

(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2004-530662

(P2004-530662A)

(43) 公表日 平成16年10月7日(2004.10.7)

(51) Int. Cl. <sup>7</sup>	F I	テーマコード (参考)
<b>C07D 487/04</b>	C07D 487/04 141	4C050
<b>A61K 31/53</b>	A61K 31/53	4C086
<b>A61P 1/04</b>	A61P 1/04	
<b>A61P 1/14</b>	A61P 1/14	
<b>A61P 3/04</b>	A61P 3/04	

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 82 頁) 最終頁に続く

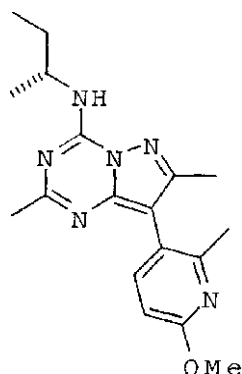
(21) 出願番号	特願2002-571157 (P2002-571157)	(71) 出願人	503106904 プリストル-マイヤーズ スクイブ ファーマ カンパニー アメリカ合衆国 ニュージャージー州 O 8543-4000 プリンストン ピーオー ボックス 4000
(86) (22) 出願日	平成14年3月6日 (2002.3.6)	(74) 代理人	100071755 弁理士 斉藤 武彦
(85) 翻訳文提出日	平成15年9月12日 (2003.9.12)	(74) 代理人	100070530 弁理士 畑 泰之
(86) 国際出願番号	PCT/US2002/006837	(72) 発明者	ギリガン, ポール ジェイ アメリカ合衆国デラウェア州 19810 ウィルミントン ペニングトン ドライブ 2629
(87) 国際公開番号	W02002/072202		
(87) 国際公開日	平成14年9月19日 (2002.9.19)		
(31) 優先権主張番号	60/275,403		
(32) 優先日	平成13年3月13日 (2001.3.13)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

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) 【要約】

式(I)のコルチコトロピン放出因子(CRF)拮抗物質、および不安、鬱病、および他の精神障害、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おける、その使用。

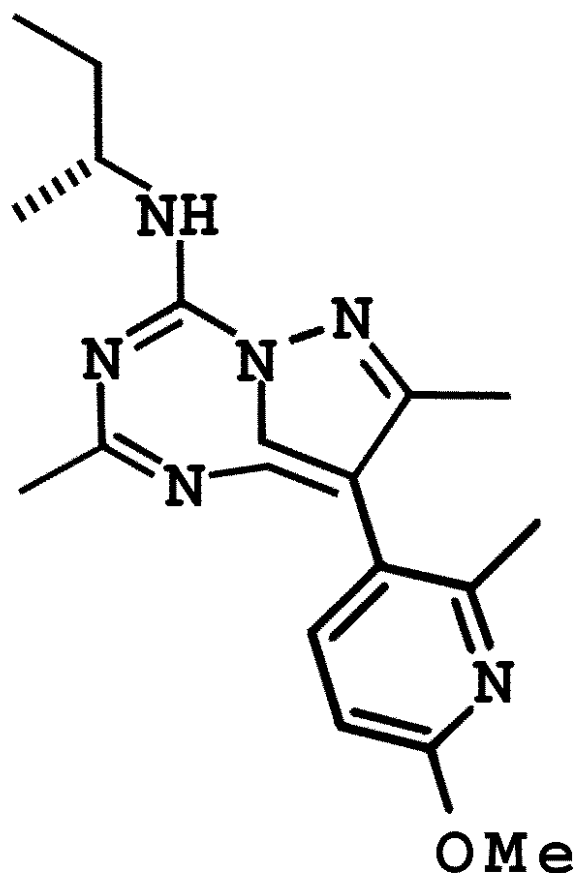


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 ( I ) :

【化 1】



10

20

の化合物、その異性体、その立体異性体形、または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、または薬学的に許容できる塩形。

30

【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、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。

【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、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。

【請求項 4】

前記化合物が、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、請求項 1 に記載の化合物。

40

【請求項 5】

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。

【請求項 6】

薬学的に許容できる担体および請求項 1 に記載の化合物の治療有効量を含む、医薬組成物

50

## 【請求項 7】

薬学的に許容できる担体および請求項 5 に記載の化合物の治療有効量を含む、医薬組成物。

## 【請求項 8】

請求項 1 に記載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、CRF 受容体に対し拮抗する方法。

## 【請求項 9】

請求項 1 に記載の化合物の治療有効量を動物に投与することを含む、温血動物において、CRF の分泌過多を呈する障害を処置する方法。

## 【請求項 10】

請求項 1 に記載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方法。

10

## 【請求項 11】

請求項 5 に記載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、CRF 受容体に対し拮抗する方法。

## 【請求項 12】

請求項 1 に記載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。

## 【請求項 13】

請求項 5 に記載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。

20

## 【請求項 14】

CRF 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) CRF 受容体、検出可能な標識で標識された請求項 1 に記載の化合物、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) 前記候補のリガンドが前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。

## 【請求項 15】

- a) 検出可能な標識で標識された請求項 1 に記載の化合物を、化合物が組織に結合することが可能な条件で、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。

30

## 【請求項 16】

請求項 1 に記載の化合物を、CRF 1 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、前記化合物は、CRF の CRF - 1 受容体への結合を阻害するのに十分な濃度で前記溶液中に存在する、方法。

## 【請求項 17】

- a) 包装材料と、
  - b) 請求項 1 に記載の化合物と、
  - c) ラベル、または前記化合物が不安または鬱病を処置するのに有効であることを示す、前記包装材料内に含まれる添付文書と、
- を含む、製品。

40

## 【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

50

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）〕。

10

【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〕。

20

【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関連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）〕。

30

【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）〕。

40

【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がこれらの障害に関連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な方式で無効にしたが、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】

50

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分泌過多の抑制に関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（ $\alpha$ -螺旋CRF<sub>9-41</sub>）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〕。

## 【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〕。

10

## 【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〕。

20

## 【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）。

30

## 【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 / US 99 / 18707 明細書

## 【特許文献10】

40

50

- W O 99 / 01454 明細書  
【特許文献11】
- W O 00 / 01675 明細書  
【非特許文献1】
- J . Rivier ã、 P r o c . N a t . A c a d . S c i . ( U S A ) 80 : 4851  
( 1983 )  
【非特許文献2】
- W . Vale ã、 S c i e n c e 213 : 1394 ( 1981 )  
【非特許文献3】
- W . Vale ã、 R e c . P r o g . H o r m . R e s . 39 : 245 ( 1983 ) 10  
【非特許文献4】
- G . F . Koob , P e r s p . B e h a v . M e d . 2 : 39 ( 1985 )  
【非特許文献5】
- E . B . De Souza ã、 J . N e u r o s c i . 5 : 3189 ( 1985 )  
【非特許文献6】
- J . E . Blalock , P h y s i o l o g i c a l R e v i e w s 69 : 1 ( 1989 )  
【非特許文献7】
- J . E . Morley , L i f e S c i . 41 : 527 ( 1987 )  
【非特許文献8】 20
- E . B . De Souza , H o s p . P r a c t i c e 23 : 59 ( 1988 )  
【非特許文献9】
- C . B . Nemeroff ã、 S c i e n c e 226 : 1342 ( 1984 )  
【非特許文献10】
- C . M . Banki ã、 A m . J . P s y c h i a t r y 144 : 873 ( 1987 )  
【非特許文献11】
- R . D . France ã、 B i o l . P s y c h i a t r y 28 : 86 ( 1988 )  
【非特許文献12】
- M . Arato ã、 B i o l P s y c h i a t r y 25 : 355 ( 1989 )  
【非特許文献13】 30
- C . B . Nemeroff ã、 A r c h . G e n . P s y c h i a t r y 45 : 577  
( 1988 )  
【非特許文献14】
- P . W . Gold ã、 A m J . P s y c h i a t r y 141 : 619 ( 1984 )  
【非特許文献15】
- F . Holsboer ã、 P s y c h o n e u r o e n d o c r i n o l o g y 9 : 1  
47 ( 1984 )  
【非特許文献16】
- P . W . Gold ã、 N e w E n g . J . M e d . 314 : 1129 ( 1986 )  
【非特許文献17】 40
- R . M . Sapolsky , A r c h . G e n . P s y c h i a t r y 46 : 1047  
( 1989 )  
【非特許文献18】
- G r i g o r i a d i s ã、 N e u r o p s y c h o p h a r m a c o l o g y 2 : 5  
3 ( 1989 )  
【非特許文献19】
- D . R . Britton ã、 L i f e S c i . 31 : 363 ( 1982 )  
【非特許文献20】
- C . W . Berridge and A . J . Dunn R e g u l . P e p t i d e s  
16 : 83 ( 1986 ) 50

## 【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) 10

## 【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) 20

## 【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) 30

## 【非特許文献 30】

J. R. McCarthy, S. C. Heinrichs and D. E. Grigoriadis, *Curr. Pharm. Res.*, 5, 289 - 315 (1999)

## 【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) 40

## 【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)

## 【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】 10
- Design of prodrugs*, H. Bundgaard, 編、Elsevier, 1985
- 【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*, Krosgaard-Larsen and H. Bundgaard 編, 第5章; 「Design and Applications of prodrugs」113 - 191頁, 1991 20
- 【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
- 【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 30
- 【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
- 【非特許文献47】 40
- 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 5 1】

C. W. Berridge and A. J. Dunn, Brain Research Reviews 15:71 (1990)

## 【非特許文献 5 2】

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（*ilius*）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、大脑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C

10

20

30

40

50

R F リガンド、または C R F 受容体に対してさらに大きい、またはより選択的な、結合親和性を有する、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 】

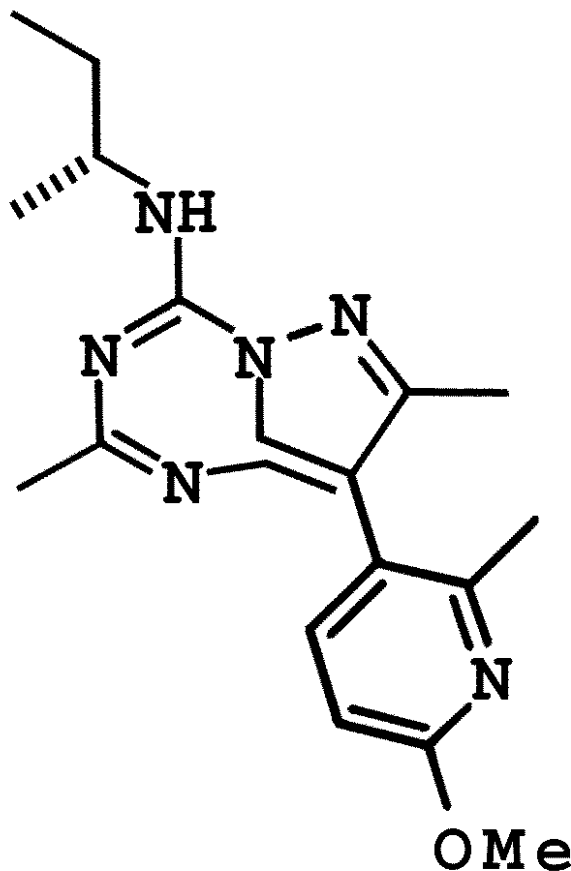
本発明のもう 1 つの実施形態は、細胞および組織における受容体を定位するためのプローブとしての、また被検化合物の受容体 - 結合特性を決定する際に使用するための標準および試薬としての、本発明の化合物（特に本発明の標識された化合物）の使用に関する。本発明の標識化合物は、組織切片のオートラジオグラフィー等の *i n v i t r o* 試験に、または *i n v i v o* 方法、たとえば P E T または S P E C T 走査に、使用することが可能である。特に、本発明の好ましい化合物は、潜在的調合薬が C R F 1 受容体に結合する能力を決定する際の標準および試薬として有用である。

【 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

10

20

30

40

50

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。

10

【 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。

20

【 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。

30

【 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。

40

【 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と

50

を含む、方法を提供する。

【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。

20

【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。

30

【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。

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

50

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)。

10

20

#### 【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。

30

#### 【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。

40

#### 【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

50

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レオマー、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/またはジアステレオ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

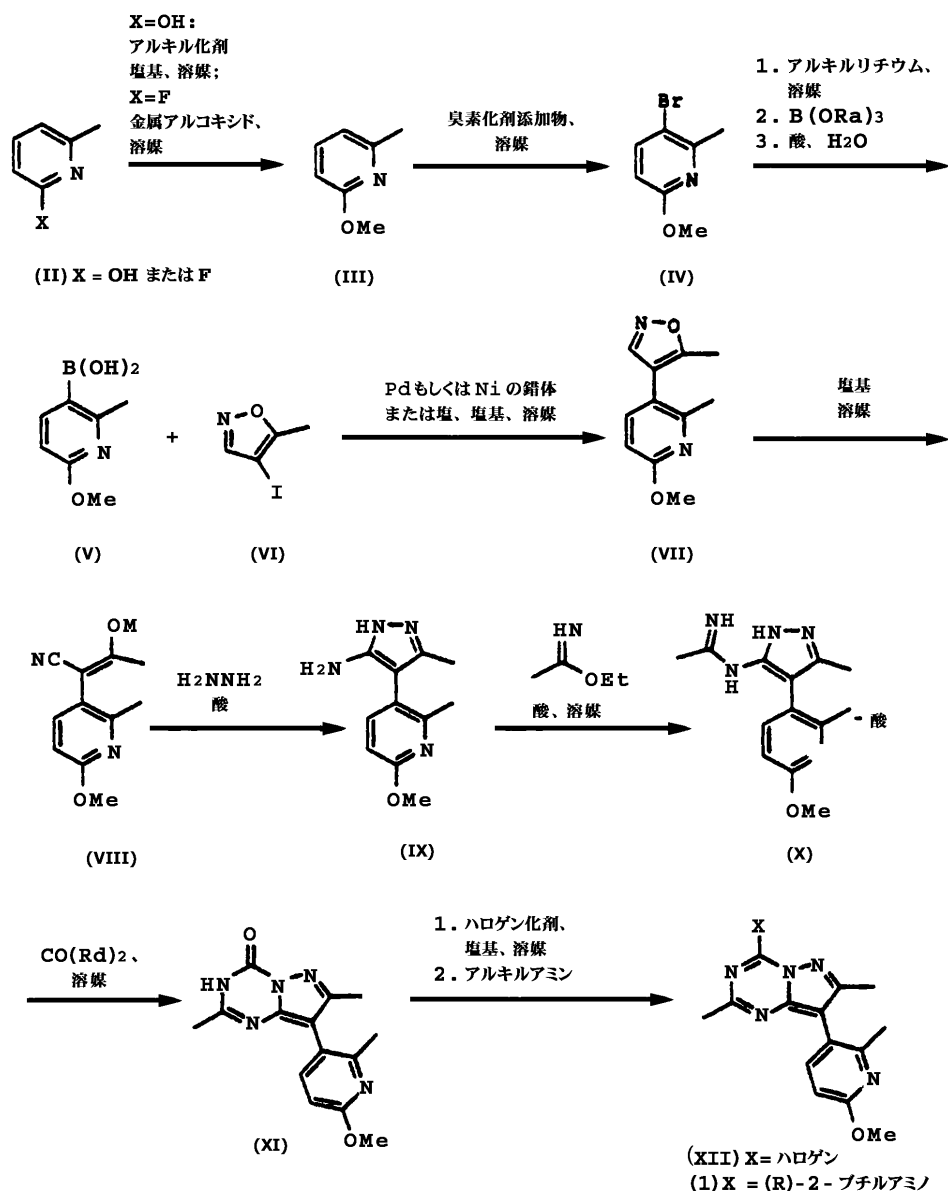
40

【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。

【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、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

50

、ハロアルカン類（たとえば  $\text{CH}_3\text{I}$ ）、硫酸ジアルキル（たとえば  $\text{Me}_2\text{SO}_4$ ）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  $\text{K}_3\text{PO}_4$ 、 $\text{Na}_3\text{PO}_4$ ）、アルカリ金属リン酸水素塩（たとえば  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ 、 $\text{KH}_2\text{PO}_4$ 、 $\text{K}_2\text{HPO}_4$ ）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  $\text{B}(\text{OR}^a)_3$ （ $\text{R}^a$ 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

50

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。

【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。

10

【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

20

30

【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）、アリールスルホン酸類（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。

40

【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）などが含まれるが、これらに限定されない。

50

## 【0056】

式 (IX) 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 (XI) 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 (XI) 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 (XII) (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)、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

50

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<sup>14</sup>C)、水素(好ましくは<sup>3</sup>H)、イオウ(好ましくは<sup>35</sup>S)、またはヨウ素(好ましくは<sup>125</sup>I)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・ラジオラベルド・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用した還元にもよい。

50

## 【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・パッカー(Hewlett Packard)5988A型スペクトロメーター(キャリアガスとしてNH<sub>3</sub>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。

10

## 【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)。

20

## 【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。

30

## 【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MgSO<sub>4</sub>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:<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 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)。

40

## 【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(22.5g、81.6mmol)、ヨードメタン(39.1ml、628mmol)およびクロロホルム(200ml)の混合物を、暗所で環境温度にて40時間攪拌した。この反応

50

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(6.25g)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romo-2-メチルピリジン。

2-メトキシ-6-メチルピリジン(17.0g、138mmol)と、リン酸水素二ナトリウム(水中0.15M、250ml)の溶液との混合物を、室温で攪拌した。添加用ロートで、臭素(7.1ml、138mmol)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時間攪拌した。この無色透明の溶液を水(500ml)で希釈し、ジクロロメタン(200ml)で3回希釈した。合わせた有機層をMgSO<sub>4</sub>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(15.4g)を得た。<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 300MHz): 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(429ml)中に6-メトキシ-3-ブromo-2-メチルピリジン(59.8g、296mmol)を含む溶液を、攪拌しながら約-78℃まで冷却した。ヘキサン中にn-ブチルリチウム(2.5M、130.4ml、326mmol)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時間攪拌した。乾燥THE(100ml)中にトリ-イソプロピルボレート(102.7ml、445mmol)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、攪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(37.35g、622mmol)を、次いで水(110ml)を、攪拌しながら加えた。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(750ml)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(48.4g): 融点>200℃; <sup>1</sup>H-NMR(CD<sub>3</sub>OH, 300MHz): 7.83(d, 1H, J=8), 6.56(d, 1H, J=8), 3.85(s, 3H), 2.44(s, 3H); GC-MS: 168(M<sup>+</sup>+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(18.2g、87mmol)、6-メトキシ-2-メチルピリジン-3-ボロン酸(14.6g、87mmol)、重炭酸ナトリウム(22.0g、262mmol)、水(150ml)およびDME(150ml)の混合物を、攪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)(2.14g、2.6mmol)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時間攪拌し、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MgSO<sub>4</sub>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(7.15g)を得た。<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 300MHz): 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<sup>+</sup>-MS: 205(M<sup>+</sup>+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-オン、ナトリウム塩。

ナトリウムメトキシド(25% w/w、13ml、70mmol)、2-メチル-3-

50

(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MgSO<sub>4</sub>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) : <sup>1</sup>H - NMR (CDCl<sub>3</sub>, 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 C I<sup>+</sup> - MS : 219 (M<sup>+</sup> + H); 260 (M<sup>+</sup> + CH<sub>3</sub>CN)。

10

## 【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 x 60 ml) で抽出した。合わせた有機層をMgSO<sub>4</sub>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。

20

## 【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) : <sup>1</sup>H - NMR (CD<sub>3</sub>OH、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 C I<sup>+</sup> - MS : 260 (M<sup>+</sup> + H)。

30

## 【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MgSO<sub>4</sub>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) : <sup>1</sup>H - NMR (CD<sub>3</sub>OH, 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)

40

50

, 2.24 (s, 3H); APCI<sup>+</sup>-MS: 286 (M<sup>+</sup> + 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 時間攪拌した。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。

【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 時間攪拌した。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 ; <sup>1</sup>H - NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) : 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); <sup>13</sup>C - NMR (CDCl<sub>3</sub>, 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<sup>-1</sup>) : 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 : C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>N<sub>6</sub>O の計算値 : 341.2089; 実測値 : 341.2093 (M<sup>+</sup> + H)。分析、C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>N<sub>6</sub>O 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。

【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 [<sup>125</sup>I - Tyr<sup>6</sup>] - 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<sub>i</sub> 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。

【0084】

10

20

30

40

50

## 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50)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、100 mM Tris-HCl (37 で pH 7.4)、10 mM MgCl<sub>2</sub>、0.4 mM EGTA、0.1% BSA、1 mM イソブチルメチルキサンチン (IBMX)、250 単位/ml ホスホクレアチンキナーゼ、5 mM クレアチンリン酸、100 mM グアノシン5-三リン酸、100 nM oCRF、拮抗物質ペプチド類 (濃度範囲 10<sup>-9</sup> ~ 10<sup>-6</sup> M) および原湿重量組織 0.8 mg (タンパク質およそ 40 ~ 60 mg) を含有する緩衝液 200 ml 中で、37 で 10 分間実施する。反応を、1 mM ATP / [<sup>32</sup>P]ATP (およそ 2 ~ 4 mCi / 試験管) を加えることによって開始させ、50 mM Tris-HCl、45 mM ATP および 2% ドデシル硫酸ナトリウム 100 ml を加えることによって終結させる。cAMP の回収をモニターするために、分離前に、[<sup>3</sup>H]cAMP 1 μl (およそ 40,000 dpm) を各試験管に加える。ダウエックス (Dowex) およびアルミニウムカラムで、逐次溶離により、[<sup>32</sup>P]ATP から [<sup>32</sup>P]cAMP を分離する。

## 【0085】

## in vivo 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 in vivo 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 (Acoustic Startle Assay)、段差昇降テスト (Stair Climbing Test)、および長期投与アッセイ (Chronic Administration Assay) 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51)に略述されている。

## 【0086】

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。

## 【0087】

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。

## 【0088】

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。

## 【0089】

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、0.002 ~ 200 mg/kg 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 0.01 ~ 10 mg/kg 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。

## 【0090】

投与に適した剤形 (組成物) は、単位当たり約 1 mg ~ 約 100 mg 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 ~ 95 重量% の量で、これらの医薬組成物中に存在する。

## 【0091】

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。

## 【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。 10

## 【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。 50

【国際公開パンフレット】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization  
International Bureau



(43) International Publication Date  
19 September 2002 (19.09.2002)

PCT

(10) International Publication Number  
WO 02/072202 A1

- (51) International Patent Classification: A61P 25/00, 25/24, A61K 31/53, C07D 403/00
- (21) International Application Number: PCT/US02/06837
- (22) International Filing Date: 6 March 2002 (06.03.2002)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data: 60/275,403 13 March 2001 (13.03.2001) US
- (71) Applicant: BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA COMPANY [US/US]; Patent Department, P.O. Box 4000, Princeton, NJ 08543-4000 (US).
- (72) Inventor: GILLIGAN, Paul, J.; 2629 Pennington Drive, Wilmington, DE 19810 (US).
- (74) Agents: DOLAN, Peter, L. et al.; Patent Department, P.O. Box 4000, Princeton, NJ 08543-4000 (US).
- (81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) Designated States (regional): ARIPO patent (GI, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SI, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

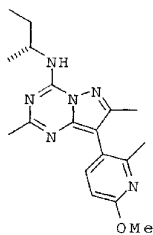
**Published:**  
 — with international search report  
 — before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments

*For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.*

(54) Title: 4-(2-BUTYLAMINO)-2,7-DIMETHYL-8-(2-METHYL-6-METHOXYPYRID-3-YL) PYRAZOLO-[1,5-A]-1,3,5-TRIAZINE, ITS ENANTIOMERS AND PHARMACEUTICALLY ACCEPTABLE SALTS AS CORTICOTROPIN RELEASING FACTOR RECEPTOR LIGANDS



WO 02/072202 A1



(I)

(57) Abstract: Corticotropin releasing factor (CRF) antagonists of Formula (I), and its use in treating anxiety, depression, and other psychiatric, neurological disorders as well as treatment of immunological, cardiovascular or heart-related diseases and colonic hypersensitivity associated with psychopathological disturbance and stress.

WO 02/072202

PCT/US02/06837

**4-(2-BUTYLAMINO)-2,7-DIMETHYL-8-(2-METHYL-6-METHOXYPYRID-3-YL)PYRAZOLO-[1,5-A]-1,3,5-TRIAZINE, ITS ENANTIOMERS AND PHARMACEUTICALLY ACCEPTABLE SALTS AS CORTICOTROPIN RELEASING FACTOR RECEPTOR LIGANDS**

5 Field of the Invention

This invention relates to a treatment of psychiatric disorders and neurological diseases including major depression, anxiety-related disorders, post-traumatic stress disorder, supranuclear palsy and  
10 feeding disorders as well as treatment of immunological, cardiovascular or heart-related diseases and colonic hypersensitivity associated with psycho-pathological disturbances and stress, by administration of 4-(2-Butylamino)-2,7-dimethyl-8-(2-methyl-6-methoxy  
15 yl)pyrazolo-[1,5-a]-1,3,5-triazine, its enantiomer and pharmaceutically acceptable salts as a corticotropin releasing factor receptor ligand.

Background of the Invention

Corticotropin releasing factor (herein referred to  
20 as CRF), a 41 amino acid peptide, is the primary physiological regulator of proopiomelanocortin (POMC) - derived peptide secretion from the anterior pituitary gland [J. Rivier et al., Proc. Nat. Acad. Sci. (USA) 80:4851 (1983); W. Vale et al., Science 213:1394

WO 02/072202

PCT/US02/06837

(1981)]. In addition to its endocrine role at the pituitary gland, immunohistochemical localization of CRF has demonstrated that the hormone has a broad extrahypothalamic distribution in the central nervous system and produces a wide spectrum of autonomic, electrophysiological and behavioral effects consistent with a neurotransmitter or neuromodulator role in brain [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)]. There is also evidence that CRF plays a significant role in integrating the response of the immune system to physiological, psychological, and immunological stressors [J.E. Blalock, *Physiological Reviews* 69:1 (1989); J.E. Morley, *Life Sci.* 41:527 (1987)].

Clinical data provide evidence that CRF has a role in psychiatric disorders and neurological diseases including depression, anxiety-related disorders and feeding disorders. A role for CRF has also been postulated in the etiology and pathophysiology of Alzheimer's disease, Parkinson's disease, Huntington's disease, progressive supranuclear palsy and amyotrophic lateral sclerosis as they relate to the dysfunction of CRF neurons in the central nervous system [for review see E.B. De Souza, *Hosp. Practice* 23:59 (1988)].

WO 02/072202

PCT/US02/06837

In affective disorder, or major depression, the concentration of CRF is significantly increased in the cerebrospinal fluid (CSF) of drug-free individuals [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); M. Arato et al., *Biol Psychiatry* 25:355 (1989)]. Furthermore, the density of CRF receptors is significantly decreased in the frontal cortex of suicide victims, consistent with a hypersecretion of CRF [C.B. Nemeroff et al., *Arch. Gen. Psychiatry* 45:577 (1988)]. In addition, there is a blunted adrenocorticotropin (ACTH) response to CRF (i.v. administered) observed in depressed patients [P.W. Gold et al., *Am J. Psychiatry* 141:619 (1984); F. Holsboer et al., *Psychoneuroendocrinology* 9:147 (1984); P.W. Gold et al., *New Eng. J. Med.* 314:1129 (1986)]. Preclinical studies in rats and non-human primates provide additional support for the hypothesis that hypersecretion of CRF may be involved in the symptoms seen in human depression [R.M. Sapolsky, *Arch. Gen. Psychiatry* 46:1047 (1989)]. There is preliminary evidence that tricyclic antidepressants can alter CRF levels and thus modulate the numbers of CRF receptors in

WO 02/072202

PCT/US02/06837

brain [Grigoriadis et al., *Neuropsychopharmacology* 2:53  
(1989)].

It has also been postulated that CRF has a role in  
the etiology of anxiety-related disorders. CRF produces  
5 anxiogenic effects in animals and interactions between  
benzodiazepine / non-benzodiazepine anxiolytics and CRF  
have been demonstrated in a variety of behavioral  
anxiety models [D.R. Britton et al., *Life Sci.* 31:363  
(1982); C.W. Berridge and A.J. Dunn *Regul. Peptides*  
10 16:83 (1986)]. Preliminary studies using the putative  
CRF receptor antagonist  $\alpha$ -helical ovine CRF (9-41) in a  
variety of behavioral paradigms demonstrate that the  
antagonist produces "anxiolytic-like" effects that are  
qualitatively similar to the benzodiazepines [C.W.  
15 Berridge and A.J. Dunn *Horm. Behav.* 21:393 (1987), *Brain*  
*Research Reviews* 15:71 (1990)].

Neurochemical, endocrine and receptor binding  
studies have all demonstrated interactions between CRF  
and benzodiazepine anxiolytics, providing further  
20 evidence for the involvement of CRF in these disorders.  
Chlordiazepoxide attenuates the "anxiogenic" effects of  
CRF in both the conflict test [K.T. Britton et al.,  
*Psychopharmacology* 86:170 (1985); K.T. Britton et al.,  
*Psychopharmacology* 94:306 (1988)] and in the acoustic

WO 02/072202

PCT/US02/06837

startle test [N.R. Swerdlow et al., *Psychopharmacology* 88:147 (1986)] in rats. The benzodiazepine receptor antagonist (Ro15-1788), which was without behavioral activity alone in the operant conflict test, reversed 5 the effects of CRF in a dose-dependent manner while the benzodiazepine inverse agonist (FG7142) enhanced the actions of CRF [K.T. Britton et al., *Psychopharmacology* 94:306 (1988)].

The mechanisms and sites of action through which 10 the standard anxiolytics and antidepressants produce their therapeutic effects remain to be elucidated. It has been hypothesized however, that they are involved in the suppression of the CRF hypersecretion that is observed in these disorders. Of particular interest is 15 that preliminary studies examining the effects of a CRF receptor antagonist ( $\alpha$ -helical CRF9-41) in a variety of behavioral paradigms have demonstrated that the CRF antagonist produces "anxiolytic-like" effects qualitatively similar to the benzodiazepines [for review 20 see 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)].

It has been further postulated that CRF has a role 25 in cardiovascular or heart-related diseases as well as

WO 02/072202

PCT/US02/06837

gastrointestinal disorders arising from stress such as hypertension, tachycardia and congestive heart failure, stroke, irritable bowel syndrome post-operative ileus and colonic hypersensitivity associated with psychopathological disturbance and stress [for reviews see 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)].

Over-expression or under-expression of CRF has been proposed as an underlying cause for several medical disorders. Such treatable disorders include, for example and without limitation: affective disorder, anxiety, depression, headache, irritable bowel syndrome, post-traumatic stress disorder, supranuclear palsy, immune suppression, Alzheimer's disease, gastrointestinal diseases, anorexia nervosa or other feeding disorder, drug addiction, drug or alcohol withdrawal symptoms, inflammatory diseases, cardiovascular or heart-related diseases, fertility problems, human immunodeficiency virus infections, hemorrhagic stress, obesity, infertility, head and spinal cord traumas, epilepsy, stroke, ulcers,

WO 02/072202

PCT/US02/06837

amyotrophic lateral sclerosis, hypoglycemia, hypertension, tachycardia and congestive heart failure, stroke, osteoporosis, premature birth, psychosocial dwarfism, stress-induced fever, ulcer, diarrhea, post-operative ileus and colonic hypersensitivity associated with psychopathological disturbance and stress [for reviews see 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)].

The following publications each describe CRF antagonist compounds; however, none disclose the compounds provided herein: WO95/10506; WO99/51608; WO97/35539; WO99/01439; WO97/44308; WO97/35846; WO98/03510; WO99/11643; PCT/US99/18707; WO99/01454; and, WO00/01675.

WO 02/072202

PCT/US02/06837

Summary of the Invention

In accordance with one aspect, the present invention provides a novel compound, pharmaceutical compositions and methods which may be used in the treatment of affective disorder, anxiety, depression, irritable bowel syndrome, post-traumatic stress disorder, supranuclear palsy, immune suppression, Alzheimer's disease, gastrointestinal disease, anorexia nervosa or other feeding disorder, drug or alcohol withdrawal symptoms, drug addiction, inflammatory disorder, fertility problems, disorders, the treatment of which can be effected or facilitated by antagonizing CRP, including but not limited to disorders induced or facilitated by CRP, or a disorder selected from inflammatory disorders such as rheumatoid arthritis and osteoarthritis, pain, asthma, psoriasis and allergies; generalized anxiety disorder; panic, phobias, obsessive-compulsive disorder; post-traumatic stress disorder; sleep disorders induced by stress; pain perception such as fibromyalgia; mood disorders such as depression, including major depression, single episode depression, recurrent depression, child abuse induced depression, and postpartum depression; dysthemia; bipolar disorders; cyclothymia; fatigue syndrome; stress-induced headache; cancer, human immunodeficiency virus (HIV) infections;

WO 02/072202

PCT/US02/06837

neurodegenerative diseases such as Alzheimer's disease,  
Parkinson's disease and Huntington's disease;  
gastrointestinal diseases such as ulcers, irritable  
bowel syndrome, Crohn's disease, spastic colon,  
5 diarrhea, and post operative ileus and colonic  
hypersensitivity associated by psychopathological  
disturbances or stress; eating disorders such as  
anorexia and bulimia nervosa; hemorrhagic stress;  
stress-induced psychotic episodes; euthyroid sick  
10 syndrome; syndrome of inappropriate antidiarrhetic  
hormone (ADH); obesity; infertility; head traumas;  
spinal cord trauma; ischemic neuronal damage (e.g.,  
cerebral ischemia such as cerebral hippocampal  
ischemia); excitotoxic neuronal damage; epilepsy;  
15 cardiovascular and hear related disorders including  
hypertension, tachycardia and congestive heart failure;  
stroke; immune dysfunctions including stress induced  
immune dysfunctions (e.g., stress induced fevers,  
porcine stress syndrome, bovine shipping fever, equine  
20 paroxysmal fibrillation, and dysfunctions induced by  
confinement in chickens, sheering stress in sheep or  
human-animal interaction related stress in dogs);  
muscular spasms; urinary incontinence; senile dementia  
of the Alzheimer's type; multiinfarct dementia;  
25 amyotrophic lateral sclerosis; chemical dependencies and

WO 02/072202

PCT/US02/06837

addictions (e.g., dependencies on alcohol, cocaine, heroin, benzodiazepines, or other drugs); drug and alcohol withdrawal symptoms; osteoporosis; psychosocial dwarfism; and hypoglycemia in a mammal.

5 The present invention provides a novel compound that binds to corticotropin releasing factor receptors, thereby altering the anxiogenic effects of CRF secretion. The compound of the present invention is useful for the treatment of psychiatric disorders and  
10 neurological diseases, anxiety-related disorders, post-traumatic stress disorder, supranuclear palsy and feeding disorders as well as treatment of immunological, cardiovascular or heart-related diseases and colonic hypersensitivity associated with psychopathological  
15 disturbance and stress in a mammal.

According to another aspect, the present invention provides a novel compound of Formula (I) (described below) which is useful as an antagonist of the corticotropin releasing factor. The compound of the  
20 present invention exhibits activity as a corticotropin releasing factor antagonist and appears to suppress CRF hypersecretion. The present invention also includes pharmaceutical compositions containing such a compound of Formula (I), and methods of using such a compound for  
25 the suppression of CRF hypersecretion, and/or for the treatment of anxiogenic disorders.

WO 02/072202

PCT/US02/06837

The use of competitive binding assays is considered particularly valuable for screening candidates for new drugs, e.g. to identify new CRF ligands or other compounds having even greater or more selective binding 5 affinity for CRF receptors, which candidates would therefore be potentially useful as drugs. In the assay, one determines the ability of the candidate ligand to displace the labelled compound.

Therefore, another embodiment of the invention 10 includes the use of a compound of the invention is a binding assay, wherein one or more of the compounds may be joined to a label, where the label can directly or indirectly provide a detectable signal. Various labels include radioisotopes, fluorescers, chemiluminescers, 15 specific binding molecules, particles, e.g. magnetic particles, and the like.

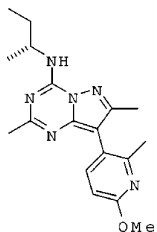
Another embodiment of the invention is directed to the use of the compounds of the invention (particularly labeled compounds of this invention) as probes for the 20 localization of receptors in cells and tissues and as standards and reagents for use in determining the receptor-binding characteristics of test compounds. Labeled compounds of the invention may be used for in vitro studies such as autoradiography of tissue sections 25 or for in vivo methods, e.g. PET or SPECT scanning. Particularly, preferred compounds of the invention are useful as standards and reagents in determining the ability of a potential pharmaceutical to bind to the CRF1 receptor.

WO 02/072202

PCT/US02/06837

Detailed Description of the Invention

[1] In a first embodiment, the present invention provides a compound of Formula (I):



5

(I)

and stereoisomeric forms thereof, or mixtures of stereoisomeric forms thereof, and pharmaceutically acceptable salt or pro-drug forms thereof.

10 [2] In another embodiment, the present invention provides a compound of embodiment [1], isomers thereof, stereoisomeric forms thereof, mixtures of stereoisomeric forms thereof, pharmaceutically acceptable prodrugs thereof, or pharmaceutically acceptable salt forms thereof, wherein  
15 said compound is 4-((R)-2-butylamino)2,7-dimethyl-8-(2-methyl-6-methoxy-pyrid-3-yl)[1,5-a]-pyrazolo-1,3,5-triazine or 4-((S)-2-butylamino)2,7-dimethyl-8-(2-methyl-6-methoxy-pyrid-3-yl)[1,5-a]-pyrazolo-1,3,5-triazine.

[3] In another embodiment, the present invention  
20 provides a compound of any one of embodiments [1] to [2], pharmaceutically acceptable prodrugs thereof, or pharmaceutically acceptable salt forms thereof, wherein

WO 02/072202

PCT/US02/06837

said compound is substantially free of its (S) stereoisomer

[4] In another embodiment, the present invention provides a compound of embodiment [1], wherein said  
5 compound is 4-(2-butylamino)2,7-dimethyl-8-(2-methyl-6-methoxy-  
methoxy-pyrid-3-yl)[1,5-a]-pyrazolo-1,3,5-triazine.

[5] In another embodiment, the present invention provides a compound of embodiment [1], wherein said  
10 compound is 4-((R)-2-butylamino)2,7-dimethyl-8-(2-methyl-6-methoxy-  
methoxy-pyrid-3-yl)[1,5-a]-pyrazolo-1,3,5-triazine.

[6] A pharmaceutical composition comprising a pharmaceutically acceptable carrier and a therapeutically effective amount of a compound of any  
15 one of embodiments [1] to [5].

[7] In another embodiment, the present invention provides a method of antagonizing a CRF receptor in a mammal, comprising administering to the mammal, a therapeutically effective amount of a compound of any  
20 one of embodiments [1] to [5].

[8] In another embodiment, the present invention provides a method of treating a disorder manifesting hypersecretion of CRF in a warm-blooded animal, comprising administering to the animal a therapeutically  
25 effective amount of a compound of any one of embodiments [1] to [5].

[9] In another embodiment, the present invention provides a method for the treatment of a disorder, the treatment of which can be effected or facilitated by  
30 antagonizing CRF, comprising administering to the mammal

WO 02/072202

PCT/US02/06837

a therapeutically effective of a compound of any one of  
embodiments [1] to [5].

[10] In another embodiment, the present invention  
provides a method of antagonizing a CRF receptor in a  
5 mammal, comprising administering to the mammal, a  
therapeutically effective amount of a compound of any one  
of embodiments [1] to [5].

[11] In another embodiment, the present invention  
provides a method of treating anxiety or depression in  
10 mammals, comprising administering to the mammal a  
therapeutically effective amount of a compound of any one  
of embodiments [1] to [5].

[12] In another embodiment, the present invention  
provides a method for screening for ligands for CRF  
15 receptors, which method comprises:

a) carrying out a competitive binding assay with a  
CRF receptor, a compound of any one of embodiments [1] to  
[5] which is labelled with a detectable label, and a  
candidate ligand; and

20 b) determining the ability of said candidate ligand  
to displace said labelled compound.

[13] In another embodiment, the present invention  
provides a method for detecting CRF receptors in tissue  
comprising:

25 a) contacting a compound of any one of embodiments [1]  
to [5], which is labelled with a detectable label, with  
a tissue, under conditions that permit binding of the  
compound to the tissue; and

WO 02/072202

PCT/US02/06837

b) detecting the labelled compound bound to the tissue.

[14] In another embodiment, the present invention provides a method of inhibiting the binding of CRF to a  
5 CRF-1 receptor, comprising contacting a compound of any one of embodiments [1] to [5] with a solution comprising cells expressing the CRF1 receptor, wherein the compound is present in the solution at a concentration sufficient to inhibit the binding of CRF to the CRF-1 receptor.

10 [15] In another embodiment, the present invention provides a article of manufacture comprising:

- a) a packaging material;
- b) a compound of any one of embodiments [1] to [5]; and
- c) a label or package insert contained within said  
15 packaging material idicating that said compound is effective for treating anxiety or depression.

[16] The present invention also comprises a method of treating affective disorder, anxiety, depression, headache, irritable bowel syndrome, post-traumatic  
20 stress disorder, supranuclear palsy, immune suppression, Alzheimer's disease, gastrointestinal diseases, anorexia nervosa or other feeding disorder, drug addiction, drug or alcohol withdrawal symptoms, inflammatory diseases, cardiovascular or heart-related diseases, fertility  
25 problems, human immunodeficiency virus infections, hemorrhagic stress, obesity, infertility, head and spinal cord traumas, epilepsy, stroke, ulcers,

WO 02/072202

PCT/US02/06837

amyotrophic lateral sclerosis, hypoglycemia or a disorder the treatment of which can be effected or facilitated by antagonizing CRF, including but not limited to disorders induced or facilitated by CRF, in mammals comprising administering to the mammal a therapeutically effective amount of a compound of any one of embodiments [1] to [5].

Definitions

As used herein, the term "pharmaceutically acceptable salts" refers to salts prepared from pharmaceutically acceptable non-toxic acids, including inorganic acids and organic acids. Suitable non-toxic acids include inorganic and organic acids of basic residues such as amines, for example, acetic, benzenesulfonic, benzoic, amphorsulfonic, citric, ethenesulfonic, fumaric, gluconic, glutamic, hydrobromic, hydrochloric, isethionic, lactic, maleic, malic, mandelic, methanesulfonic, mucic, nitric, pamoic, pantothenic, phosphoric, succinic, sulfuric, tartaric acid, p-toluenesulfonic and the like; and alkali or organic salts of acidic residues such as carboxylic acids, for example, alkali and alkaline earth metal salts derived from the following bases: sodium hydride, sodium hydroxide, potassium hydroxide, calcium hydroxide, aluminum hydroxide, lithium hydroxide, magnesium hydroxide, zinc hydroxide, ammonia, trimethylammonia, triethylammonia, ethylenediamine, n-methyl-glucamine, lysine, arginine, ornithine, choline, N,N'-dibenzylethylenediamine, chlorprocaine, diethanolamine, procaine, n-benzylphenethylamine,

WO 02/072202

PCT/US02/06837

diethylamine, piperazine, tris(hydroxymethyl)-aminomethane, tetramethylammonium hydroxide, and the like.

Pharmaceutically acceptable salts of the compounds 5 of the invention can be prepared by reacting the free acid or base forms of these compounds with a stoichiometric amount of the appropriate base or acid in water or in an organic solvent, or in a mixture of the two; generally, nonaqueous media like ether, ethyl 10 acetate, ethanol, isopropanol, or acetonitrile are preferred. Lists of suitable salts are found in Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, 1985, p. 1418, the disclosure of which is hereby incorporated by reference.

15 "Pharmaceutically acceptable prodrugs" as used herein means any covalently bonded carriers which release the active parent drug of Formula (I) *in vivo* when such prodrug is administered to a mammalian subject. Prodrugs of the compounds of Formula (I) are, 20 within the scope of sound medical judgment, suitable for use in contact with the tissues of humans and lower animals with undue toxicity, irritation, allergic response, and the like, commensurate with a reasonable benefit/risk ratio, and effective for their intended 25 use, as well as the zwitterionic forms, where possible, of the compounds of the invention. The term "prodrug" means compounds that are rapidly transformed *in vivo* to

WO 02/072202

PCT/US02/06837

yield the parent compound of formula (I), for example by hydrolysis in blood. Functional groups which may be rapidly transformed, by metabolic cleavage, in vivo form a class of groups reactive with the carboxyl group of the compounds of this invention. They include, but are not limited to such groups as alkanoyl (such as acetyl, propionyl, butyryl, and the like), unsubstituted and substituted aroyl (such as benzoyl and substituted benzoyl), alkoxycarbonyl (such as ethoxycarbonyl), trialkylsilyl (such as trimethyl- and triethylsilyl), monesters formed with dicarboxylic acids (such as succinyl), and the like. Because of the ease with which the metabolically cleavable groups of the compounds useful according to this invention are cleaved in vivo, the compounds bearing such groups act as pro-drugs. The compounds bearing the metabolically cleavable groups have the advantage that they may exhibit improved bioavailability as a result of enhanced solubility and/or rate of absorption conferred upon the parent compound by virtue of the presence of the metabolically cleavable group. A thorough discussion of prodrugs is provided in the following: 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. Bundgaard, 8, p.1-38, 1992; Journal of Pharmaceutical Sciences, 77, p. 285, 1988; Chem. Pharm. Bull., N. Nakeya et al, 32, p. 692,

WO 02/072202

PCT/US02/06837

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, which are incorporated herein by reference.

"Prodrugs" are considered to be any covalently bonded carriers which release the active parent drug of Formula (I) *in vivo* when such prodrug is administered to a mammalian subject. Prodrugs of the compounds of Formula (I) are prepared by modifying functional groups present in the compounds in such a way that the modifications are cleaved, either in routine manipulation or *in vivo*, to the parent compounds. Prodrugs include compounds wherein hydroxy, amine, or sulfhydryl groups are bonded to any group that, when administered to a mammalian subject, cleaves to form a free hydroxyl, amino, or sulfhydryl group, respectively. Examples of prodrugs include, but are not limited to, acetate, formate and benzoate derivatives of alcohol and amine functional groups in the compounds of Formula (I), and the like.

As used herein to describe a compound, the term "substantially free of its (S) stereoisomer" means that the compound is made up of a significantly greater proportion of its (R) stereoisomer than of its optical antipode (i.e., its (S) stereoisomer). In a preferred embodiment of the invention, the term "substantially free of its (S) stereoisomer" means that the compound is made up of at least about 90% by weight of its (R)

WO 02/072202

PCT/US02/06837

stereoisomer and about 10% by weight or less of its (S) stereoisomer.

In a more preferred embodiment of the invention, the term "substantially free of its (S) stereoisomer" means that the compound is made up of at least about 95% by weight of its (R) stereoisomer and about 5% by weight or less of its (S) stereoisomer. In an even more preferred embodiment, the term "substantially free of its (S) stereoisomer" means that the compound is made up of at least about 99% by weight of its (R) stereoisomer and about 1% or less of its (S) stereoisomer. In another preferred embodiment, the term "substantially free of its (S) stereoisomer" means that the compound is made up of nearly 100% by weight of its (R) stereoisomer. The above percentages are based on the total amount of the combined stereoisomers of the compound.

The term "therapeutically effective amount" of a compound of this invention means an amount effective to antagonize abnormal level of CRF or treat the symptoms of affective disorder, anxiety or depression in a host.

As used herein, the term "labeled" is meant that the compound is either directly or indirectly labeled with a label which provides a detectable signal, e.g. radioisotope, fluorescers, enzyme, antibodies, particles such as magnetic particles, chemiluminescer,  $P^{32}$ ,  $I^{131}$ , and  $At^{211}$ , etc.

WO 02/072202

PCT/US02/06837

Syntheses

Many organic compounds exist in optically active forms, i.e., they have the ability to rotate the plane of plane-polarized light. In describing an optically active compound, the prefixes D and L or R and S are used to denote the absolute configuration of the molecule about its chiral center(s). The prefixes d and l or (+) and (-) are employed to designate the sign of rotation of plane-polarized light by the compound, with (-) or l meaning that the compound is levorotatory. A compound prefixed with (+) or d is dextrorotatory. For a given chemical structure, these compounds, called stereoisomers, are identical except that they are mirror images of one another. A specific stereoisomer may also be referred to as an enantiomer, and a mixture of such isomers is often called an enantiomeric mixture. A 50:50 mixture of enantiomers is referred to as a racemic mixture.

The present invention includes all stereoisomeric forms of the compounds of the formula I. Centers of asymmetry that are present in the compounds of formula I can all independently of one another have S configuration or R configuration. The prefixes d and l or (+) and (-) are employed to designate the sign of rotation of plane-polarized light by the compound, with (-) or l meaning that the compound is levorotatory. A compound prefixed with (+) or d is dextrorotatory. The invention includes all possible enantiomers and diastereomers and mixtures of two or more stereoisomers, for example mixtures of enantiomers and/or

WO 02/072202

PCT/US02/06837

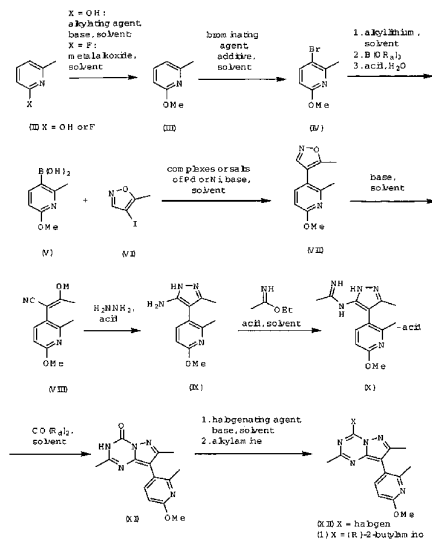
diastereomers, in all ratios. Thus, enantiomers are a  
subject of the invention in enantiomerically pure form,  
both as levorotatory and as dextrorotatory antipodes, in  
the form of racemates and in the form of mixtures of the  
5 two enantiomers in all ratios. In the case of a  
cis/trans isomerism the invention includes both the cis  
form and the trans form as well as mixtures of these  
forms in all ratios. The preparation of individual  
stereoisomers can be carried out, if desired, by  
10 separation of a mixture by customary methods, for  
example by chromatography or crystallization, by the use  
of stereochemically uniform starting materials for the  
synthesis or by stereoselective synthesis. Optionally a  
derivatization can be carried out before a separation of  
15 stereoisomers. The separation of a mixture of  
stereoisomers can be carried out at the stage of the  
compounds of the formula I or at the stage of an  
intermediate during the synthesis. The present invention  
also includes all tautomeric forms of the compounds of  
20 formula (I).

The compound of Formula (I) may be prepared from  
using the procedures outlined in Scheme 1.

Scheme 1

WO 02/072202

PCT/US02/06837



A compound of Formula (II), where  $X = \text{F}$ , may be treated with a metal alkoxide (e.g. sodium methoxide, potassium methoxide; pre-formed or generated in situ) in an inert solvent to generate an intermediate of Formula (III). Inert solvents may include, but are not limited to, alkyl alcohols (1 to 8 carbons, preferably methanol or ethanol), lower alkanenitriles (1 to 6 carbons, preferably acetonitrile), water, dialkyl ethers (preferably diethyl ether), cyclic ethers (preferably

WO 02/072202

PCT/US02/06837

tetrahydrofuran or 1,4-dioxane), N,N-dialkylformamides (preferably dimethylformamide), N,N-dialkylacetamides (preferably dimethylacetamide), cyclic amides (preferably N-methylpyrrolidin-2-one), dialkylsulfoxides (preferably dimethylsulfoxide) or aromatic hydrocarbons (preferably benzene or toluene). Preferred reaction temperatures range from 0°C to 100°C.

Alternatively, a compound of Formula (II), where X = OH, may be treated with an alkylating agent in the presence of a base in an inert solvent to generate an intermediate of Formula (III). Alkylating agents include, but are not limited to, haloalkanes (e.g. CH<sub>3</sub>I), dialkyl sulfates (e.g. Me<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) or alkyl trifluoro-sulfonates (e.g. CH<sub>3</sub>O<sub>3</sub>SCF<sub>3</sub>).

Bases may include, but are not limited to, alkali metals, alkali metal hydrides (preferably sodium hydride), alkali metal alkoxides (1 to 6 carbons) (preferably sodium methoxide or sodium ethoxide), alkaline earth metal hydrides, alkali metal carbonates, alkaline metal carbonates, transition metal carbonates (e.g. silver carbonate), alkali metal dialkylamides (preferably lithium di-isopropylamide), alkali metal bicarbonates, alkali metal hydroxides, alkali metal bis(trialkylsilyl)amides (preferably sodium bis(trimethylsilyl)amide), trialkyl amines (preferably

WO 02/072202

PCT/US02/06837

N,N-di-isopropyl-N-ethyl amine) or aromatic amines (preferably pyridine).

Inert solvents may include, but are not limited to, halocarbons (1 to 8 carbons, 1 to 8 halogens), lower  
5 alkanenitriles (1 to 6 carbons, preferably acetonitrile), water, dialkyl ethers (preferably diethyl ether), cyclic ethers (preferably tetrahydrofuran or 1,4-dioxane), N,N-dialkylformamides (preferably dimethylformamide), N,N-dialkylacetamides (preferably  
10 dimethylacetamide), cyclic amides (preferably N-methylpyrrolidin-2-one), dialkylsulfoxides (preferably dimethylsulfoxide) or aromatic hydrocarbons (preferably benzene or toluene). Preferred reaction temperatures range from 50°C to 150°C.

15 A compound of Formula (III) may be transformed to a compound of Formula (IV) by reaction with a brominating agent in the presence or absence of an additive in an inert solvent. Brominating agents include, but are not limited to, N-bromosuccinimide - 2,2'-azobisisobutyro-  
20 nitrile (AIBN), N-bromophthalimide - 2,2'-azobisisobutyronitrile (AIBN), bromine. Additives include, but are not limited to, alkali metal phosphates (e.g.  $K_3PO_4$ ,  $Na_3PO_4$ ), alkali metal hydrogen phosphates (e.g.  $Na_2HPO_4$ ,  $K_2HPO_4$ ), alkali metal dihydrogen phosphates (e.g.  
25  $NaH_2PO_4$ ,  $KH_2PO_4$ ). Inert solvents include, but are not

WO 02/072202

PCT/US02/06837

limited to, halocarbons (1 to 6 carbons, 1 to 6 halogens  
(preferably chlorine), water, N,N-dialkylformamides  
(preferably dimethylformamide), N,N-dialkylacetamides  
(preferably dimethylacetamide), cyclic amides  
5 (preferably N-methylpyrrolidin-2-one). Reaction  
temperatures range from 0°C to 200°C (preferably 20°C to  
120°C).

A compound of Formula (IV) may be converted to a  
compound of Formula (V) by sequential reactions with (1)  
10 an alkyl lithium in an inert solvent at temperatures  
ranging from -100°C to 50°C; (2) a compound of the  
Formula  $B(OR^a)_3$  ( where  $R^a$  is branched or straight chain  
alkyl of 1 to 20 carbons) at temperatures ranging from -  
100°C to 50°C and (3) an acid in the presence or absence  
15 of water at temperatures ranging from -100°C to 100°C.  
Alkyl lithiums may be branched or straight chain  
compounds containing 1 to 20 carbons. Inert solvents  
include, but are not limited to, dialkyl ethers  
(preferably diethyl ether), cyclic ethers (preferably  
20 tetrahydrofuran or 1,4-dioxane), or aromatic  
hydrocarbons (preferably benzene or toluene).

Acids may include, but are not limited to, alkanolic  
acids of 2 to 10 carbons (preferably acetic acid),  
haloalkanoic acids (2 - 10 carbons, 1-10 halogens, such  
25 as trifluoroacetic acid), arylsulfonic acids (preferably

WO 02/072202

PCT/US02/06837

p-toluenesulfonic acid or benzenesulfonic acid),  
alkanesulfonic acids of 1 to 10 carbons (preferably  
methanesulfonic acid), hydrochloric acid, sulfuric acid  
or phosphoric acid.

5 A compound of Formula (VII) may be produced by  
reaction of a compound of Formula (V) with a compound of  
Formula (VI) in the presence of a complex or salt of  
palladium or nickel, a base and an inert solvent.  
Complexes of palladium or nickel include, but are not  
10 limited to, phosphine complexes such as  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ ,  
 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ ,  $\text{NiCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ , or [1,1-  
bis(diphenylphosphino)ferrocene]-dichloropalladium.  
Bases may include, but are not limited to, alkali  
metals, alkali metal hydrides (preferably sodium  
15 hydride), alkali metal alkoxides (1 to 6  
carbons)(preferably sodium methoxide or sodium  
ethoxide), alkali metal carbonates, alkaline metal  
carbonates (e.g. barium carbonate), transition metal  
carbonates (e.g. silver carbonate) or trialkyl amines  
20 (e.g. triethyl amine). Inert solvents may include, but  
are not limited to, dialkyl ethers (preferably diethyl  
ether), cyclic ethers (preferably tetrahydrofuran or  
1,4-dioxane), or aromatic hydrocarbons (preferably  
benzene or toluene). Preferred reaction temperatures  
25 range from  $-100^\circ\text{C}$  to  $100^\circ\text{C}$ .

WO 02/072202

PCT/US02/06837

An intermediate of Formula (VII) may be reacted with a base in the presence of an inert solvent to afford a compound of Formula (VIII), where M is an alkali metal cation (e.g. sodium or potassium). Bases may include, but are not limited to, alkali metal hydroxides (e.g. NaOH or KOH), alkali metal alkoxides (1 to 6 carbons) (preferably sodium methoxide or sodium ethoxide) or alkaline earth metal hydroxides. Inert solvents may include, but are not limited to, alkyl alcohols (1 to 6 carbons), lower alkanenitriles (1 to 6 carbons, preferably acetonitrile), water, cyclic ethers (preferably tetrahydrofuran or 1,4-dioxane), N,N-dialkylformamides (preferably dimethylformamide), N,N-dialkylacetamides (preferably dimethylacetamide), cyclic amides (preferably N-methylpyrrolidin-2-one), dialkylsulfoxides (preferably dimethylsulfoxide). Preferred reaction temperatures range from 0°C to 150°C.

Compounds of Formula (VIII) may be treated with hydrazine-hydrate in the presence of an acid and an inert solvent at temperatures ranging from 0°C to 200°C, preferably 70°C to 150°C, to produce compounds of Formula (IX). Acids may include, but are not limited to, alkanolic acids of 2 to 10 carbons (preferably acetic acid), haloalkanoic acids (2 - 10 carbons, 1-10 halogens, such as trifluoroacetic acid), arylsulfonic

WO 02/072202

PCT/US02/06837

acids (preferably p-toluenesulfonic acid or benzenesulfonic acid), alkanesulfonic acids of 1 to 10 carbons (preferably methanesulfonic acid), hydrochloric acid, sulfuric acid or phosphoric acid.

5 Inert solvents may include, but are not limited to, water, alkyl alcohols (1 to 8 carbons, preferably methanol or ethanol), lower alkanenitriles (1 to 6 carbons, preferably acetonitrile), cyclic ethers (preferably tetrahydrofuran or 1,4-dioxane), N,N-  
10 dialkylformamides (preferably dimethylformamide), N,N-dialkylacetamides (preferably dimethylacetamide), cyclic amides (preferably N-methylpyrrolidin-2-one), dialkylsulfoxides (preferably dimethylsulfoxide) or aromatic hydrocarbons (preferably benzene or toluene).

15 A compound of Formula (IX) may be reacted with compounds of Formula  $H_3C(C=NH)OR^c$  (where  $R^c$  is alkyl (1-6 carbons)) in the presence or absence of an acid in the presence of an inert solvent at temperatures ranging from 0°C to 200°C to produce a compound of Formula (X).

20 Acids may include, but are not limited to alkanic acids of 2 to 10 carbons (preferably acetic acid), haloalkanoic acids (2 - 10 carbons, 1-10 halogens, such as trifluoroacetic acid), arylsulfonic acids (preferably p-toluenesulfonic acid or benzenesulfonic acid),  
25 alkanesulfonic acids of 1 to 10 carbons (preferably

WO 02/072202

PCT/US02/06837

methanesulfonic acid), hydrochloric acid, sulfuric acid or phosphoric acid. Stoichiometric or catalytic amounts of such acids may be used.

Inert solvents may include, but are not limited to, 5 water, alkanenitriles (1 to 6 carbons, preferably acetonitrile), halocarbons of 1 to 6 carbons and 1 to 6 halogens (preferably dichloroethane or chloroform), alkyl alcohols of 1 to 10 carbons (preferably ethanol), dialkyl ethers (4 to 12 carbons, preferably diethyl 10 ether or di-isopropylether) or cyclic ethers such as dioxan or tetrahydrofuran. Preferred temperatures range from 0°C to 100°C.

A compound of Formula (X) may be converted to an intermediate compound of Formula (XI) by treatment with 15 compounds  $C=O(R^d)_2$  (where  $R^d$  is halogen (preferably chlorine), alkoxy (1 to 4 carbons) or alkylthio (1 to 4 carbons)) in the presence or absence of a base in an inert solvent at reaction temperatures from -50°C to 200°C. Bases may include, but are not limited to, alkali 20 metal hydrides (preferably sodium hydride), alkali metal alkoxides (1 to 6 carbons) (preferably sodium methoxide or sodium ethoxide), alkali metal carbonates, alkali metal hydroxides, trialkyl amines (preferably N,N-di-

WO 02/072202

PCT/US02/06837

isopropyl-N-ethyl amine or triethylamine) or aromatic amines (preferably pyridine).

Inert solvents may include, but are not limited to, alkyl alcohols (1 to 8 carbons, preferably methanol or 5 ethanol), lower alkanenitriles (1 to 6 carbons, preferably acetonitrile), cyclic ethers (preferably tetrahydrofuran or 1,4-dioxane), N,N-dialkylformamides (preferably dimethylformamide), N,N-dialkylacetamides (preferably dimethylacetamide), cyclic amides 10 (preferably N-methylpyrrolidin-2-one), dialkylsulfoxides (preferably dimethylsulfoxide) or aromatic hydrocarbons (preferably benzene or toluene).

A compound of Formula (XI) may be treated with a halogenating agent in the presence or absence of a base 15 in the presence or absence of an inert solvent at reaction temperatures ranging from -80°C to 250°C to give a halogenated intermediate (XII) (where X is halogen). Halogenating agents include, but are not limited to, SOCl<sub>2</sub>, POCl<sub>3</sub>, PCl<sub>3</sub>, PCl<sub>5</sub>, POBr<sub>3</sub>, PBr<sub>3</sub> or 20 PBr<sub>5</sub>. Bases may include, but are not limited to, trialkyl amines (preferably N,N-di-isopropyl-N-ethyl amine or triethylamine) or aromatic amines (preferably N,N-diethylaniline).

Inert solvents may include, but are not limited to, 25 N,N-dialkylformamides (preferably dimethylformamide),

WO 02/072202

PCT/US02/06837

N,N-dialkylacetamides (preferably dimethylacetamide),  
cyclic amides (preferably N-methylpyrrolidin-2-one) or  
aromatic hydrocarbons (preferably benzene or toluene).  
Preferred reaction temperatures range from 20°C to  
5 200°C.

A compound of Formula (XII) may be reacted with an  
alkyl amine in the presence or absence of a base in the  
presence or absence of an inert solvent at reaction  
temperatures ranging from -80 to 250°C to generate  
10 compounds of Formula (I). Bases may include, but are not  
limited to, alkali metal hydrides (preferably sodium  
hydride), alkali metal alkoxides (1 to 6  
carbons) (preferably sodium methoxide or sodium  
ethoxide), alkaline earth metal hydrides, alkali metal  
15 dialkylamides (preferably lithium di-isopropylamide),  
alkali metal carbonates, alkali metal bicarbonates,  
alkali metal bis(trialkylsilyl)amides (preferably sodium  
bis(trimethylsilyl)amide), trialkyl amines (preferably  
N,N-di-isopropyl-N-ethyl amine) or aromatic amines  
20 (preferably pyridine).

Inert solvents may include, but are not limited to,  
alkyl alcohols (1 to 8 carbons, preferably methanol or  
ethanol), lower alkanenitriles (1 to 6 carbons,  
preferably acetonitrile), dialkyl ethers (preferably  
25 diethyl ether), cyclic ethers (preferably

WO 02/072202

PCT/US02/06837

tetrahydrofuran or 1,4-dioxane), N,N-dialkylformamides (preferably dimethylformamide), N,N-dialkylacetamides (preferably dimethylacetamide), cyclic amides (preferably N-methylpyrrolidin-2-one), dialkylsulfoxides (preferably dimethylsulfoxide), aromatic hydrocarbons (preferably benzene or toluene) or haloalkanes of 1 to 10 carbons and 1 to 10 halogens (preferably dichloroethane). Preferred reaction temperatures range from 0°C to 140°C.

10 The compounds of the invention may be prepared as radiolabeled compounds by carrying out their synthesis using precursors comprising at least one atom that is a radioisotope. The radioisotope is preferably selected from of at least one of carbon (preferably <sup>14</sup>C), 15 hydrogen (preferably <sup>3</sup>H), sulfur (preferably <sup>35</sup>S), or iodine (preferably <sup>125</sup>I). Such radiolabeled probes are conveniently synthesized by a radioisotope supplier specializing in custom synthesis of radiolabeled probe compounds. Such suppliers include Amersham Corporation, 20 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.; and Moravek Biochemicals 25 Inc., Brea, Calif.

Tritium labeled probe compounds may also conveniently be prepared catalytically via platinum-catalyzed exchange in tritiated acetic acid, acid-

WO 02/072202

PCT/US02/06837

catalyzed exchange in tritiated trifluoroacetic acid, or heterogeneous-catalyzed exchange with tritium gas. Such preparations are also conveniently carried out as a custom radiolabeling by any of the suppliers listed in 5 the preceding paragraph using the compound of the invention as substrate. In addition, certain precursors may be subjected to tritium-halogen exchange with tritium gas, tritium gas reduction of unsaturated bonds, or reduction using sodium borotritide, as appropriate.

10 Receptor autoradiography (receptor mapping) may be carried out in vitro as described by Kuhar in sections 8.1.1 to 8.1.9 of Current Protocols in Pharmacology (1998) John Wiley & Sons, New York, using radiolabeled compounds of the invention.

15 EXAMPLES

Analytical data were recorded for the compounds described below using the following general procedures. Proton NMR spectra were recorded on a Varian VXR or Unity 300 FT-NMR instruments(300 MHz); chemical shifts 20 were recorded in ppm ( $\delta$ ) from an internal tetramethylsilane standard in deuteriochloroform or deuterodimethylsulfoxide as specified below. Mass spectra (MS) or high resolution mass spectra (HRMS) were recorded on a Finnegan MAT 8230 spectrometer or a 25 Hewlett Packard 5988A model spectrometer (using chemi-ionization (CI) with  $\text{NH}_3$  as the carrier gas,

WO 02/072202

PCT/US02/06837

electrospray (ESI), atmospheric pressure chemi-  
ionization (APCI) or gas chromatography (GC). Melting  
points were recorded on a MelTemp 3.0 heating block  
apparatus and are uncorrected. Boiling points are  
5 uncorrected. All pH determinations during workup were  
made with indicator paper.

Reagents were purchased from commercial sources  
and, where necessary, purified prior to use according to  
the general procedures outlined by D. Perrin and W.L.F.  
10 Armarego, Purification of Laboratory Chemicals, 3rd ed.,  
(New York: Pergamon Press, 1988). Chromatography was  
performed on silica gel using the solvent systems  
indicated below. For mixed solvent systems, the volume  
ratios are given. Otherwise, parts and percentages are  
15 by weight. Commonly used abbreviations are: DMF (N,N-  
dimethylformamide), EtOH (ethanol), MeOH (methanol),  
EtOAc (ethyl acetate), HOAc (acetic acid), DME (1,2-  
diethoxyethane) and THF (tetrahydrofuran).

The following examples are provided to describe the  
20 invention in further detail. These examples, which set  
forth the best mode presently contemplated for carrying  
out the invention, are intended to illustrate and not to  
limit the invention.

EXAMPLE 1

WO 02/072202

PCT/US02/06837

Preparation of 2,7-dimethyl-8-(2-methyl-6-methoxypyrid-3-yl)[1,5-a]-pyrazolo-[1,3,5]-triazin-4(3H)-one

A. 2-Methoxy-6-methylpyridine.

Sodium (31.0 g, 1.35 mol) was added portionwise to  
5 methanol (500 mL) over 30 min with stirring in a flask  
equipped with a reflux condenser. After the addition  
was complete, the reaction mixture was allowed to cool  
to ambient temperature. 2-Fluoro-6-methylpyridine (50  
g, 450 mmol) was added portionwise with stirring. The  
10 reaction mixture was then heated to reflux temperature  
and stirred for 48 h. The mix was then cooled to  
ambient temperature and solvent was removed in vacuo to  
provide a yellow oil. The residue was taken up in water  
(500 mL) and three extractions with ether (200 mL) were  
15 performed. The combined organic layers were dried over  
MgSO<sub>4</sub>, filtered and solvent was removed in vacuo from  
the filtrate to give a yellow liquid: <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 300  
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).

20 B. 2-Methoxy-6-methylpyridine.

A mixture of 2-hydroxy-6-methylpyridine (6.85 g,  
62.8 mmol), silver carbonate (22.5 g, 81.6 mmol),  
iodomethane (39.1 mL, 628 mmol) and chloroform (200 mL)  
was stirred at ambient temperature for 40 h in the dark.  
25 The reaction mixture was filtered through celite. The

WO 02/072202

PCT/US02/06837

collected solid was washed with ether. The combined filtrates were concentrated in vacuo to give a liquid (6.25 g), which was identical to the product from Part A.

5 C. 6-Methoxy-3-bromo-2-methylpyridine.

A mixture of 2-methoxy-6-methylpyridine (17.0 g, 138 mmol) and a solution of disodium hydrogen phosphate (0.15M in water, 250 mL) was stirred at room temperature. Bromine (7.1 mL, 138 mmol) was added 10 dropwise over 15 min via an addition funnel. The reaction mixture was then stirred at room temperature for 4 h. The clear colorless solution was diluted with water (500 mL) and extracted with dichloromethane (200 mL) three times. The combined organic layers were dried 15 over MgSO<sub>4</sub>, filtered and solvent was removed in vacuo from the filtrate to give a yellow liquid. Flash chromatography on silica gel (EtOAc:hexane::1:20) and removal of solvent from the desired combined fractions afforded a clear colorless liquid (15.4 g): <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 20 300 MHz): δ 7.60(d, 1H, J = 8), 6.46 (d, 1H, J = 8), 3.89 (s, 3H), 2.54 (s, 3H).

D. 6-Methoxy-2-methylpyridine-3-boronic acid.

A solution of 6-methoxy-3-bromo-2-methylpyridine 25 (59.8 g, 296 mmol) in dry THF (429 mL) was cooled with

WO 02/072202

PCT/US02/06837

stirring to ~ -78 °C under a nitrogen atmosphere. A solution of n-butyl lithium (2.5 M, 130.4 mL, 326 mmol) in hexane was added dropwise over 30 min. The reaction mixture was stirred for 3 h at ~ -78 °C. A solution of tri-isopropyl borate (102.7 mL, 445 mmol) in dry THF (100 mL) was added dropwise over 30 min. The reaction mixture was warmed to ambient temperature with stirring over 16 h. Acetic acid (37.35 g, 622 mmol), then water (110 mL) were added to the reaction mixture with stirring. After 2h, the layers were separated and the organic layer was concentrated in vacuo. The residue was taken up in 2-propanol (750 mL) and solvent was removed on a rotary evaporator (bath temperature ~ 50 °C). The residue was triturated with ether. The product was collected by filtration and dried in vacuo (48.4 g) : mp > 200 °C; <sup>1</sup>H-NMR(CD<sub>3</sub>OH, 300 MHz): δ 7.83 (d, 1H, J = 8), 6.56 (d, 1H, J = 8), 3.85 (s, 3H), 2.44 (s, 3H); GC-MS: 168 (M<sup>+</sup> + H).

20 E. 2-Methyl-3-(5-methylisoxazol-4-yl)-6-methoxypyridine.

A mixture of 4-iodo-5-methylisoxazole (18.2 g, 87 mmol), 6-methoxy-2-methylpyridine-3-boronic acid (14.6 g, 87 mmol), sodium bicarbonate (22.0 g, 262 mmol), water (150 mL) and DME (150 mL) was degassed three times

WO 02/072202

PCT/US02/06837

with stirring by the application of a vacuum and then introduction of a nitrogen atmosphere. [1,1-Bis(diphenylphosphino)ferrocene]-dichloropalladium (II) (2.14 g, 2.6 mmol) was added in one portion. The 5 reaction mixture was degassed as before. The reaction mixture was then stirred at 80 °C for 4 h, then it was cooled to ambient temperature. Three extractions with EtOAc, drying the combined organic layers over MgSO<sub>4</sub>, filtration and removal of solvent in vacuo afforded an 10 oil. Flash chromatography (EtOAc:hexane::1:9) and removal of solvent in vacuo from the desired fractions gave the product (7.15 g): <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ 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<sup>+</sup>-MS: 205 (M<sup>+</sup> + H).

15

F. 1-Cyano-1-(2-methyl-6-methoxy-pyrid-3-yl)propan-2-one, sodium salt.

A mixture of sodium methoxide (25% w/w, 13 mL, 70 mmol), 2-methyl-3-(5-methylisoxazol-4-yl)-6- 20 methoxy-pyridine (7.15 g, 35 mmol) and methanol (50 mL) was stirred at room temperature for 16 h. Solvent was removed in vacuo to give a yellow oil. Trituration with ether, filtration and drying in vacuo afforded the crude product as a white solid (9.3 g).

25

WO 02/072202

PCT/US02/06837

G. 5-Amino-4-(2-methyl-6-methoxypyrid-3-yl)-3-methylpyrazole.

A mixture of 1-cyano-1-(2-methyl-6-methoxypyrid-3-yl)propan-2-one, sodium salt (9.3 g), hydrazine-hydrate (6 mL, 123.3 mmol) and glacial acetic acid (150 mL) was stirred at room temperature for 4 h. The reaction mixture was concentrated in vacuo. The residue was dissolved in 1N HCl and the resulting solution was extracted with EtOAc two times. A 1N NaOH solution was added to the aqueous layer until pH = 12. The resulting semi-solution was extracted three times with ethyl acetate. The combined organic layers were dried over MgSO<sub>4</sub> and filtered. Solvent was removed in vacuo to give a viscous oil (5.8 g): <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 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<sup>+</sup>-MS: 219 (M<sup>+</sup> + H); 260 (M<sup>+</sup> + CH<sub>3</sub>CN).

H. 5-Acetamidino-4-(2-methyl-6-methoxypyrid-3-yl)-3-methylpyrazole, acetic acid salt.

Ethyl acetamidate hydrochloride (6.46g, 52.2 mmol) was added quickly to a rapidly stirred mixture of potassium carbonate (6.95g, 50.0 mol), dichloromethane (60 mL) and water (150 mL). The layers were separated and the aqueous layer was extracted with dichloromethane

WO 02/072202

PCT/US02/06837

(2 X 60 mL). The combined organic layers were dried over MgSO<sub>4</sub> and filtered. Solvent was removed by simple distillation and the pot residue, a clear pale yellow liquid, was used without further purification.

5 Glacial acetic acid (1.0 mL, 17.4 mmol) was added to a stirred mixture of 5-amino-4-(2-methyl-6-methoxy-pyrid-3-yl)-3-methylpyrazole (3.8g, 17.4 mmol), ethyl acetamide free base and dichloromethane (100 mL). The resulting reaction mixture was stirred at room  
10 temperature for 16 h; at the end of which time, it was concentrated in vacuo. The residue was triturated with ether, the product was filtered and washed with copious amounts of ether. The white solid was dried in vacuo (5.4 g): <sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OH, 300 MHz): 7.43 (d, 2H, J = 8),  
15 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); APCI<sup>+</sup>-MS: 260 (M<sup>+</sup> + H).

I. 2,7-dimethyl-8-(2-methyl-6-methoxy-pyrid-3-yl)[1,5-a]-pyrazolo-[1,3,5]-triazin-4(3H)-one.

20 Sodium pellets (3.9 g, 169 mmol) were added portionwise to ethanol (200 mL) with vigorous stirring. After all the sodium reacted, 5-acetamidino-4-(2-methyl-6-methoxy-pyrid-3-yl)-3-methylpyrazole, acetic acid salt (5.4 g, 16.9 mmol) and diethyl carbonate (16.4 mL,  
25 135.3 mmol) were added. The resulting reaction mixture

WO 02/072202

PCT/US02/06837

was heated to reflux temperature and stirred for 18 hours. The mix was cooled to room temperature and solvent was removed in vacuo. The residue was dissolved in water and a 1N HCl solution was added slowly until pH 5 ~ 6. The aqueous layer was extracted with EtOAc three times; the combined organic layers were dried over MgSO<sub>4</sub> and filtered. Solvent was removed in vacuo to give a solid. Trituration with ether, filtration and drying in vacuo afforded a white solid (3.9 g): <sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OH, 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); APCT-MS: 286 (M<sup>+</sup> + H).

EXAMPLE 2

Preparation of 4-((R)-2-butylamino)2,7-dimethyl-8-(2-methyl-6-methoxypyrid-3-yl)[1,5-a]-pyrazolo-1,3,5-triazine

A. 4-Chloro-2,7-dimethyl-8-(2-methyl-6-methoxypyrid-3-yl)[1,5-a]-pyrazolotriazine.

A mixture of 2,7-dimethyl-8-(2-methyl-6-methoxypyrid-3-yl)[1,5-a]-pyrazolo-1,3,5-triazin-4-one (Example 1, 3.9 g, 13.7 mmol), di-isopropyl-ethylamine (9.5 mL, 54.7 mmol), phosphorus oxychloride (5.1 mL, 54.7 mmol) and toluene (75 mL) was stirred at reflux temperature for 4 h. The volatiles were removed in vacuo. The residue was loaded on a pad of silica gel on celite and eluted with a 1:1 mixture of EtOAc and

WO 02/072202

PCT/US02/06837

hexane. Solvent was removed in vacuo from the filtrate to give an oil.

B. 4-((R)-2-butylamino)2,7-dimethyl-8-(2-methyl-6-methoxy-pyrid-3-yl)[1,5-a]-pyrazolo-1,3,5-triazine.

5 A mixture of 4-chloro-2,7-dimethyl-8-(2-methyl-6-methoxy-pyrid-3-yl)[1,5-a]-pyrazolo-triazine, (R)-2-butylamine (2.0 mL, 20.5 mmol), di-isopropyl-ethylamine (9.5 mL, 54.7 mmol) and dry THF (25 mL) was stirred at ambient temperature for 18 hours. Solvent was removed in  
10 vacuo. Column chromatography of the residue (first using EtOAc:hexane::1:2, then using EtOAc:hexane::1:4) afforded the product. Removal of solvent in vacuo gave a white solid (2.3 g): mp = 118.3 °C ; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ 7.41 (d, 1H, J = 8), 6.63 (d, 1H, J = 8),  
15 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); <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 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,  
20 29.7, 26.1, 22.9, 20.4, 13.1, 10.3; IR (neat, KBr, cm<sup>-1</sup>): 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

WO 02/072202

PCT/US02/06837

(s), 1003 (m); ESI(+)-HRMS: Calcd for  $C_{18}H_{24}N_6O$ : 341.2089; Found: 341.2093 ( $M^+ + H$ ). Anal. Calcd for  $C_{18}H_{24}N_6O$ : C, 63.51, H, 7.12, N, 24.69; Found: C, 63.67, H, 7.00, N, 24.49.

5

Utility

Rat CRF Receptor Binding Assay for the Evaluation of Biological Activity.

Receptor binding affinity to rat cortical receptors was assayed according to the published methods (E.B. De Souza, J. Neuroscience, 7: 88 (1987)).

Curves of the inhibition of [ $^{125}I$ -Tyr<sup>0</sup>]-o-CRF binding to cell membranes at various dilutions of test drug were analyzed by the iterative curve fitting program LIGAND [P.J. Munson and D. Rodbard, Anal. Biochem. 107:220 (1980), which provides  $K_i$  values for inhibition which are then used to assess biological activity.

Inhibition of CRF-Stimulated Adenylate Cyclase Activity

Inhibition of CRF-stimulated adenylate cyclase activity can be performed as described by G. Battaglia et al. Synapse 1:572 (1987). Briefly, assays are carried out at 37° C for 10 min in 200  $\mu$ l of buffer containing 100 mM Tris-HCl (pH 7.4 at 37° C), 10 mM MgCl<sub>2</sub>, 0.4 mM EGTA, 0.1% BSA, 1 mM

WO 02/072202

PCT/US02/06837

isobutylmethylxanthine (IBMX), 250 units/ml phosphocreatine kinase, 5 mM creatine phosphate, 100 mM guanosine 5'-triphosphate, 100 nM oCRF, antagonist peptides (concentration range  $10^{-9}$  to  $10^{-6}$ m) and 0.8 mg original wet weight tissue (approximately 40-60 mg protein). Reactions are initiated by the addition of 1 mM ATP/ $^{32}$ P]ATP (approximately 2-4 mCi/tube) and terminated by the addition of 100  $\mu$ l of 50 mM Tris-HCL, 45 mM ATP and 2% sodium dodecyl sulfate. In order to monitor the recovery of cAMP, 1  $\mu$ l of [ $^3$ H]cAMP (approximately 40,000 dpm) is added to each tube prior to separation. The separation of [ $^{32}$ P]cAMP from [ $^{32}$ P]ATP is performed by sequential elution over Dowex and alumina columns.

15 In vivo Biological Assay

The in vivo activity of a compound of the present invention can be assessed using any one of the biological assays available and accepted within the art. Illustrative of these tests include the Acoustic Startle Assay, the Stair Climbing Test, and the Chronic Administration Assay. These and other models useful for the testing of compounds of the present invention have been outlined in C.W. Berridge and A.J. Dunn Brain Research Reviews 15:71 (1990).

WO 02/072202

PCT/US02/06837

A compound may be tested in any species of rodent or small mammal.

A compound of this invention has utility in the treatment of imbalances associated with abnormal levels of corticotropin releasing factor in patients suffering from depression, affective disorders, and/or anxiety.

A compound of this invention can be administered to treat these abnormalities by means that produce contact of the active agent with the agent's site of action in the body of a mammal. The compounds can be administered by any conventional means available for use in conjunction with pharmaceuticals either as individual therapeutic agent or in combination of therapeutic agents. It can be administered alone, but will generally be administered with a pharmaceutical carrier selected on the basis of the chosen route of administration and standard pharmaceutical practice.

The dosage administered will vary depending on the use and known factors such as pharmacodynamic character of the particular agent, and its mode and route of administration; the recipient's age, weight, and health; nature and extent of symptoms; kind of concurrent treatment; frequency of treatment; and desired effect. For use in the treatment of said diseases or conditions, a compound of this invention can be orally administered

WO 02/072202

PCT/US02/06837

daily at a dosage of the active ingredient of 0.002 to 200 mg/kg of body weight. Ordinarily, a dose of 0.01 to 10 mg/kg in divided doses one to four times a day, or in sustained release formulation will be effective in  
5 obtaining the desired pharmacological effect.

Dosage forms (compositions) suitable for administration contain from about 1 mg to about 100 mg of active ingredient per unit. In these pharmaceutical compositions, the active ingredient will ordinarily be  
10 present in an amount of about 0.5 to 95% by weight based on the total weight of the composition.

The active ingredient can be administered orally in solid dosage forms, such as capsules, tablets and powders; or in liquid forms such as elixirs, syrups,  
15 and/or suspensions. The compounds of this invention can also be administered parenterally in sterile liquid dose formulations.

Gelatin capsules can be used to contain the active ingredient and a suitable carrier such as but not  
20 limited to lactose, starch, magnesium stearate, steric acid, or cellulose derivatives. Similar diluents can be used to make compressed tablets. Both tablets and capsules can be manufactured as sustained release products to provide for continuous release of medication  
25 over a period of time. Compressed tablets can be sugar-

WO 02/072202

PCT/US02/06837

coated or film-coated to mask any unpleasant taste, or used to protect the active ingredients from the atmosphere, or to allow selective disintegration of the tablet in the gastrointestinal tract.

5 Liquid dose forms for oral administration can contain coloring or flavoring agents to increase patient acceptance.

In general, water, pharmaceutically acceptable oils, saline, aqueous dextrose (glucose), and related  
10 sugar solutions and glycols, such as propylene glycol or polyethylene glycol, are suitable carriers for parenteral solutions. Solutions for parenteral administration preferably contain a water soluble salt of the active ingredient, suitable stabilizing agents,  
15 and if necessary, buffer substances. Antioxidizing agents, such as sodium bisulfite, sodium sulfite, or ascorbic acid, either alone or in combination, are suitable stabilizing agents. Also used are citric acid and its salts, and EDTA. In addition, parenteral  
20 solutions can contain preservatives such as benzalkonium chloride, methyl- or propyl-paraben, and chlorobutanol.

Suitable pharmaceutical carriers are described in "Remington's Pharmaceutical Sciences", A. Osol, a standard reference in the field.

WO 02/072202

PCT/US02/06837

Useful pharmaceutical dosage-forms for administration of the compounds of this invention can be illustrated as follows:

Capsules

5 A large number of units capsules are prepared by filling standard two-piece hard gelatin capsules each with 100 mg of powdered active ingredient, 150 mg lactose, 50 mg cellulose, and 6 mg magnesium stearate.

Soft Gelatin Capsules

10 A mixture of active ingredient in a digestible oil such as soybean, cottonseed oil, or olive oil is prepared and injected by means of a positive displacement was pumped into gelatin to form soft gelatin capsules containing 100 mg of the active  
15 ingredient. The capsules were washed and dried.

Tablets

A large number of tablets are prepared by conventional procedures so that the dosage unit was 100 mg active ingredient, 0.2 mg of colloidal silicon  
20 dioxide, 5 mg of magnesium stearate, 275 mg of microcrystalline cellulose, 11 mg of starch, and 98.8 mg lactose. Appropriate coatings may be applied to increase palatability or delayed adsorption.

WO 02/072202

PCT/US02/06837

The compounds of this invention may also be used as reagents or standards in the biochemical study of neurological function, dysfunction, and disease.

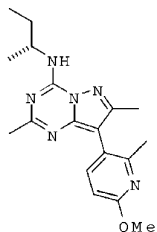
Although the present invention has been described  
5 and exemplified in terms of certain preferred  
embodiments, other embodiments will be apparent to those  
skilled in the art. The invention is, therefore, not  
limited to the particular embodiments described and  
exemplified, but is capable of modification or variation  
10 without departing from the spirit of the invention, the  
full scope of which is delineated by the appended  
claims.

WO 02/072202

PCT/US02/06837

What is claimed is:

1. A compound of Formula (I):



5

(I)

isomers thereof, stereoisomeric forms thereof, or mixtures of stereoisomeric forms thereof, pharmaceutically acceptable prodrugs thereof, or pharmaceutically acceptable salt forms.

2. A compound of claim 1, pharmaceutically acceptable prodrugs thereof, or pharmaceutically acceptable salt forms thereof, wherein said compound is 4-((R)-2-butylamino)-2,7-dimethyl-8-(2-methyl-6-methoxypyrid-3-yl)[1,5-a]-pyrazolo-1,3,5-triazine.

3. A compound of claim 1, pharmaceutically acceptable prodrugs thereof, or pharmaceutically acceptable salt forms thereof, wherein said compound is substantially free of its (S) stereoisomer.

WO 02/072202

PCT/US02/06837

4. A compound of claim 1, wherein said compound is 4-(2-butylamino)2,7-dimethyl-8-(2-methyl-6-methoxypyrid-3-yl)[1,5-a]-pyrazolo-1,3,5-triazine.
- 5 5. A compound of claim 1, wherein said compound is 4-((R)-2-butylamino)2,7-dimethyl-8-(2-methyl-6-methoxypyrid-3-yl)[1,5-a]-pyrazolo-1,3,5-triazine.
6. A pharmaceutical composition comprising a  
10 pharmaceutically acceptable carrier and a therapeutically effective amount of a compound of claim 1.
7. A pharmaceutical composition comprising a  
15 pharmaceutically acceptable carrier and a therapeutically effective amount of a compound of claim 5.
8. A method of antagonizing a CRF receptor in a  
20 mammal, comprising administering to the mammal, a therapeutically effective amount of a compound as claimed in claim 1.
9. A method of treating a disorder manifesting  
25 hypersecretion of CRF in a warm-blooded animal, comprising administering to the animal a therapeutically effective amount of a compound as claimed in claim 1.

WO 02/072202

PCT/US02/06837

10. A method for the treatment of a disorder, the treatment of which can be effected or facilitated by antagonizing CRF, comprising administering to the mammal a therapeutically effective amount of a compound of claim 1.  
5

11. A method of antagonizing a CRF receptor in a mammal, comprising administering to the mammal, a therapeutically effective amount of a compound as claimed in claim 5.  
10

12. A method of treating anxiety or depression in mammals, comprising administering to the mammal a therapeutically effective amount of a compound of claim 1.  
15

13. A method of treating anxiety or depression in mammals, comprising administering to the mammal a therapeutically effective amount of a compound of claim 5.  
20

14. A method for screening for ligands for CRF receptors, which method comprises:  
a) carrying out a competitive binding assay with a CRF receptor, a compound according to claim 1 which is labelled with a detectable label, and a candidate ligand; and  
b) determining the ability of said candidate ligand to displace said labelled compound.  
25

30

WO 02/072202

PCT/US02/06837

15. A method for detecting CRF receptors in tissue comprising:
- a) contacting a compound of claim 1, which is labelled with a detectable label, with a tissue, under conditions that permit binding of the compound to the tissue; and
  - b) detecting the labelled compound bound to the tissue.
16. A method of inhibiting the binding of CRF to a CRF-1 receptor, comprising contacting a compound of claim 1 with a solution comprising cells expressing the CRF1 receptor, wherein the compound is present in the solution at a concentration sufficient to inhibit the binding of CRF to the CRF-1 receptor.
17. An article of manufacture comprising:
- a) a packaging material;
  - b) a compound of claim 1; and
  - c) a label or package insert contained within said packaging material indicating that said compound is effective for treating anxiety or depression.

## 【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US02/06837															
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b>																	
IPC(7) : A61P 25/00, 25/24; A61K 31/53; C07D 403/00 US CL : 514/245; 544/212																	
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) U.S. : 514/245; 544/212																	
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 practicable, search terms used) CAS ONLINE																	
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>																	
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.															
X	US 6,191,131 B1 (HE et al.) 20 February 2001, see entire document, especially Table 7.	1-17															
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.																	
* Special categories of cited documents: <table border="0" style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 33%;">*A* documents defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</td> <td style="width: 33%;">*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</td> <td style="width: 33%;"></td> </tr> <tr> <td>*E* earlier application or patent published on or after the international filing date</td> <td>*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</td> <td></td> </tr> <tr> <td>*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)</td> <td>*Y* documents 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</td> <td></td> </tr> <tr> <td>*O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</td> <td>*Z* document member of the same patent family</td> <td></td> </tr> <tr> <td>*P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</td> <td></td> <td></td> </tr> </table>			*A* documents defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	*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		*E* earlier application or patent published on or after the international filing date	*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		*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)	*Y* documents 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		*O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	*Z* document member of the same patent family		*P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
*A* documents defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	*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																
*E* earlier application or patent published on or after the international filing date	*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																
*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)	*Y* documents 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																
*O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	*Z* document member of the same patent family																
*P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed																	
Date of the actual completion of the international search 03 June 2002 (03.06.2002)		Date of mailing of the international search report 11 JUL 2002															
Name and mailing address of the ISA/US Commissioner of Patents and Trademarks Box PCT Washington, D.C. 20231 Facsimile No. (703)305-3230		Authorized officer Brenda L. Coleman Telephone No. 703-308-1235															

## フロントページの続き

(51) Int.Cl. <sup>7</sup>	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 3/08	A 6 1 P 3/08	
A 6 1 P 9/00	A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 15/00	A 6 1 P 15/00	
A 6 1 P 15/08	A 6 1 P 15/08	
A 6 1 P 21/00	A 6 1 P 21/00	
A 6 1 P 25/06	A 6 1 P 25/06	
A 6 1 P 25/08	A 6 1 P 25/08	
A 6 1 P 25/22	A 6 1 P 25/22	
A 6 1 P 25/24	A 6 1 P 25/24	
A 6 1 P 25/28	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 25/30	A 6 1 P 25/30	
A 6 1 P 25/32	A 6 1 P 25/32	
A 6 1 P 29/00	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 31/18	A 6 1 P 31/18	
A 6 1 P 37/06	A 6 1 P 37/06	
A 6 1 P 43/00	A 6 1 P 43/00	1 1 1
G 0 1 N 33/15	G 0 1 N 33/15	Z
G 0 1 N 33/50	G 0 1 N 33/50	Z
G 0 1 N 33/53	G 0 1 N 33/53	D
G 0 1 N 33/566	G 0 1 N 33/566	
// C 0 7 M 7:00	C 0 7 M 7:00	

(81) 指定国 AP(GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, 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, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW

Fターム(参考) 4C050 AA01 BB05 CC07 EE04 FF02 FF10 GG04 HH04  
 4C086 AA01 AA03 CB05 GA16 MA01 MA04 NA14 ZA05 ZA06 ZA08  
 ZA12 ZA16 ZA36 ZA68 ZA69 ZA70 ZA81 ZA94 ZB08 ZB11  
 ZB33 ZC35 ZC39 ZC42 ZC55

(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	<a href="#">JP2004530662A</a>	公开(公告)日	2004-10-07
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		
[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	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 C07M7/00		
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 A61K31/53 A61P1/04 A61P1/14 A61P3/04 A61P3/08 A61P9/00 A61P15/00 A61P15/08 A61P21/00 A61P25/06 A61P25/08 A61P25/22 A61P25/24 A61P25/28 A61P25/30 A61P25/32 A61P29/00 A61P31/18 A61P37/06 A61P43/00.111 G01N33/15.Z G01N33/50.Z G01N33/53.D G01N33/566 C07M7/00		
F-TERM分类号	4C050/AA01 4C050/BB05 4C050/CC07 4C050/EE04 4C050/FF02 4C050/FF10 4C050/GG04 4C050/HH04 4C086/AA01 4C086/AA03 4C086/CB05 4C086/GA16 4C086/MA01 4C086/MA04 4C086/NA14 4C086/ZA05 4C086/ZA06 4C086/ZA08 4C086/ZA12 4C086/ZA16 4C086/ZA36 4C086/ZA68 4C086/ZA69 4C086/ZA70 4C086/ZA81 4C086/ZA94 4C086/ZB08 4C086/ZB11 4C086/ZB33 4C086/ZC35 4C086/ZC39 4C086/ZC42 4C086/ZC55		
代理人(译)	齐藤雄彦		
优先权	60/275403 2001-03-13 US		
其他公开文献	JP2004530662A5 JP4549630B2		
外部链接	<a href="#">Espacenet</a>		

#### 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。

