



УКРАЇНА

(19) UA (11) 74634 (13) C2

(51) МПК (2006)

C07D 251/72 (2006.01)

C07D 401/04 (2006.01)

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/53

A61P 25/24 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) 4-(2-БУТИЛАМІНО)-2,7-ДИМЕТИЛ-8-(2-МЕТИЛ-6-МЕТОКСИПІРИД-3-ИЛ) ПІРАЗОЛО-[1,5-А]-1,3,5-ТРИАЗИН, ЙОГО ЕНАНТІОМЕРИ І ФАРМАЦЕВТИЧНО ПРИДАТНІ СОЛІ ЯК ЛІГАНДИ РЕЦЕПТОРІВ РИЛІЗИНГ-ФАКТОРА КОРТИКОТРОПІНУ

1

2

(21) 2003109244

(22) 06.03.2002

(24) 16.01.2006

(86) PCT/US02/06837, 06.03.2002

(31) 60/275,403

(32) 13.03.2001

(33) US

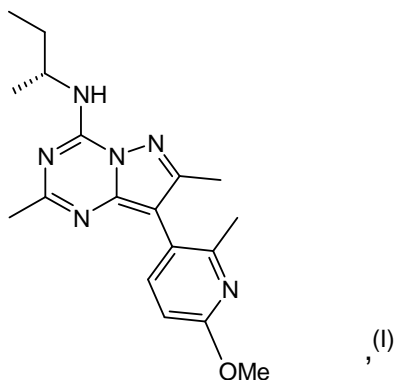
(46) 16.01.2006, Бюл. № 1, 2006 р.

(72) Джилліган Пол Дж., US

(73) БРІСТОЛЬ-МЕЙЕРЗ СКВІББ ФАРМА КОМПА-  
НІ, US

(56) US 6191131 B1

(57) 1. Сполука формули (I):



її ізомери, стереоізомерні форми або суміші її стереоізомерних форм, її фармацевтично прийнятні проліки або фармацевтично прийнятні сольові форми.

2. Сполука за п.1, її фармацевтично прийнятні проліки або фармацевтично прийнятні сольові форми, де вказана сполука являє собою 4-((R)-2-бутиламіно)-2,7-диметил-8-(2-метил-6-метоксипірид-3-ил)[1,5-а]піразоло-1,3,5-триазин.

3. Сполука за п.1, її фармацевтично прийнятні проліки або фармацевтично прийнятні сольові форми, де вказана сполука по суті не містить її (S) стереоізомер.

4. Сполука за п.1, де вказана сполука являє собою 4-(2-бутиламіно)-2,7-диметил-8-(2-метил-6-метоксипірид-3-ил)[1,5-а]піразоло-1,3,5-триазин.

5. Сполука за п.1, де вказана сполука являє собою 4-((R)-2-бутиламіно)-2,7-диметил-8-(2-метил-6-метоксипірид-3-ил)[1,5-а]піразоло-1,3,5-триазин.

6. Фармацевтична композиція, що містить фармацевтично прийнятний носій і терапевтично ефективну кількість сполуки за п. 1.

7. Фармацевтична композиція за п. 6, де вказана сполука являє собою 4-((R)-2-бутиламіно)-2,7-диметил-8-(2-метил-6-метоксипірид-3-ил)[1,5-а]піразоло-1,3,5-триазин.

8. Спосіб антагоністичного впливу на рецептор CRF у ссавця, при якому вводять ссавцю терапевтично ефективну кількість сполуки за п. 1.

9. Спосіб антагоністичного впливу на рецептор CRF у ссавця за п. 8, де вказана сполука являє собою 4-((R)-2-бутиламіно)-2,7-диметил-8-(2-метил-6-метоксипірид-3-ил)[1,5-а]піразоло-1,3,5-триазин.

10. Спосіб лікування розладу, що проявляється гіперсекрецією CRF у теплокровної тварини, при якому вводять тварині терапевтично ефективну кількість сполуки за п. 1.

11. Спосіб лікування розладу, лікування якого можна здійснити або полегшити антагоністичною дією на CRF, при якому вводять ссавцю терапевтично ефективну кількість сполуки за п. 1.

12. Спосіб лікування тривоги або депресії у ссавців, при якому вводять ссавцю терапевтично ефективну кількість сполуки за п. 1.

13. Спосіб лікування тривоги або депресії у ссавців за п.12, де вказана сполука являє собою 4-((R)-2-бутиламіно)-2,7-диметил-8-(2-метил-6-метоксипірид-3-ил)[1,5-а]піразоло-1,3,5-триазин.

14. Спосіб скринінгу для виявлення лігандів рецепторів CRF, при якому здійснюють:

а) проведення аналізу конкурентного зв'язування з рецептором CRF кількості сполуки за п.1, яка мі-

(13) C2

(11) 74634

(19) UA

чена міткою, що виявляється, і потенційного ліганду; і

б) визначення здатності вказаного потенційного ліганду замістити вказану мічену сполуку.

15. Спосіб виявлення рецепторів CRF в тканині, при якому здійснюють:

а) забезпечення контакту сполуки за п.1, яка мічена міткою, що виявляється, з тканиною при умовах, які забезпечують можливість зв'язування сполуки з тканиною; і

б) виявлення міченої сполуки, зв'язаної з тканиною.

16. Спосіб інгібування зв'язування CRF з рецептором CRF-1, при якому здійснюють забезпечення

контакту сполуки за п.1 з розчином, що включає клітини, які експресують рецептор CRF1, причому сполука присутня в розчині в концентрації, достатній для інгібування зв'язування CRF з рецептором CRF-1.

17. Виріб, що містить:

а) пакувальний матеріал;

б) сполуку за п.1; і

с) етикетку або вкладиш упаковки, що міститься всередині вказаного пакувального матеріалу і вказує, що дана сполука ефективна для лікування тривоги або депресії.

Даний винахід відноситься до лікування психіатричних розладів і неврологічних захворювань, включаючи велику депресію, розлади, пов'язані з тривогою, посттравматичний стресовий розлад, супрануклеарний параліч і розлади харчування, а також до лікування імунологічних, серцево-судинних або пов'язаних з серцем захворювань і гіперчутливості товстої кишки, пов'язаної з психопатологічними порушеннями і стресом, шляхом введення 4-(2-бутиламіно)-2,7-диметил-8-(2-метил-6-метоксипіридин-3-іл)піразолол-[1,5-a]-1,3,5-триазину, його енантіомерів і фармацевтично прийнятних солей як ліганду рецепторів рилізінг-фактора кортикотропіну.

Рилізінг-фактор кортикотропіну (який називається тут CRF), пептид з 41 амінокислоти, являє собою первинний фізіологічний регулятор секреції пептидів, похідних проопіомеланокортину (POMC), з переднього гіпофіза [J.Rivier et al., *Proc. Nat. Acad. Sci. (USA)* 80:4851 (1983); W.Vale et al., *Science* 213:1394 (1981)]. У доповнення до його ендокринної ролі на рівні гіпофіза, імуногістохімічне визначення локалізації CRF показало, що гормон має широкий розподіл поза гіпоталамусом в центральній нервовій системі і продукує широкий спектр вегетативних, електрофізіологічних і поведінкових ефектів, що узгоджуються з роллю нейромедіатора або нейромодулятора в головному мозку [W.Vale et al., *Rec. Prog. Hir. Res.* 39:245 (1983); G.F.Koob, *Persp. Behav. Med.* 2:39 (1985); E.B.De Souza et al., *J. Neurosci.* 5:3189 (1985)]. Існують також докази того, що CRF грає істотну роль в інтегруванні реакції імунної системи на фізіологічні, психологічні і імунологічні стресори [J.E.Blalock, *Physiological Reviews* 69:1 (1989); J.E.Morley, *Life Sci.* 41:527 (1987)].

Клінічні дані надають докази того, що CRF грає роль при психіатричних розладах і неврологічних захворюваннях, включаючи депресію, розлади, пов'язані з тривогою, і розлади харчування. Свідчувалося також, що CRF грає роль в етіології і патофізіології хвороби Альцгеймера, хвороби Паркінсона, хвороби Хантінгтона, супрануклеарному паралічі, що прогресує, і бічному аміотрофічному склерозі, оскільки вони відносяться до дисфункції CRF нейронів в центральній нервовій системі [огляд див. в публікації E.B. De Souza,

*Hosp. Practice* 23:59 (1988)].

При афективному розладі або великій депресії концентрація CRF значно збільшується в спинномозковій рідині (CSF) у осіб, що не приймають лікарські препарати [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)]. Більше того, щільність рецепторів CRF значно знижується в лобовій корі жертв суїциду, що узгоджується з гіперсекрецією CRF [C.B.Nemeroff et al., *Arch. Gen. Psychiatry* 45:577 (1988)]. Крім того, є притуплена реакція адренокортикотропіну (ACTH) на CRF (введений внутрішньовенно), що спостерігалася у пацієнтів з депресією [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)]. Доклінічні дослідження у щурів і не людиноподібних мавп надають додаткове підтвердження гіпотези про те, що гіперсекреція CRF може бути залучена до симптомів, що спостерігаються при депресії у людей [R.M.Sapolsky, *Arch. Gen. Psychiatry* 46:1047 (1989)]. Є попередній доказ того, що трициклічні антидепресанти можуть змінити рівні CRF і, таким чином, модулювати кількості рецепторів CRF в головному мозку [Grigoriadis et al., *Neuropsychopharmacology* 2:53 (1989)].

Стверджувалося також, що CRF грає роль в етіології пов'язаних з тривогою розладів. CRF викликає анксиогенні ефекти у тварин, і взаємодії між бензодіазепіном/не бензодіазепіновими анксиолітиками і CRF були продемонстровані на різноманітних поведінкових моделях тривоги [D.R. Britton et al., *Life Sci.* 31:363 (1982); C.W.Berridge and A.J.Dunn Regul. Peptides 16:83 (1986)]. Попередні дослідження з використанням передбачуваного антагоніста рецепторів CRF  $\alpha$ -спірального бичачого CRF (9-41) на різноманітності поведінкових парадигм показують, що антагоніст викликає «подібні до анксиолітичних» ефекти, які якісно аналогічні бензодіазепінам [C.W.Berridge and A.J.Dunn *Horm. Behav.* 21:393 (1987), *Brain Research Reviews* 15:71 (1990)].

Нейрохімічні, ендокринні дослідження і вивчення зв'язування з рецепторами продемонстру-

вали взаємодії між CRF і бензодіазепіновими анксиолітиками, надаючи ще один доказ залучення CRF до даних розладів. Хлордіазепоксид послаблює «анксиогенні» ефекти CRF і в тесті конфлікту [K.T.Britton et al., *Psychopharmacology* 86:170 (1985); K.T.Britton et al., *Psychopharmacology* 94:306 (1988)] і в тесті акустичного переляку [N.R.Swerdlow et al., *Psychopharmacology* 88:147 (1986)] у щурів. Антагоніст бензодіазепінових рецепторів (Ro15-1788), який окремо не виявляв поведінкової активності при тесті конфлікту дії, усував ефекти CRF залежним від дози чином, в той час як зворотний агоніст бензодіазепіну (FG7142) посилював дію CRF [K.T. Britton et al., *Psychopharmacology* 94:306 (1988)].

Механізми і ділянки дії, за допомогою яких стандартні анксиолітики і антидепресанти надають свої терапевтичні ефекти, ще мають бути з'ясовані. Однак, висловлювалася гіпотеза, що вони беруть участь в придушенні гіперсекреції CRF, яка спостерігається при вказаних розладах. Особливий інтерес представляє те, що попередні дослідження з вивчення ефектів антагоніста рецепторів CRF ( $\alpha$ -спірального CRF9-41) при різноманітних поведінкових парадигмах показали, що антагоніст CRF викликає «подібні до анксиолітичних» ефекти, які якісно аналогічні бензодіазепінам [огляд див. в публікаціях 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)].

Далі стверджувалося, що CRF грає роль при серцево-судинних або пов'язаних з серцем захворюваннях, а також при шлунково-кишкових розладах, виникаючих внаслідок стресу, таких як гіпертонія, тахікардія і застійна серцева недостатність, інсульт, синдром роздратованого кишечника, післяопераційна кишкова непрохідність і гіперчутливість товстої кишки, пов'язана з психопатологічним порушенням і стресом [огляд див. в публікаціях 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) і CMaillet, M.Million, J.Y.Wei, A.Gauthier, Y.Tache, *Gastroenterology*, 119, 1569-1579 (2000)].

Надмірна експресія або недостатня експресія CRF були запропоновані як основна причина деяких медичних розладів. Такі виліковні розлади включають, наприклад, без обмеження: афективний розлад, тривогу, депресію, головний біль, синдром роздратованого кишечника, посттравматичний стресовий розлад, супрануклеарний параліч, придушення імунітету, хворобу Альцгеймера, шлунково-кишкові захворювання, невротичну анорексію або інші розлади харчування, наркоманію, симптоми лікарської або алкогольної абстиненції, запальні захворювання, серцево-судинні або пов'язані з серцем захворювання, проблеми фертильності, інфекції вірусом імунodefіциту людини, геморагічний стрес, ожиріння, безпліддя, травми голови і спинного мозку, епілепсію, інсульт, виразки, бічний аміотрофічний склероз, гіпоглікемію, гіпертонію, тахікардію і застійну серцеву недостатність, інсульт, остеопороз, передчасні роди, психосоціальну карликовість, викликану стресом лихоманку, виразку, діарею, післяопераційну

кишкову непрохідність і гіперчутливість товстої кишки, пов'язану з психопатологічним порушенням і стресом [огляд див. в публікаціях J.R.McCarthy, S.C. Heinrichs and D.E.Grigoriadis, *Curr. Pharm. Res.*, 5, 289-316 (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.Chousos, *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)].

У кожній з наступних публікацій описані сполуки, антагоністи CRF; однак в жодному з них не розкриті сполуки, представлені в даному описі: WO95/10506; WO99/51608; WO97/35539; WO99/01439; WO97/44308; WO97/35846; WO98/03510; WO99/11643; PCT/US99/18707; WO99/01454 і WO00/01675.

Відповідно до одного аспекту, даний винахід відноситься до нової сполуки, фармацевтичної композиції і способів, які можуть застосовуватися при лікуванні афективного розладу, тривоги, депресії, синдрому роздратованого кишечника, посттравматичного стресового розладу, супрануклеарного паралічу, придушення імунітету, хвороби Альцгеймера, шлунково-кишкових захворювань, невротичної анорексії або іншого розладу споживання їжі, симптомів наркотичної або алкогольної абстиненції, наркоманії, запальних розладів, порушень фертильності, розладів; панічний, пов'язаний з фобіями, нав'язливо-компульсивний розлад; посттравматичний стресовий розлад; розлади сну, викликані стресом; сприйняття болю, таке як фіброміалгія; розлади настрою, такі як депресія, включаючи велику депресію, одиничні епізоди депресії, рецидивуючу депресію, депресію, викликану жорстоким поводженням з дітьми і післяпологову депресію; дистемію; біполярні розлади; циклотимію; синдром втоми; викликаний стресом головний біль; рак, інфекції вірусом імунodefіциту людини (ВІЛ); нейродегенеративні захворювання, такі як хвороба Альцгеймера, хвороба Паркінсона і хвороба Хантінгтона; шлунково-кишкові захворювання, такі як виразки, синдром подразненого кишечника, хвороба Крона, спастичний коліт, діарея і післяопераційна кишкова непрохідність і гіперчутливість товстої кишки, пов'язана з психопатологічними порушеннями або стресом; розлади споживання їжі, такі як анорексія і невротична булімія; геморагічний стрес; психотичні епізоди, викликані стресом; синдром еутиреоїдної хвороби; синдром неадекватного вироблення антидіуретичного гормону (ADH); ожиріння; безпліддя; травми голови; травми спинного мозку, ішемічне пошкодження нейронів (наприклад, церебральна ішемія, така як

церебральна ішемія гіпокампа); екситотоксичне пошкодження нейронів; епілепсія; серцево-судинні і пов'язані з серцем розлади, включаючи гіпертонію, тахікардію і застійну серцеву недостатність; інсульт, імунну дисфункцію, включаючи імунну дисфункцію, викликану стресом (наприклад, викликані стресом лихоманки, стресовий синдром свиней, лихоманку, пов'язану з транспортуванням корів, кінську пароксизмальну фібриляцію і дисфункції, викликані іммобілізацією в обмеженому просторі у курей, стрес у овець, що відбилися від отари, або стрес у собак, пов'язаний з взаємодією між людьми і тваринами); м'язові спазми; невтримання сечі; старечу деменцію типу Альцгеймера; деменцію, пов'язану з множиною інфарктів мозку; бічний аміотрофічний склероз; залежність від хімічних речовин і наркоманію (наприклад, залежність від алкоголю, кокаїну, героїну, бензодіазепінів або інших препаратів); симптоми наркотичної і алкогольної абстиненції; остеопороз; психосоціальну карликовість і гіпоглікемію у ссавця.

Даний винахід відноситься до нової сполуки, яка зв'язується з рецепторами релізінг-фактора кортикотропіну, за допомогою цього змінюючи анксиогенні ефекти секреції CRF. Сполуку згідно з даним винаходом можна застосовувати для лікування психіатричних розладів і неврологічних захворювань, розладів, пов'язаних з тривогою, посттравматичного стресового розладу, супрануклеарного паралічу і розладів споживання їжі, а також для лікування імунологічних, серцево-судинних або захворювань, що відносяться до серця, і гіперчутливості товстої кишки, пов'язаної з психопатологічним порушенням і стресом у ссавця.

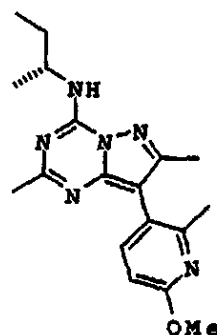
Відповідно до іншого аспекту, даний винахід відноситься до нової сполуки формули (I) (описаної нижче), яку можна застосовувати як антагоніст релізінг-фактора кортикотропіну. Сполука даного винаходу виявляє активність як антагоніст релізінг-фактора кортикотропіну і, як виявляється, придушує гіперсекрецію CRF. Даний винахід також включає фармацевтичні композиції, що містять вказану сполуку формули (I), і способи застосування цієї сполуки для придушення гіперсекреції CRF і/або лікування анксиогенних розладів.

Використання аналізів конкурентного зв'язування вважається особливо цінним для скринінгу претендентів на нові препарати, наприклад, для ідентифікації нових лігандів CRF або інших сполук, що мають навіть більшу або більш вибірково афінність зв'язування з рецепторами CRF, і тому вказані кандидати могли б потенційно застосовуватися як лікарські препарати. При аналізі визначають здатність потенційного ліганду замінити мічену сполуку.

Тому інший варіант здійснення винаходу включає застосування сполуки згідно з винаходом в аналізі зв'язування, при якому одна або більше сполук можуть бути приєднані до мітки, причому мітка може безпосередньо або непрямо надавати сигнал, що виявляється. Різні мітки включають радіоізотопи, флуоресцентні речовини, хемолюмінесцентні речовини, молекули специфічного зв'язування, частки, наприклад магнітні частки, і до них подібні.

Інший варіант здійснення винаходу відноситься до застосування сполук згідно з даним винаходом (зокрема, мічених сполук даного винаходу) як зондів для визначення локалізації рецепторів в клітинах і тканинах і як стандартів і реагентів для застосування при визначенні характеристик зв'язування з рецепторами сполук, що тестуються. Мічені сполуки згідно з даним винаходом можна застосовувати для досліджень *in vitro*, таких як авторадіографія зрізів тканин, або для способів *in vivo*, наприклад, емісійного позитронного томографічного (PET) або однофотонного емісійного комп'ютерного томографічного (SPECT) сканування. Зокрема, переважні сполуки згідно з даним винаходом можна застосовувати як стандарти і реагенти при визначенні здатності потенційного фармацевтичного засобу зв'язуватися з рецептором CRF1.

[1] У першому варіанті здійснення, даний винахід відноситься до сполуки формули (I):



(I)

і її стереоізомерних форм або сумішей її стереоізомерних форм і її фармацевтично прийнятних солей або пролікарських форм.

[2] В іншому варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполуки варіанту здійснення [1], її ізомерів, її стереоізомерних форм, сумішей її стереоізомерних форм, її фармацевтично прийнятних проліків або її фармацевтично прийнятних сольових форм, причому вказана сполука являє собою 4-((R)-2-бутиламіно)-2,7-диметил-8-(2-метил-6-метоксипірид-3-іл)[1,5-а]-піразоло-1,3,5-триазин або 4-((S)-2-бутиламіно)-2,7-диметил-8-(2-метил-6-метоксипірид-3-іл)[1,5-а]-піразоло-1,3,5-триазин.

[3] В іншому варіанті здійснення, даний винахід відноситься до сполуки будь-якого з варіантів здійснення [1] і [2], її фармацевтично прийнятних проліків або її фармацевтично прийнятних сольових форм, причому у вказаній сполуці по суті відсутній її (S) стереоізомер.

[4] В іншому варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполуки варіанту здійснення [1], причому вказана сполука являє собою 4-(2-бутиламіно)-2,7-диметил-8-(2-метил-6-метоксипірид-3-іл) [1,5-а]піразоло-1,3,5-триазин.

[5] В іншому варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполуки варіанту здійснення [1], причому вказана сполука являє собою 4-((R)-2-бутиламіно)-2,7-диметил-8-(2-метил-6-метоксипірид-3-іл)[1,5-а]піразоло-1,3,5-триазин.

[6] Фармацевтична композиція, що містить фармацевтично прийнятний носій і терапевтично ефективну кількість будь-якої сполуки з варіантів здійснення [1]-[5].

[7] В іншому варіанті здійснення даний винахід відноситься до способу антагоністичного впливу на рецептор CRF у ссавця, що включає введення ссавцеві терапевтично ефективної кількості будь-якої сполуки з варіантів здійснення [1]-[5].

[8] В іншому варіанті здійснення даний винахід відноситься до способу лікування розладу, що виявляється гіперсекрецією CRF у теплокровної тварини, який включає введення тварині терапевтично ефективної кількості будь-якої сполуки з варіантів здійснення [1]-[5].

[9] В іншому варіанті здійснення даний винахід відноситься до способу лікування розладу, лікування якого можна здійснити або полегшити антагоністичним впливом на CRF, який включає введення ссавцеві терапевтично ефективної кількості будь-якої сполуки з варіантів здійснення [1]-[5].

[10] В іншому варіанті здійснення даний винахід відноситься до способу антагоністичного впливу на рецептор CRF у ссавця, який включає введення ссавцеві терапевтично ефективної кількості будь-якої сполуки з варіантів здійснення [1]-[5].

[11] В іншому варіанті здійснення даний винахід відноситься до способу лікування тривоги або депресії у ссавця, який включає введення ссавцеві терапевтично ефективної кількості будь-якої сполуки з варіантів здійснення [1]-[5].

[12] В іншому варіанті здійснення даний винахід відноситься до способу скринінгу для виявлення лігандів рецепторів CRF, причому спосіб включає:

а) проведення аналізу конкурентного зв'язування з рецептором CRF кількості будь-якої сполуки з варіантів реалізації від [1] до [5], яка мічена міткою, що виявляється, і потенційного ліганду; і

б) визначення здатності вказаного потенційного ліганду замістити вказану мічену сполуку.

[13] В іншому варіанті здійснення даний винахід відноситься до способу виявлення рецепторів CRF в тканині, що включає:

а) забезпечення контакту будь-якої сполуки з варіантів здійснення [1]-[5], яка мічена міткою, що виявляється, з тканиною при умовах, які забезпечують можливість зв'язування сполуки з тканиною; і

б) виявлення міченої сполуки, пов'язаної з тканиною.

[14] В іншому варіанті здійснення даний винахід відноситься до способу інгібування зв'язування CRF з рецептором CRF-1, що включає забезпечення контакту будь-якої сполуки з варіантів здійснення [1]-[5] з розчином, що включає клітини, що експресують рецептор CRF1, причому сполука присутня в розчині в концентрації, достатній для інгібування зв'язування CRF з рецептором CRF-1.

[15] В іншому варіанті здійснення даний винахід відноситься до виробу, що включає:

а) пакувальний матеріал;

б) сполуку будь-якого з варіантів здійснення [1]-[5] і

с) етикетку або вкладиш упаковки, що міститься всередині вказаного пакувального матеріалу і вказує на те, що дана сполука ефективна для лікування тривоги або депресії.

[16] Даний винахід також включає спосіб лікування афективного розладу, тривоги, депресії,

головного болю, синдрому подразненого кишечника, посттравматичного стресового розладу, супрануклеарного паралічу, придушення імунітету, хвороби Альцгеймера, шлунково-кишкових захворювань, невротичної анорексії або інших розладів споживання їжі, наркоманії, симптомів лікарської або алкогольної абстиненції, запальних захворювань, серцево-судинних або захворювань, що відносяться до серця, проблем фертильності, інфекцій вірусом імунodefіциту людини, геморагічного стресу, ожиріння, безпліддя, травм голови і спинного мозку, епілепсії, інсульту, виразок, бічного аміотрофічного склерозу, гіпоглікемії або розладу, лікування якого можна здійснити або полегшити шляхом антагонізму у відношенні CRF, включаючи, але не обмежуючись цим, розлади, виникнення яких викликає або якому сприяє CRF, у ссавця, що включає введення ссавцеві терапевтично ефективної кількості будь-якої сполуки з варіантів здійснення [1]-[5].

#### Визначення

Термін, що використовується тут, "фармацевтично прийнятні солі" відноситься до солей, одержаних з фармацевтично прийнятних нетоксичних кислот, що включають неорганічні кислоти і органічні кислоти. Відповідні нетоксичні кислоти включають неорганічні кислоти і органічні кислоти основних залишків, таких як аміни, наприклад оцтову, бензолсульфонову, бензойну, амфотерну, лимонну, етолсульфонову, фумарову, глюконову, глютамінову, бромистоводневу, хлористоводневу, ізетіонову, молочну, малеїнову, яблучну, мигдалеву, метансульфонову, слизову, азотну, памосєву, пантотенову, фосфорну, янтарну, сірчану, винну кислоту, п-толуолсульфонову і до них подібні; і лужні або органічні солі кислотних залишків, таких як карбоксильні кислоти, наприклад солі лужних і лужноземельних металів, одержані з наступних основ: гідрид натрію, гідроокис натрію, гідроокис калію, гідроокис кальцію, гідроокис алюмінію, гідроокис літію, гідроокис магнію, гідроокис цинку, аміак, триметиламіак, триетиламіак, етилендіамін, н-метил-глюкамін, лізин, аргінін, орнітин, холін, N,N'-добензилетилендіамін, хлорпрокаїн, діетаноламін, прокаїн, н-бензилфенетиламін, діетиламін, піперазин, трис(гідроксиметил)амінометан, гідроокис тетраметиламонію і до них подібні.

Фармацевтично прийнятні солі сполук згідно з даним винаходом можна одержати шляхом взаємодії вільних кислотних або основних форм даних сполук зі стехіометричною кількістю відповідної основи або кислоти у воді або в органічному розчиннику, або в суміші їх обох; звичайно, переважні неводні середовища, подібні до простого ефіру, етилацетату, етанолу, ізопропанолу або ацетонітрилу. Переліки відповідних солей можна знайти в керівництві Remington's Pharmaceutical Sciences, 17<sup>th</sup> ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, 1985, p.1418, опис якого включений тут як посилання.

Термін, що використовується тут, "фармацевтично прийнятні проліки" означає будь-які ковалентно пов'язані носії, які вивільняють родовий препарат формули (I) in vivo, коли такі проліки вводять ссавцеві суб'єкту. Проліки сполук формули (I), а

також, якщо можливо, цвітеріонні форми сполук згідно з даним винаходом відомі фахівцям в даній області медицини, придатні для застосування в контакті з тканинами людей і тварин і мають рівень токсичності, подразнення, алергічної реакції і тому подібного, сумірний з доцільним співвідношенням вигода/ризик, і є ефективними при їх передбачуваному застосуванні. Термін «проліки» означає сполуку, яка швидко трансформується *in vivo* з одержанням родової сполуки формули (I), наприклад, шляхом гідролізу в крові. Функціональні групи, які можуть бути швидко трансформовані метаболічним розщепленням *in vivo*, утворюють клас груп, які вступають в реакцію з карбоксильною групою сполук даного винаходу. Вони включають такі групи як алканойл (такий як ацетил, пропіоніл, бутирил і подібні до них), незаміщений і заміщений ароїл (такий як бензоїл і заміщений бензоїл), алкоксикарбоніл (такий як етоксикарбоніл), триалкілсиліл (такий як триметил- і триетилсиліл), складні моноєфіри, утворені з дикарбоксильними кислотами (такі як сукциніл) і подібні до них, але не обмежуються ними. У зв'язку з легкістю, з якою групи сполук, що метаболічно розщеплюються, які можна застосовувати відповідно до даного винаходу, розщеплюються *in vivo*, сполуки, що несуть такі групи, діють як проліки. Сполуки, що несуть групи, які метаболічно розщеплюються, мають ту перевагу, що вони можуть виявити поліпшену біологічну доступність внаслідок посиленої розчинності і/або швидкості всмоктування, додану родовій сполуці, завдяки присутності групи, що метаболічно розщеплюється. Детальне обговорення проліків на дане в наступних публікаціях: 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.Budgaard, ed. Chapter 5; "Design and Application of Prodrugs" p.1 13-191, 1991; Advanced Drug Delivery Reviews, H.Bungard, 8, p.1-38, 1992; Journal of Pharmaceutical Sciences, 77, p.285, 1988; Chem. Pharm. Bull., N.Nakeya et al., 32, p.692, 1984; Prodrugs 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, які включені сюди як посилання.

"Проліками" вважають будь-які ковалентно пов'язані носії, які вивільняють активний батьківський препарат формули (I) *in vivo*, коли такі проліки вводять ссавцєві. Проліки сполук формули (I) одержують модифікацією функціональних груп, присутніх в сполуках, таким чином, що модифікації розщеплюються, або при звичайній маніпуляції, або *in vivo*, до родової сполуки. Проліки включають сполуки, в яких гідроксильна, аміно або сульфгідрильна групи пов'язані з будь-якою групою, яка при введенні ссавцєві суб'єкту відщеплюється з утворенням, відповідно, вільної гідроксильної, аміно або сульфгідрильної групи. Приклади проліків включають ацетатні, форміатні і бензоатні похідні спиртових і аміно функціональних груп в сполуках формули (I) і тому подібне, але не обмежуються ними.

Термін "по суті без його (S) стереоізомера", що використовується тут для опису сполуки, означає, що сполука складається із значно більшої частки його (R) стереоізомера, ніж його оптичного антипода (тобто його (S) стереоізомера). У переважному варіанті здійснення винаходу термін «по суті без його (S) стереоізомера» означає, що сполука складається, щонайменше, приблизно з 90% мас. його (R) стереоізомера і приблизно з 10% мас. або менше його (S) стереоізомера.

У більш переважному варіанті здійснення винаходу термін «по суті без його (S) стереоізомера» означає, що сполука складається, щонайменше, приблизно з 95% мас. його (R) стереоізомера і приблизно з 5% мас. або менше його (S) стереоізомера. У ще більш переважному варіанті здійснення винаходу термін «по суті без його (S) стереоізомера» означає, що сполука складається, щонайменше, приблизно з 99% мас. його (R) стереоізомера і приблизно з 1% мас. або менше його (S) стереоізомера. В іншому переважному варіанті реалізації винаходу термін «по суті без його (S) стереоізомера» означає, що сполука складається майже з 100% мас. його (R) стереоізомера. Вказані вище процентні частки базуються на загальній кількості об'єднаних стереоізомерів сполуки.

Термін "терапевтично ефективна кількість" сполуки даного винаходу означає кількість, ефективну для протидії патологічному рівню CRF або лікування симптомів афективного розладу, тривоги або депресій у хазяїна.

Термін "мічена", що використовується тут, значить, що сполука або безпосередньо, або непрямо мічена міткою, яка забезпечує сигнал, що виявляється, наприклад, радіоізотоп, флуоресціюючими речовинами, ферментом, антитілами, частками, такими як магнітні частки, хемілюмінесцентними речовинами,  $P^{32}$ ,  $I^{131}$  і  $At^{211}$  і т.д.

Способи синтезу

Багато які органічні сполуки існують в оптично активних формах, тобто вони володіють здатністю обертати площину поляризованого світла. При описі оптично активної сполуки префікси D і L або R і S використовуються для позначення абсолютної конфігурації молекули навколо її хірального центра (центрів). Префікси d і l або (+) і (-) використовуються для позначення ознаки обертання плоскополяризованого світла сполукою, причому (-) або l означають, що сполука є лівообертальною. Сполука з префіксом (+) або d є правообертальною. Для даної хімічної структури дані сполуки, які називаються стереоізомерами, ідентичні, за винятком того, що вони є дзеркальними зображеннями одна одної. Конкретний стереоізомер може також іменуватися енантіомером, і суміш таких ізомерів часто називається енантіомерна суміш. Суміш енантіомерів 50:50 називають рацемічною сумішшю.

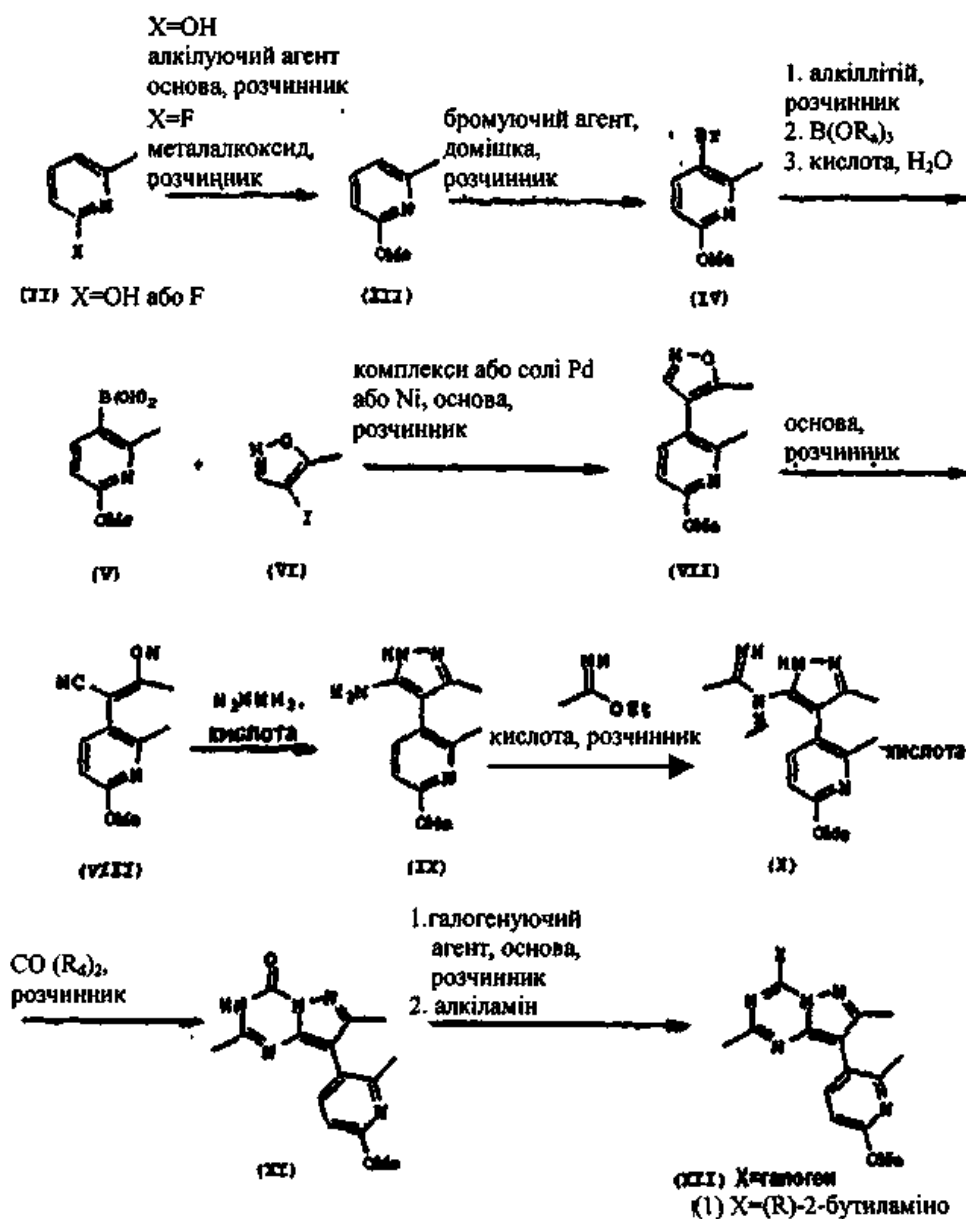
Даний винахід включає всі стереоізомерні форми сполук формули I. Центри асиметрії, які присутні в сполуках формули I, можуть всі незалежно один від одного мати S конфігурацію або R конфігурацію. Префікси d і l або (+) і (-) використовуються для позначення ознаки обертання плоскополяризованого світла сполукою, причому (-) або l означають, що сполука є лівообертальною. Сполу-

ка з префіксом (+) або d є правообертальною. Винахід включає всі можливі енантіомери і діастереомери і суміші двох або більше стереоізомерів, наприклад суміші енантіомерів і/або діастереомерів у всіх співвідношеннях. Таким чином, енантіомери є предметом винаходу в енантімерно чистій формі і у вигляді лівообертальних, і у вигляді правообертальних антиподів, у вигляді рацематів і у вигляді сумішей двох енантіомерів у всіх співвідношеннях. У випадку цис/транс-ізомерії винахід включає і цис-форму, і транс-форму, а також суміші даних форм у всіх співвідношеннях. Одержання окремих стереоізомерів можна провести при бажанні розділенням суміші звичайними спо-

собами, наприклад хроматографією або кристалізацією, використанням стереохімічно однорідних початкових матеріалів для синтезу або стереовибірковим синтезом. Необов'язково дериватизацію можна проводити перед розділенням стереоізомерів. Розділення суміші стереоізомерів можна провести на стадії сполук формули I або на стадії проміжної сполуки під час синтезу. Даний винахід також включає всі таутомерні форми сполук формули (I).

Сполуки формули (I) можна одержати внаслідок використання методів, представлених на схемі 1.

### Схема 1



Сполуку формули (II), де  $X=F$ , можна обробити алкоксидом металу (наприклад, метоксидом натрію, метоксидом калію; попередньо утвореним або утвореним *in situ*) в інертному розчиннику з одержанням проміжної сполуки формули (III). Інертні розчинники можуть включати, але не обмежуються ними, алкілові спирти (1-8 атомів вуглецю, переважно метанол або етанол), нижчі алканнітрили (1-6 атомів вуглецю, переважно ацетонітрил), воду, прості діалкілові ефіри (переважно простий діетиловий ефір), простий циклічний ефір (переважно тетрагідрофуран або 1,4-діоксан), N,N-діалкілформаміди (переважно диметилформамід), N,N-діалкілацетаміди (переважно, диметилацетамід), циклічні аміді (переважно, N-метилпіролідін-2-он), діалкілсульфоксиди (переважно, диметилсульфоксид) або ароматичні вуглеводні (переважно, бензол або толуол). Переважна температура реакції знаходиться в діапазоні від 0°C до 100°C.

Альтернативно, сполуку формули (II), де  $X=OH$ , можна обробити алкілюючим агентом в присутності основи в інертному розчиннику з утворенням проміжного продукту формули (III). Алкілюючі агенти включають, але не обмежуються ними, галогеналкани (наприклад,  $CH_3I$ ), діалкілсульфати (наприклад,  $Me_2SO_4$ ) або алкілтрифторсульфонати (наприклад,  $CH_3O_3SCF_3$ ).

Основи можуть включати, але не обмежуються ними, лужні метали, гідриди лужних металів (переважно, гідрид натрію), алкоксиди лужних металів (1-6 атомів вуглецю) (переважно, метоксид натрію або етоксид натрію), гідриди лужноземельних металів, карбонати металів лугів, карбонати лужних металів, карбонати перехідних металів (наприклад, карбонат срібла), діалкіламіди лужних металів (переважно, діізопропіламід літію), бікарбонати лужних металів, гідроксиди лужних металів, біс(триалкілсиліл)аміді лужних металів (переважно, біс(триалкілсиліл)амід натрію), триалкіламіни (переважно, N,N-діізопропіл-N-етиламін) або ароматичні аміни (переважно, піридин).

Інертні розчинники можуть включати, але не обмежуються ними, галогензаміщені вуглеводні (1-8 атомів вуглецю, 1-8 атомів галогену), нижчі алканнітрили (1-6 атомів вуглецю, переважно, ацетонітрил), воду, прості діалкілові ефіри (переважно, прості діетилові ефіри), прості циклічні ефіри (переважно тетрагідрофуран або 1,4-діоксан), N,N-діалкілформаміди (переважно, диметилформамід), N,N-діалкілацетаміди (переважно, диметилацетамід), циклічні аміді (переважно, N-метилпіролідін-2-он), діалкілсульфоксиди (переважно, диметилсульфоксид) або ароматичні вуглеводні (переважно, бензол або толуол).

Переважа температура реакції знаходиться в діапазоні від 50°C до 150°C.

Сполуку формули (III) можна трансформувати в сполуку формули (IV) взаємодією з бромуючим агентом в інертному розчиннику в присутності або за відсутності домішки. Бромуючі агенти включають, але цим не обмежуються, N-бромсукцинімід-2,2'-азобіс(ізобутиронітрил (AIBN)), бром. Домішки включають, але цим не обмежуються, фосфати лужних металів (наприклад,  $K_3PO_4$ ,  $Na_3PO_4$ ), гід-

рофосфати лужних металів (наприклад,  $Na_2HPO_4$ ,  $K_2HPO_4$ ), дигідрофосфати лужних металів (наприклад,  $NaH_2PO_4$ ,  $KH_2PO_4$ ). Інертні розчинники включають, але цим не обмежуються, галогензаміщені вуглеводні (1-6 атомів вуглецю, 1-6 атомів галогену, переважно хлор), воду, N,N-діалкілформаміди (переважно, диметилформамід), N,N-діалкілацетаміди (переважно, диметилацетамід), циклічні аміді (переважно, N-метилпіролідін-2-он). Температура реакції знаходиться в діапазоні від 0°C до 200°C (переважно, від 20°C до 120°C).

Сполуку формули (IV) можна перетворити в сполуку формули (V) послідовною реакцією з (1) алкіллітієм в інертному розчиннику при температурі в діапазоні від -100°C до 50°C; (2) сполукою формули  $B(OR^a)_3$  (де  $R^a$  являє собою розгалужений або прямоланцюговий алкіл з 1-20 атомів вуглецю) при температурі в діапазоні від -100°C до 50°C і (3) кислотою в присутності або за відсутності води при температурі в діапазоні від -100°C до 100°C. Алкіллітій може являти собою розгалужену або прямоланцюгову сполуку, що містить 1-20 атомів вуглецю. Інертні розчинники включають, але цим не обмежуються, прості діалкілові ефіри (переважно, простий діетиловий ефір), прості циклічні ефіри (переважно, тетрагідрофуран або 1,4-діоксан) або ароматичні вуглеводні (переважно, бензол або толуол).

Кислоти можуть включати, але цим не обмежуються, алканові кислоти з 2-10 атомів вуглецю (переважно, оцтову кислоту), галогеналканові кислоти (2-10 атомів вуглецю, 1-10 атомів галогену, такі як трифтороцтова кислота), арилсульфонові кислоти (переважно, п-толуолсульфонова кислота або бензолсульфонова кислота), алкансульфонові кислоти з 1-10 атомів вуглецю (переважно, метансульфонова кислота), хлористоводневу кислоту, сірчану кислоту або фосфорну кислоту.

Сполуку формули (VII) можна одержати взаємодією сполуки формули (V) із сполукою формули (VI) в присутності комплексу солі паладію або нікелю, основи і інертного розчинника. Комплекси паладію або нікелю включають, але цим не обмежуються, фосфінові комплекси, такі як  $Pd(PPh_3)_4$ ,  $PdCl_2(PPh_3)_2$ ,  $NiCl_2(PPh_3)_2$ , або  $[1,1\text{-біс(дифенілфосфіно)фероцен}]\text{дихлорпаладій}$ . Основи можуть включати, але цим не обмежуються, лужні метали, гідриди лужних металів (переважно, гідрид натрію), алкоксиди лужних металів (1-6 атомів вуглецю) (переважно, метоксид натрію або етоксид натрію), карбонати лужних металів, карбонати лужноземельних металів (наприклад, карбонат барію), карбонати перехідних металів (наприклад, карбонат срібла) або триалкіламіни (наприклад, триетиламін). Інертні розчинники можуть включати, але цим не обмежуються, прості діалкілові ефіри (переважно, простий діетиловий ефір), прості циклічні ефіри (переважно, тетрагідрофуран або 1,4-діоксан) або ароматичні вуглеводні (переважно, бензол або толуол). Переважа температура реакції знаходиться в діапазоні від -100°C до 100°C.

Проміжна сполука формули (VII) може вступати в реакцію з основою в присутності інертного розчинника з одержанням сполуки формули (VIII),



де М являє собою катіон лужного металу (наприклад, натрію або калію). Основи можуть включати, але цим не обмежуються, гідроокиси лужних металів (наприклад NaOH або KOH), алкоксиди лужних металів (1-6 атомів вуглецю) (переважно, метоксид натрію або етоксид натрію) або гідроксиди лужноземельних металів. Інертні розчинники можуть включати, але цим не обмежуються, алкілові спирти (1-6 атомів вуглецю), нижчі алканнітрили (1-6 атомів вуглецю, переважно, ацетонітрил), воду, прості циклічні ефіри (переважно, тетрагідрофуран або 1,4-діоксан), N,N-діалкілформаміди (переважно, диметилформамід), N,N-діалкілацетаміди (переважно, диметилацетамід), циклічні аміді (переважно, N-метилпіролідін-2-он), діалкілсульфоксиди (переважно диметилсульфоксид). Переважна температура реакції знаходиться в діапазоні від 0°C до 150°C.

Сполуку формули (VIII) можна обробити гідрозингідратом в присутності кислоти і інертного розчинника при температурі в діапазоні від 0°C до 200°C, переважно від 70°C до 150°C, з одержанням сполук формули (IX). Кислоти можуть включати, але цим не обмежуються, алканові кислоти з 2-10 атомів вуглецю (переважно, оцтова кислота), галогеналканові кислоти (2-10 атомів вуглецю, 1-10 атомів галогену, такі як трифтороцтова кислота), арилсульфонові кислоти (переважно, п-толуолсульфонова кислота або бензолсульфонова кислота), алкансульфонові кислоти з 1-10 атомів вуглецю (переважно, метансульфонова кислота), хлористоводневу кислоту, сірчану кислоту або фосфорну кислоту.

Інертні розчинники можуть включати, але цим не обмежуються, воду, алкілові спирти (1-8 атомів вуглецю, переважно, метанол або етанол), нижчі алканнітрили (1-6 атомів вуглецю, переважно, ацетонітрил), прості циклічні ефіри (переважно, тетрагідрофуран або 1,4-діоксан), N,N-діалкілформаміди (переважно, диметилформамід), N,N-діалкілацетаміди (переважно, диметилацетамід), циклічні аміді (переважно, N-метилпіролідін-2-он), діалкілсульфоксиди (переважно, диметилсульфоксид) або ароматичні вуглеводні (переважно, бензол або толуол).

Сполука формули (IX) може вступати в реакцію із сполуками формули  $H_3C(C=NH)OR^c$  (де  $R^c$  являє собою алкіл (1-6 атомів вуглецю) в присутності або за відсутності кислоти, в присутності інертного розчинника при температурі в діапазоні від 0°C до 200°C з одержанням сполуки формули (X). Кислоти можуть включати, але цим не обмежуються, алканові кислоти з 2-10 атомів вуглецю (переважно оцтову кислоту), галоалканові кислоти (2-10 атомів вуглецю, 1-10 атомів галогену, такі як трифтороцтова кислота), арилсульфонові кислоти (переважно п-толуолсульфову кислоту або бензолсульфову кислоту), алкансульфонові кислоти з 1-10 атомів вуглецю (переважно метансульфову кислоту), хлористоводневу кислоту, сірчану кислоту або фосфорну кислоту. Можна використати стехіометричні або каталітичні кількості таких кислот.

Інертні розчинники можуть включати, але цим не обмежуються, воду, алканнітрили (1-6 атомів вуглецю, переважно ацетонітрил), галогензаміщені

вуглеводні з 1-6 атомів вуглецю і 1-6 атомів галогену (переважно, дихлоретан або хлороформ), алкілові спирти з 1-10 атомів вуглецю (переважно, етанол), прості діалкілові ефіри (4-12 атомів вуглецю, переважно, простий діетиловий ефір або простий діізопропіловий ефір) або прості циклічні ефіри, такі як діоксан або тетрагідрофуран. Переважна температура реакції знаходиться в діапазоні від 0°C до 100°C.

Сполуку формули (X) можна перетворити в проміжну сполуку формули (XI) обробкою сполукою  $C=O(R^d)_2$  (де  $R^d$  являє собою галоген (переважно, хлор), алкокси (1-4 атомів вуглецю) або алкілію (1-4 атомів вуглецю)) в присутності або за відсутності основи в інертному розчиннику при температурі реакції від -50°C до 200°C. Основи можуть включати, але цим не обмежуються, гібриди лужних металів (переважно, гібрид натрію), алкоксиди лужних металів (1-6 атомів вуглецю) (переважно метоксид натрію або етоксид натрію), карбонати лужних металів, гідроксиди лужних металів, триалкіламіни (переважно, N,N-діізопропіл-N-етиламін або триетиламін) або ароматичні аміни (переважно, піридин).

Інертні розчинники можуть включати, але цим не обмежуються, алкілові спирти (1-8 атомів вуглецю, переважно, метанол або етанол), нижчі алканнітрили (1-6 атомів вуглецю, переважно, ацетонітрил), прості циклічні ефіри (переважно, тетрагідрофуран або 1,4-діоксан), N,N-діалкілформаміди (переважно, диметилформамід), N,N-діалкілацетаміди (переважно, диметилацетамід), циклічні аміді (переважно, N-метилпіролідін-2-он), діалкілсульфоксиди (переважно, диметилсульфоксид) або ароматичні вуглеводні (переважно, бензол або толуол).

Сполуку формули (XI) можна обробити галогенуючим агентом в присутності або за відсутності основи в присутності або за відсутності інертного розчинника при температурі реакції в діапазоні від -80°C до 250°C з одержанням галогенованої проміжної сполуки (XII) (де X являє собою галоген). Галогенуючі агенти включають, але цим не обмежуються,  $SOCl_2$ ,  $POCl_3$ ,  $PCl_3$ ,  $PCl_5$ ,  $POBr_3$ ,  $PBr_3$  або  $PBr_5$ . Основи можуть включати, але цим не обмежуються, триалкіламіни (переважно, N,N-діізопропіл-N-етиламін або триетиламін) або ароматичні аміни (переважно, N,N-діетиламінін).

Інертні розчинники можуть включати, але цим не обмежуються, N,N-діалкілформаміди (переважно, диметилформамід), N,N-діалкілацетаміди (переважно, диметилацетамід), циклічні аміді (переважно, N-метилпіролідін-2-он) або ароматичні вуглеводні (переважно, бензол або толуол). Переважна температура реакції знаходиться в діапазоні від 20°C до 200°C.

Сполука формули (XII) може вступати в реакцію з алкіламіном в присутності або за відсутності основи при температурі реакції в діапазоні від -80 до 250°C з утворенням сполук формули (I). Основи можуть включати, але цим не обмежуються, гібриди лужних металів (переважно, гібрид натрію), алкоксиди лужних металів (1-6 атомів вуглецю) (переважно, метоксид натрію або етоксид натрію), гібриди лужноземельних металів, діалкіламіди лужних металів (переважно, діізопропіламід літію),

карбонати лужних металів, бікарбонати лужних металів, біс(триалкілсиліл)аміди лужних металів (переважно, біс(триалкілсиліл)амід натрію, триалкіламіни (переважно, N,N-діізопропіл-N-етиламін) або ароматичні аміни (переважно, піридин).

Інертні розчинники можуть включати, але цим не обмежуються, алкілові спирти (1-8 атомів вуглецю, переважно, метанол або етанол), нижчі алканнітрили (1-6 атомів вуглецю, переважно, ацетонітрил), прості діалкілові ефіри (переважно, простий діетиловий ефір), прості циклічні ефіри (переважно, тетрагідрофуран або 1,4-діоксан), N,N-діалкілформаміди (переважно, диметилформамід), N,N-діалкілацетаміди (переважно, диметилацетамід), циклічні аміді (переважно, N-метилпіролідін-2-он), діалкілсульфоксиди (переважно, диметилсульфоксид), ароматичні вуглеводні (переважно, бензол або толуол) або галогеналкани з 1-10 атомів вуглецю і 1-10 атомів галогену (переважно, дихлоретан). Переважна температура реакції знаходиться в діапазоні від 0°C до 140°C.

Сполуки згідно з даним винаходом можна одержати у вигляді сполук з радіоактивною міткою проведенням їх синтезу з використанням попередників, що включають, щонайменше, один атом, який є ізотопом. Радіоізотоп, переважно, вибирають з, щонайменше, одного з атомів вуглецю (переважно,  $^{14}\text{C}$ ), водню (переважно,  $^3\text{H}$ ), сірки (переважно  $^{35}\text{S}$ ) або йоду (переважно,  $^{125}\text{I}$ ). Такі мічені радіоактивними ізотопами зонди зручно синтезуються постачальником радіоізотопів, що спеціалізується в синтезі на замовлення мічених радіоактивними ізотопами сполук-зондів. Такі постачальники включають фірми Amersham Corporation, Arlington Heights, 111.; 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.; і Moravек Biochemicals Inc., Brea, Calif.

Мічені тритієм сполуки-зонди можна також зручно одержати каталітично за допомогою обміну міченої тритієм оцтової кислоти, що каталізується платиною, обміну міченої тритієм трифтороцтової кислоти, що каталізується кислотою або гетерогенного каталізованого обміну з газоподібним тритієм. Такі способи одержання також зручно проводять у вигляді радіоактивної мітки, що проводиться на замовлення будь-яким постачальником, перерахованим в попередніх абзацах, з використанням сполуки винаходу як субстрату. Крім того, деякі попередники можуть бути піддані обміну тритій-галоген газоподібним тритієм, відновленням газоподібним тритієм ненасичених зв'язків або відновленням з використанням боротритиду натрію, як бажано.

Авторадіографію рецепторів (картирування рецепторів) можна проводити *in vitro*, як описано Kuhar в розділі 8.1.1-8.1.9 публікації *Current Protocols in Pharmacology* (1998) John Wiley & Sons, New York, з використанням сполук згідно з даним винаходом, мічених радіоактивною міткою.

#### Приклади

Дані аналізів реєстрували для сполук, описаних нижче, у використанні наступних загальних

методів. Реєстрували протонні ЯМР спектри на апаратах Varian VXR або Unity 300 FT-NMR (300МГц); хімічні зсуви визначали в м.д. ( $\delta$ ) відносно внутрішнього тетраметилсиланового стандарту в дейтерохлороформі або дейтеродиметилсульфоксиді, як визначено нижче. Мас-спектри (MS) або мас-спектри високого розрізнення (HRMS) реєстрували на спектрометрі Finnegan MAT 8230 або спектрометрі моделі Hewlett Packard 5988A (з використанням хіміоіонізації (CI) з  $\text{NH}_3$  як газом-носієм, електроаерозольного розпилювача (TSI), хіміоіонізації при атмосферному тиску (APCI) або газовій хроматографії (GC)). Точки плавлення реєстрували на нагрівальному блоковому приладі MelTemp 3.0 і не коригували. Точки кипіння не коригували. Всі визначення pH під час розробки проводили індикаторним папером.

Реагенти були закуплені в комерційних джерелах і, при необхідності, були очищені перед використанням відповідно до загальних методів, описаних D.Perrin and W.L.F.Armarego, *Purification of Laboratory Chemicals*, 3<sup>rd</sup> ed., (New York: Pergamon Press, 1988). Хроматографію виконували на силікагелі з використанням систем розчинників, вказаних нижче. Для змішаних систем розчинників дані об'ємні співвідношення. В іншому випадку, частини і процентні частки дані по масі. Аббревіатурами, що звичайно використовуються є: ДМФ (N,N-диметилформамід) EtOH (етанол), MeOH (метанол), EtOAc (етилацетат), HOAc (оцтова кислота), DME (1,2-діетоксіетан) і ТГФ (тетрагідрофуран).

Наступні приклади представлені для більш докладного опису винаходу. Дані приклади, які представляють кращий спосіб, що передбачається в цей час для здійснення винаходу, призначені для ілюстрації, а не для обмеження винаходу.

#### Приклад 1

Одержання 2,7-диметил-8-(2-метил-6-метоксипірид-3-іл) [1,5-а]піразоло-[1,3,5]-триазин-4(3H)-ону

##### A. 2-Метокси-6-метилпіридин

Натрій (31,0г, 1,35моль) додавали порціями в метанол (500мл) протягом 30хв. при перемішуванні в колбі, обладнаній зворотним холодильником. Після завершення додавання реакційної суміші давали можливість охолотитися до навколишньої температури. Порціями додавали 2-фтор-6-метилпіридин (50г, 450ммоль) при перемішуванні. Потім реакційну суміш нагрівали до температури флегми і перемішували протягом 48 годин. Суміш потім охолоджували до навколишньої температури і розчинник видаляли у вакуумі з одержанням жовтої олії. Залишок обробляли водою (500мл) і проводили три екстракції простим ефіром (200мл). Об'єднані органічні шари сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фільтрували і розчинник видаляли у вакуумі з фільтрату з одержанням жовтого рідкого продукту:  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 300МГц):  $\delta$  7,44 (дд, 1H, J=8,7), 6,71 (д, 1H, J=7), 6,53 (д, 1H, J=8), 3,91 (с, 3H), 2,45 (с, 3H).

##### B. 2-Метокси-6-метилпіридин

Суміш 2-гідрокси-6-метилпіридину (6,85г, 62,8ммоль), карбонату срібла (22,5г, 81,6ммоль), йодметану (39,1мл, 628ммоль) і хлороформу (200мл) перемішували при кімнатній температурі

протягом 40 годин в темряві. Реакційну суміш фільтрували через целіт. Зібрану тверду речовину промивали простим ефіром. Об'єднані фільтрати концентрували у вакуумі з одержанням рідкого продукту (6,25г), який був ідентичний продукту зі стадії А.

#### С. 6-Метокси-3-бром-2-метилпіридин

Суміш 2-метокси-6-метилпіридину (17,0г, 138ммоль) і розчину дигідрофосфату натрію (0,15моль у воді, 250мл) перемішували при кімнатній температурі. Бром (7,1мл, 139ммоль) додавали по краплях протягом 15хв. через краплинну лійку. Реакційну суміш потім перемішували при кімнатній температурі протягом 4 годин. Прозорий безбарвний розчин розбавляли водою (500мл) і екстрагували дихлорметаном (200мл) три рази. Об'єднані органічні шари сушили над  $MgSO_4$ , фільтрували і розчинник видаляли у вакуумі з фільтрату з одержанням жовтої рідини. Флеш-хроматографія на силікагелі (EtOAc:гексан::1:20) і видалення розчинника з бажаних об'єднаних фракцій дали прозорий, безбарвний рідкий продукт (15,4г):  $^1H$ -ЯМР ( $CDCl_3$ , 300МГц):  $\delta$  7,60 (д, 1H, J=8), 6,46 (д, 1H, J=8), 3,89 (с, 3H), 2,54 (с, 3H).

#### Д. 6-Метокси-2-метилпіридин-3-борна кислота

Розчин 6-метокси-3-бром-2-метилпіридину (59,8г, 296ммоль) в сухому ТГФ (429мл) охолоджували при перемішуванні до  $-78^\circ C$  в атмосфері азоту. Розчин н-бутиллітію (2,5моль, 130,4мл, 326ммоль) в гексані додавали по краплях протягом 30хв. Реакційну суміш перемішували протягом 3 годин при  $-78^\circ C$ . Додавали по краплях протягом 30хв. розчин триізопропілборату (102,7мл, 445ммоль) в сухому ТГФ (100мл). Реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури при перемішуванні протягом 16 годин. У реакційну суміш при перемішуванні додавали оцтову кислоту (37,35г, 622ммоль), потім воду (110мл). Через 2 години шари розділяли і органічний шар концентрували у вакуумі. Залишок обробляли 2-пропанолом (750мл) і розчинник видаляли на ротормному випарнику (температура бані  $-50^\circ C$ ). Залишок розтирали в простому ефірі. Продукт збирали фільтруванням і сушили у вакуумі (48,4г): т.пл.  $>200^\circ C$ ;  $^1H$ -ЯМР ( $CDCl_3$ , 300МГц):  $\delta$  7,83 (д, 1H, J=8), 6,56 (д, 1H, J=8), 3,85 (с, 3H), 2,44 (с, 3H); Газова хроматографія-мас-спектрометрія: 168 ( $M^+ + H$ ).

#### Е. 2-Метил-3-(5-метилізоксазол-4-іл)-6-метоксипіридин

Суміш 4-йод-5-метилізоксазолу (18,2г, 87ммоль), 6-метокси-2-метилпіридин-3-борної кислоти (14,6г, 87ммоль), бікарбонату натрію (22,0г, 262ммоль), води (150мл) і DME (150мл) дегазували три рази при перемішуванні подачею вакууму, а потім введенням азоту. Однією порцією додавали [1,1-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладій (II) (2,14г, 2,6ммоль). Реакційну суміш дегазували, як указано вище. Реакційну суміш потім перемішували при  $80^\circ C$  протягом 4 годин, потім охолоджували до кімнатної температури. Тричі екстракція EtOAc, сушіння об'єднаних органічних шарів над  $MgSO_4$ , фільтрація і видалення розчинника у вакуумі давали олію. Флеш-хроматографія (EtOAc:гексан::1:9) і видалення розчинника у вакуумі з бажаних фракцій давали продукт (7,15г):  $^1H$ -ЯМР ( $CDCl_3$ , 300МГц):  $\delta$  8,16 (с, 1H), 7,33 (д, 1H, J=8),

6,63 (д, 1H, J=8), 3,95 (с, 3H), 2,35 (с, 6H); APCI<sup>+</sup> - мас-спектрометрія: 205 ( $M^+ + H$ ).

#### Ф. 1-Ціан-1-(2-метил-6-метоксипірид-3-іл)пропан-2-он, натрієва сіль

Суміш метоксиду натрію (25% мас/мас, 13мл, 70ммоль), 2-метил-3-(5-метилізоксазол-4-іл)-6-метоксипіридину (7,15г, 35ммоль) і метанолу (50мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин. Розчинник видаляли у вакуумі з одержанням жовтої олії. Розтирання в простому ефірі, фільтрація і сушіння у вакуумі давали неочищений продукт у вигляді білої твердої речовини (9,3г).

#### Г. 5-Аміно-4-(2-метил-6-метоксипірид-3-іл)-3-метилпіразол

Суміш 1-ціан-1-(2-метил-6-метоксипірид-3-іл)пропан-2-ону натрієвої солі (9,3г), гідразингідрату (6мл, 123,3ммоль) і крижаної оцтової кислоти (150мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 4 годин. Реакційну суміш концентрували у вакуумі. Залишок розчиняли в 1н HCl і одержаний в результаті розчин екстрагували EtOAc два рази. У водний шар додавали 1н розчин NaOH до досягнення pH=12. Одержаний напіврозчин екстрагували три рази етилацетатом. Об'єднані органічні шари сушили над  $MgSO_4$  і фільтрували. Розчинник видаляли у вакуумі з одержанням в'язкої олії (5,8г):  $^1H$ -ЯМР ( $CDCl_3$ , 300МГц): 7,37 (д, 2H, J=8), 6,62 (д, 2H, J=8), 3,95 (с, 3H), 2,36 (с, 3H), 2,08 (с, 3H); APCI<sup>+</sup> - мас-спектрометрія: 219 ( $M^+ + H$ ); 260 ( $M^+ + CH_3CN$ ).

#### Н. 5-Ацетамідино-4-(2-метил-6-метоксипірид-3-іл)-3-метилпіразол, сіль оцтової кислоти

Етилацетамідатгідроклорид (6,46г, 52,2ммоль) швидко додавали в суміш карбонату калію (6,95г, 50,0ммоль), дихлорметану (60мл) і води (150мл), що швидко перемішується. Шари розділяли і водний шар екстрагували дихлорметаном (2x60мл). Об'єднані органічні шари сушили над  $MgSO_4$  і фільтрували. Розчинник видаляли простою дистillaцією і залишок в резервуарі використали без подальшого очищення.

Крижану оцтову кислоту (1,0мл, 17,4ммоль) додавали в суміш 5-аміно-4-(2-метил-6-метоксипірид-3-іл)-3-метилпіразолу (3,8г, 17,4ммоль), вільної основи етилацетаміду і дихлорметану (100мл), що перемішується. Одержану реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин; в кінці цього періоду концентрували у вакуумі. Залишок розтирали в простому ефірі, продукт фільтрували і промивали великими кількостями простого ефіру. Білу тверду речовину сушили у вакуумі (5,4г):  $^1H$ -ЯМР ( $CDCl_3$ , 300МГц): 7,43 (д, 2H, J=8), 6,69 (д, 2H, J=8), 4,9 (шир.с, 3H), 3,93 (с, 3H), 2,31 (с, 3H), 2,24 (с, 3H), 2,13 (с, 3H), 1,88 (с, 3H); APCI<sup>+</sup> - мас-спектрометрія: 260 ( $M^+ + H$ ).

#### І. 2,7-Диметил-8-(2-метил-6-метоксипірид-3-іл)[1,5-а]-піразоло-[1,3,5]триазин-4(3H)-он

Гранули натрію (3,9г, 169ммоль) додавали порціями в етанол (200мл) при енергійному перемішуванні. Після вступу в реакцію всього натрію додавали 5-ацетамідино-4-(2-метил-6-метоксипірид-3-іл)-3-метилпіразол, сіль оцтової кислоти (5,4г, 16,9ммоль) і діетилкарбонат (16,4мл, 135,3ммоль). Одержану реакційну суміш

нагрівали до температури флегми і перемішували протягом 18 годин. Суміш охолоджували до кімнатної температури і розчинник видаляли у вакуумі. Залишок розчиняли у воді і повільно додавали 1н розчин HCl до досягнення pH-6. Водний шар екстрагували EtOAc три рази; об'єднані органічні шари сушили над MgSO<sub>4</sub> і фільтрували. Розчинник видаляли у вакуумі з одержанням твердої речовини. Розтирання в простому ефірі, фільтрація і сушіння у вакуумі давали білу тверду речовину (3,9г): <sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 300МГц): 7,49 (д, 2H, J=8), 6,69 (д, 2H, J=8), 3,93 (с, 3H), 2,35 (с, 3H), 2,28 (с, 3H), 2,24 (с, 3H); APCl<sup>+</sup> - мас-спектрометрія: 286 (M<sup>+</sup>+H).

#### Приклад 2

Одержання 4-((R)-2-бутиламіно)2,7-диметил-8-(2-метил-6-метоксипіридин-3-іл) [1,5-апіразоло-1,3,5-триазину

А. 4-Хлор-2,7-диметил-6-(2-метил-6-метоксипіридин-3-іл)[1,5-а]піразоло-триазин

Суміш 2,7-диметил-8-(2-метил-6-метоксипіридин-3-іл) [1,5-а]піразоло-[1,3,5]триазин-4-ону (приклад 1, 3,9г, 13,7ммоль), діізопропілетиламіну (9,5мл, 54,7ммоль), оксихлориду фосфору (5,1мл, 54,7ммоль) і толуолу (75мл) перемішували при температурі флегми протягом 4 годин. Леткі речовини видаляли у вакуумі. Залишок вміщували на підкладку з силікагелю на целіті і елюювали 1:1 сумішшю EtOAc і гексану. Розчинник видаляли у вакуумі з фільтрату з одержанням олії.

В. 4-((R)-2-Бутиламіно)2,7-диметил-8-(2-метил-6-метоксипіридин-3-іл) [1,5-а] піразоло-1,3,5-триазин

Суміш 4-хлор-2,7-диметил-8-(2-метил-6-метоксипіридин-3-іл)-[1,5-а] піразолотриазину, (R)-2-бутиламіну (2,0мл, 20,5ммоль), діізопропілетиламіну (9,5мл, 54,7ммоль) і сухого ТГФ (25мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Розчинник видаляли у вакуумі. Хроматографія залишку на колонці (спочатку з використанням EtOAc:гексану::1:2, потім з використанням EtOAc:гексану::1:4) давала продукт. Видалення розчинника у вакуумі давало білу тверду речовину (2,3г): т.пл. 118,3°C; <sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 300МГц): δ 7,41 (д, 1H, J=8), 6,63 (д, 1H, J=8), 6,25 (шир.д, 1H, J=9), 4,35-4,30 (м, 1H), 3,95 (с, 3H), 2,49 (с, 3H), 2,35 (с, 3H), 2,30 (с, 3H), 1,76-1,66 (м, 2H), 1,34 (д, 3H J=7), 1,02 (т, 3H, J=7); <sup>13</sup>C-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 100,52МГц): δ 163,8, 163,0, 155,7, 153,7, 147,8, 146,6, 141,6, 118,5, 107,4, 106,6, 53,3, 48,2, 29,7, 26,1, 22,9, 20,4, 13,1, 10,3; ІЧ (без домішок, KBr, см<sup>-1</sup>): 3380 (м), 3371 (м), 2968 (м), 2928 (м), 2872 (в), 1621 (с), 1588 (с), 1544 (с), 1489 (с), 1460 (с), 1425 (с), 1413 (с), 1364 (с), 1346 (м), 1304 (с), 1275 (с), 1247 (с), 1198 (м), 1152 (м), 1134 (м), 1112 (м), 1034 (с), 1003 (м); ESI (+)-HRMS: Розрахункова для C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>N<sub>6</sub>O: 341.2089; Знайдена: 341.2093 (M<sup>+</sup>+H). Аналітично розрахункова для C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>N<sub>6</sub>O: C, 63,51, H, 7,12, N, 24,69; Знайдена: C, 63,67, H, 7,00, N, 24,49.

#### Корисність

Аналіз зв'язування з рецепторами CRF щурів для оцінки біологічної активності.

Афінність зв'язування з рецепторами відносно коркових рецепторів щурів аналізували відповідно до опублікованих способів (E.B. De Souza, J. Neurosci, 7: 88 (1987).

Криві інгібування зв'язування [<sup>125</sup>I-Tyr<sup>o</sup>]-o-CRF з клітинними мембранами при різному розведенні препарату, що тестується, аналізували програмою повторюваного вирівнювання кривої LIGAND [P.J.Munson and D.Rodbard, Anal. Biochem. 107:220 (1980), яка забезпечує одержання величин K<sub>i</sub> для інгібування, які потім використовуються для оцінки біологічної активності.

Інгібування активності аденілатциклази, стимульованої CRF

Інгібування активності аденілатциклази, стимульованої CRF, можна виконати, як описано G.Battaglia et al. Synapse 1:572 (1987). Коротко, аналізи проводять при 37°C протягом 10хв. в 200мл буферу, що містить 100ммоль Tris-HCl (pH 7,4 при 37°C), 10ммоль MgCl<sub>2</sub>, 0,4ммоль етиленглікольтетраацетату (EGTA), 0,1% альбуміну бичачої сироватки (BSA), 1ммоль ізобутилметилксантину (IBMX), 250 одиниць/мл фосфокреатинкінази, 5ммоль креатинфосфату, 100ммоль гуанозин 5'-трифосфату, 100нмоль oCRF, антагоністичні пептиди (діапазон концентрації від 10<sup>-9</sup> до 10<sup>-6</sup>m) і 0,8мг первинної вологої маси тканини (приблизно 40-60мг білка). Реакції ініціюються додаванням 1ммоль АТФ/<sup>32</sup>P]АТФ (приблизно 2-4мКі/пробірку) і припиняють додаванням 100мл 50ммоль Tris-HCl, 45ммоль АТФ і 2% додецилсульфату натрію. Для контролю витягання цАМФ 1мкмоль [<sup>3</sup>H]цАМФ (приблизно 40000 розпадів за 1хв.) додають в кожну пробірку перед відділенням. Відділення [<sup>32</sup>P]цАМФ від [<sup>32</sup>P]АМФ виконують послідовним елюванням через колонку Dowex і глиноземну колонку.

#### Біологічний аналіз in vivo

Активність in vivo сполуки даного винаходу можна оцінити з використанням одного з біологічних аналізів, що існують і є прийнятними в даній області. Ілюстративні з даних тестів включають аналіз акустичного переляку, тест підйому по сходах і аналіз хронічного введення. Дані і інші моделі, які можна використати для тестування сполук даного винаходу, були описані в публікації C.W.Berridge and A.J.Dunn Brain Research Reviews 15:71 (1990).

Сполуку можна тестувати у будь-якого виду гризунів або дрібного ссавця.

Сполуку згідно з даним винаходом можна застосовувати при лікуванні дисбалансу, пов'язаного з патологічними рівнями релізінг-фактора кортикотропіну у пацієнтів, які страждають депресією, афективними розладами і/або тривогою.

Сполуку даного винаходу можна вводити для лікування вказаних відхилень від норми засобами, які створюють контакт активного агента з ділянкою дії агента в організмі ссавця. Сполуку можна вводити будь-яким звичайним засобом, існуючим для застосування в поєднанні з лікарськими препаратами або у вигляді окремого терапевтичного засобу, або в комбінації з терапевтичними засобами. Її можна вводити окремо, але загалом її вводять з фармацевтичним носієм, вибраним на основі вибраного шляху введення і стандартної фармацевтичної практики.

Введене дозування буде варіювати в залежності від застосування і відомих чинників, таких як фармакодинамічний характер певного засобу і

спосіб і шлях його введення; вік реципієнта, маса і стан здоров'я; природа і ступінь виявленості симптомів; вид супутнього лікування; частота лікування і бажаний ефект. Для застосування при лікуванні вказаних захворювань або станів сполуку даного винаходу можна вводити перорально щодня в дозуванні активного інгредієнта 0,002-200мг/кг маси тіла. Звичайно доза 0,01-10мг/кг в дробових дозах 1-4 рази/день або в композиції пролонгованого вивільнення буде ефективна при одержанні бажаного фармакологічного ефекту.

Лікарські форми (композиції), придатні для введення, містять від близько 1мг до близько 100мг активного інгредієнта на одиницю. У даних фармацевтичних композиціях активний інгредієнт звичайно буде бути присутнім в кількості приблизно від 0,5 до 95% мас. на основі загальної маси композиції.

Активний інгредієнт можна вводити перорально в твердих лікарських формах, таких як капсули, таблетки і порошки, або в рідких формах, таких як еліксири, сиропи і/або суспензії. Сполуки даного винаходу можна також вводити парентерально в стерильних, рідких дозованих композиціях.

Желатинові капсули можна використати для вміщення активного інгредієнта і відповідного носія, такого як лактоза, крохмаль, стеарат магнію, стеаринова кислота або похідні целюлози, але не обмеженого ними. Аналогічні розріджувачі можна використати для виготовлення пресованих таблеток. І таблетки, і капсули можна виготовити у вигляді продуктів пролонгованого вивільнення для тривалого вивільнення лікарського засобу протягом періоду часу. Пресовані таблетки можуть бути покриті цукром або плівкою для маскування неприємного смаку або такими покриттями, що використовуються для захисту активних інгредієнтів від атмосфери або для забезпечення можливості вибірного розпаду таблетки в шлунково-кишковому тракті.

Рідкі лікарські форми для орального введення можуть містити фарбувальні або ароматизуючі агенти для збільшення прийняття пацієнтом.

Звичайно, вода, фармацевтично прийнятні олії, сольовий розчин, водна декстроза (глюкоза) і родинні цукрові розчини і гліколи, такі як пропіленгліколь або поліетиленгліколь, являють собою відповідні носії для парентеральних розчинів. Розчини для парентерального введення переважно містять розчинну у воді сіль активного інгредієнта, придатні стабілізуючі агенти і, якщо необхідно,

напівтверді жирові речовини. Протиокислювальні агенти, такі як бісульфіт натрію, сульфід натрію або аскорбінова кислота, або окремо, або в комбінації являють собою відповідні стабілізуючі агенти. Використовують також лимонну кислоту і її солі і ЕДТА. Крім того, парентеральні розчини можуть містити консерванти, такі як бензалконійхлорид, метил- або пропіл-парабен і хлорбутанол.

Відповідні фармацевтичні носії описані в керівництві "Remington's Pharmaceutical Sciences", A.Osol, стандартному посиланні в даній області.

Фармацевтичні лікарські форми, які можна застосовувати для введення сполук даного винаходу, можна проілюструвати, як викладено нижче:

#### Капсули

Велику кількість стандартних лікарських форм у вигляді капсул одержують заповненням кожної з стандартних твердих желатинових капсул, що складаються з двох частин, 100мг порошкоподібного активного інгредієнта, 150мг лактози, 50мг целюлози і 6мг стеарату магнію.

#### М'які желатинові капсули

Суміш активного інгредієнта в олії, що переважається, такий як олія соєвих бобів, олія насіння бавовни або оливкова олія готують і ін'єктують за допомогою позитивного зміщення закачуванням в желатин для формування м'яких желатинових капсул, що містять 100мг активного інгредієнта. Капсули промивають і сушать.

#### Таблетки

Велику кількість таблеток одержують звичайними процедурами з тим, щоб стандартна дозована форма становила 100мг активного інгредієнта, 0,2мг колоїдного двоокису кремнію, 5мг стеарату магнію, 275мг мікрокристалічної целюлози, 11мг крохмалю і 98,8мг лактози. Відповідні покриття можна наносити для поліпшення смакових якостей або відстроченого всмоктування.

Сполуки даного винаходу можна також застосовувати як реагенти або стандарти при біохімічному дослідженні неврологічної функції, дисфункції і патології.

Хоча даний винахід був описаний і проілюстрований з точки зору певних переважних варіантів реалізації, для фахівців в даній області будуть очевидні інші варіанти реалізації. Тому винахід не обмежується конкретними описаними і проілюстрованими варіантами реалізації, але може модифікуватися або змінюватися без відходу від суті винаходу, повний діапазон домагань якого визначений прикладеною формулою винаходу.