

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4549630号
(P4549630)

(45) 発行日 平成22年9月22日(2010.9.22)

(24) 登録日 平成22年7月16日(2010.7.16)

(51) Int.Cl. F I
C O 7 D 4 8 7 / 0 4 (2 0 0 6 . 0 1) C O 7 D 4 8 7 / 0 4 1 4 1

請求項の数 4 (全 25 頁)

(21) 出願番号	特願2002-571157 (P2002-571157)	(73) 特許権者	503106904
(86) (22) 出願日	平成14年3月6日(2002.3.6)		ブリストル・マイヤーズ スクイブ ファーマ カンパニー
(65) 公表番号	特表2004-530662 (P2004-530662A)		アメリカ合衆国 ニュージャージー州 O
(43) 公表日	平成16年10月7日(2004.10.7)		8543-4000 プリンストン ピー
(86) 国際出願番号	PCT/US2002/006837		オー ボックス 4000
(87) 国際公開番号	W02002/072202	(74) 代理人	100071755
(87) 国際公開日	平成14年9月19日(2002.9.19)		弁理士 斉藤 武彦
審査請求日	平成17年3月4日(2005.3.4)	(72) 発明者	ギリガン, ポール ジェイ
(31) 優先権主張番号	60/275,403		アメリカ合衆国デラウエア州 19810
(32) 優先日	平成13年3月13日(2001.3.13)		ウィルミントン ペニングトン ドライ
(33) 優先権主張国	米国 (US)		ブ 2629
前置審査		審査官	大野 晃
			最終頁に続く

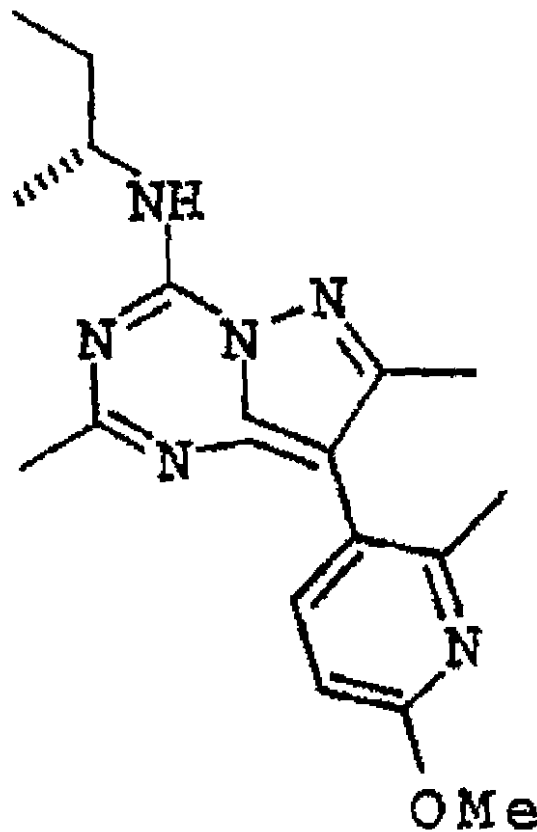
(54) 【発明の名称】 コルチコトロピン放出因子受容体リガンドとしての、4-(2-ブチルアミノ)-2,7-ジメチル-8-(2-メチル-6-メトキシピリド-3-イル)ピラゾロー [1,5-a]-1,3

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I):

【化 1】



(I)

の化合物、またはその薬学的に許容できる塩。

【請求項 2】

前記化合物が 4 - ((R) - 2 - ブチルアミノ) 2 , 7 - ジメチル - 8 - (2 - メチル - 6 - メトキシピリド - 3 - イル) [1 , 5 - a] - ピラゾロ - 1 , 3 , 5 - トリアジンである、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容できる塩。

【請求項 3】

前記化合物が、その (S) 立体異性体を実質的に含まない、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容できる塩。

【請求項 4】

前記化合物が、4 - ((R) - 2 - ブチルアミノ) 2 , 7 - ジメチル - 8 - (2 - メチル - 6 - メトキシピリド - 3 - イル) [1 , 5 - a] - ピラゾロ - 1 , 3 , 5 - トリアジンである、請求項 1 に記載の化合物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、コルチコトロピン放出因子受容体リガンドとしての、4 - (2 - ブチルアミノ) - 2 , 7 - ジメチル - 8 - (2 - メチル - 6 - メトキシピリド - 3 - イル) ピラゾロ - [1 , 5 - a] - 1 , 3 , 5 - トリアジン、その鏡像異性体および薬学的に許容できる塩類の投与による、大鬱病、不安関連障害、心的外傷後ストレス障害、核上性麻痺および摂食障害を含む、精神障害および神経障害の処置、ならびに精神的混乱およびストレスに関連した免疫学的、心血管または心臓関連の疾患、および結腸過敏症の処置に関する。

【背景技術】

【0002】

コルチコトロピン放出因子 (本明細書では、CRF と呼ぶ) は、41 アミノ酸ペプチドであり、下垂体前葉からの、プロオピオメラノコルチン (POMC) 由来のペプチド分泌

の主要な生理学的制御因子である。〔(非特許文献1) ; (非特許文献2)。ホルモンは、下垂体における、その内分泌の役割に加えて、中枢神経系において広い視床下部外分布を有し、また、脳における神経伝達物質または神経調節物質の役割と一致して、自律性、電気生理学的作用および行動作用の広いスペクトルを生じさせることが、CRFの免疫組織化学的定位により証明された〔(非特許文献3) ; (非特許文献4) ; (非特許文献5)〕。生理学的、心理学的、および免疫学的ストレスに対する免疫系の応答を統合する際に、CRFが、重要な役割を果たす証拠もある〔(非特許文献6) ; (非特許文献7)〕。

【0003】

臨床データから、CRFは、鬱病、不安関連障害および摂食障害を含む、精神障害および神経障害において、ある一定の役割を有するという証拠が得られる。アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンティングトン病、進行性核上性麻痺および筋萎縮性側索硬化症は、中枢神経系におけるCRFニューロンの機能障害に関連しているため、それらの病因学および病理生理学におけるCRFの役割が自明のこととして仮定されてきた〔総説に関しては、(非特許文献8)を参照されたい〕。

【0004】

情動障害、または大鬱病では、薬物を使用しない個体の脳脊髄液(CSF)で、CRFの濃度が著しく上昇している〔(非特許文献9) ; (非特許文献10) ; (非特許文献11) ; (非特許文献12)〕。さらに、CRFの分泌過多に呼応して、CRF受容体の密度は、自殺犠牲者の前頭皮質で著しく減少している〔(非特許文献13)〕。加えて、鬱病患者では、CRF(静脈内の投与)に対するアデノコルチコトロピン(ACTH)応答の鈍化が観察される〔(非特許文献14) ; (非特許文献15) ; (非特許文献16)〕。ラットおよび非ヒト霊長類での前臨床試験によって、CRFの分泌過多は、ヒト鬱病で見られる症状に關与している可能性があるという仮説がさらに裏付けられた〔(非特許文献17)〕。三環系抗鬱薬は、脳内の、CRFレベルを変え、したがって、CRF受容体の数を調節するという予備研究的証拠がある〔(非特許文献18)〕。

【0005】

また、CRFは、不安関連障害の病因において、ある役割を有すると仮定されている。CRFは、動物において不安惹起作用を引き起こし、ベンゾジアゼピン系/非ベンゾジアゼピン系抗不安薬とCRFとの間に相互作用があることが、様々な行動的不安モデルで実証されている〔(非特許文献19) ; (非特許文献20)〕。様々な行動パラダイムで、推定上のCRF受容体拮抗物質 α -螺旋ヒツジCRF(9-41)を使用した予備試験は、この拮抗物質が、ベンゾジアゼピン系薬剤に定性的に類似した「抗不安薬様」作用を引き起こすことを示した〔(非特許文献21)、(非特許文献22)〕。

【0006】

神経化学試験、内分泌試験および受容体結合試験は全て、CRFとベンゾジアゼピン抗不安薬との間の相互作用を示し、CRFがこれらの障害に關与しているさらなる証拠が得られた。クロルジアゼポキシドは、ラットでのコンフリクト試験〔(非特許文献23) ; (非特許文献24)〕でも、聴覚性驚愕試験〔(非特許文献25)〕でも、CRFの「不安惹起」作用を減弱する。単独ではオペラントコンフリクト試験で行動活性が欠けていたベンゾジアゼピン受容体拮抗物質(Ro15-1788)は、CRFの作用を用量依存的 방식으로無効にしたが、ベンゾジアゼピン逆作動薬(FG7142)は、CRFの作用を増強した〔(非特許文献26)〕。

【0007】

標準的な抗不安薬および抗鬱薬が、それらの治療効果を生じさせる作用機序および作用部位は、今後の解明を待たねばならない。しかし、上記薬剤が、これらの障害で認められるCRF分泌過多の抑制に關与していると仮定されている。特に興味深いことは、様々な行動パラダイムにおけるCRF受容体拮抗物質(α -螺旋CRF9-41)の作用を試験する予備試験で、CRF拮抗物質が、ベンゾジアゼピン系薬剤に定性的に類似した「抗不安薬様」作用を引き起こすことを示したことである〔総説に関しては、(非特許文献27)を参照されたい〕。

10

20

30

40

50

【0008】

さらに、心血管または心臓関連の疾患、ならびに高血圧、頻脈および鬱血性心不全等のストレスに起因する胃腸障害、精神的混乱およびストレスに関連した脳卒中、過敏性大腸症候群、術後イレウスおよび結腸過敏症において、CRFがある役割を有すると仮定されている〔総説に関しては、(非特許文献28)および(非特許文献29)を参照されたい〕。

【0009】

CRFの過剰発現または過少発現は、幾つかの内科疾患の根本的原因として提唱されている。このような処置可能な障害としては、たとえば、また無制限に、以下ものが挙げられる：情動障害、不安、鬱病、頭痛、過敏性大腸症候群、心的外傷後ストレス障害、核上性麻痺、免疫抑制、アルツハイマー病、胃腸病、拒食症または他の摂食障害、薬物嗜癖、薬物またはアルコール禁断症状、炎症性疾患、心血管または心臓関連の疾患、妊娠に関する問題、ヒト免疫不全ウイルス感染症、出血性ストレス、肥満、不妊、頭部および脊髄外傷、癲癇、脳卒中、潰瘍、筋萎縮性側索硬化症、低血糖症、高血圧、頻脈および鬱血性心不全、精神的混乱およびストレスに関連した脳卒中、骨粗鬆症、早産、心理社会的な小人症、ストレス誘発性発熱、潰瘍、下痢、術後イレウスならびに結腸過敏症〔総説に関しては、(非特許文献30)、(非特許文献31)、(非特許文献32)、(非特許文献33)、(非特許文献34)、(非特許文献35)、(非特許文献36)および(非特許文献37)を参照されたい〕。

【0010】

以下の各出版物は、CRF拮抗物質化合物について記載しているが、本明細書に記載の化合物を開示したものはない：(特許文献1)、(特許文献2)、(特許文献3)、(特許文献4)、(特許文献5)、(特許文献6)、(特許文献7)、(特許文献8)、(特許文献9)、(特許文献10)および(特許文献11)。

【0011】

【特許文献1】WO 95/10506明細書

【特許文献2】WO 99/51608明細書

【特許文献3】WO 97/35539明細書

【特許文献4】WO 99/01439明細書

【特許文献5】WO 97/44308明細書

【特許文献6】WO 97/35846明細書

【特許文献7】WO 98/03510明細書

【特許文献8】WO 99/11643明細書

【特許文献9】PCT/US99/18707明細書

【特許文献10】WO 99/01454明細書

【特許文献11】WO 00/01675明細書

【非特許文献1】J. Rivierら、Proc. Nat. Acad. Sci. (USA) 80:4851(1983)

【非特許文献2】W. Valeら、Science 213:1394(1981)

【非特許文献3】W. Valeら、Rec. Prog. Horm. Res. 39:245(1983)

【非特許文献4】G. F. Koob, Persp. Behav. Med. 2:39(1985)

【非特許文献5】E. B. De Souzaら、J. Neurosci. 5:3189(1985)

【非特許文献6】J. E. Blalock, Physiological Reviews 69:1(1989)

【非特許文献7】J. E. Morley, Life Sci. 41:527(1987)

【非特許文献8】E. B. De Souza, Hosp. Practice 23:59(1988)

【非特許文献9】C. B. Nemeroffら、Science 226:1342(1

10

20

30

40

50

984)

【非特許文献10】C. M. Banki, *Am. J. Psychiatry* 144: 873 (1987)

【非特許文献11】R. D. France, *Biol. Psychiatry* 28: 86 (1988)

【非特許文献12】M. Arato, *Biol Psychiatry* 25: 355 (1989)

【非特許文献13】C. B. Nemeroff, *Arch. Gen. Psychiatry* 45: 577 (1988)

【非特許文献14】P. W. Gold, *Am. J. Psychiatry* 141: 619 (1984) 10

【非特許文献15】F. Holsboer, *Psychoneuroendocrinology* 9: 147 (1984)

【非特許文献16】P. W. Gold, *New Eng. J. Med.* 314: 1129 (1986)

【非特許文献17】R. M. Sapolsky, *Arch. Gen. Psychiatry* 46: 1047 (1989)

【非特許文献18】G. Grigoriadis, *Neuropsychopharmacology* 2: 53 (1989)

【非特許文献19】D. R. Britton, *Life Sci.* 31: 363 (1982) 20

【非特許文献20】C. W. Berridge and A. J. Dunn, *Regul. Peptides* 16: 83 (1986)

【非特許文献21】C. W. Berridge and A. J. Dunn, *Horm. Behav.* 21: 393 (1987)

【非特許文献22】*Brain Research Reviews* 15: 71 (1990)

【非特許文献23】K. T. Britton, *Psychopharmacology* 86: 170 (1985)

【非特許文献24】K. T. Britton, *Psychopharmacology* 94: 306 (1988) 30

【非特許文献25】N. R. Swerdlow, *Psychopharmacology* 88: 147 (1986)

【非特許文献26】K. T. Britton, *Psychopharmacology* 94: 306 (1988)

【非特許文献27】G. F. Kobb and K. T. Britton, *Corticotropin-Releasing Factor: Basic and Clinical Studies of a Neuropeptide*, E. B. De Souza and C. B. Nemeroff 編, CRC Press 221頁 (1990) 40

【非特許文献28】*Corticotropin-Releasing Factor: Basic and Clinical Studies of a Neuropeptide*, E. B. De Souza and C. B. Nemeroff 編, CRC Press p221 (1990)

【非特許文献29】C. Mailliot, M. Million, J. Y. Wei, A. Gauthier, Y. Tache, *Gastroenterology*, 119, 1569-1579 (2000)

【非特許文献30】J. R. McCarthy, S. C. Heinrichs and D. E. Grigoriadis, *Curr. Pharm. Res.*, 5, 289-315 (1999) 50

- 【非特許文献31】P. J. Gilligan, D. W. Robertson and R. Zaczek, *J. Medicinal Chem.*, 43, 1641-1660 (2000)
- 【非特許文献32】G. P. Chrousos, *Int. J. Obesity*, 24, Suppl. 2, S50-S55 (2000)
- 【非特許文献33】E. Webster, D. J. Torpy, I. J. Elenkov, G. P. Chrousos, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 840, 21-32 (1998)
- 【非特許文献34】D. J. Newport and C. B. Nemeroff, *Curr. Opin. Neurobiology*, 10, 211-218 (2000) 10
- 【非特許文献35】G. Mastorakos and I. Ilias, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 900, 95-106 (2000)
- 【非特許文献36】M. J. Owens and C. B. Nemeroff, *Expert Opin. Invest. Drugs*, 8, 1849-1858 (1999)
- 【非特許文献37】G. F. Koob, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 909, 170-185 (2000)
- 【非特許文献38】Remington's Pharmaceutical Sciences, 17版、Mack Publishing Company, Easton, PA, 1985年、1418頁
- 【非特許文献39】Design of prodrugs, H. Bundgaard, 編、Elsevier, 1985 20
- 【非特許文献40】Methods in Enzymology, K. Widder 編, Academic Press, 42, 309-396頁, 1985
- 【非特許文献41】A Textbook of Drug Design and Development, Krogsgaard-Larsen and H. Bundgaard 編, 第5章; 「Design and Applications of prodrugs」113-191頁, 1991
- 【非特許文献42】Advanced Drug Delivery Reviews, H. Bundgaard, 8, 1-38頁, 1992
- 【非特許文献43】Journal of Pharmaceutical Sciences, 77, 285頁, 1988 30
- 【非特許文献44】Chem. Pharm. Bull., N. Nakeya 編, 32, 692頁, 1984; prodrugs as Novel Delivery Systems, T. Higuchi and V. Stella, A.C.S. Symposium Seriesの第14巻
- 【非特許文献45】Bioreversible Carriers in Drug Design, Edward B. Roche 編, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987
- 【非特許文献46】Kuhar, Current Protocols in Pharmacology (1998) John Wiley & Sons, New Yorkのセクション8.1.1~8.1.9 40
- 【非特許文献47】D. Perrin and W. L. F. Armarego, Purification of Laboratory Chemicals, 3版 (New York: Pergamon Press, 1988)
- 【非特許文献48】E. B. De Souza, *J. Neuroscience*, 7: 88 (1987)
- 【非特許文献49】P. J. Munson and D. Rodbard, *Anal. Biochem.* 107: 220 (1980)
- 【非特許文献50】G. Battaglia 編, *Synapse* 1: 572 (1987) 50

)

【非特許文献51】C. W. Berridge and A. J. Dunn, Brain Research Reviews 15:71 (1990)

【非特許文献52】Remington's Pharmaceutical Sciences, A. Osol

【発明の開示】

【課題を解決するための手段】

【0012】

一態様によれば、本発明は、情動障害、不安、鬱病、過敏性大腸症候群、心的外傷後ストレス障害、核上性麻痺、免疫抑制、アルツハイマー病、胃腸病、もしくは他の摂食障害、薬物もしくはアルコール禁断症状、薬物嗜癖、炎症性疾患、妊娠に関する問題、CRFによって誘発されるか、または促進される障害を含むが、これらに限定されない障害であって、該障害の処置は、CRFと拮抗することによってもたらされるか、または促進され得る、上記障害、または関節リウマチおよび変形性関節炎等の炎症性疾患、疼痛、喘息、乾癬およびアレルギーから選択される障害；全般性不安障害；パニック、恐怖、脅迫障害；心的外傷後ストレス障害；ストレス誘発性睡眠障害；線維筋痛等の疼痛知覚；大鬱病、単一エピソード鬱病、反復性鬱病、幼児虐待誘発性鬱病、および産後抑鬱を含む、鬱病等の気分障害；気分変調；双極性障害；気分循環症；疲労症候群；ストレス誘発性頭痛；癌、ヒト免疫不全ウイルス(HIV)感染症；アルツハイマー病、パーキンソン病およびハンティングトン病等の神経変性疾患；潰瘍、過敏性大腸症候群、クローン病、痙攣性結腸、下痢、および術後イレウス(ililus)および精神的混乱またはストレスに関連した結腸過敏症等の胃腸病；拒食症および神経性過食症等の摂食障害；出血性ストレス；ストレス誘発性精神病エピソード；偽甲状腺機能低下症候群；不適切な制瀉ホルモン(antidiarrhetic hormone)(ADH)に起因する徴候；肥満；不妊；頭部外傷；脊髄外傷；虚血性神経損傷(たとえば、大脳海馬虚血等の脳虚血)；興奮毒性神経損傷；癲癇；高血圧、頻脈および鬱血性心不全を含む心血管ならびに心臓関連の障害；脳卒中；ストレス誘発性免疫機能障害(たとえば、ストレス誘発性発熱、ブタストレス症候群、ウシ輸送熱、ウマ発作性細動、およびニワトリにおける拘束誘発性機能障害、ヒツジにおける毛狩りストレスまたはイヌにおけるヒト-動物相互作用関連のストレス)を含む免疫機能障害；筋痙攣；尿失禁；アルツハイマー型老人性痴呆；脳血管性痴呆；筋萎縮性側索硬化症；薬物依存および薬物嗜癖(たとえば、アルコール、コカイン、ヘロイン、ベンゾジアゼピン系薬剤、または他の薬物への依存)；薬物およびアルコールの禁断症状；骨粗鬆症；心理社会的な小人症；ならびに哺乳動物における低血糖症の処置において使用することが可能な、新規な化合物、医薬組成物および方法を提供する。

【0013】

本発明は、コルチコトロピン放出因子受容体に結合し、それによって、CRF分泌の不安惹起作用を変更する、新規な化合物を提供する。本発明の化合物は、精神障害および神経障害、不安関連障害、心的外傷後ストレス障害、核上性麻痺および摂食障害の処置、ならびに哺乳動物における精神的混乱およびストレスに関連した免疫学的、心血管または心臓関連疾患および結腸過敏症の処置に有用である。

【0014】

もう1つの態様によれば、本発明は、コルチコトロピン放出因子の拮抗物質として有用な、新規な、式(I)(以下に記載)の化合物を提供する。本発明の化合物は、コルチコトロピン放出因子拮抗物質としての活性を示し、CRF分泌過多を抑制すると考えられる。本発明は、このような、式(I)の化合物を含有する医薬組成物、およびこのような化合物を、CRF分泌過多の抑制、および/または不安惹起障害の処置に使用する方法も含む。

【0015】

競合結合アッセイの使用は、新薬の候補をスクリーニングするのに、たとえば、新しいCRFリガンド、またはCRF受容体に対してさらに大きい、またはより選択的な、結合

10

20

30

40

50

親和性を有する、したがって、その候補は、薬物として潜在的に有用な、他の化合物を同定するのに特に有益であると考えられる。本アッセイでは、候補のリガンドが標識された化合物に取って代わる能力を決定する。

【 0 0 1 6 】

したがって、発明のもう1つの実施形態は、化合物の1つ以上が標識に接続され、その標識が、検出可能なシグナルを直接または間接的に提供することができる、結合アッセイである、本発明の化合物の使用を含む。様々な標識としては、放射性同位元素、蛍光発光物質、化学発光物質、特異的結合分子、粒子、たとえば磁気粒子等々が含まれる。

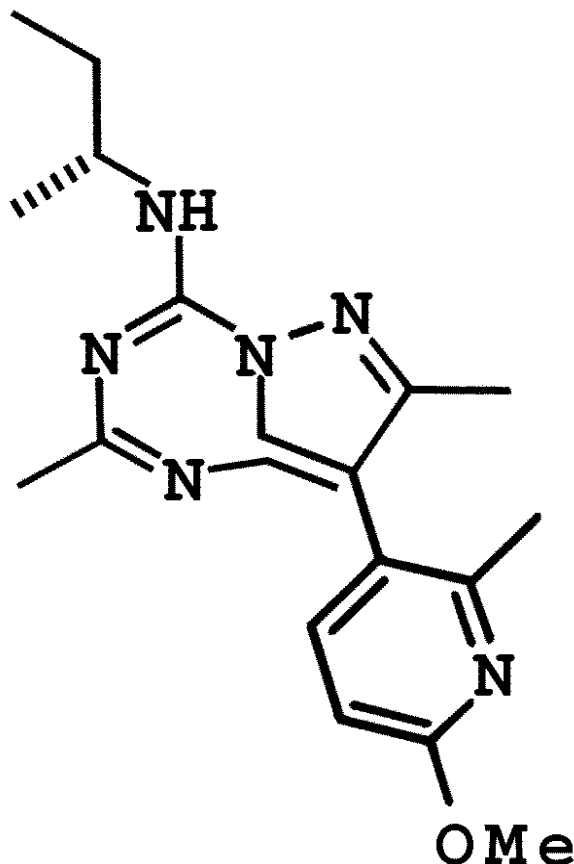
【 0 0 1 7 】

本発明のもう1つの実施形態は、細胞および組織における受容体を定位するためのプローブとしての、また被検化合物の受容体 - 結合特性を決定する際に使用するための標準および試薬としての、本発明の化合物（特に本発明の標識された化合物）の使用に関する。本発明の標識化合物は、組織切片のオートラジオグラフィー等の *in vitro* 試験に、または *in vivo* 方法、たとえばPETまたはSPECT走査に、使用することが可能である。特に、本発明の好ましい化合物は、潜在的調合薬がCRF1受容体に結合する能力を決定する際の標準および試薬として有用である。

【発明を実施するための最良の形態】

【 0 0 1 8 】

[1] 第1の実施形態において、本発明は、式(I)の化合物：
【化1】



およびその立体異性体形、またはその立体異性体形の混合物、およびその薬学的に許容できる塩またはプロドラッグ形を提供する。

【 0 0 1 9 】

[2] もう1つの実施形態において、本発明は、上記化合物が4 - ((R) - 2 - ブチルアミノ) 2 , 7 - ジメチル - 8 - (2 - メチル - 6 - メトキシピリド - 3 - イル) [1

、5 - a] - ピラゾロ - 1 , 3 , 5 - トリアジンまたは 4 - ((S) - 2 - ブチルアミノ) 2 , 7 - ジメチル - 8 - (2 - メチル - 6 - メトキシピリド - 3 - イル) [1 , 5 - a] - ピラゾロ - 1 , 3 , 5 - トリアジンである、実施形態 [1] の化合物、その異性体、その立体異性体形、その立体異性体形の混合物、その薬学的に許容できるプロドラッグ、またはその薬学的に許容できる塩形を提供する。

【 0 0 2 0 】

[3] もう 1 つの実施形態において、本発明は、上記化合物が (S) 立体異性体を実質的に含まない、実施形態 [1] ~ [2] のいずれか 1 つの化合物、その薬学的に許容できるプロドラッグ、またはその薬学的に許容できる塩形を提供する。

【 0 0 2 1 】

[4] もう 1 つの実施形態において、本発明は、上記化合物が 4 - (2 - ブチルアミノ) 2 , 7 - ジメチル - 8 - (2 - メチル - 6 - メトキシピリド - 3 - イル) [1 , 5 - a] - ピラゾロ - 1 , 3 , 5 - トリアジンである、実施形態 [1] の化合物を提供する。

【 0 0 2 2 】

[5] もう 1 つの実施形態において、本発明は、上記化合物が 4 - ((R) - 2 - ブチルアミノ) 2 , 7 - ジメチル - 8 - (2 - メチル - 6 - メトキシピリド - 3 - イル) [1 , 5 - a] - ピラゾロ - 1 , 3 , 5 - トリアジンである、実施形態 [1] の化合物を提供する。

【 0 0 2 3 】

[6] 薬学的に許容できる担体および実施形態 [1] ~ [5] のいずれか 1 つの化合物の治療有効量を含む医薬組成物。

【 0 0 2 4 】

[7] もう 1 つの実施形態において、本発明は、実施形態 [1] ~ [5] のいずれか 1 つの化合物の治療有効量を哺乳動物に投与することを含む、哺乳動物で C R F 受容体に対し拮抗する方法を提供する。

【 0 0 2 5 】

[8] もう 1 つの実施形態において、本発明は、実施形態 [1] ~ [5] のいずれか 1 つの化合物の治療有効量を動物に投与することを含む、温血動物で C R F の分泌過多を呈する障害を処置する方法を提供する。

【 0 0 2 6 】

[9] もう 1 つの実施形態において、本発明は、実施形態 [1] ~ [5] のいずれか 1 つの化合物の治療有効量を哺乳動物に投与することを含む、障害を処置する方法であって、該障害の処置が、C R F と拮抗することによってもたらされるか、または促進され得る方法を提供する。

【 0 0 2 7 】

[1 0] もう 1 つの実施形態において、本発明は、実施形態 [1] ~ [5] のいずれか 1 つの化合物の治療有効量を哺乳動物に投与することを含む、哺乳動物で C R F 受容体に対し拮抗する方法を提供する。

【 0 0 2 8 】

[1 1] もう 1 つの実施形態において、本発明は、実施形態 [1] ~ [5] のいずれか 1 つの化合物の治療有効量を哺乳動物に投与することを含む、哺乳動物において不安または鬱病を処置する方法を提供する。

【 0 0 2 9 】

[1 2] もう 1 つの実施形態において、本発明は、C R F 受容体に対するリガンドをスクリーニングする方法であって、

a) C R F 受容体、検出可能な標識で標識された実施形態 [1] ~ [5] のいずれか 1 つの化合物、および候補のリガンドを用いた競合結合アッセイを実施し、次いで、

b) 上記候補のリガンドが、上記標識された化合物に取って代わる能力を決定すること、

を含む、方法を提供する。

10

20

30

40

50

【0030】

[13] もう1つの実施形態において、本発明は、

a) 検出可能な標識で標識された実施形態[1]～[5]のいずれか1つの化合物を、該化合物が組織に結合できる条件で、組織と接触させ、次いで、

b) 組織に結合した標識された化合物を検出することを含む、組織におけるCRF受容体を検出する方法を提供する。

【0031】

[14] もう1つの実施形態において、本発明は、実施形態[1]～[5]のいずれか1つの化合物を、CRF1受容体を発現する細胞を含む溶液と接触させることを含む、CRFのCRF-1受容体への結合を阻害する方法であって、該化合物は、CRFのCRF-1受容体への結合を阻害するのに十分な濃度で該溶液中に存在する、上記方法を提供する。

10

【0032】

[15] もう1つの実施形態において、本発明は、

a) 包装材料と、

b) 実施形態[1]～[5]のいずれか1つの化合物と、

c) ラベル、または上記化合物が不安または鬱病の処置に有効なことを示す、上記包装材料内に含まれる添付文書と、を含む、製品を提供する。

【0033】

[16] 本発明は、実施形態[1]～[5]のいずれか1つの化合物の治療有効量を哺乳動物に投与することを含む、情動障害、不安、鬱病、頭痛、過敏性大腸症候群、心的外傷後ストレス障害、核上性麻痺、免疫抑制、アルツハイマー病、胃腸病、拒食症または他の摂食障害、薬物嗜癖、薬物またはアルコール禁断症状、炎症性疾患、心血管または心臓関連疾患、妊娠に関する問題、ヒト免疫不全ウイルス感染症、出血性ストレス、肥満、不妊、頭部および脊髄外傷、癲癇、脳卒中、潰瘍、筋萎縮性側索硬化症、低血糖症、または、CRFによって誘発または促進される障害を含むがこれらに限定されない障害であって、哺乳動物において、該障害の処置は、CRFと拮抗することによってもたらされるか、または促進され得る上記障害、を処置する方法も含む。

20

【0034】

定義

本明細書で使用される、用語「薬学的に許容できる塩類」は、無機酸類および有機酸類を含む、薬学的に許容できる非毒性酸類から調製される塩類を指す。好適な非毒性酸類としては、無機およびアミン類等の塩基性残基の有機酸類、たとえば、酢酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、カンファースルホン酸、クエン酸、エテンスルホン酸、フマル酸、グルコン酸、グルタミン酸、臭化水素酸、塩酸、イセチオン酸、乳酸、マレイン酸、リンゴ酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、ムチン酸、硝酸、パモ酸、パントテン酸、リン酸、コハク酸、硫酸、酒石酸、p-トルエンスルホン酸等々；およびアルカリ、またはカルボン酸等の酸性残基の有機塩類、たとえば、以下の塩基から誘導されるアルカリおよびアルカリ土類金属塩類：水素化ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム、水酸化アルミニウム、水酸化リチウム、水酸化マグネシウム、水酸化亜鉛、アンモニア、トリメチルアンモニア、トリエチルアンモニア、エチレンジアミン、n-メチル-グルカミン、アルギニン、オルニチン、コリン、N,N'-ジベンジルエチレンジアミン、クロロプロカイン、ジエタノールアミン、プロカイン、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、トリス(ヒドロキシメチル)-アミノメタン、水酸化テトラメチルアンモニウム、等々がある。

30

40

【0035】

本発明の化合物の薬学的に許容できる塩類は、水中、または有機溶媒中、または二者の混合物中で、これらの化合物の遊離酸形または塩基形を、適切な塩基または酸の化学量論量と反応させることによって調製することができ；一般に、非水性媒体様エーテル、酢酸

50

エチル、エタノール、イソプロパノール、またはアセトニトリルが好ましい。(非特許文献38)(その開示内容を参照により本明細書に援用する)には、好適な塩類のリストが記載されている。

【0036】

本明細書で使用される「薬学的に許容できるプロドラッグ」は、このようなプロドラッグが哺乳類対象に投与されるとき、*in vivo*で、式(I)の活性な親薬物を放出する、共有結合した担体を意味する。式(I)の化合物のプロドラッグは、健全な医学的評価の範囲内であり、過度の毒性、刺激、アレルギー反応等々を伴う、ヒトおよび下等動物の組織と接触して使用するのに適し、適度な便益/リスク比にふさわしく、それらの所期の使用に有効であり、かつ可能な場合、本発明の化合物の双極性イオン形である。用語「プロドラッグ」は、*in vivo*で、容易に転換されて、たとえば血液中で加水分解によって、式(I)の親化合物を生じる化合物を意味する。代謝的切断によって、容易に転換され得る官能基は、*in vivo*で、本発明の化合物のカルボキシル基とよく反応する種類の基を形成する。それらは、アルカノイル(たとえば、アセチル、プロピオニル、ブチリル等々)、未置換および置換されたアロイル(たとえば、ベンゾイルおよび置換ベンゾイル)、アルコキシカルボニル(たとえば、エトキシカルボニル)、トリアルキシル(たとえば、トリメチルシリルおよびトリエチルシリル)、ジカルボン酸(たとえば、スクシニル)によって形成されるモノエステル等々を含むが、これらに限定されない。本発明による有用な化合物の、代謝的に切断されうる基は、*in vivo*で容易に切断されるため、このような基を有する本化合物は、プロドラッグの役割を果たす。代謝的に切断し得る基を有する本化合物は、代謝的に切断し得る基が存在することによって親化合物に与えられる、高い溶解性および/または吸収速度の結果として、改良されたバイオアベイラビリティを示す可能性があるという利点を有する。以下に、プロドラッグに関して、十分に論じられている:(非特許文献39)、(非特許文献40)、(非特許文献41)、(非特許文献42)、(非特許文献43)、(非特許文献44)、および(非特許文献45)(これらを、参照により本明細書に援用する)。

【0037】

「プロドラッグ」は、このようなプロドラッグが哺乳類対象に投与されるとき、*in vivo*で、式(I)の活性な親薬物を放出する、共有結合した担体と考えられる。式(I)の化合物のプロドラッグは、化合物に存在する官能基を、ルーチンの操作かまたは*in vivo*のいずれかで、親化合物に、修飾が切断されるような方法で、修飾することによって調製される。プロドラッグは、哺乳類対象に投与されるとき、切断して、それぞれ、遊離のヒドロキシル基、アミノ基、またはスルフヒドリル基を形成する基に、ヒドロキシ基、アミン基、またはスルフヒドリル基が結合している化合物を含む。プロドラッグの例としては、式(I)の化合物におけるアルコールおよびアミン官能基の酢酸誘導体、蟻酸誘導体および安息香酸誘導体等々が挙げられるが、これらに限定されない。

【0038】

化合物を記載するために本明細書で使用される用語「その(S)立体異性体を実質的に含まない」は、該化合物が、光学的对掌体である、その(S)立体異性体より著しく多い、その(R)立体異性体で構成されることを意味する。本発明の好ましい実施形態では、用語「その(S)立体異性体を実質的に含まない」は、該化合物が、少なくとも約90重量%の、その(R)立体異性体、および約10重量%以下の、その(S)立体異性体で構成されることを意味する。

【0039】

本発明の、より好ましい実施形態では、用語「その(S)立体異性体を実質的に含まない」は、該化合物が、少なくとも約95重量%の、その(R)立体異性体、および約5重量%以下の、その(S)立体異性体で構成されることを意味する。さらにより好ましい実施形態では、用語「その(S)立体異性体を実質的に含まない」は、該化合物が、少なくとも約99重量%の、その(R)立体異性体、および約1%以下の、その(S)立体異性体で構成されることを意味する。別の好ましい実施形態では、用語「その(S)立体異性

体を実質的に含まない」は、該化合物が、ほぼ100重量%の、その(R)立体異性体で構成されることを意味する。上記パーセンテージは、該化合物の合わせた立体異性体の総量に基づく。

【0040】

用語、本発明の化合物の「治療有効量」は、CRFの異常レベルに対し拮抗するか、または宿主の情動障害、不安または鬱病の症状を処置するのに、有効量を意味する。

【0041】

本明細書で使用される用語「標識された」は、該化合物が、検出可能なシグナルを提供する標識、たとえば放射性同位元素、蛍光発光物質、酵素、抗体、磁気粒子等の粒子、化学発光物質、 p^{32} 、 I^{131} 、および At^{211} 等で、直接または間接的に標識されていることを意味する。

10

【0042】

合成

多くの有機化合物は、光学的に活性な形で存在する、すなわち、平面偏光の面を回転させる力を有する。光学的に活性な化合物を記載する際に、接頭辞DおよびLまたはRおよびSは、そのキラル中心の周りの分子の絶対立体配置を示すために使用される。接頭辞dおよびlまたは(+)および(-)は、化合物による平面偏光の回転の符号を示すために使用され、(-)またはlは、該化合物が左旋性であることを意味する。(+)またはdが前に付いた化合物は右旋性である。所定の化学構造の場合、立体異性体と呼ばれるこれらの化合物は、互いに鏡像であること以外は、全く同じである。ある特定の立体異性体は鏡像異性体とも呼ばれ、このような異性体の混合物は、しばしば、鏡像異性体混合物と呼ばれる。鏡像異性体の50:50混合物は、ラセミ混合物と呼ばれる。

20

【0043】

本発明は、式Iの化合物の全ての立体異性体形を含む。式Iの化合物に存在する不斉中心は、全て、互いに無関係に、S立体配置またはR立体配置を有する。接頭辞dおよびlまたは(+)および(-)は、化合物による平面偏光の回転の符号を示すために使用され、(-)またはlは、該化合物が左旋性であることを意味する。(+)またはdが前に付いた化合物は右旋性である。本発明は、全ての可能な鏡像異性体およびジアステロマー、および2つ以上の立体異性体の混合物、たとえば、あらゆる比率の、鏡像異性体および/またはジアステロマーの混合物を含む。したがって、鏡像異性体は、左旋性鏡像体としても右旋性鏡像体としても、鏡像異性的に純粋な形で、ラセミ体の形で、またあらゆる比率の2鏡像異性体の混合物の形で、本発明の主題である。シス/トランス異性の場合、本発明は、シス形およびトランス形の両者、ならびにあらゆる比率の、これらの形の混合物を含む。必要に応じて、通例使用される方法、たとえばクロマトグラフィまたは晶出による混合物の分割によって、立体化学的に均一な出発材料を合成に使用することによって、または立体選択的合成によって個々の立体異性体を調製することができる。任意に、立体異性体の分割前に、誘導體化を実施してもよい。立体異性体の混合物の分割は、式Iの化合物の段階または合成中の中間体の段階で、実施することができる。本発明は、式(I)の化合物の全ての互変異性体形も含む。

30

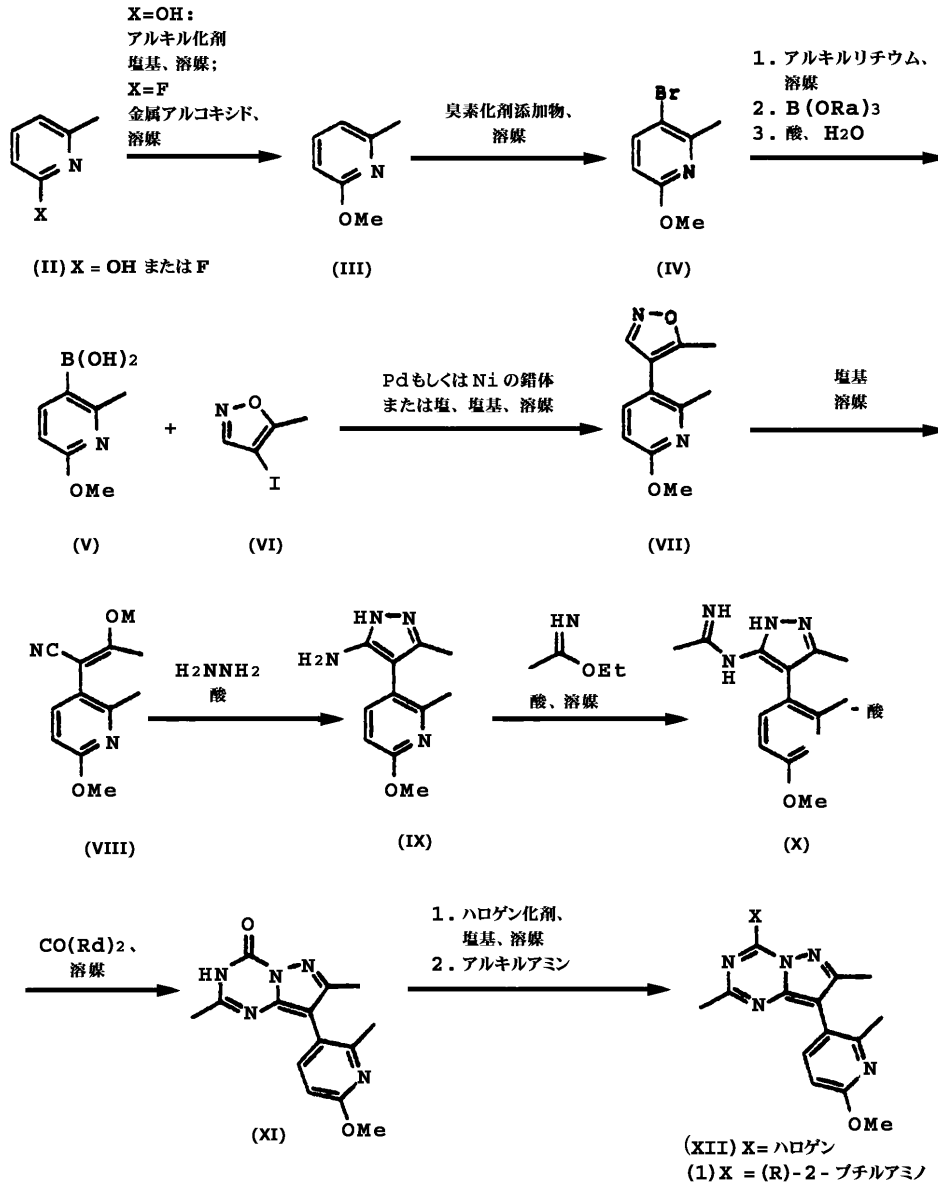
【0044】

式(I)の化合物は、スキーム1に略述されている手順を使用して調製することが可能である。

40

【化2】

スキーム 1



10

20

30

【0045】

不活性な溶媒中で、 $X = F$ である式(II)の化合物に、金属アルコキシド(たとえばナトリウムメトキシド、カリウムメトキシド; 予備形成した、または*in situ*生成した)を加えて、式(III)の中間体を生じさせてもよい。不活性な溶媒としては、アルキルアルコール類(1~8個の炭素、好ましくはメタノールまたはエタノール)、低級アルカンニトリル類(1~6個の炭素、好ましくはアセトニトリル)、水、ジアルキルエーテル類(好ましくはジエチルエーテル)、環状エーテル類(好ましくはテトラヒドロフランまたは1,4-ジオキサン)、N,N-ジアルキルホルムアミド類(好ましくはジメチルホルムアミド)、N,N-ジアルキルアセトアミド類(好ましくはジメチルアセトアミド)、環状アミド類(好ましくはN-メチルピロリジン-2-オン)、ジアルキルスルホキシド類(好ましくはジメチルスルホキシド)または芳香族炭化水素(好ましくはベンゼンまたはトルエン)などが含まれるが、これらに限定されない。好ましい反応温度は、0~100の範囲である。

40

【0046】

あるいは、不活性な溶媒中、塩基の存在下で、 $X = OH$ である式(II)の化合物に、

50

アルキル化剤を加えて、式(III)の中間体を生じさせてもよい。アルキル化剤としては、ハロアルカン類(たとえば CH_3I)、硫酸ジアルキル(たとえば Me_2SO_4)またはアルキルトリフルオロ-スルホネート類(たとえば $\text{CH}_3\text{O}_3\text{SCF}_3$)などが含まれるが、これらに限定されない。

【0047】

塩基としては、アルカリ金属、アルカリ金属水素化物(好ましくは水素化ナトリウム)、アルカリ金属アルコキシド類(1~6個の炭素)(好ましくはナトリウムメトキシドまたはナトリウムエトキシド)、アルカリ土類金属水素化物、アルカリ金属炭酸塩、アルカリ土類金属炭酸塩、遷移金属炭酸塩(たとえば炭酸銀)、アルカリ金属ジアルキルアミド類(好ましくはリチウムジイソプロピルアミド)、アルカリ金属重炭酸塩、アルカリ金属水酸化物、アルカリ金属ビス(トリアルキルシリル)アミド類(好ましくはナトリウムビス(トリメチルシリル)アミド)、トリアルキルアミン類(好ましくはN,N-ジ-イソプロピル-N-エチルアミン)または芳香族アミン類(好ましくはピリジン)などが含まれるが、これらに限定されない。

10

【0048】

不活性な溶媒としては、ハロカーボン類(1~8個の炭素、1~8個のハロゲン)、低級アルカンニトリル類(1~6個の炭素、好ましくはアセトニトリル)、水、ジアルキルエーテル類(好ましくはジエチルエーテル)、環状エーテル類(好ましくはテトラヒドロフランまたは1,4-ジオキサン)、N,N-ジアルキルホルムアミド類(好ましくはジメチルホルムアミド)、N,N-ジアルキルアセトアミド類(好ましくはジメチルアセトアミド)、環状アミド類(好ましくはN-メチルピロリジン-2-オン)、ジアルキルスルホキシド類(好ましくはジメチルスルホキシド)または芳香族炭化水素(好ましくはベンゼンまたはトルエン)などが含まれるが、これらに限定されない。好ましい反応温度は、50~150の範囲である。

20

【0049】

式(III)の化合物は、不活性な溶媒中、添加物の存在下または非存在下で、臭素化剤と反応させることにより、式(IV)の化合物に転換することができる。臭素化剤としては、N-プロモスクシンイミド-2,2'-アゾビスイソプロチロニトリル(AIBN)、N-プロモフタルイミド-2,2'-アゾビスイソプロチロニトリル(AIBN)、臭素などが含まれるが、これらに限定されない。添加物としては、アルカリ金属リン酸塩(たとえば K_3PO_4 、 Na_3PO_4)、アルカリ金属リン酸水素塩(たとえば Na_2HPO_4 、 K_2HPO_4)、アルカリ金属リン酸二水素塩(たとえば、 NaH_2PO_4 、 KH_2PO_4)などが含まれるが、これらに限定されない。不活性な溶媒としては、ハロカーボン類(1~6個の炭素、1~6個のハロゲン(好ましくは塩素))、水、N,N-ジアルキルホルムアミド類(好ましくはジメチルホルムアミド)、N,N-ジアルキルアセトアミド類(好ましくはジメチルアセトアミド)、環状アミド類(好ましくはN-メチルピロリジン-2-オン)などが含まれるが、これらに限定されない。反応温度は、0~200(好ましくは20~120)の範囲である。

30

【0050】

式(IV)の化合物は、(1)不活性な溶媒中、-100~50の範囲の温度で、アルキルリチウムと、(2)-100~50の範囲の温度で、式 $\text{B}(\text{OR}^a)_3$ (R^a は、1~20個の炭素を有する分岐鎖または直鎖アルキルである)の化合物と、(3)水の存在下または非存在下、-100~100の範囲の温度で、酸と、逐次反応させることにより、式(V)の化合物に転換することができる。アルキルリチウムは、1~20個の炭素を含む、分岐鎖化合物であっても直鎖化合物であってもよい。不活性な溶媒としては、ジアルキルエーテル類(好ましくはジエチルエーテル)、環状エーテル類(好ましくはテトラヒドロフランまたは1,4-ジオキサン)、または芳香族炭化水素(好ましくはベンゼンまたはトルエン)などが含まれるが、これらに限定されない。

40

【0051】

酸類としては、2~10個の炭素を有するアルカン酸類(好ましくは酢酸)、ハロアル

50

カン酸類（2～10個の炭素、1～10個のハロゲン、たとえば、トリフルオロ酢酸）、アリアルスルホン酸（好ましくはp-トルエンスルホン酸またはベンゼンスルホン酸）、1～10個の炭素を有するアルカンスルホン酸（好ましくはメタンスルホン酸）、塩酸、硫酸またはリン酸などが含まれるが、これらに限定されない。

【0052】

式(VII)の化合物は、パラジウムまたはニッケルの錯体または塩、塩基および不活性な溶媒の存在下で、式(V)の化合物を、式(VI)の化合物と反応させることによって製造することができる。パラジウムまたはニッケルの錯体としては、 $Pd(PPh_3)_4$ 、 $PdCl_2(PPh_3)_2$ 、 $NiCl_2(PPh_3)_2$ 、または[1,1-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]-ジクロロパラジウム等のホスフィン錯体が含まれるが、これらに限定されない。塩基としては、アルカリ金属、アルカリ金属水素化物（好ましくは水素化ナトリウム）、アルカリ金属アルコキシド類（1～6個の炭素）（好ましくはナトリウムメトキシドまたはナトリウムエトキシド）、アルカリ金属炭酸塩、アルカリ土類金属炭酸塩（たとえば炭酸バリウム）、遷移金属炭酸塩（たとえば炭酸銀）またはトリアルキルアミン類（たとえばトリエチルアミン）などが含まれるが、これらに限定されない。不活性な溶媒としては、ジアルキルエーテル類（好ましくはジエチルエーテル）、環状エーテル類（好ましくはテトラヒドロフランまたは1,4-ジオキサン）、または芳香族炭化水素（好ましくはベンゼンまたはトルエン）などが含まれるが、これらに限定されない。好ましい反応温度は、-100～100の範囲である。

【0053】

式(VII)の中間体を、不活性な溶媒の存在下で、塩基と反応させて、Mがアルカリ金属陽イオン（たとえばナトリウムまたはカリウム）である式(VIII)の化合物を得ることが可能である。塩基としては、アルカリ金属水酸化物（たとえばNaOHまたはKOH）、アルカリ金属アルコキシド類（1～6個の炭素）（好ましくはナトリウムメトキシドまたはナトリウムエトキシド）またはアルカリ土類金属水酸化物などが含まれるが、これらに限定されない。不活性な溶媒としては、アルキルアルコール類（1～6個の炭素）、低級アルカンニトリル類（1～6個の炭素、好ましくはアセトニトリル）、水、環状エーテル類（好ましくはテトラヒドロフランまたは1,4-ジオキサン）、N,Nジアルキルホルムアミド類（好ましくはジメチルホルムアミド）、N,Nジアルキルアセトアミド類（好ましくはジメチルアセトアミド）、環状アミド類（好ましくはN-メチルピロリジン-2-オン）、ジアルキルスルホキシド類（好ましくはジメチルスルホキシド）などが含まれるが、これらに限定されない。好ましい反応温度は、0～150の範囲である。

【0054】

酸および不活性な溶媒の存在下、0～200、好ましくは70～150の範囲の温度で、式(VIII)の化合物が、ヒドラジン水和物で処理され、式(IX)の化合物を製造することが可能である。酸類としては、2～10個の炭素を有するアルカン酸類（好ましくは酢酸）、ハロアルカン酸類（2～10個の炭素、1～10個のハロゲン、たとえばトリフルオロ酢酸）、アリアルスルホン酸類（好ましくはp-トルエンスルホン酸またはベンゼンスルホン酸）、1～10個の炭素を有するアルカンスルホン酸（好ましくはメタンスルホン酸）、塩酸、硫酸またはリン酸などが含まれるが、これらに限定されない。

【0055】

不活性な溶媒としては、水、アルキルアルコール類（1～8個の炭素、好ましくはメタノールまたはエタノール）、低級アルカンニトリル類（1～6個の炭素、好ましくはアセトニトリル）、環状エーテル類（好ましくはテトラヒドロフランまたは1,4-ジオキサン）、N,N-ジアルキルホルムアミド類（好ましくはジメチルホルムアミド）、N,N-ジアルキルアセトアミド類（好ましくはジメチルアセトアミド）、環状アミド類（好ましくはN-メチルピロリジン-2-オン）、ジアルキルスルホキシド類（好ましくはジメチルスルホキシド）または芳香族炭化水素（好ましくはベンゼンまたはトルエン）などが

10

20

30

40

50

含まれるが、これらに限定されない。

【0056】

式(I X)の化合物を、不活性な溶媒中、酸の存在下または非存在下で、0 ~ 200の範囲の温度で、式 $H_3C(C=NH)OR^c$ (R^c は、アルキル(1~6個の炭素)である)の化合物と反応させて、式(X)の化合物を製造することが可能である。酸類としては、2~10個の炭素を有するアルカン酸類(好ましくは酢酸)、ハロアルカン酸類(2~10個の炭素、1~10個のハロゲン、たとえば、トリフルオロ酢酸)、アリールスルホン酸(好ましくはp-トルエンスルホン酸またはベンゼンスルホン酸)、1~10個の炭素を有するアルカンスルホン酸(好ましくはメタンスルホン酸)、塩酸、硫酸またはリン酸などが含まれるが、これらに限定されない。このような酸類の化学量論量または触媒量を使用することが可能である。

10

【0057】

不活性な溶媒としては、水、アルカンニトリル類(1~6個の炭素、好ましくはアセトニトリル)、1~6個の炭素および1~6個のハロゲンを有するハロカーボン類(好ましくはジクロロエタンまたはクロロホルム)、1~10個の炭素を有するアルキルアルコール類(好ましくはエタノール)、ジアルキルエーテル類(4~12個の炭素、好ましくはジエチルエーテルまたはジ-イソプロピルエーテル)またはジオキサンまたはテトラヒドロフラン等の環状エーテル類などが含まれるが、これらに限定されない。好ましい温度は、0 ~ 100の範囲である。

【0058】

式(X)の化合物は、不活性な溶媒中、塩基の存在下または非存在下で、-50 ~ 200の範囲の反応温度で、化合物 $C=O(R^d)_2$ (R^d は、ハロゲン(好ましくは塩素)、アルコキシ(1~4個の炭素)またはアルキルチオ(1~4個の炭素)である)で処理することにより、式(X I)の中間体化合物に転換することが可能である。塩基としては、アルカリ金属水素化物(好ましくは水素化ナトリウム)、アルカリ金属アルコキシド類(1~6個の炭素)(好ましくはナトリウムメトキシドまたはナトリウムエトキシド)、アルカリ金属炭酸塩、アルカリ金属水酸化物、トリアルキルアミン類(好ましくはN,N-ジ-イソプロピル-N-エチルアミンまたはトリエチルアミン)または芳香族アミン類(好ましくはピリジン)などが含まれるが、これらに限定されない。

20

【0059】

不活性な溶媒としては、アルキルアルコール類(1~8個の炭素、好ましくはメタノールまたはエタノール)、低級アルカンニトリル類(1~6個の炭素、好ましくはアセトニトリル)、環状エーテル類(好ましくはテトラヒドロフランまたは1,4-ジオキサン)、N,N-ジアルキルホルムアミド類(好ましくはジメチルホルムアミド)、N,N-ジアルキルアセトアミド類(好ましくはジメチルアセトアミド)、環状アミド類(好ましくはN-メチルピロリジン-2-オン)、ジアルキルスルホキシド類(好ましくはジメチルスルホキシド)または芳香族炭化水素(好ましくはベンゼンまたはトルエン)などが含まれるが、これらに限定されない。

30

【0060】

式(X I)の化合物を、ハロゲン化剤で処理して、塩基の存在下または非存在下、不活性な溶媒の存在下または非存在下で、-80 ~ 250の範囲の反応温度で、ハロゲン化された中間体(X I I)(Xはハロゲンである)を得ることができる。ハロゲン化剤としては、 $SOCl_2$ 、 $POCl_3$ 、 PCl_3 、 PCl_5 、 $POBr_3$ 、 PBr_3 または PBr_5 などが含まれるが、これらに限定されない。塩基としては、トリアルキルアミン類(好ましくはN,N-ジ-イソプロピル-N-エチルアミンまたはトリエチルアミン)または芳香族アミン類(好ましくはN,N-ジエチルアニリン)などが含まれるが、これらに限定されない。

40

【0061】

不活性な溶媒としては、N,N-ジアルキルホルムアミド類(好ましくはジメチルホルムアミド)、N,N-ジアルキルアセトアミド類(好ましくはジメチルアセトアミド)、

50

環状アミド類（好ましくはN - メチルピロリジン - 2 - オン）または芳香族炭化水素（好ましくはベンゼンまたはトルエン）などが含まれるが、これらに限定されない。好ましい反応温度は、20 ~ 200 の範囲の温度である。

【0062】

式(XII)の化合物を、塩基の存在下または非存在下、不活性な溶媒の存在下または非存在下で、-80 ~ 250 の範囲の反応温度で、アルキルアミンと反応させて、式(I)の化合物を生じさせることが可能である。塩基としては、アルカリ金属水素化物（好ましくは水素化ナトリウム）、アルカリ金属アルコキシド類（1 ~ 6 個の炭素）（好ましくはナトリウムメトキシドまたはナトリウムエトキシド）、アルカリ土類金属水素化物、アルカリ金属ジアルキルアミド類（好ましくはリチウム ジ - イソプロピルアミド）、アルカリ金属炭酸塩、アルカリ金属重炭酸塩、アルカリ金属ビス(トリアルキルシリル)アミド類（好ましくはナトリウムビス(トリメチルシリル)アミド）、トリアルキルアミン類（好ましくはN, N - ジ - イソプロピル - N - エチルアミン）または芳香族アミン類（好ましくはピリジン）などが含まれるが、これらに限定されない。

10

【0063】

不活性な溶媒としては、アルキルアルコール類（1 ~ 8 個の炭素、好ましくはメタノールまたはエタノール）、低級アルカンニトリル類（1 ~ 6 個の炭素、好ましくはアセトニトリル）、ジアルキルエーテル類（好ましくはジエチルエーテル）、環状エーテル類（好ましくはテトラヒドロフランまたは1, 4 - ジオキサン）、N, N - ジアルキルホルムアミド類（好ましくはジメチルホルムアミド）、N, N - ジアルキルアセトアミド類（好ましくはジメチルアセトアミド）、環状アミド類（好ましくはN - メチルピロリジン - 2 - オン）、ジアルキルスルホキシド類（好ましくはジメチルスルホキシド）、芳香族炭化水素（好ましくはベンゼンまたはトルエン）または1 ~ 10 個の炭素および1 ~ 10 個のハロゲンを有するハロアルカン類（好ましくはジクロロエタン）などが含まれるが、これらに限定されない。好ましい反応温度は、0 ~ 140 の範囲である。

20

【0064】

本発明の化合物は、放射性同位元素である少なくとも1個の原子を含む前駆物質を使用して、それらの合成を実施することにより、放射標識された化合物として調製することが可能である。放射性同位元素は、炭素（好ましくは¹⁴C）、水素（好ましくは³H）、イオウ（好ましくは³⁵S）、またはヨウ素（好ましくは¹²⁵I）の少なくとも1個から選択されることが好ましい。このような放射標識プローブは、放射標識プローブ化合物の特注合成専門の放射性同位元素供給業者により、都合よく合成される。このような供給業者としては、イリノイ州アーリントンハイツのアマーシャム社（Amersham Corporation）；マサチューセッツ州アンドーバーの、ケンブリッジ・アイソトープ・ラボラトリーズ社（Cambridge Isotope Laboratories, Inc.）；カリフォルニア州メンローパークの、エス・アール・アイ・インターナショナル（SRI International）；カリフォルニア州ウエストサクラメントの、ウィザード・ラボラトリーズ（Wizard Laboratories）；カンザス州レネクサの、ケムシン・ラボラトリーズ（ChemSyn Laboratories）；ミズーリ州セントルイスの、アメリカン・ラジオリベルド・ケミカルズ社（American Radiolabeled Chemicals, Inc.）；およびカリフォルニア州ブレアの、モラフスク・バイオケミカルズ社（Moravsek Biochemicals Inc.）などが含まれる。

30

40

【0065】

トリチウム標識プローブ化合物は、トリチウム化酢酸中での白金 - 触媒交換、トリチウム化トリフルオロ酢酸中での酸 - 触媒交換、またはトリチウムガスを用いた不均質 - 触媒交換により、触媒的に調製することが可能である。このような調製も、本発明の化合物を基質として使用して、前段に記載の供給業者のいずれかにより、特注放射標識として都合よく実施される。加えて、ある種の前駆物質は、適宜、トリチウムガスを用いたトリチウム - ハロゲン交換、不飽和結合のトリチウムガス還元、またはナトリウムボロトリチウム化物を使

50

用した還元が付してもよい。

【0066】

(非特許文献46)に記載されているとおりに、本発明の放射標識化合物を使用して、*in vitro*で、受容体オートラジオグラフィ(受容体マッピング)を実施することが可能である。

【0067】

[実施例]

以下の一般手順を使用して、下記の化合物に関する分析データを記録した。

プロトンNMRスペクトルは、バリアン(Varian)VXRまたはユニティ(Unity)300 FT-NMR計器(300MHz)で記録した;化学シフトは、以下に明記したとおり、デウテロクロロホルム(deuteriochloroform)またはデウテロジメチルスルホキシド(deuterodimethylsulfoxide)中のテトラメチルシラン内部標準からのppm()で記録した。Finnegan MAT 8230スペクトロメーターまたはヒューレット・パッカド(Hewlett Packard)5988A型スペクトロメーター(キャリアガスとしてNH₃を用いた化学イオン化(CI)、エレクトロスプレー(ESI)、大気圧化学イオン化(APCI)またはガスクロマトグラフィ(GC)を使用)で記録した。融点は、メルテンプ(MelTemp)3.0加熱ブロック装置で記録し、未補正である。沸点は、未補正である。ワークアップ中のpH測定は全て、指示薬試験紙で行った。

【0068】

試薬は、商業用供給元から購入し、必要に応じて、(非特許文献47)に略述されている一般手順に従って、使用前に精製した。クロマトグラフィは、下記の溶媒系を使用したシリカゲルで実施した。混合溶媒系については、体積比を示す。その他の場合には、部およびパーセンテージは、重量基準である。一般に使用される略語は以下の通りである: DMF(N,N-ジメチルホルムアミド)、EtOH(エタノール)、MeOH(メタノール)、EtOAc(酢酸エチル)、HOAc(酢酸)、DME(1,2-ジエトキシエタン)およびTHE(テトラヒドロフラン)。

【0069】

以下の実施例は、本発明をさらに詳細に説明するために提供するものである。本発明を実施するために、現在考えられる最良の形態を記載する、これらの実施例は、例示するためであり、本発明を制限するためではない。

【実施例1】

【0070】

2,7-ジメチル-8-(2-メチル-6-メトキシピリド-3-イル)[1,5-a]-ピラゾロ-[1,3,5]-トリアジン-4(3H)-オンの調製
A. 2-メトキシ-6-メチルピリジン。

還流コンデンサーを備えたフラスコ内のメタノール(500ml)に、攪拌しながら、30分にわたって、ナトリウム(31.0g、1.35mol)を分けて加えた。加え終わった後、この反応混合物を環境温度まで冷却させておいた。2-フルオロ-6-メチルピリジン(50g、450mmol)を、攪拌しながら分けて加えた。次いで、この反応混合物を還流温度まで加熱し、48時間攪拌した。次いで、この混合物を環境温度まで冷却し、溶媒を真空内で除去し、黄色の油を得た。残留物を水(500ml)中に採取し、エーテル(200ml)で3回抽出した。合わせた有機層をMgSO₄上で乾燥させ、濾過し、真空内で濾液から溶媒を除去して、黄色の液体を得た: ¹H-NMR(CDCl₃, 300MHz): 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)。

【0071】

B. 2-メトキシ-6-メチルピリジン。

2-ヒドロキシ-6-メチルピリジン(6.85g、62.8mmol)、炭酸銀(2

10

20

30

40

50

2.5 g、81.6 mmol)、ヨードメタン(39.1 ml、628 mmol)およびクロロホルム(200 ml)の混合物を、暗所で環境温度にて40時間撹拌した。この反応混合物を、セライトを通過させて濾過した。回収した固体をエーテルで洗浄した。合わせた濾液を真空内で濃縮して、液体(6.25 g)を得たが、これは、パートAからの生成物と同一であった。

【0072】

C. 6-メトキシ-3-ブロモ-2-メチルピリジン。

2-メトキシ-6-メチルピリジン(17.0 g、138 mmol)と、リン酸水素二ナトリウム(水中0.15 M、250 ml)の溶液との混合物を、室温で撹拌した。添加用ポートで、臭素(7.1 ml、138 mmol)を15分にわたって滴加した。次いで、この反応混合物を室温で4時間撹拌した。この無色透明の溶液を水(500 ml)で希釈し、ジクロロメタン(200 ml)で3回希釈した。合わせた有機層をMgSO₄上で乾燥させ、濾過し、真空内で濾液から溶媒を除去して、黄色の液体を得た。シリカゲルを用いたフラッシュクロマトグラフィ(EtOAc:ヘキサン::1:20)にかけ、所望の合併分画から溶媒を除去して、無色透明の液体(15.4 g)を得た。¹H-NMR(CDCl₃, 300 MHz): 7.60(d, 1H, J=8), 6.46(d, 1H, J=8), 3.89(s, 3H), 2.54(s, 3H)。

10

【0073】

D. 6-メトキシ-2-メチルピリジン-3-ボロン酸。

窒素雰囲気、乾燥THE(429 ml)中に6-メトキシ-3-ブロモ-2-メチルピリジン(59.8 g、296 mmol)を含む溶液を、撹拌しながら約-78℃まで冷却した。ヘキサン中にn-ブチルリチウム(2.5 M、130.4 ml、326 mmol)を含む溶液を、30分にわたって滴加した。この反応混合物を約-78℃で3時間撹拌した。乾燥THE(100 ml)中にトリ-イソプロピルボレート(102.7 ml、445 mmol)を含む溶液を、30分にわたって滴加した。この反応混合物を、16時間にわたって、撹拌しながら環境温度まで加熱した。この反応混合物に、酢酸(37.35 g、622 mmol)を、次いで水(110 ml)を、撹拌しながら加えた。2時間後、層を分離させ、有機層を真空内で濃縮した。残留物を2-プロパノール(750 ml)中に採取し、回転式蒸発装置で溶媒を除去した(浴温度約50℃)。残留物をエーテルで研和した。この生成物を濾過で回収し、真空内で乾燥させた(48.4 g): 融点>200℃; ¹H-NMR(CD₃OH, 300 MHz): 7.83(d, 1H, J=8), 6.56(d, 1H, J=8), 3.85(s, 3H), 2.44(s, 3H); GC-MS: 168(M⁺+H)。

20

30

【0074】

E. 2-メチル-3-(5-メチルイソキサゾル-4-イル)-6-メトキシピリジン。

4-ヨード-5-メチルイソキサゾル(18.2 g、87 mmol)、6-メトキシ-2-メチルピリジン-3-ボロン酸(14.6 g、87 mmol)、重炭酸ナトリウム(22.0 g、262 mmol)、水(150 ml)およびDME(150 ml)の混合物を、撹拌しながら真空を適用することにより3回脱ガスし、次いで、窒素雰囲気を導入した。[1,1-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]-ジクロロパラジウム(II)(2.14 g、2.6 mmol)を一度に加えた。この反応混合物を、以前と同様に脱ガスした。次いで、この反応混合物を80℃で4時間撹拌し、次いで環境温度まで冷却した。EtOAcで3回抽出し、合わせた有機層をMgSO₄上で乾燥させ、濾過し、真空内で溶媒を除去して、油を得た。フラッシュクロマトグラフィ(EtOAc:ヘキサン::1:9)にかけ、真空内で所望の分画から溶媒を除去して、生成物(7.15 g)を得た。¹H-NMR(CDCl₃, 300 MHz): 8.16(s, 1H), 7.33(d, 1H, J=8), 6.63(d, 1H, J=8), 3.95(s, 3H), 2.35(s, 6H); AP-MS: 205(M⁺+H)。

40

【0075】

F. 1-シアノ-1-(2-メチル-6-メトキシピリド-3-イル)プロパン-2-オ

50

ン、ナトリウム塩。

ナトリウムメトキシド (25% w/w、13 ml、70 mmol)、2-メチル-3-(5-メチルイソキサゾル-4-イル)-6-メトキシピリジン (7.15 g、35 mmol) およびメタノール (50 ml) の混合物を、室温で16時間攪拌した。溶媒を真空内で除去して、黄色の油を得た。エーテルで研和し、濾過し、真空内で乾燥させて、粗生成物を白色固体として得た (9.3 g)。

【0076】

G. 5-アミノ-4-(2-メチル-6-メトキシピリド-3-イル)-3-メチルピラゾール。

1-シアノ-1-(2-メチル-6-メトキシピリド-3-イル)プロパン-2-オン、ナトリウム塩 (9.3 g)、ヒドラジン-水和物 (6 ml、123.3 mmol) および氷酢酸 (150 ml) の混合物を、室温で4時間攪拌した。この反応混合物を真空内で濃縮した。残留物を1N HClに溶解し、結果として得られた溶液をEtOAcで2回抽出した。pH=12になるまで、この水性層に、1N NaOH溶液を加えた。結果として得られた半溶液を、酢酸エチルで3回抽出した。合わせた有機層をMgSO₄上で乾燥させ、濾過した。溶媒を真空内で除去して、粘性油を得た (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); AP CI⁺-MS : 219 (M⁺+H); 260 (M⁺+CH₃CN)。

【0077】

H. 5-アセトアミジノ-4-(2-メチル-6-メトキシピリド-3-イル)-3-メチルピラゾール、酢酸塩。

急速に攪拌した、炭酸カリウム (6.95 g、50.0 mmol)、ジクロロメタン (60 ml) および水 (150 ml) の混合物に、エチルアセトアミデート塩酸塩 (6.46 g、52.2 mmol) を速やかに加えた。層を分離させ、水性層をジクロロメタン (2×60 ml) で抽出した。合わせた有機層をMgSO₄上で乾燥させ、濾過した。溶媒を単蒸留で除去し、容器残留物 (透き通った淡黄色液体) を、さらに精製せずに使用した。

【0078】

攪拌した、5-アミノ-4-(2-メチル-6-メトキシピリド-3-イル)-3-メチルピラゾール (3.8 g、17.4 mmol)、エチルアセトアミデート遊離塩基およびジクロロメタン (100 ml) の混合物に、氷酢酸 (1.0 ml、17.4 mmol) を加えた。結果として得られた反応混合物を、室温で16時間攪拌し; その終わりに、真空内で濃縮した。残留物をエーテルで研和し、その生成物を濾過し、多量のエーテルで洗浄した。この白色固体を真空内で乾燥させた (5.4 g) : ¹H-NMR (CD₃OH、300 MHz) : 7.43 (d, 2H, J=8), 6.69 (d, 2H, =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); AP CI⁺-MS : 260 (M⁺+H)。

【0079】

I. 2,7-ジメチル-8-(2-メチル-6-メトキシピリド-3-イル)[1,5-a]-ピラゾロ-[1,3,5]-トリアジン-4(3H)-オン。

ナトリウムペレット (3.9 g、169 mmol) を、勢いよく攪拌しながらエタノール (200 ml) に加えた。全てのナトリウムが反応した後、5-アセトアミジノ-4-(2-メチル-6-メトキシピリド-3-イル)-3-メチルピラゾール、酢酸塩 (5.4 g、16.9 mmol) およびジエチルカーボネート (16.4 ml、135.3 mmol) を加えた。結果として得られた反応混合物を還流温度まで加熱し、18時間攪拌した。この混合物を室温まで冷却し、溶媒を真空内で除去した。この残留物を水に溶解し、pH約6まで、1N HCl溶液を徐々に加えた。水性層をEtOAcで3回抽出し; 合わせた有機層をMgSO₄上で乾燥させ、濾過した。溶媒を真空内で除去して固体を得た。エーテルで研和し、濾過し、真空内で乾燥させて、白色固体を得た (3.9 g) : ¹H

10

20

30

40

50

- 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)。

【実施例 2】

【0080】

4 - ((R) - 2 - ブチルアミノ) 2, 7 - ジメチル - 8 - (2 - メチル - 6 - メトキシピリド - 3 - イル) [1, 5 - a] - ピラゾロ - 1, 3, 5 - トリアジンの調製。

A. 4 - クロロ - 2, 7 - ジメチル - 8 - (2 - メチル - 6 - メトキシピリド - 3 - イル) [1, 5 - a] - ピラゾロトリアジン。

2, 7 - ジメチル - 8 - (2 - メチル - 6 - メトキシピリド - 3 - イル) [1, 5 - a] - ピラゾロ - 1, 3, 5 - トリアジン - 4 - オン (実施例 1、3.9 g、13.7 mmol)、ジ - イソプロピル - エチルアミン (9.5 ml、54.7 mmol)、オキシ塩化リン (5.1 ml、54.7 mmol) およびトルエン (75 ml) の混合物を、還流温度で 4 時間撹拌した。真空内で揮発性物質を除去した。残留物をセライト上のシリカゲルパッド上にローディングし、EtOAc およびヘキサンの 1 : 1 混合物で溶離した。真空内で、濾液から溶媒を除去し、油を得た。

10

【0081】

B. 4 - ((R) - 2 - ブチルアミノ) 2, 7 - ジメチル - 8 - (2 - メチル - 6 - メトキシピリド - 3 - イル) [1, 5 - a] - ピラゾロ - 1, 3, 5 - トリアジン。

4 - クロロ - 2, 7 - ジメチル - 8 - (2 - メチル - 6 - メトキシピリド - 3 - イル) [1, 5 - a] - ピラゾロトリアジン、(R) - 2 - ブチルアミン (2.0 ml、20.5 mmol)、ジ - イソプロピル - エチルアミン (9.5 ml、54.7 mmol) および乾燥 THF (25 ml) の混合物を、環境温度で 18 時間撹拌した。真空内で溶媒を除去した。残留物のカラムクロマトグラフィ (最初に EtOAc : ヘキサン : : 1 : 2 を使用し、次いで、EtOAc : ヘキサン : : 1 : 4 を使用) で、生成物を得た。真空内で溶媒を除去し、白色固体を得た (2.3 g) : 融点 = 118.3 ; ¹H - NMR (CDCl₃, 300 MHz) :

20

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); ¹³C - NMR (CDCl₃, 100.52 MHz) : 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 (ニート (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 : C₁₈H₂₄N₆O の計算値 : 341.2089; 実測値 : 341.2093 (M⁺ + H)。分析、C₁₈H₂₄N₆O の計算値 : C, 63.51, H, 7.12, N, 24.69; 実測値 : C, 63.67, H, 7.00, N, 24.49。

30

40

【0082】

有用性

生物学的活性を評価するためのラット CRF 受容体結合アッセイ。

公表された方法 (非特許文献 48) に従って、ラット皮質受容体に対する受容体結合親和性をアッセイした。

【0083】

被検薬物の様々な希釈で、細胞膜に対する [¹²⁵I - Tyr⁶] - o - CRF 結合の阻害曲線を、反復曲線適合プログラム LIGAND [(非特許文献 49)、阻害に関する K

50

i 値を提供し、次には生物学的活性を評価するのに使用される] で分析した。

【 0 0 8 4 】

C R F 刺激アデニレートシクラーゼ活性の阻害

(非特許文献 5 0) に記載のとおり、C R F 刺激アデニレートシクラーゼ活性の阻害を実施することができる。簡単に記載すると、アッセイは、1 0 0 m M T r i s - H C l (3 7 で p H 7 . 4)、1 0 m M M g C l ₂、0 . 4 m M E G T A、0 . 1 % B S A、1 m M イソブチルメチルキサンチン (I B M X)、2 5 0 単位 / m l ホスホクレアチンキナーゼ、5 m M クレアチンリン酸、1 0 0 m M グアノシン 5 三リン酸、1 0 0 n M o C R F、拮抗物質ペプチド類 (濃度範囲 1 0 ⁻⁹ ~ 1 0 ⁻⁶ m) および原湿重量組織 0 . 8 m g (タンパク質およそ 4 0 ~ 6 0 m g) を含有する緩衝液 2 0 0 m l 中で、3 7 で 1 0 分間実施する。反応を、1 m M A T P / [^{3 2} P] A T P (およそ 2 ~ 4 m C i / 試験管) を加えることによって開始させ、5 0 m M T r i s - H C l、4 5 m M A T P および 2 % ドデシル硫酸ナトリウム 1 0 0 m l を加えることによって終結させる。c A M P の回収をモニターするために、分離前に、[³ H] c A M P 1 μ l (およそ 4 0 , 0 0 0 d p m) を各試験管に加える。ダウエックス (D o w e x) およびアルミニウムカラムで、逐次溶離により、[^{3 2} P] A T P から [^{3 2} P] c A M P を分離する。

10

【 0 0 8 5 】

i n v i v o 生物学的アッセイ

当技術分野内で利用でき、かつ認められている生物学的アッセイのいずれか 1 つを使用して、本発明の化合物の i n v i v o 活性を評価することができる。これらのテストの例としては、聴覚性驚愕アッセイ (A c o u s t i c S t a r t l e A s s a y)、段差昇降テスト (S t a i r C l i m b i n g T e s t)、および長期投与アッセイ (C h r o n i c A d m i n i s t r a t i o n A s s a y) などが挙げられる。本発明の化合物をテストするのに有用なこれらのモデルおよび他のモデルは、(非特許文献 5 1) に略述されている。

20

【 0 0 8 6 】

齧歯類または小さい哺乳動物の全種で、化合物をテストすることができる。

【 0 0 8 7 】

本発明の化合物は、鬱病、情動障害、および / または不安に罹っている患者におけるコルチコトロピン放出因子の異常レベルと関連した均衡失調の処置に有用である。

30

【 0 0 8 8 】

活性な薬剤と、哺乳動物体内の薬剤作用部位とを接触させる方法によって、これらの異常を処置するために、本発明の化合物を投与することができる。該化合物は、単一の治療薬または治療の組み合わせのいずれかとして医薬品と併用するのに利用できる、従来の方法で投与することができる。本発明の化合物は単独で投与することができるが、一般に、選択される投与経路および標準的な薬学的慣習に基づいて選択される製薬担体と共に投与される。

【 0 0 8 9 】

投与量は、特定の薬剤の使用および薬力学的特性等の既知の因子、およびその投与方法および投与経路；受容者の年齢、体重、および健康；症状の性質および程度；現行処置の種類；処置の頻度；および所望の作用によって異なる。上記疾患または状態の処置に使用する場合、0 . 0 0 2 ~ 2 0 0 m g / k g 体重の有効成分の投与量で、本発明の化合物を毎日経口投与してもよい。通常、分割量で 0 . 0 1 ~ 1 0 m g / k g の 1 回量を、1 日に 1 ~ 4 回、または徐放製剤が、所望の薬理作用を得るのに有効であろう。

40

【 0 0 9 0 】

投与に適した剤形 (組成物) は、単位当たり約 1 m g ~ 約 1 0 0 m g の有効成分を含有する。有効成分は、通常、組成物の総重量を基準にして約 0 . 5 ~ 9 5 重量 % の量で、これらの医薬組成物中に存在する。

【 0 0 9 1 】

経口投与できる有効成分は、カプセル剤、錠剤および散剤等の固体剤形か；またはエリ

50

キシル剤、シロップ剤、および/または懸濁剤等の液体製剤である。本発明の化合物は、無菌の液体製剤で、非経口的に投与することもできる。

【0092】

ゼラチンカプセルを使用して、有効成分および乳糖、デンプン、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、またはセルロース誘導體等の、しかしこれらに限定されない、適当な担体を含むことができる。類似した希釈剤を使用して、圧縮錠剤を製造することができる。錠剤もカプセル剤も、長時間にわたって連続的な放出を提供するための徐放製品として製造することができる。圧縮錠剤は、不愉快な味を隠すために、糖衣またはフィルム被覆することができ、あるいは、有効成分を大気から保護するために、または消化管内での錠剤の選択的崩壊を可能にするために、使用される。

10

【0093】

経口投与用の液体剤形は、患者の受け入れを高めるために、着色剤または香味剤を含んでもよい。

【0094】

一般に、水、薬学的に許容できる油類、食塩水、水性デキストロース（グルコース）、および関連した糖溶液およびグリコール類、たとえばプロピレングリコールまたはポリエチレングリコールが、非経口的溶液に適した担体である。非経口的投与用の溶液は、有効成分の水溶性の塩、適当な安定剤、および必要に応じて、バター状物質を含むことが好ましい。酸化防止剤、たとえば単独または組み合わせのいずれかの、亜硫酸水素ナトリウム、亜硫酸ナトリウム、またはアスコルビン酸は、適当な安定剤である。クエン酸およびその塩類、ならびにEDTAも使用される、加えて、非経口用の溶液は、塩化ベンザルコニウム、メチルパラベン、プロピルパラベン、およびクロロブタノール等の保存料を含んでもよい。

20

【0095】

適当な製薬担体は、本分野における標準的参考文献である、(非特許文献52)に記載されている。

【0096】

本発明の化合物を投与するのに有用な医薬剤形を、以下に例を挙げて説明する。

【0097】

カプセル剤

各標準的ツーピース式ハードゼラチンカプセルに、粉末有効成分100mg、乳糖150mg、セルロース50mg、およびステアリン酸マグネシウム6mgを充填することによって、多数の単位カプセルが調製される。

30

【0098】

ソフトゼラチンカプセル剤

大豆油、綿実油、またはオリーブ油等の消化しやすい油中に有効成分を含む混合物を調製し、容積移送式ポンプでゼラチン内に注入し、有効成分100mgを含有するソフトゼラチンカプセルを形成する。カプセルを洗浄し、乾燥させた。

【0099】

錠剤

投与量単位が、有効成分100mg、コロイド状二酸化ケイ素0.2mg、ステアリン酸マグネシウム5mg、微晶質セルロース275mg、デンプン11mg、および乳糖98.8mgであった従来の手順で、多数の錠剤が調製される。適切なコーティングを適用して、嗜好性または遅延吸着を高めることが可能である。

40

【0100】

本発明の化合物を、神経機能、機能障害、および疾患の生化学研究における試薬または標準として使用することもできる。

【0101】

ある好ましい実施形態に関して、本発明を説明し、例示してきたが、その他の実施形態は、当業者に明白になるであろう。したがって、本発明は、記載され、例示されている特

50

定の実施形態に限定されないが、本発明の精神から逸脱することなく、修飾または変更することができ、その全容は、添付の特許請求の範囲によって示される。

フロントページの続き

(56)参考文献 国際公開第98/008847(WO, A1)
米国特許第06191131(US, B1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D 487/04

CAplus(STN)

REGISTRY(STN)

(54)【発明の名称】コルチコトロピン放出因子受容体リガンドとしての、4-(2-ブチルアミノ)-2,7-ジメチル-8-(2-メチル-6-メトキシピリド-3-イル)ピラゾロ-[1,5-a]-1,3,5-トリアジン、その鏡像異性体および薬学的に許容できる塩類

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-a]-1,3,5-三嗪, 其对映体和药学上可接受的盐		
公开(公告)号	JP4549630B2	公开(公告)日	2010-09-22
申请号	JP2002571157	申请日	2002-03-06
申请(专利权)人(译)	布里斯托尔 - 施贵宝制药公司		
当前申请(专利权)人(译)	布里斯托尔 - 施贵宝制药公司		
[标]发明人	ギリガンポールジェイ		
发明人	ギリガン,ポール ジェイ		
IPC分类号	C07D487/04 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 G01N33/15 G01N33/53 G01N33/566		
CPC分类号	A61K31/53 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 C07D487/04		
FI分类号	C07D487/04.141		
代理人(译)	齐藤雄彦		
审查员(译)	大野 晃		
优先权	60/275403 2001-03-13 US		
其他公开文献	JP2004530662A5 JP2004530662A		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

式(1)的促肾上腺皮质激素释放因子(CRF)拮抗剂:及其在治疗焦虑症,抑郁症和其他精神病,神经系统疾病以及与精神病理性疾病和压力相关的免疫,心血管或心脏相关疾病和结肠超敏反应中的用途。

