酮）、二烷基亚砷（优选二甲基亚砷）或芳烃（优选苯或甲苯）。

式 (IX) 化合物可以在酸存在或不存在下与式 $H_3C(C=NH)OR^c$ （其中 R^c 是 C_{1-6} 烷基）化合物在惰性溶剂中于 0-200℃ 的温度下反应，得到式 (X) 化合物。所述酸可以包括但不限于 2-10 个碳的链烷酸（优选乙酸）、卤代链烷酸（2-10 个碳，1-10 个卤原子，例如三氟乙酸）、芳基磺酸（优选对甲苯磺酸或苯磺酸）、1-10 个碳的烷基磺酸（优选甲磺酸）、盐酸、硫酸或磷酸。可以使用化学计量或催化数量的酸。

惰性溶剂可以包括但不限于水、烷基腈（1-6 个碳原子，优选乙腈）、1-6 个碳原子和 1-6 个卤原子的卤代烃（优选二氯乙烷或氯仿）、1-10 个碳的烷基醇（优选乙醇）、二烷基醚（4-12 个碳、优选乙醚或二异丙基醚）或环醚（例如二噁烷或四氢呋喃）。优选的温度范围为 0-100℃。

式 (X) 化合物可以通过在碱存在或不存在下于惰性溶剂中用化合物 $C=O(R^d)_2$ （其中 R^d 是卤素（优选氯）、烷氧基（1-4 个碳）或烷硫基（1-4 个碳））在 -50℃ 至 200℃ 的反应温度下处理，转化成式 (XI) 的中间体化合物。碱可以包括但不限于：碱金属氢化物（优选氢化钠）、碱金属醇盐（1-6 个碳，优选甲醇钠或乙醇钠）、碱金属碳酸盐、碱金属氢氧化物、三烷基胺（优选 N-二异丙基-N-乙胺或三乙胺）或芳香胺（优选吡啶）。

惰性溶剂可以包括但不限于：烷基醇（1-8 个碳，优选甲醇或乙醇）、低级烷基腈（1-6 个碳，优选乙腈）、环醚（优选四氢呋喃或 1,4-二噁烷）、N,N-二烷基甲酰胺（优选二甲基甲酰胺）、N,N-二烷基乙酰胺（优选二甲基乙酰胺）、环酰胺（优选 N-甲基吡咯烷-2-酮）、二烷基亚砷（优选二甲基亚砷）或芳烃（优选苯或甲苯）。

式 (XI) 化合物可以在碱和惰性溶剂存在或不存在下用卤化剂在 -80℃ 至 250℃ 的反应温度下处理，得到卤化的中间体 (XII)（其中 X 是卤素）。卤化剂包括但不限于： $SOCl_2$ 、 $POCl_3$ 、 PCl_3 、 PCl_5 、 $POBr_3$ 、 PBr_3 或 PBr_5 。碱可以包括但不限于三烷基胺（优选 N,N-二异丙基-N-乙胺或三乙胺）或芳族胺（优选 N,N-二乙基苯胺）。

惰性溶剂可以包括但不限于：N,N-二烷基甲酰胺（优选二甲基甲酰胺）、N,N-二烷基乙酰胺（优选二甲基乙酰胺）、环酰胺（优选 N-

甲基吡咯烷-2-酮)或芳烃(优选苯或甲苯)。优选的反应温度范围为20-200°C。

式(XII)化合物可以在碱和惰性溶剂存在或不存在下与烷基胺在-80至250°C的反应温度下反应,得到式(I)化合物。碱可以包括但不限于,碱金属氢化物(优选氯化钠)、碱金属醇盐(1-6个碳,优选甲醇钠或乙醇钠)、碱土金属氢化物、碱金属二烷基氨基化物(优选二异丙基氨基化锂)、碱金属碳酸盐、碱金属碳酸氢盐、碱金属二(三烷基甲硅烷基)氨基化物(优选二(三甲基甲硅烷基)氨基化钠)、三烷基胺(优选N,N-二异丙基-N-乙胺)或芳族胺(优选吡啶)。

惰性溶剂可以包括但不限于:烷基醇(1-8个碳,优选甲醇或乙醇)、低级烷基腈(1-6个碳,优选乙腈)、二烷基醚(优选乙醚)、环醚(优选四氢呋喃或1,4-二噁烷)、N,N-二烷基甲酰胺(优选二甲基甲酰胺)、N,N-二烷基乙酰胺(优选二甲基乙酰胺)、环酰胺(优选N-甲基吡咯烷-2-酮)、二烷基亚砷(优选二甲基亚砷)、芳烃(优选苯或甲苯)或含1-10个碳和1-10个卤原子的卤代烷烃(优选二氯甲烷)。优选的反应温度范围是0-140°C。

本发明化合物可以通过用含有至少一个放射性同位素原子的前体进行合成,制备成放射性标记的化合物。该放射性同位素优选选自碳(优选¹⁴C)、氢(优选³H)、硫(优选³⁵S)或碘(优选¹²⁵I)中的至少一个。这种放射性标记的探针可以方便地由专门从事放射性标记探针化合物定制合成的放射性同位素供应商合成。这些供应商包括。Amersham Corporation, Arlington Heights, Ill.; Cambridge Isotope Laboratories, Inc. Andover, Mass.; SRI International, Menlo Park, Calif.; Wizard Laboratories, West Sacramento, Calif.; ChemSyn Laboratories, Lexena, KS; American Radiolabeled Chemicals, Inc., St. Louis, Mo.; 和 Moravek Biochemicals Inc., Brea, Calif.

氚标记的探针化合物也可以方便地通过在氚化乙酸中铂催化交换、在氚化三氟乙酸中酸催化交换或用氚气进行异相催化交换,以催化方式制备。这类制备也可方便地作为定制标记物由上段列出的任何供应商用本发明化合物作为底物来完成。此外,一些前体在适当时候可以用氚气进行氚-卤交换,用氚气还原不饱和键,或用硼氚化钠还原。

受体放射自显影（受体作图）可以按照 Kuhar 在 *Current Protocols in Pharmacology* (1998, John Wiley & Sons, New York) 的 8.1.1 至 8.1.9 中所述，用放射标记的本发明化合物在体外进行。

5

实施例

对于下述化合物采用以下的通用步骤记录分析数据。质子 NMR 谱记录在一台 Varian VXR 或 Unity 300 FT-NMR 仪器 (300 MHz) 上；化学位移按照与以下指定的内标四甲基硅在氘化氯仿或氘化二甲基亚砷中的偏离以 ppm(δ)记录。质谱(MS)或高分辨质谱(HRMS)用 Finnegan
10 MAT 8230 谱仪或 Hewlett Packard 5988A 型谱仪记录（使用化学离子化(CI), NH_3 作为载气, 电喷雾(ESI), 大气压化学离子化(APCI)或气体色谱(GC)）。熔点用 MelTemp 3.0 加热块装置测定, 未作校正。沸点未经校正。后处理期间所有的 pH 测定均用试纸。

试剂是由商业来源购得, 必要时在使用前按着 D. Perrin 和 W. L. F.
15 Armarego 在 *Purification of Laboratory Chemicals*, 第三版 (New York: Pergamon Press, 1988) 中所述的一般步骤纯化。色谱分离在硅胶上用下面指出的溶剂体系完成。对于混合溶剂体系, 给出体积比。否则份数和百分数均按重量。常用的缩写符号是: DMF (N, N-二甲基甲酰胺), EtOH (乙醇), MeOH (甲醇), EtOAc (乙酸乙酯), HOAc
20 (乙酸), DME (1, 2-二乙氧基乙烷) 和 THF (四氢呋喃)。

提供以下实施例以便进一步地详细说明本发明。这些实施例陈述了目前考虑实施本发明的最佳模式, 它们是用来说明而不是限制本发明。

25

实施例 1

2, 7-二甲基-8-(2-甲基-6-甲氧基吡啶-3-基) [1, 5-a]-吡唑并-[1, 3, 5]-三嗪-4(3H)-酮的制备

A. 2-甲氧基-6-甲基吡啶

在 30 分钟内和搅拌下, 向装有回流冷凝管的烧瓶内的甲醇 (500
30 mL) 分批加入钠 (31.0 g, 1.35 mol)。加完后将反应混合物冷却到室温。在搅拌下分批加入 2-氟-6-甲基吡啶 (50 g, 450 mmol)。然后将反应混合物热至回流温度并搅拌 48 小时, 接着冷却至室温, 减压

除去溶剂，得到黄色油状物。将该残余物置于水（500 mL）中，用乙醚（200 mL）萃取 3 次。合并的有机层用 MgSO_4 干燥，过滤，减压除去滤液中的溶剂，得到黄色液体：

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 300$

$\text{MHz})$: δ 7.44 (dd, 1H, $J = 8, 7$), 6.71 (d, 1H, $J = 7$),

6.53 (d, 1H, $J = 8$), 3.91 (s, 3H), 2.45 (s, 3H).

5 B. 2-甲氧基-6-甲基吡啶

将 2-羟基-6-甲基吡啶（6.85 g, 62.8 mmol）、碳酸银（22.5 g, 81.6 mmol）、碘甲烷（39.1 mL, 628 mmol）和氯仿（200 mL）的混合物在室温下避光搅拌 40 小时。将反应混合物经硅藻土过滤。收集的固体用乙醚洗。合并的滤液减压浓缩得到液体（6.25 g），它与部分 A
10 中的产物相同。

C. 6-甲氧基-3-溴-2-甲基吡啶

将 2-甲氧基-6-甲基吡啶（17.0 g, 138 mmol）和磷酸氢二钠溶液（0.15 M 水溶液，250 mL）的混合物在室温下搅拌。在 15 分钟内
15 经由加液漏斗逐滴加入溴（7.1 mL, 138 mmol）。将该反应混合物在室温下搅拌 4 小时。用水（500 mL）稀释此透明的无色溶液，用二氯甲烷（200 mL）萃取 3 次。合并的有机层用 MgSO_4 干燥，过滤，减压去除滤液中的溶剂，得到黄色液体。在硅胶上快速色谱分离（乙酸乙酯：己烷，1：20），由所要的合并级分中除去溶剂，得到透明的无色液体（15.4 g）：
20

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3,$

300 MHz): δ 7.60 (d, 1H, $J = 8$), 6.46 (d, 1H, $J = 8$),

3.89 (s, 3H), 2.54 (s, 3H).

D. 6-甲氧基-2-甲基吡啶-3-硼酸

将 6-甲氧基-3-溴-2-甲基吡啶（59.8 g, 296 mmol）在无水的 THF（429 mL）中的溶液在氮气氛围和搅拌下冷却到 -78°C 。在 30 分钟内逐
25 滴加入正丁基锂的己烷溶液（2.5 M, 130.4 mL, 326 mmol）。将反

应混合物在 -78°C 左右搅拌3小时。在30分钟内逐滴加入硼酸三异丙酯(102.7 mL, 445 mmol)在无水THF(100 mL)中的溶液。将反应混合物于16小时内搅拌下温热至室温。在搅拌下依次加乙酸(37.35 g, 622 mmol)和水(110 mL)。2小时后分离各层,有机层减压浓缩。

- 5 残余物溶在2-丙醇(750 mL)中,在旋转蒸发仪上除去溶剂(浴温约 50°C)。残余物用乙醚研制。过滤收集产物,真空干燥(48.4 g):

$\text{mp} > 200^{\circ}\text{C}$; $^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OH}, 300 \text{ MHz}): \delta 7.83$

(d, 1H, $J = 8$), 6.56 (d, 1H, $J = 8$), 3.85 (s, 3H), 2.44

(s, 3H); GC-MS: 168 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

E. 2-甲基-3-(5-甲基异噁唑-4-基)-6-甲氧基吡啶

- 10 将4-碘-5-甲基异噁唑(18.2 g, 87 mmol)、6-甲氧基-2-甲基吡啶-3-硼酸(14.6 g, 87 mmol)、碳酸氢钠(22.0 g, 262 mmol)、水(150 mL)和DME(150 mL)的混合物在搅拌下通过抽真空然后引入氮气进行脱气3次。依次加入[1,1-二(二苯基膦)二茂铁]二氯化钿(II)(2.14 g, 2.6 mmol)。将反应混合物如上所述地脱气,然后在 80°C 搅拌4小时,冷却至室温。用EtOAc萃取3次,合并的有机层用 MgSO_4 干燥,过滤后减压去除溶剂,得到油状物。快速色谱分离
- 15 (EtOAc:己烷,1:9),从所要的级分中减压除去溶剂,得到产物(7.15 g):

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 300 \text{ MHz}): \delta 8.16$

(s, 1H), 7.33 (d, 1H, $J = 8$), 6.63 (d, 1H, $J = 8$), 3.95

(s, 3H), 2.35 (s, 6H); APCI⁺-MS: 205 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

F. 1-氟基-1-(2-甲基-6-甲氧基吡啶-3-基)丙-2-酮,钠盐

- 20 将甲醇钠(25% w/w, 13 mL, 70 mmol)、2-甲基-3-(5-甲基异噁唑-4-基)-6-甲氧基吡啶(7.15 g, 35 mmol)和甲醇(50 mL)的混合物在室温下搅拌16小时。减压除去溶剂,得到黄色油状物。用乙醚研制,过滤后真空干燥,得到粗产物白色固体(9.3 g)。

- 25 G. 5-氨基-4-(2-甲基-6-甲氧基吡啶-3-基)-3-甲基吡唑

将 1-氟基-1-(2-甲基-6-甲氧基吡啶-3-基)丙-2-酮, 钠盐 (9.3 g)、水合肼 (6 ml, 123.3 mmol) 和冰乙酸 (150 ml) 的混合物在室温下搅拌 4 小时。将反应混合物减压浓缩, 残余物溶在 1 N HCl 中, 形成的溶液用 EtOAc 萃取 2 次。向水层中加入 1 N NaOH 溶液直至 pH = 5
12。形成的半溶液用乙酸乙酯萃取 3 次。合并的有机层用 MgSO₄ 干燥后过滤。减压除去溶剂, 得到粘性油状物 (5.8 g):

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz):

7.37 (d, 2H, J = 8), 6.62 (d, 2H, J = 8), 3.95 (s, 3H),
2.36 (s, 3H), 2.08 (s, 3H); APCI⁺-MS: 219 (M⁺ + H); 260
(M⁺ + CH₃CN).

H. 5-乙脒基-4-(2-甲基-6-甲氧基吡啶-3-基)-3-甲基吡唑, 乙酸盐

10 在快速搅拌下, 向碳酸钾 (6.95 g, 50.0 mmol)、二氯甲烷 (60 ml) 和水 (150 ml) 的混合物中迅速加入乙酰胺酸乙酯盐酸盐 (6.46 g, 52.2 mmol)。分离各层, 水层用二氯甲烷萃取 (2 × 60 ml)。合并的有机层用 MgSO₄ 干燥后过滤。简单蒸馏除去溶剂, 残余物为透明的浅黄液体, 不经纯化直接使用。

15 在搅拌下向 5-氨基-4-(2-甲基-6-甲氧基吡啶-3-基)-3-甲基吡唑 (3.8 g, 17.4 mmol)、乙酰胺酸乙酯游离碱和二氯甲烷 (100 ml) 的混合物中加入冰乙酸 (1.0 mL, 17.4 mmol)。形成的反应混合物在室温下搅拌 16 小时, 搅拌结束后减压浓缩。残余物用乙醚研制, 将产物过滤, 用大量乙醚洗。将该白色固体真空干燥 (5.4 g):

¹H-NMR (CD₃OH, 300 MHz): 7.43 (d, 2H, J = 8),

6.69 (d, 2H, J = 8), 4.9 (br s, 2H), 3.93 (s, 3H), 2.31

(s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 1.88 (s, 3H);

20 APCI⁺-MS: 260 (M⁺ + H).

I. 2,7-二甲基-8-(2-甲基-6-甲氧基吡啶-3-基)[1,5-a]-吡唑并-[1,3,5]-三嗪-4(3H)-酮

在激烈搅拌下向乙醇 (200 ml) 中分批加入钠粒 (3.9 g, 169

mmol)。在所有的钠反应完后，加入 5-乙脒基-4-(2-甲基-6-甲氧吡啶-3-基)-3-甲基吡唑乙酸盐(5.4 g, 16.9 mmol)和碳酸二乙酯(16.4 mL, 135.3 mmol)。将形成的反应混合物加热至回流温度并搅拌 18 小时。将混合物冷却至室温，减压除去溶剂。将残余物溶于水中，缓慢加入 1 N HCl 直到 pH ~ 6。水层用 EtOAc 萃取 3 次，合并的有机层用 MgSO₄ 干燥并过滤。减压除去溶剂，得到固体。用乙醚研制，过滤并真空干燥，得到白色固体 (3.9 g)：

¹H-NMR (CD₃OH, 300 MHz): 7.49 (d, 2H, J = 8), 6.69 (d, 2H, J = 8), 3.93 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.24 (s, 3H); APCI⁺-MS: 286 (M⁺ + H).

实施例 2

10 4-((R)-2-丁氨基)-2,7-二甲基-8-(2-甲基-6-甲氧吡啶-3-基)[1,5-a]-吡唑并-1,3,5-三嗪的制备

A. 4-氯-2,7-二甲基-8-(2-甲基-6-甲氧吡啶-3-基)[1,5-a]-吡唑并三嗪

将 2,7-二甲基-8-(2-甲基-6-甲氧吡啶-3-基)[1,5-a]-吡唑并-1,3,5-三嗪-4-酮(实施例 1, 3.9 g, 13.7 mmol)、二异丙基乙胺(9.5 mL, 54.7 mmol)、磷酸氯(5.1 mL, 54.7 mmol)和甲苯(75 mL)的混合物在回流温度下搅拌 4 小时。减压除去挥发物。将残余物装在硅藻土上的硅胶垫上，用乙酸乙酯和己烷的 1 : 1 混合物洗脱。减压除去滤液中的溶剂，得到油状物。

20

B. 4-((R)-2-丁氨基)-2,7-二甲基-8-(2-甲基-6-甲氧基吡啶-3-基)[1,5-a]-吡唑并-1,3,5-三嗪

将 4-氯-2,7-二甲基-8-(2-甲基-6-甲氧基吡啶-3-基)[1,5-a]-吡唑并三嗪，(R)-2-丁胺(2.0 mL, 20.5 mmol)、二异丙基乙胺(9.5 mL, 54.7 mmol)和无水 THF(25 mL)的混合物在室温下搅拌 18 小时。减压除去溶剂。残余物经柱色谱分离(先用 EtOAc : 己烷, 1 : 2, 然后用 EtOAc : 己烷, 1 : 4)，得到产物。减压除去溶剂，得到白色固体 (2.3 g)：

25

mp = 118.3 °C ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7.41 (d, 1H, J = 8), 6.63 (d, 1H, J = 8), 6.25 (br d, 1H, J = 9), 4.35-4.30 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.76-1.66 (m, 2H), 1.34 (d, 3H, J = 7), 1.02 (t, 3H, J = 7); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100.52 MHz): δ 163.8, 163.0, 155.7, 153.7, 147.8, 146.6, 141.6, 118.5, 107.4, 106.6, 53.3, 48.2, 29.7, 26.1, 22.9, 20.4, 13.1, 10.3; IR (neat, KBr, cm^{-1}): 3380 (m), 3371 (m), 2968 (m), 2928 (m), 2872 (w), 1621 (s), 1588 (s), 1544 (s), 1489 (s), 1460 (s), 1425 (s), 1413 (s), 1364 (s), 1346 (m), 1304 (s), 1275 (s), 1247 (s), 1198 (m), 1152 (m), 1134 (m), 1112 (m), 1034 (s), 1003 (m); ESI(+)-HRMS: 理论值 $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}$: 341.2089; 实验值: 341.2093 ($\text{M}^+ + \text{H}$). 元素分析理论值 $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}$: C, 63.51, H, 7.12, N, 24.69; 实验值: C, 63.67, H, 7.00, N, 24.49.

应用

使用大鼠 CRF 受体结合试验评价生物活性。

10 按照已公布的方法 (E. B. De Souza, J. Neuroscience, 7 : 88 (1987)) 试验对于大鼠皮质受体的受体结合亲和性。

15 利用叠代曲线拟合程序 LIGAND [P. J. Munson 和 D. Roddard, Anal. Biochem, 107:220 (1980)] 对不同稀释度的试验药物抑制 [$^{125}\text{I-Tyr}^0$]-O-CRF 与细胞膜结合的曲线进行分析, 得到抑制作用的 K_i 值, 然后用其评价生物活性。

对于 CRF-激发的腺苷酸环化酶活性的抑制作用

CRF-激发的腺苷酸环化酶活性的抑制可以按照 G. Battaglia 等在

Synapse 1: 572(1987)中所述进行。简言之, 试验是在 37℃ 下于 200mL 的缓冲液中进行 10 分钟, 缓冲液内含有 100 mM Tris-HCl (37℃ 下 pH 7.4)、10 mM MgCl₂、0.4 mM EGTA、0.1% BSA、1 mM 异丁基甲基黄嘌呤 (IBMX)、250 单位/mL 磷酸肌酸激酶、5 mM 磷酸肌酸、100 mM 鸟苷 5'-三磷酸, 100 mM oCRF, 拮抗剂肽 (浓度范围 10⁻⁹ 至 10⁻⁶ M) 和 0.8 mg 原始湿重的组织(约 40-60 mg 蛋白质)。通过加入 1 mM ATP/[³²P] ATP (约 2-4 mCi/管) 引发反应, 加入 100 mL 50 mM Tris-HCl、45 mM ATP 和 2% 十二烷基硫酸钠中止反应。为了监测 cAMP 的回收, 在各管中加入 1 μl 的 [³H] cAMP (约 40,000 dpm) 然后分离。 [³²P] cAMP 自 [³²P] ATP 中的分离通过在 Dowex 和氧化铝柱上顺序洗脱来完成。

体内生物试验

本发明化合物的体内活性可以用本领域现有的任何一种公认的生物试验法进行评价。这些试验的实例包括声音惊吓试验、爬楼梯试验和慢性用药试验。在 C.W. Berridge 和 A.J. Dunn Brain, Research Reviews 15:71 (1990) 中概述了适用于试验本发明化合物的这些模型及其它模型。

化合物可以用任何物种的啮齿动物或小型哺乳动物进行试验。

本发明化合物可用于治疗患有抑郁、情感性精神病和/或焦虑症的患者中与促肾上腺皮质激素释放因子含量异常有关的失调现象。

本发明化合物可以以活性药物与药物在哺乳动物体内的作用部位发生接触的方式施用, 以治疗这些反常。本发明化合物可以用现有的任何常规用药方法作为单独的治疗药物或与其它治疗药物一起给药。它可以单独服用, 但通常是与一种根据选定的用药途径和标准的药理学实践选择的药物载体一起给药。

服用的剂量将取决于用途和已知因素, 例如具体药物的药动力学特性及用药方式和途径; 服药者的年龄、体重和健康状况; 症状的性质和程度; 并行治疗的种类; 治疗的频率; 以及所希望的效果。对于所述疾病或症状的治疗, 本发明化合物可以每日口服剂量为每 kg 体重 0.002-200 mg 的活性药物。通常, 0.01-10 mg/kg 的剂量以每天 1-4 次分剂量的形式或以持续释放制剂形式给药对于得到所要求的药理效果是有效的。

适合给药的剂型（组合物）每单位含约 1-100 mg 活性成分。在这些药物组合物中，活性成分的量通常是组合物总重量的约 0.5-95%。

5 活性成分可以以固体剂型口服给药，例如胶囊、片剂和粉剂；或以液体剂型给药，例如酞剂、糖浆剂和/或悬浮剂。本发明化合物也可以作为无菌的液体制剂肠道外给药。

明胶胶囊可以用来装载活性成分和合适的载体，例如但不限于乳糖、淀粉、硬脂酸镁、硬脂酸或纤维素衍生物。类似的稀释剂可以用来制备压制药片。片剂和胶囊剂都可制成缓释产品以便提供药物在一段时间内连续释放。压制片剂可以包糖衣或包膜以遮盖任何令人不快的味道，或用来保护活性成分隔绝大气，或使得药片在胃肠道内选择性崩解。

用于口服给药的液体剂型可以含有着色剂或风味剂以提高病人的接受程度。

15 一般，水、可药用的油、盐水、葡萄糖水和有关的糖溶液及二醇，例如丙二醇或聚乙二醇，是肠道外用的溶液剂的合适载体。用于肠道外给药的溶液剂优选含一种活性成分的水溶性盐，合适的增溶剂，以及必要时的缓冲物质。抗氧化剂，例如亚硫酸氢钠、亚硫酸钠或抗坏血酸，无论是单独使用或是组合使用，都是合适的稳定剂。还可使用柠檬酸及其盐，以及 EDTA。此外，肠道外给药的溶液可以含有防腐剂，20 例如苯扎氯铵，羟基苯甲酸甲酯或丙酯，以及氯丁醇。

在本领域的一本标准参考书—“Remington's Pharmaceutical Sciences” (A. Osol) 中，描述了合适的药物载体。

适合本发明化合物给药的药物剂型可以示例说明如下：

胶囊剂

25 向每只标准的两件式硬明胶胶囊中各装入 100 mg 粉状活性成分、150 mg 乳糖、50 mg 纤维素和 6 mg 硬脂酸镁，制得大量的单元胶囊。

软明胶胶囊

30 制备活性成分在可消化的油（例如豆油、棉籽油或橄榄油）中的混合物，并利用正位移泵注入明胶中，形成含 100 mg 活性成分的软明胶胶囊。将胶囊洗涤并干燥。

片剂

用常规方法制备大量药片，使得该剂量单位含 100 mg 活性成分、

0.2 mg 胶体二氧化硅、5 mg 硬脂酸镁、275 mg 微晶纤维素、11 mg 淀粉和 98.8 mg 乳糖。可以施加合适的包衣以增强可口性或延迟吸收。

本发明化合物也可作为试剂或标准，用于神经病学功能、机能障碍和疾病的生物化学研究。

- 5 虽然本发明已依据一些优选实施方案作了描述和示例说明，但对于本领域的技术人员，其它的实施方案是显而易见的。因此，本发明不限于所述的和示例说明的特定实施方案，而是能在不偏离本发明精神的情况下作出修改或变动，本发明的全部范围由所附的权利要求限定。

| | | | |
|---------------|---|---------|------------|
| 专利名称(译) | 作为促肾上腺皮质激素释放因子受体配体的4 - (2 - 丁基氨基) - 2,7 - 二甲基 - 8 - (2 - 甲基 - 6 - 甲氧基吡啶 - 3 - 基)吡唑并[1,5 - α] - 1,3,5 - 三嗪,它的对映异构体及可药用盐 | | |
| 公开(公告)号 | CN1509196A | 公开(公告)日 | 2004-06-30 |
| 申请号 | CN02806415.1 | 申请日 | 2002-03-06 |
| 申请(专利权)人(译) | 布里斯托尔-迈尔斯斯奎布药品公司 | | |
| 当前申请(专利权)人(译) | 布里斯托尔-迈尔斯斯奎布药品公司 | | |
| [标]发明人 | PJ吉利甘 | | |
| 发明人 | P·J·吉利甘 | | |
| IPC分类号 | G01N33/50 A61K31/53 A61P1/04 A61P1/14 A61P3/04 A61P3/08 A61P9/00 A61P15/00 A61P15/08 A61P21/00 A61P25/00 A61P25/06 A61P25/08 A61P25/22 A61P25/24 A61P25/28 A61P25/30 A61P25/32 A61P29/00 A61P31/18 A61P37/06 A61P43/00 C07D403/00 C07D487/04 G01N33/15 G01N33/53 G01N33/566 | | |
| CPC分类号 | A61K31/53 C07D487/04 A61P1/00 A61P1/04 A61P1/14 A61P3/04 A61P3/08 A61P9/00 A61P9/12 A61P11/00 A61P11/06 A61P15/00 A61P15/08 A61P17/00 A61P17/06 A61P19/00 A61P19/02 A61P19/10 A61P21/00 A61P25/00 A61P25/02 A61P25/04 A61P25/06 A61P25/08 A61P25/12 A61P25/16 A61P25/22 A61P25/24 A61P25/28 A61P25/30 A61P25/32 A61P29/00 A61P31/18 A61P35/00 A61P37/06 A61P43/00 | | |
| 代理人(译) | 关立新 刘玥 | | |
| 优先权 | 60/275403 2001-03-13 US | | |
| 其他公开文献 | CN100427093C | | |
| 外部链接 | Espacenet SIPO | | |

摘要(译)

式(I)的促肾上腺皮质激素释放因子(CRF)拮抗剂及其在治疗以下病症中的应用:焦虑,抑郁,和其它精神障碍、神经障碍,以及免疫性、心血管或与心脏有关的疾病和与精神病理学失调及应激有关的结肠超敏反应。

