

(19)대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(51) 。 Int. Cl.

*A61K 31/496* (2006.01)

*A61K 31/428* (2006.01)

*A61P 25/18* (2006.01)

(11) 공개번호 10-2006-0110006

(43) 공개일자 2006년10월23일

(21) 출원번호 10-2006-7018643

(22) 출원일자 2006년09월12일

번역문 제출일자 2006년09월12일

(86) 국제출원번호 PCT/IB2005/000251

국제출원일자 2005년02월01일

(87) 국제공개번호 WO 2005/079807

국제공개일자 2005년09월01일

(30) 우선권주장 60/544,731 2004년02월13일 미국(US)

(71) 출원인 화이자 프로덕츠 인크.  
미국 06340 코네티컷주 그로톤 이스턴 포인트 로드

(72) 발명자 로마노, 스티븐, 조세프  
미국 10014 뉴욕주 뉴욕 어파트먼트 14씨 웨벌리 플레이스 136

(74) 대리인 주성민  
김영

심사청구 : 있음

(54) 비전형 항정신병제와 코르티코트로핀 방출 인자 길항제의치료적 조합물

요약

본 발명은 (a) 비전형 항정신병제, 그의 프로드럭, 또는 상기 비전형 항정신병제 또는 그의 프로드럭의 제약상 허용되는 염, (b) 코르티코트로핀 방출 인자 길항제, 그의 프로드럭, 또는 상기 코르티코트로핀 방출 인자 길항제 또는 그의 프로드럭의 제약상 허용되는 염, 및 임의로 (c) 제약상 허용되는 비히클, 담체 또는 희석제를 포함하는, 인간과 같은 포유동물에서 예를 들어, 기분 장애 또는 증상, 정신병적 장애 또는 증상, 또는 이의 조합을 치료하기 위한 제약 조성물에 관한 것이다. 또한, 본 발명은 상기 문장에 기재된 성분 (a) 및 (b)를, 각각 독립적으로 경우에 따라서는 제약상 허용되는 비히클, 담체 또는 희석제와 함께 상기 문장에 기재된 하나 이상의 장애 또는 증상의 치료가 필요한 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 문장에 기재된 하나 이상의 장애 또는 증상의 치료 방법에 관한 것이다.

색인어

비전형 항정신병제, 코르티코트로핀 방출 인자 길항제, 조합

명세서

기술분야

본 발명은 비전형 항정신병제, 그의 프로드럭, 또는 상기 비전형 항정신병제 또는 그의 프로드럭의 제약상 허용되는 염 및 코르티코트로핀 방출 인자 길항제, 그의 프로드럭, 또는 상기 코르티코트로핀 방출 인자 길항제 또는 그의 프로드럭의 제약상 허용되는 염의 조합물을 포함하는 제약 조성물, 상기 조합물을 함유하는 키트 및 치료-저항적 불안 장애, 정신 장애 또는 증상, 기분 장애 또는 증상, 또는 이의 조합을 앓는 인간을 비롯한 포유동물을 치료하기 위한 상기 조합물의 사용 방법에 관한 것이다. 본 발명은 또한 비전형 항정신병제, 그의 프로드럭, 또는 상기 비전형 항정신병제 또는 그의 프로드럭의 제약상 허용되는 염, 및 코르티코트로핀 방출 인자 길항제, 그의 프로드럭, 또는 상기 코르티코트로핀 방출 인자 길항제 또는 그의 프로드럭의 제약상 허용되는 염의 추가적 및 상승적 조합물에 관한 것이며, 이로 인해 상기 추가적 및 상승적 조합물은 치료-저항적 불안 장애, 정신 장애 또는 증상, 기분 장애 또는 증상, 또는 이의 조합을 앓는 인간을 비롯한 포유동물을 치료하는 데에 유용하다.

## 배경기술

비전형 항정신병제는 과거 십년까지 질병 관리의 중심이었던 통상적인 항정신병제를 능가하는 몇가지 임상적인 이점을 제공한다. 비전형 항정신병제의 많은 임상적 이점의 근간을 이루는 주요 메커니즘은 항정신병제 효과를 추체외로 부작용(EPS)으로부터 분리시킨 그의 능력이다. 전통적인 항정신병제 약제를 능가하는 뚜렷한 장점으로서는 음성(negative) 증상 및 인식 증상에서의 보다 큰 개선, 보다 양호한 항우울 및 기분 안정화 효과, 파킨슨성 부작용 및 지연 운동장애의 위험 감소, 및 다른 불응기 또는 치료-저항적 환자에서의 효능 증가 등이 있다.

비전형 항정신병제와 통상적인 항정신병제 사이의 임상 프로파일에서의 차이는 이들의 상이한 약리학적 프로파일 면에서 이해할 수 있다. 통상적인 항정신병제는 도파민 ( $D_2$ ) 수용체의 길항제이다. 비전형 항정신병제도 역시  $D_2$  길항제 성질을 갖지만, 이들 수용체에 대한 결합 동력학과 다른 수용체, 특히  $5-HT_{2A}$ ,  $5-HT_{2C}$  및  $5-HT_{1D}$ 에서의 활성이 상이하다 (Schmidt B et al, Soc. Neurosci. Abstr. 24:2177, 1998). 예를 들어, 비전형 항정신병제는 세로토닌  $5-HT_{2A}$  및 도파민  $D_2$ 의 이중 길항작용을 가질 수 있다.

본 발명에 사용하기 위한 비전형 항정신병제의 예는 US 4,831,301에 일반적으로 및 구체적으로 개시된 화합물, 특히 지프라스돈 (게오돈(Geodon) (등록상표)), US 5,229,382에 개시된 화합물, 특히 올란자핀 (지프렉사(Zyprexa) (등록상표)), US 3,539,573에 개시된 화합물, 특히 클로자핀 (클로자릴(Clozaril) (등록상표)), US 4,804,663에 개시된 화합물, 특히 리스페리돈 (리스페르달(Risperdal) (등록상표)), US 4,710,500에 개시된 화합물, 특히 세르틴돌, US 4,879,288에 개시된 화합물, 특히 케티아핀 (세로켈(Seroquel) (등록상표)), US 4,734,416에 개시된 화합물, 특히 아리피프라졸 (아빌리파이(Abilify) (등록상표)), 및 US 4,401,822에 개시된 화합물, 특히 아미של프라이드, 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.

공동 양도된 미국 특허 제4,831,031호, 제4,883,795호, 제5,229,382호, 및 제6,245,766호 (이는 본원에 참고로 포함됨)는 각각 지프라스돈이 치료-저항적 불안 장애, 정신 장애, 및 기분 장애의 치료에 이용됨을 개시하고 있다.

정신분열정동 장애와 같은 정신병적 장애 또는 증상은 현실과의 교섭 상실 (정신병), 환각 (거짓 인지), 환영 (거짓 믿음), 비정상 사고, 둔마된(flattened) 정동, 동기 소멸, 및 일 및 사회 활동의 혼란을 특징으로 하는 심각한 정신 장애이다.

정동 장애로도 공지되어 있는 기분 장애 또는 증상은 전반적인 기분 교란, 정신운동 기능이상 및 식물 증상을 특징으로 하는 단극 (우울성) 및 양극 (조울성) 장애, 기분저하 장애, 및 순환성 장애를 포함하는 일종의 이질적인, 전형적으로는 반복적인 질병이다. 기분 장애는 일생 동안 여성의 20% 및 남성의 12%가 앓을 수 있다. 이는 정신과 외래환자의 65% 및 비-정신과 진료를 받는 모든 환자의 10%만큼을 차지하는 가장 보편적인 정신 장애이다 (The Merck Manual, 17th ed., Merck & Co. 1999, p. 1526). 기분 장애 관리의 표준인 리튬은 오직 50%의 반응율을 가지며, 부작용과 연관되어 있다. 항정신병제도 또한 상기 환자군에서 임상적으로 사용된다.

기분 장애 또는 증상, 예를 들어 정신 우울증, 또는 정신병적 장애 또는 증상, 예를 들어 정신분열정동 장애의 치료 계획을 단순화하는 것은 2종의 치료제를 조합함으로써 달성할 수 있다. 조합 치료는 환자 비순응의 기회를 감소시키고, 일정을 보다 정밀하게 한다. 따라서, 비전형 항정신병제 및 기분 장애 또는 증상, 정신병적 장애 또는 증상, 또는 이의 조합과 같은 증상의 치료에 효능있는 다른 치료제를 사용하는 제약 조합물 및 제약 키트에 대한 필요성이 존재한다.

코르티코트로핀 방출 인자 (CRF) 길항제는 특정 장애 또는 증상의 치료에 유효하다고 기재되어 있는 또다른 종류의 치료제이다. CRF 길항제는 미국 특허 제4,605,642호 및 제5,063,245호에 개시되어 있다. 다른 CRF 길항제는 국제 특허 공보

WO 95/33750; WO 95/34563; WO 94/13661; WO 94/13644; WO 94/13643; WO 94/13676; WO 94/13677; WO 95/33727; WO 98/05661; WO 98/08847; WO 98/08846; 및 유럽 특허 공보 EP 778277 및 EP 773023에 개시되어 있다. 또다른 CRF 길항제는 하기 특허 공보에 개시되어 있다: EP 576350; EP 659747; EP 812831; WO 95/10506; WO 96/35689; WO 96/39400; WO 97/00868; WO 97/14684; WO 97/29109; WO 97/29110; WO 97/35539; WO 97/35580; WO 97/35846; WO 97/44038; WO 97/45421; WO 98/03510; WO 98/08821; WO 98/11075; WO 98/15543; WO 98/21200; WO 98/27066; WO 98/29397; WO 98/29413; WO 98/42699; WO 98/35967; WO 98/42706; WO 98/45295; WO 98/47874; WO 98/47903; WO 98/51312; WO 99/01454; WO 99/01439; WO 99/10350; WO 99/12908; WO 99/00373; WO 99/38868; WO 99/51597; WO 99/51599; WO 99/40089; WO 99/51598; 및 WO 99/51600. 더 많은 CRF 길항제가 미국 특허 제5,109,111호; 제5,132,111호; 제5,245,009호; 제5,464,847호; 제5,493,006호; 제5,510,458호; 제5,644,057호; 제5,663,292호; 제5,668,145호; 제5,705,646호; 제5,712,303호; 및 제5,723,608호에 개시되어 있다. CRF 길항제에 대한 특허 문헌의 개요는 문헌 [T. E. Christos and A. Arvanitis, Exp. Opin. Ther. Patents (1998) 8(2):143-152]에 제공되어 있다. 상기 인용된 공개물 중 다수는 거기에 기재된 CRF 길항제를 어떻게 제조하는지의 정보를 포함하고 있다. CRF 길항제의 중요성은 또한 예를 들어 문헌 [P. Black, Scientific American: "Science & Medicine," 1995, 2:16-25]; [T. Lovenberg, et al., Current Pharmaceutical Design, 1995, 1: 305-316]; [D. T. Chalmers et al., Trends in Pharmacological Sciences, April 1996, pages 166-172]; 및 미국 특허 제5,063,245호에 기재되어 있다. CRF 길항제에 의한 활성의 개요는 문헌 [M. J. Owens et al., 1991, Pharm. Rev., 43:425-473]에서 발견된다.

특히, CRF 길항제는 예를 들면, 스트레스 관련 질병; 기분 장애, 예컨대 우울증, 예를 들어 암 환자에서의 우울증, 파킨슨병 환자에서의 우울증, 심근경색후 우울증, 인간 면역결핍 바이러스 (HIV)를 가진 환자에서의 우울증, 하위증후군성 대증적 우울증, 불임 여성에서의 우울증, 소아 우울증, 주요 우울증, 단일 에피소드 우울증, 반복적 우울증, 아동 학대로 유도된 우울증, 산후 우울증, DSM-IV 주요 우울증, 치료-불응성 주요 우울증, 중증 우울증, 정신병 우울증, 졸중 후 우울증, 신경병성 통증, 혼합 에피소드를 갖는 조울병 및 우울성 에피소드를 갖는 조울병을 비롯한 조울병, 계절성 정동 장애, 양극 우울증 BP I, 양극 우울증 BP II, 또는 기분저하증을 갖는 주요 우울증; 만성 피로 증후군; 기분저하증; 통증 인지, 예를 들어 섬유근육통; 위장 질환; 출혈성 스트레스; 궤양; 스트레스 유도성 정신병 에피소드; 열; 설사; 수술후 장폐색증; 대장 과민; 과민성 대장 증후군; 크론병; 경련성 대장; 염증성 장애, 예를 들어 류마티스성 관절염 및 골관절염; 통증; 천식; 건선; 알러지; 골다공증; 조산; 고혈압; 울혈성 심부전증; 수면 장애; 신경발생적 질환, 예를 들어 알츠하이머병, 알츠하이머형 노인 치매, 다발성경색 치매, 및 헌팅턴병; 두부 외상; 허혈성 신경 손상; 흥분독성 신경 손상; 간질; 졸중; 척수 외상; 정신사회적 왜소증; 이상 감상선기능 증후군; 부적절한 항이뇨 호르몬의 증후군; 비만; 불임; 암; 근육 경련; 요실금; 저혈당증 및 스트레스 유도성 면역 기능이상, 면역 억제 및 인간 면역결핍 바이러스 감염을 비롯한 면역 기능이상; 스트레스 유도성 감염; 예를 들어, 범불안 장애, 공황 장애, 외상후 스트레스 장애 (PTSD), 및 사회 불안 장애를 비롯한 불안 장애; 예를 들어, 광장공포증, 사회 공포증 또는 단순 공포증을 비롯한 공포증; 예를 들어, 신경성 식욕부진 또는 신경성 거식증을 비롯한 식이 장애; 예를 들어 알콜, 코카인, 암페타민 및 기타 정신자극제, 몰핀, 헤로인 및 기타 아편계 아고니스트, 페노바르비탈 및 기타 바르비류레이트, 니코틴, 및 디아제팜 및 기타 벤조디아제핀에 대한 중독을 비롯한 화학물질 의존증 및 중독; 약물 및 알콜 금단 증상; 예를 들어, 파킨슨병에서의 치매, 신경이완제 유도성 파킨슨병증 또는 지연 운동장애를 비롯한 파킨슨병; 및 예를 들어 맥관 장애와 연관된 두통을 비롯한 두통의 치료에 유효하다고 기재되어 있다. 예를 들어, 문헌 [P. Black, Scientific American, 1995, 2:16-25]; [T. Lovenberg, et al., Current Pharmaceutical Design, 1995, 1:305-316]; [D. T. Chalmers et al., Trends in Pharmacological Sciences, April 1996, pages 166-172]; [M. J. Owens et al., Pharm. Rev., 1991, 43:425-473]; 및 미국 특허 제5,063,245호를 참고한다.

본 발명은 2종의 치료제를 조합함으로써 기분 장애 또는 증상, 정신병적 장애 또는 증상, 또는 이의 조합의 치료를 단순화 하기 위한 필요성을 만족시키는 조성물, 방법 및 키트에 관한 것이다. 특히, 상기 조성물은 기분 장애 또는 증상, 정신병적 장애 또는 증상, 또는 이의 조합의 치료를 위해 비전형 항정신병제 및 코르티코트로핀 방출 인자 길항제를 함유한다.

## **발명의 요약**

본 발명은 (a) 비전형 항정신병제, 그의 프로드럭, 또는 상기 비전형 항정신병제 또는 그의 프로드럭의 제약상 허용되는 염, (b) 코르티코트로핀 방출 인자 길항제, 그의 프로드럭, 또는 상기 코르티코트로핀 방출 인자 길항제 또는 그의 프로드럭의 제약상 허용되는 염, 및 임의로 (c) 제약상 허용되는 비히클, 담체 또는 희석제를 포함하는, 인간과 같은 포유동물에서 예를 들어 기분 장애 또는 증상, 정신병적 장애 또는 증상, 또는 이의 조합을 치료하기 위한 제약 조성물에 관한 것이다.

또한, 본 발명은

상기 단락에 기재된 성분 (a) 및 (b)를 각각 독립적으로 경우에 따라서는 제약상 허용되는 비히클, 담체 또는 희석제와 함께 상기 단락에 기재된 하나 이상의 기분 장애 또는 증상의 치료가 필요한 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 단락에 기재된 하나 이상의 기분 장애 또는 증상의 치료 방법;

상기 단락에 기재된 성분 (a), (b), 및 임의로 (c)를 포함하는, 상기 단락에 기재된 하나 이상의 장애 또는 증상과 관련되며 우울한 기분, 과민성, 슬픔 및 하루주기 리듬 변동으로 이루어진 군으로부터 선택되는 예컨대 우울 증상의 치료를 위한 조성물;

상기 단락에 기재된 성분 (a) 및 (b)를 각각 독립적으로 경우에 따라서는 제약상 허용되는 비히클, 담체 또는 희석제와 함께 상기 단락에 기재된 하나 이상의 장애 또는 증상과 관련된 우울 증상의 치료가 필요한 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 우울 증상의 치료 방법;

제1 단위 제형의 비전형 항정신병제, 그의 프로드럭, 또는 상기 비전형 항정신병제 또는 그의 프로드럭의 제약상 허용되는 염; 제2 단위 제형의 코르티코트로핀 방출 인자 길항제, 그의 프로드럭, 또는 상기 코르티코트로핀 방출 인자 길항제 또는 그의 프로드럭의 제약상 허용되는 염; 및 용기를 포함하는 키트;

코르티코트로핀 방출 인자 길항제, 그의 프로드럭, 또는 상기 코르티코트로핀 방출 인자 길항제 또는 그의 프로드럭의 제약상 허용되는 염을 포함하는 제약 조성물, 상기 조성물을 함유하는 포장재, 및 경우에 따라 포장재에 일체화된 포장재 삽입물을 포함하며, 상기 포장재 삽입물 상에 상기 제약 조성물은 비전형 항정신병제, 그의 프로드럭, 또는 상기 비전형 항정신병제 또는 그의 프로드럭의 제약상 허용되는 염을 함유하는 제약 조성물과 함께 동시에 또는 시간이 특정된 방식으로 포유동물에게 투여하기 위한 것이라고 기재되어 있는, 상기 단락에 기재된 하나 이상의 장애 또는 증상에 대한 치료적 효과를 달성하기 위한 키트; 및

비전형 항정신병제, 그의 프로드럭, 또는 상기 비전형 항정신병제 또는 그의 프로드럭의 제약상 허용되는 염을 포함하는 제약 조성물, 상기 조성물을 함유하는 포장재, 및 경우에 따라 포장재에 일체화된 포장재 삽입물을 포함하며, 상기 포장재 삽입물 상에 상기 제약 조성물은 코르티코트로핀 방출 인자 길항제, 그의 프로드럭, 또는 상기 코르티코트로핀 방출 인자 길항제 또는 그의 프로드럭의 제약상 허용되는 염을 함유하는 제약 조성물과 함께 동시에 또는 시간이 특정된 방식으로 포유동물에게 투여하기 위한 것이라고 기재되어 있는, 상기 단락에 기재된 하나 이상의 장애 또는 증상에 대한 치료적 효과를 달성하기 위한 키트에 관한 것이다.

본 발명의 추가의 특성은, 기분 장애 또는 증상, 정신병적 장애 또는 증상, 또는 이의 조합을 치료하기 위해 사용되는 비전형 항정신병제의 양이 비전형 항정신병제를 다른 치료적 활성제 없이 사용하는 경우 이러한 장애 또는 증상을 치료하기 위해 사용되는 양보다 낮다는 점이다. 비전형 항정신병제의 양이 감소되므로 약물과 관련된 독성 및 부작용을 관리하는 것이 보다 양호하다. 비전형 항정신병제를 다른 치료적 활성제 없이 사용하는 경우와 동일하거나 유사한 항정신성 효과를 달성하기 위해 사용되는 본 발명의 조성물 중 비전형 항정신병제의 양은 약 25-90%, 예를 들어 약 40-80%, 전형적으로는 약 50-70%까지 더 낮다. 비전형 항정신병제 요구량의 감소는 코르티코트로핀 방출 인자 길항제의 양에 따라 달라질 수 있다.

용어 '기분 장애'는 전반적인 기분 교란, 정신운동 기능이상, 및 식물 증상을 특징으로 하는 단극(우울성) 및 양극(조울성) 장애를 포함하는 이질적인 질병들의 일 군을 의미한다. 우울증 및 들뜸(elation)이 중심적인 정동 요소이지만, 불안 및 과민성이 동일하게 보편적이므로, 이는 이전의 공식적인 명칭이었던 광범위한 항목의 "정동 장애"가 계속해서 대중적임을 설명해 준다. 본 발명의 조성물, 방법 및 키트로 치료할 수 있는 우울증의 종류로는 특히 암 환자에서의 우울증, 파킨슨병 환자에서의 우울증, 심근경색후 우울증, 인간 면역결핍 바이러스 (HIV)를 가진 환자에서의 우울증, 하위증후군성 대증적 우울증, 불임 여성에서의 우울증, 소아 우울증, 주요 우울증, 단일 에피소드 우울증, 반복적 우울증, 아동 학대로 유도된 우울증, 산후 우울증, DSM-IV 주요 우울증, 치료-불응성 주요 우울증, 중증 우울증, 정신병 우울증, 졸중 후 우울증, 신경병성 통증, 혼합 에피소드를 갖는 조울병 및 우울성 에피소드를 갖는 조울병을 비롯한 조울병, 계절성 정동 장애, 양극 우울증 BP I, 양극 우울증 BP II, 또는 기분저하증을 갖는 주요 우울증 등을 비롯한 우울증이 포함된다. 본 발명의 조성물, 방법 및 키트로 치료할 수 있는 불안의 종류로는 특히 범불안 장애, 공황 장애, 외상후 스트레스 장애 (PTSD), 및 사회 불안 장애, 치료-저항적 강박 장애, 치료-저항적 불안 장애, 치료-저항적 범불안 장애, 치료-저항적 외상후 스트레스 장애가 포함된다.

본 발명에 따라 치료할 수 있는 정신병적 장애의 예로는 정신분열증, 예를 들어 편집증형, 붕괴형, 긴장형, 미분류형 또는 잔류형 정신분열증; 정신분열형 장애; 정신분열정동 장애, 예를 들어 망상형 또는 우울형 정신분열정동 장애; 망상 장애;

단기 정신병적 장애; 공유 정신병적 장애; 일반적인 의료 상황으로 인한 정신병적 장애; 물질 유도성 정신병적 장애, 예를 들어 알콜, 암페타민, 대마, 코카인, 환각제, 흡입제, 아편류 또는 펜시클리딘으로 유도되는 정신병; 편집증형 성격 장애; 분열형 성격 장애; 달리 특정되지 않은 정신병적 장애가 포함되나 이에 제한되지 않는다.

본원에 사용된 바와 같은 정신분열증은 1개월 이상의 활성기 증상 (즉, 망상, 환각, 붕괴성 언어, 총체적인 붕괴성 또는 긴장성 행동, 음성 증상 중 2개 [또는 그 이상])을 포함하며, 6개월 이상 지속되는 장애를 의미한다 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, DSM-IV-TR, 4<sup>th</sup> ed, American Psychiatric Assoc., Washington, DC, 2002).

정신분열형 장애는 그 기간 (즉, 교란이 1 내지 6개월 지속됨) 및 기능에서의 퇴보가 존재해야 한다는 조건이 없음을 제외하고는 정신분열증과 동일한 증상 발생을 특징으로 하는 장애로서 정의된다 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, DSM-IV-TR, 4<sup>th</sup> ed, American Psychiatric Assoc., Washington, DC, 2002).

정신분열정동 장애는 가까운 대인 관계 형성 불능, 편향적 행동 및 경증의 지각 왜곡을 특징으로 하는 사회적 및 대인적 결핍의 일생동안의 패턴으로서 정의된다.

예를 들어, 본원에 사용된 바와 같은 "정신분열증, 또는 정신분열형 또는 정신분열정동 장애를 치료하는"은 또한 상기 장애의 하나 이상의 증상 (양성, 음성 및 기타 관련 특성)을 치료하는 것, 예를 들어 상기 장애와 관련된 망상 및(또는) 환각을 치료하는 것을 포함한다. 정신분열증 및 정신분열형 및 정신분열정동 장애의 증상의 예로는 붕괴성 언어, 정동 둔마화, 운동성실어증, 무쾌감증, 부적절한 정동, 불쾌한 기분 (예를 들어, 우울증, 불안 또는 화의 형태임) 및 인식 기능 이상의 일부 증상이 포함된다.

본원에 언급된 바와 같은 망상 장애는 정신분열증의 다른 활성기 증상이 없는 1개월 이상의 비괴이성(nonbizarre) 망상을 특징으로 한다. (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, DSM-IV-TR, 4<sup>th</sup> ed, American Psychiatric Assoc., Washington, DC, 2002).

단기 정신병적 장애는 1일 초과로 지속되고 1개월까지 완화되는 장애이다. (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, DSM-IV-TR, 4<sup>th</sup> ed, American Psychiatric Assoc., Washington, DC, 2002).

공유 정신병적 장애는 유사한 정도로 더 오래 지속되는 망상을 가진 누군가에 의해 영향을 받은 개인에서의 망상 발생을 특징으로 한다. (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, DSM-IV-TR, 4<sup>th</sup> ed, American Psychiatric Assoc., Washington, DC, 2002).

일반적인 의료 상황에 의한 정신병적 장애는 일반적인 의료 상황의 직접적인 생리적 결과라고 판단되는 정신병 증상을 특징으로 한다. (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, DSM-IV-TR, 4<sup>th</sup> ed, American Psychiatric Assoc., Washington, DC, 2002).

달리 특정되지 않은 정신병적 장애는 DSM-IV-TR (American Psychiatric Assoc., Washington, DC, 2002)에 정의된 특정 정신병적 장애 중 어느 것에 대한 기준도 만족시키지 않는 정신병적 발현이다.

본 발명은 또한 알츠하이머형 치매; 물질 유도성 섬망; 및 정신병 특성을 갖는 주요 우울 장애와 같은 특징과 연관된 정신병 증상을 나타낼 수 있는 기타 장애를 치료하기 위해 유용하다.

본 발명의 조성물, 방법 및 키트로 치료할 수 있는 기타 장애 및 증상으로는 특히,

광장공포증, 사회 공포증 및 단순 공포증을 비롯한 공포증;

조루증을 비롯한 성기능이상;

신경성 식욕부진 및 신경성 거식증을 비롯한 식이 장애;

알콜, 코카인, 헤로인, 페노바르비탈, 니코틴 및 벤조디아제핀 중독을 비롯한 화학물질 의존증;

치매, 기억상실 장애, 및 노화 관련 인식 퇴보 (ARCD)를 비롯한 기억 장애;

파킨슨병에서의 치매, 신경이완제 유도성 파킨슨병증 또는 지연 운동장애를 비롯한 파킨슨병;

고프로락틴혈증을 비롯한 내분비 장애;

뇌 혈관계에서의 혈관경련을 비롯한 혈관경련;

운동성 및 분비에서의 변화와 관련된 위장관 장애를 비롯한 위장관 장애;

소세포 폐 암종을 비롯한 암; 및

맥관 장애와 연관된 두통을 비롯한 두통이 포함된다. 본 발명의 조성물, 방법 및 키트는 또한 노화 또는 비만과 관련된 골다공증 또는 연화, 심혈관 또는 심장 관련 질환, 특히 고혈압, 빈맥, 및 울혈성 심부전증을 치료하거나 예방하기 위해, 뼈 골절 복구를 가속화하기 위해, 주요 수술 후 단백질 이화대사 반응을 약화시키기 위해, 만성 질병으로 인한 악액질 및 단백질 손실을 감소시키기 위해, 상처 치유를 가속화하거나 화상 환자 또는 주요 수술을 받은 환자의 회복을 가속화하기 위해 사용할 수 있다.

본원에 정의하지 않은 기분 장애의 여러가지 유형 및 하위유형에 대한 의미는 DSM-IV-TR에 우울 장애 ("단극 우울증") 및 양극 장애, 범불안 장애, 및 보다 구체적인 불안 장애, 예를 들어 광장공포증, 공황 장애 및 사회 공포증, 강박 장애 및 외상후 스트레스 장애 (PTSD)로서 기재된 바와 같고, 이의 내용은 본원에 참고로 포함된다. (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders", 4<sup>th</sup> ed, American Psychiatric Assoc., Washington, DC, 2002, p. 345-484). 유사하게, 정신병적 장애의 여러가지 유형 및 하위유형에 대한 의미는 DSM-IV-TR에 기재된 바와 같다.

또한, 본 발명의 방법은 2종의 별개의 제약 조성물의 공동투여로 본원에 기재된 질환 또는 증상을 치료하는 것을 포함한다. 이들 후자의 실시양태에서, 제1 조성물은 CRF 길항제를 포함하고, 제2 조성물은 비전형 항정신병제를 포함한다. 상기 제1 및 제2 조성물은 동시에, 또는 시간이 특정된 방식으로 공동투여하는 것이 바람직하다.

본원에 사용된 바와 같은 용어 "정동 장애"는 용어 "기분 장애"와 상호교환가능하며, 1차적 임상 소견으로서 기분 변화, 예를 들어 우울증을 특징으로 하는 장애를 의미한다.

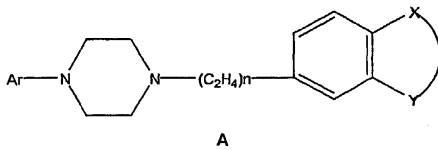
용어 "치료-저항적"은 어떤 상태의 환자가 6주 이상의 기간에 걸쳐 1종 이상의 항우울제를 이용한 치료에 반응하지 않는 상태를 정의하기 위해 본원에 사용된다. 예를 들어, 용어 "치료-저항적"은 어떤 상태의 환자가 6 내지 8주의 기간에 걸쳐 2종 이상의 항우울제를 이용한 치료에 반응하지 않는 상태를 정의할 수 있다.

용어 "프로드럭"은 투여된 후 생체내에서 몇몇 화학적 또는 생리적 과정을 통해 약물을 방출하는 약물 전구체인 화합물을 의미한다 (예를 들어, 생리적 pH에 놓인 프로드럭은 원하는 약물 형태로 전환됨). 임의의 모든 화합물 (즉, CRF 길항제 또는 비전형 항정신병제)의 프로드럭이 본 발명의 방법, 키트, 및 조성물에 사용될 수 있다. 일반적으로, 프로드럭은 생체내 쉽게 전환가능한 상기 화합물의 기능적 유도체이다. 적합한 프로드럭 유도체의 선택 및 제조에 대한 통상적인 절차는 예를 들어 문헌 [Design of Prodrugs, ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985]에 기재되어 있고, 당업자에게 공지된 방법을 이용하여 수행할 수 있다. 이러한 프로드럭 모두는 본 발명의 조합물, 제약 조성물, 방법 및 키트의 범위 내에 포함된다.

예시적인 프로드럭은 절단되면 상응하는 유리 산 (이용가능한 경우)을 방출하며, 이러한 본 발명의 프로드럭의 가수분해 가능한 에스테르-형성 잔기로는 유리 수소가 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬, (C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>)알카노일옥시메틸, (C<sub>4</sub>-C<sub>9</sub>)1-(알카노일옥시)에틸, 탄소 원자수 5 내지 10의 1-메틸-1-(알카노일옥시)-에틸, 탄소 원자수 3 내지 6의 알콕시카르보닐옥시메틸, 탄소 원자수 4 내지 7의 1-(알콕시카르보닐옥시)에틸, 탄소 원자수 5 내지 8의 1-메틸-1-(알콕시카르보닐옥시)에틸, 탄소 원자수 3 내지 9의 N-(알콕시카르보닐)아미노메틸, 탄소 원자수 4 내지 10의 1-(N-(알콕시카르보닐)아미노)에틸, 3-프탈리딜, 4-크로토노락토닐, 감마-부티로락톤-4-일, 디-N,N-(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)알킬아미노(C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>)알킬 (예를 들어 N,N-디메틸아미노에틸), 카르바모일-(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)알킬, N,N-디(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-알킬카르바모일-(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)알킬, 피페리디노-, 피롤리디노-, 또는 모르폴리노(C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>)알킬 등으로 대체된 카르복실산 치환기가 포함되나 이에 제한되지 않는다.

다른 예시적인 프로드럭 (이용가능한 경우)은 히드록실 치환기의 유리 수소가 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알카노일옥시메틸, 1-((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알카노일옥시)에틸, 1-메틸-1-((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알카노일옥시)에틸, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알콕시카르보닐옥시메틸, N-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알콕시-카르보닐아미노-메틸, 숙시노일, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알카노일, α-아미노(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알카노일, 아릴아세틸, α-아미노아실, α-아미노아실-α-아미노아실 (여기서 상기 α-아미노아실 부위는 독립적으로 단백질에서 발견되는 자연 발생 L-아미노산, --P(O)(OH)<sub>2</sub>, --P(O)(O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬)<sub>2</sub>, 글리코실 (탄수화물의 반아세탈의 히드록실 이탈로부터 생성된 라디칼) 등 중 임의의 것임)로 대체된 본 발명에 사용된 화합물의 알코올의 유도체이다.

본 발명에서 사용될 수 있는 비전형 항정신병제로는 올란자핀, 클로자핀, 아리피프라졸, 퀘티아핀, 아미선프라이드, 리스페리돈, 세르틴돌; 하기 구조 A로 나타내어지는 화합물 및 하기 구조 B로 나타내어지는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이 포함된다.

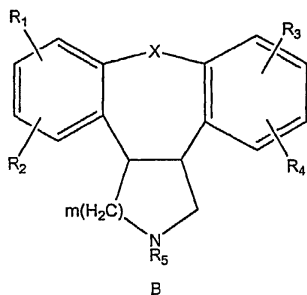


상기 식에서,

Ar은 각각 1개의 플루오로, 클로로, 트리플루오로메틸, 메톡시, 시아노, 또는 니트로로 치환될 수 있는 벤조이소티아졸릴 또는 그의 옥시드 또는 디옥시드이고;

n은 1 또는 2이고;

X 및 Y는 이들이 부착된 페닐과 함께 벤조티아졸릴; 2-아미노벤조티아졸릴; 벤조이소티아졸릴; 인다졸릴; 2-히드록시인다졸릴; 인돌릴; (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)알킬 중 1 내지 3개, 또는 클로로, 플루오로 또는 페닐 (상기 페닐은 1개의 클로로 또는 플루오로로 치환될 수 있음) 중 1개로 치환될 수 있는 옥스인돌릴; 벤족사졸릴; 2-아미노벤족사졸릴; 벤족사졸로닐; 2-아미노벤족사졸리닐; 벤조티아졸로닐; 벤조이미다졸로닐; 또는 벤조트리아졸릴을 형성한다.



상기 식에서,

R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> 및 R<sub>4</sub>는 각각 수소, 히드록시, 할로젠, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬기, 알콕시 또는 알킬티오기 (여기서, 알킬기는 1 내지 6개의 탄소 원자를 함유함), 또는 트리플루오로메틸기를 나타내고,

R<sub>5</sub>는 수소, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬기 또는 탄소 원자수 7 내지 10의 아르알킬기를 나타내고,

m은 1 또는 2이고,

X는 산소, 황, -N(R<sub>6</sub>)- 기 또는 -CH<sub>2</sub>- 기를 나타내고,

R<sub>6</sub>은 수소 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬기를 나타낸다.

예시적인 실시양태에서, 제약 조합물 및 치료 방법은 구조 A의 비전형 항정신병제로서 지프라시돈을 포함한다. 지프라시돈 (5-[2-[4-(1,2-벤즈이소티아졸-3-일)피페라진-1-일]에틸]-6-클로로인돌린-2-온 히드로클로라이드 수화물)은 5-HT<sub>1A</sub> 수용체 아고니스트 및 세로토닌 및 노르에피네프린 재흡수 억제제로서 시험관내 활성을 갖는 벤즈이소티아졸릴 피페라진 유형의 비전형 항정신병제이다 (예를 들어 미국 특허 제4,831,031호 참조). 시냅스후 5-HT<sub>1A</sub> 수용체는 우울 및 불안 장애 모두와 관련되어 있다 (NM Barnes, T Sharp, 38 Neuropharmacology 1083-152, 1999). 음식과 함께 섭취된 지프라시돈의 경구 생체이용률은 대략 60%이고, 반감기는 대략 6 내지 7시간이며, 단백질 결합은 대규모이다.

지프라시돈은 정신분열증 및 정신분열 기분 장애, 불응성 정신분열증, 정신분열증에서의 인식 감소, 정신분열정동 장애 및 양극 장애와 관련된 정동 및 불안 증상이 있는 환자의 치료에 효과적이다. 지프라시돈은 안전하고 효과적인 비전형 항정신병제라고 여겨진다 (Charles Caley & Chandra Cooper, 36 Ann. Pharmacother. 839-51, 2002).

본 발명은 정신 장애 및 증상을 치료하는 데에 유용하며, 이러한 치료는 지프라시돈의 투여로 촉진된다. 따라서, 본 발명은 지프라시돈 용도가 기재되어 있는 적용범위, 예를 들어 미국 특허 제6,245,766호; 동 제6,245,765호; 동 제6,387,904호; 동 제5,312,925호; 동 제4,831,031호; 및 1999년 3월 17일자로 공개된 유럽 EP 0901789 (이들 모두는 본원에 참고로 포함됨)에 기재된 적용범위를 가진다.

예시적인 실시양태에서, 제약 조합물 및 치료 방법은 구조 B의 비전형 항정신병제로서 트랜스-5-클로로-2-메틸-2,3,3a,12b-테트라히드로-1H-디벤즈[2,3:6,7]옥세피노-[4,5-c]피롤을 포함한다. 트랜스-5-클로로-2-메틸-2,3,3a,12b-테트라히드로-1H-디벤즈[2,3:6,7]옥세피노-[4,5-c]피롤은 또한 본원에서 아세나핀으로 언급한다. 아세나핀은 예를 들어 미국 특허 제4,145,434호에 기재되어 있다. 정신병 및 정신분열증과 같은 정신 장애의 치료 방법은 미국 특허 제5,763,476호에 기재되어 있다. 아세나핀 및 그의 말레에이트 염의 합성법을 하기 반응식 I에 나타낸다.

본 발명에 사용할 수 있는 다른 비전형 항정신병제로는 하기 단락에 기재된 화합물이 포함되나 이에 제한되지 않는다.

올란자핀, 즉, 2-메틸-4-(4-메틸-1-피페라지닐)-10H-티에노[2,3-b][1,5]벤조-디아제핀은 공지된 화합물이며, 미국 특허 제5,229,382호에 정신분열증, 정신분열형 장애, 급성 조증, 가벼운 불안 상태, 및 정신병의 치료에 유용하다고 기재되어 있다.

클로자핀, 즉, 8-클로로-11-(4-메틸-1-피페라지닐)-5H-디벤조[b,e][1,4]디아제핀은 미국 특허 제3,539,573호에 기재되어 있다. 정신분열증 치료에서의 임상 효능이 기재되어 있다 (Hanes, et al., Psychopharmacol. Bull., 24, 62 (1988)).

리스페리돈, 즉, 3-[2-[4-(6-플루오로-1,2-벤즈이소사졸-3-일)피페리디노]에틸]-2-메틸-6,7,8,9-테트라히드로-4H-피리도-[1,2-a]피리미딘-4-온 및 정신병 질환의 치료에서의 그의 용도는 미국 특허 제4,804,663호에 기재되어 있다.

세르틴돌, 즉, 1-[2-[4-[5-클로로-1-(4-플루오로페닐)-1H-인돌-3-일]-1-피페리디닐]에틸]이미다졸리딘-2-온은 미국 특허 제4,710,500호에 기재되어 있다. 정신분열증 치료에서의 그의 용도는 미국 특허 제5,112,838호 및 제5,238,945호에 기재되어 있다.

케티아핀, 즉, 5-[2-(4-디벤조[b,f][1,4]티아제핀-11-일-1-피페라지닐)에톡시]에탄올, 및 정신분열증 치료에서의 유용성을 증명하는 분석에서의 그의 활성은 미국 특허 제4,879,288호에 기재되어 있다. 케티아핀은 전형적으로는 (E)-2-부텐디오에이트 (2:1) 염으로 투여된다.

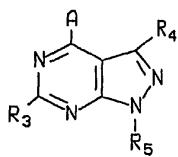
아리피프라졸, 즉, 7-{4-[4-(2,3-디클로로페닐)-1-피페라지닐]-부톡시}-3,4-디히드로 카르보스티릴 또는 7-{4-[4-(2,3-디클로로페닐)-1-피페라지닐]-부톡시}-3,4-디히드로-2(1H)-퀴놀리논은 정신분열증 치료에 사용되는 비전형 항정신병제이며, 미국 특허 제4,734,416호 및 미국 특허 제5,006,528호에 기재되어 있다.

아미선프라이드는 미국 특허 제4,401,822호에 기재되어 있는 비전형 항정신병제이다.

CRF 길항제는 예를 들어 하기 화합물일 수 있다:



I. WO 94/13677에 기재된 하기 화학식의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 산부가염:



상기 식에서,

A는  $\text{NR}_1\text{R}_2$ ,  $\text{CR}_1\text{R}_2\text{R}_{11}$ , 또는  $\text{C}(\text{=CR}_1\text{R}_{12})\text{R}_2$ ,  $\text{NHCR}_1\text{R}_2\text{R}_{11}$ ,  $\text{OCR}_1\text{R}_2\text{R}_{11}$ ,  $\text{SCR}_1\text{R}_2\text{R}_{11}$ ,  $\text{NHNHR}_1\text{R}_2$ ,  $\text{CR}_2\text{R}_{11}\text{NHR}_1$ ,  $\text{CR}_2\text{R}_{11}\text{OR}_1$ ,  $\text{CR}_2\text{R}_{11}\text{SR}_1$  또는  $\text{C}(\text{O})\text{R}_2$ 이고;

$\text{R}_1$ 은 수소, 또는 히드록시, 플루오로, 클로로, 브로모, 요오도,  $\text{C}_1\text{-C}_6$  알콕시,  $\text{O-C}(\text{O})\text{-(C}_1\text{-C}_6\text{ 알킬)}$ ,  $\text{O-C}(\text{O})\text{-N}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{ 알킬})(\text{C}_1\text{-C}_2\text{ 알킬})$ ; 아미노,  $\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{ 알킬})$ ,  $\text{S}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{ 알킬})$ ,  $\text{OC}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{ 알킬})$ ,  $\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_2\text{ 알킬})\text{C}(\text{O})(\text{C}_1\text{-C}_4\text{ 알킬})$ ,  $\text{NHC}(\text{O})(\text{C}_1\text{-C}_4\text{ 알킬})$ ,  $\text{COOH}$ ,  $\text{CO}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{ 알킬})$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{ 알킬})$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{ 알킬})(\text{C}_1\text{-C}_2\text{ 알킬})$ ,  $\text{SH}$ ,  $\text{CN}$ ,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{SO}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{ 알킬})$ ;  $\text{SO}_2(\text{C}_1\text{-C}_4\text{ 알킬})$ ,  $\text{SO}_2\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{ 알킬})$ ,  $\text{SO}_2\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{ 알킬})(\text{C}_1\text{-C}_2\text{ 알킬})$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기  $\text{R}_6$ 으로 치환될 수 있는  $\text{C}_1\text{-C}_6$  알킬이고; 상기  $\text{C}_1\text{-C}_6$  알킬은 1 또는 2개의 이중 또는 삼중 결합을 가질 수 있고;

$\text{R}^2$ 는  $\text{C}_1\text{-C}_{12}$  알킬, 아릴 또는  $(\text{C}_1\text{-C}_{10}\text{ 알킬렌})$ 아릴 (여기서, 상기 아릴은 페닐, 나프틸, 티에닐, 벤조티에닐, 피리딜, 퀴놀릴, 피라지놀릴, 피리미딜, 이미다졸릴, 푸라닐, 벤조푸라닐, 벤조티아졸릴, 이소티아졸릴, 벤즈이소티아졸릴, 티아졸릴, 이속사졸릴, 벤즈이속사졸릴, 벤즈이미다졸릴, 트리아졸릴, 피라졸릴, 피롤릴, 인돌릴, 아자인돌릴, 옥사졸릴, 또는 벤즈옥사졸릴임); 3-내지 8-원 시클로알킬 또는  $(\text{C}_1\text{-C}_6\text{ 알킬렌})$  시클로알킬 (여기서, 상기 시클로알킬은 O, S 또는 N-Z (Z는 수소, 상기 시클로알킬의 1 또는 2개의 탄소에 대해 독립적으로 치환된  $\text{C}_1\text{-C}_4$  알킬, 벤질 또는  $\text{C}_1\text{-C}_4$  알카노일임) 중 1 또는 2개를 가질 수 있음)이고,  $\text{R}^2$ 는 클로로, 플루오로, 또는  $\text{C}_1\text{-C}_4$  알킬 중 1 내지 3개, 또는 히드록시, 브로모, 요오도,  $\text{C}_1\text{-C}_6$  알콕시,  $\text{OC}(\text{O})(\text{C}_1\text{-C}_6\text{ 알킬})$ ,  $\text{O-C-N}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{ 알킬})(\text{C}_1\text{-C}_2\text{ 알킬})$ ,  $\text{S}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{ 알킬})$ ,  $\text{NH}_2$ ,  $\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_2\text{ 알킬})$ ,  $\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{ 알킬})\text{C}(\text{O})(\text{C}_1\text{-C}_4\text{ 알킬})$ ,  $\text{NHC}(\text{O})(\text{C}_1\text{-C}_4\text{ 알킬})$ ,  $\text{COOH}$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{ 알킬})$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{ 알킬})$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{ 알킬})(\text{C}_1\text{-C}_2\text{ 알킬})$ ,  $\text{SH}$ ,  $\text{CN}$ ,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{SO}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{ 알킬})$ ,  $\text{SO}_2(\text{C}_1\text{-C}_4\text{ 알킬})$ ,  $\text{SO}_2\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{ 알킬})$ ,  $\text{SO}_2\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{ 알킬})(\text{C}_1\text{-C}_2\text{ 알킬})$  중 1개로 독립적으로 치환될 수 있고, 상기  $\text{C}_1\text{-C}_{12}$  알킬 또는  $\text{C}_1\text{-C}_{10}$  알킬렌은 1 내지 3개의 이중 또는 삼중 결합을 가질 수 있거나;

$\text{NR}_1\text{R}_2$  또는  $\text{CR}_1\text{R}_2\text{R}_{11}$ 은 1 또는 2개의 이중 결합 또는 O, S 또는 N-Z (Z는 수소,  $\text{C}_1\text{-C}_4$  알킬, 벤질, 또는  $\text{C}_1\text{-C}_4$  알카노일임) 중 1 또는 2개를 가질 수 있는 4- 내지 8-원 고리를 형성할 수 있고;

$\text{R}_3$ 은 수소,  $\text{C}_1\text{-C}_6$  알킬, 플루오로, 클로로, 브로모, 요오도, 히드록시, 아미노,  $\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{ 알킬})$ ,  $\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{ 알킬})$ ,  $\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{ 알킬})(\text{C}_1\text{-C}_2\text{ 알킬})$ ,  $\text{SH}$ ,  $\text{S}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{ 알킬})$ ,  $\text{SO}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{ 알킬})$ , 또는  $\text{SO}_2(\text{C}_1\text{-C}_4\text{ 알킬})$ 이고, 상기  $\text{C}_1\text{-C}_4$  알킬 및  $\text{C}_1\text{-C}_6$  알킬은 1 또는 2개의 이중 또는 삼중 결합을 가질 수 있고, 히드록시, 아미노,  $\text{C}_1\text{-C}_3$  알콕시, 디메틸아미노, 디에틸아미노, 메틸아미노, 에틸아미노,  $\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$ , 플루오로, 클로로 또는  $\text{C}_1\text{-C}_3$  티오알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의  $\text{R}_7$  치환기로 치환될 수 있고;

$\text{R}_4$ 는 수소,  $\text{C}_1\text{-C}_6$  알킬, 플루오로, 클로로, 브로모, 요오도,  $\text{C}_1\text{-C}_6$  알콕시, 아미노,  $\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{ 알킬})$ ,  $\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{ 알킬})(\text{C}_1\text{-C}_2\text{ 알킬})$ ,  $\text{SO}_n(\text{C}_1\text{-C}_6\text{ 알킬})$  (n은 0, 1 또는 2임), 시아노, 히드록시, 카르복시, 또는 아미도이고, 상기  $\text{C}_1\text{-C}_6$  알킬은 히드록시, 아미노, 카르복시, 아미도,  $\text{NHC}(\text{O})(\text{C}_1\text{-C}_4\text{ 알킬})$ ,  $\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{ 알킬})$ ,  $\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{ 알킬})(\text{C}_1\text{-C}_2\text{ 알킬})$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{ 알킬})$ ,  $\text{C}_1\text{-C}_3$  알콕시,  $\text{C}_1\text{-C}_3$  티오알킬, 플루오로, 브로모, 클로로, 요오도, 시아노 또는 니트로 중 1 내지 3개로 치환될 수 있고;

R<sub>5</sub>는 페닐, 나프틸, 티에닐, 벤조티에닐, 피리딜, 퀴놀릴, 피라지놀릴, 피리미딜, 이미다졸릴, 푸라닐, 벤조푸라닐, 벤조티아졸릴, 이소티아졸릴, 벤조이소티아졸릴, 티아졸릴, 이속사졸릴, 벤즈이속사졸릴, 벤즈이미다졸릴, 트리아졸릴, 피라졸릴, 피롤릴, 인돌릴, 피롤로피리딜, 벤즈사졸릴, 옥사졸릴, 피롤리디닐, 티아졸리디닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 또는 테트라졸릴이고, 상기 기 각각은 플루오로, 클로로, 브로모, 포르밀, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시 또는 트리플루오로메틸 중 1 내지 3개, 또는 히드록시, 요오도, 시아노, 니트로, 아미노, 시클로프로필, NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬), N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬)(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> 알킬), COO(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬), CO(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬), SO<sub>2</sub>NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬), SO<sub>2</sub>N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬)(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> 알킬), SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, NHSO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬), S(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬), SO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬) 중 1개로 독립적으로 치환될 수 있고, 상기 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬 및 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬은 1개의 이중 또는 삼중 결합을 가질 수 있고, 플루오로, 클로로, 히드록시, 아미노, 메틸아미노, 디메틸아미노 또는 아세틸 중 1 또는 2개로 치환될 수 있으나, 단 R<sub>5</sub>는 비치환된 페닐은 아니고;

R<sub>11</sub>은 수소, 히드록시, 플루오로, 클로로, COO(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> 알킬), 시아노, 또는 CO(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> 알킬)이고;

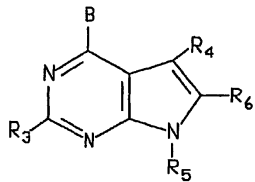
R<sub>12</sub>는 수소 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬이고;

(a) A는 직쇄 C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> 알킬이 아니고;

(b) R<sub>3</sub>이 수소이고, A는 벤질 또는 펜에틸이고, R<sub>4</sub>가 플루오로, 클로로, 브로모 또는 요오도인 경우, R<sub>5</sub>는 5'-데옥시-리보푸라노실 또는 5'-아미노-5'-데옥시-리보푸라노실이 아니고;

(c) R<sup>5</sup>이 페닐인 경우, 상기 페닐은 2 또는 3개의 치환기로 치환된다.

II. 본 발명은 또한 WO 94/13676에 기재된 하기 화학식의 CRF 길항제 및 그의 산부가염의 용도에 관한 것이다:



상기 식에서,

B는 XA이고, 여기서 X는 (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> (n은 0, 1 또는 2임), NH, O, S, N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬)이고;

A는 NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, CR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>R<sub>11</sub>, 또는 C(=CR<sub>2</sub>R<sub>12</sub>)R<sub>1</sub>이고;

R<sub>1</sub>은 수소, 또는 히드록시, 플루오로, 클로로, 브로모, 요오도, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 알콕시, O-C(=O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬), O-C(=O)NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬), O-C(=O)-N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬)(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> 알킬), 아미노, NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬), N(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> 알킬)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬), S(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬), N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬)C(=O)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬), NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬), COOH, C(=O)O(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬), C(=O)NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬), C(=O)N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬)(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> 알킬), SH, CN, NO<sub>2</sub>, SO(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬), SO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬), SO<sub>2</sub>NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬), SO<sub>2</sub>N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬)(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> 알킬)로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기 R<sub>7</sub>로 치환될 수 있는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬이고, 상기 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬은 1 또는 2개의 이중 또는 삼중 결합을 함유할 수 있고;

R<sub>2</sub>는 C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> 알킬, 아릴 또는 (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알킬렌)아릴 (여기서, 상기 아릴은 페닐, 나프틸, 티에닐, 벤조티에닐, 피리딜, 퀴놀릴, 피라지닐, 피리미딜, 이미다졸릴, 푸라닐, 벤조푸라닐, 벤조티아졸릴, 이소티아졸릴, 벤즈이소티아졸릴, 티아졸릴, 이속사졸릴, 벤즈이속사졸릴, 벤즈이미다졸릴, 트리아졸릴, 피라졸릴, 피롤릴, 인돌릴, 피롤로피리딜, 옥사졸릴, 또는 벤즈사졸릴임); 3-내지 8-원 시클로알킬 또는 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬렌) 시클로알킬 (여기서, 상기 시클로알킬은 O, S 또는 N-Z (Z는 수

소,  $C_1-C_4$  알킬, 벤질 또는  $C_1-C_4$  알카노일임) 중 1 또는 2개를 함유할 수 있음)이고,  $R_2$ 는 클로로, 플루오로, 또는  $C_1-C_4$  알킬 중 1 내지 3개, 또는 히드록시, 브로모, 요오도,  $C_1-C_6$  알콕시,  $O-C(=O)-(C_1-C_6)$  알킬,  $O-C-N(C_1-C_4)$  알킬( $C_1-C_2$  알킬),  $S(C_1-C_6)$  알킬,  $NH_2$ ,  $NH(C_1-C_2)$  알킬,  $N(C_1-C_2)$  알킬 ( $C_1-C_4$  알킬),  $N(C_1-C_4)-C(=O)(C_1-C_4)$  알킬,  $NHC(=O)(C_1-C_4)$ ,  $COOH$ ,  $C(=O)O(C_1-C_4)$  알킬,  $C(=O)NH(C_1-C_4)$  알킬,  $C(=O)N(C_1-C_4)$  알킬( $C_1-C_2$  알킬),  $SH$ ,  $CN$ ,  $NO_2$ ,  $SO(C_1-C_4)$  알킬,  $SO_2(C_1-C_4)$  알킬,  $SO_2NH(C_1-C_4)$  알킬,  $SO_2N(C_1-C_4)$  알킬( $C_1-C_2$  알킬) 중 1개로 독립적으로 치환될 수 있고, 상기  $C_1-C_{12}$  알킬 또는  $C_1-C_{10}$  알킬은 1 내지 3개의 이중 또는 삼중 결합을 함유할 수 있거나;

A가  $NR_1R_2$  또는  $CR_1R_2R_{11}$ 인 경우,  $R_1$  및  $R_2$ 는 이들이 부착된 원자와 함께 1 또는 2개의 이중 결합 또는 O, S 또는 N-Z ( $Z$ 는 수소,  $C_1-C_4$  알킬, 또는  $C_1-C_4$  알카노일임) 중 1 또는 2개를 함유할 수 있는 포화 4- 내지 8-원을 형성할 수 있고;

$R_3$ 은 수소,  $C_1-C_6$  알킬, 플루오로, 클로로, 브로모, 요오도, 히드록시, 아미노,  $O(C_1-C_6)$  알킬,  $NH(C_1-C_6)$  알킬,  $N(C_1-C_4)$  알킬( $C_1-C_2$  알킬),  $SH$ ,  $S(C_1-C_4)$  알킬,  $SO(C_1-C_4)$  알킬, 또는  $SO_2(C_1-C_4)$  알킬이고, 상기  $C_1-C_4$  알킬 및  $C_1-C_6$  알킬은 1 또는 2개의 이중 또는 삼중 결합을 함유할 수 있고, 히드록시, 아미노,  $C_1-C_3$  알콕시, 디메틸아미노, 디에틸아미노, 메틸아미노, 에틸아미노,  $NHCH_3$ , 플루오로, 클로로 또는  $C_1-C_3$  티오알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기  $R_8$ 로 치환될 수 있고;

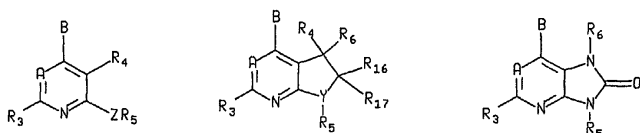
$R_4$  및  $R_6$ 은 각각 독립적으로 수소,  $C_1-C_6$  알킬, 플루오로, 클로로, 브로모, 요오도,  $C_1-C_6$  알콕시, 아미노,  $NH(C_1-C_6)$  알킬,  $N(C_1-C_6)$  알킬( $C_1-C_2$  알킬),  $SO_n(C_1-C_6)$  알킬 ( $n$ 은 0, 1 또는 2임), 시아노, 히드록시, 카르복시, 또는 아미도이고, 상기  $C_1-C_6$  알킬은 히드록시, 아미노, 카르복시, 아미도,  $NHC(=O)(C_1-C_4)$  알킬,  $NH(C_1-C_4)$  알킬,  $N(C_1-C_4)$  알킬( $C_1-C_2$  알킬),  $C(=O)O(C_1-C_4)$  알킬,  $C_1-C_3$  알콕시,  $C_1-C_3$  티오알킬, 플루오로, 브로모, 클로로, 요오도, 시아노 또는 니트로 중 1 내지 3개로 치환될 수 있고;

$R_5$ 는 페닐, 나프틸, 티에닐, 벤조티에닐, 피리딜, 퀴놀릴, 피라지닐, 피리미딜, 이미다졸릴, 푸라닐, 벤조푸라닐, 벤조티아졸릴, 이소티아졸릴, 벤즈이소티아졸릴, 티아졸릴, 이속사졸릴, 벤즈이속사졸릴, 벤즈이미다졸릴, 트리아졸릴, 피라졸릴, 피롤릴, 인돌릴, 아자인돌릴, 벤족사졸릴, 옥사졸릴, 피롤리디닐, 티아졸리디닐, 모르폴리닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 테트라졸릴, 또는 O, S 또는 N-Z ( $Z$ 는 수소,  $C_1-C_4$  알킬,  $C_1-C_4$  알카노일, 페닐 또는 페닐메틸임) 중 1 내지 3개를 함유할 수 있는 3-내지 8-원 시클로알킬 또는 9- 내지 12-원 비시클로알킬이고, 상기 기 각각은 플루오로, 클로로,  $C_1-C_6$  알킬,  $C_1-C_6$  알콕시 또는 트리플루오로메틸 중 1 내지 4개, 또는 브로모, 요오도, 시아노, 니트로, 아미노,  $NH(C_1-C_4)$  알킬,  $N(C_1-C_4)$  알킬( $C_1-C_2$  알킬),  $COO(C_1-C_4)$  알킬,  $CO(C_1-C_4)$  알킬,  $SO_2NH(C_1-C_4)$  알킬,  $SO_2N(C_1-C_4)$  알킬( $C_1-C_2$  알킬),  $SO_2NH_2$ ,  $NHSO_2(C_1-C_4)$  알킬,  $S(C_1-C_6)$  알킬,  $SO_2(C_1-C_6)$  알킬) 중 1개로 독립적으로 치환될 수 있고, 상기  $C_1-C_4$  알킬 및  $C_1-C_6$  알킬은 플루오로, 클로로, 히드록시, 아미노, 메틸아미노, 디메틸아미노 또는 아세틸 중 1 또는 2개로 치환될 수 있으나, 단  $R_5$ 는 비치환된 페닐이 아니고;

$R_{11}$ 은 수소, 히드록시, 플루오로, 클로로,  $COO(C_1-C_2)$  알킬, 시아노, 또는  $CO(C_1-C_2)$  알킬)이고;

$R_{12}$ 는 수소 또는  $C_1-C_4$  알킬이되; 단, (1)  $R_5$ 가 4-브로모페닐이고,  $R_3$ 이 수소이고,  $R_4$  및  $R_6$ 이 메틸인 경우, B는 메틸아미노 또는 에틸이 아니고, (2)  $R_5$ 가 4-브로모페닐이고,  $R_3$ ,  $R_4$  및  $R_6$ 이 메틸인 경우, B는 2-히드록시에틸아미노가 아니다.

III. WO 95/33750에 기재된 바와 같은 하기 나타낸 군으로부터 선택된 구조를 갖는 CRF 길항제 및 그의 제약상 허용되는 염 및 에스테르를 사용하는 것도 가능하다:



상기 식에서,

A는  $CR_7$  또는 N이고;

B는  $NR_1R_2$ ,  $CR_1R_2R_{11}$ ,  $C(=CR_2R_{12})R_1$ ,  $NHCHR_1R_2$ ,  $OCHR_1R_2$ ,  $SCHR_1R_2$ ,  $CHR_2OR_{12}$ ,  $CHR_2SR_{12}$ ,  $C(S)R_2$  또는  $C(O)R_2$ 이고;

Y는 CH 또는 N이고;

Z는 NH, O, S,  $N(C_1-C_2 \text{ 알킬})$ , 또는  $CR_{13}R_{14}$ 이고, 여기서  $R_{13}$  및  $R_{14}$ 는 각각 독립적으로 수소, 트리플루오로메틸, 또는  $C_1-C_4$  알킬이거나,  $R_{13}$  및  $R_{14}$  중 하나는 시아노, 클로로, 브로모, 요오도, 플루오로, 히드록시,  $O(C_1-C_2 \text{ 알킬})$ , 아미노,  $NH(C_1-C_2 \text{ 알킬})$ 일 수 있거나,  $CR_{13}R_{14}$ 는  $C=O$  또는 시클로프로필일 수 있고;

$R_1$ 은 히드록시, 플루오로, 클로로, 브로모, 요오도,  $C_1-C_4$  알콕시,  $O-CO-(C_1-C_4 \text{ 알킬})$ ,  $O-CO-NH(C_1-C_4 \text{ 알킬})$ ,  $O-CO-N(C_1-C_4 \text{ 알킬})(C_1-C_2 \text{ 알킬})$ ,  $NH(C_1-C_4 \text{ 알킬})$ ,  $N(C_1-C_2 \text{ 알킬})(C_1-C_4 \text{ 알킬})$ ,  $S(C_1-C_4 \text{ 알킬})$ ,  $N(C_1-C_4 \text{ 알킬})CO(C_1-C_4 \text{ 알킬})$ ,  $NHCO(C_1-C_4 \text{ 알킬})$ ,  $COO(C_1-C_4 \text{ 알킬})$ ,  $CONH(C_1-C_4 \text{ 알킬})$ ,  $CON(C_1-C_4 \text{ 알킬})(C_1-C_2 \text{ 알킬})$ ,  $S(C_1-C_4 \text{ 알킬})$ , CN,  $NO_2$ ,  $SO(C_1-C_4 \text{ 알킬})$ ,  $SO_2(C_1-C_4 \text{ 알킬})$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기  $R_8$ 로 치환될 수 있는  $C_1-C_6$  알킬이고, 상기  $C_1-C_6$  알킬 또는  $C_1-C_4$  알킬은 1개의 이중 또는 삼중 결합을 함유할 수 있고;

$R_2$ 는  $C_1-C_{12}$  알킬, 아릴 또는  $(C_1-C_4 \text{ 알킬렌})$ 아릴 (여기서, 상기 아릴은 페닐, 나프틸, 티에닐, 벤조티에닐, 피리딜, 퀴놀릴, 피라지닐, 피리미딜, 이미다졸릴, 푸라닐, 벤조푸라닐, 벤조티아졸릴, 이소티아졸릴, 벤즈이소티아졸릴, 벤즈이속사졸릴, 벤즈이미다졸릴, 인돌릴, 또는 벤즈사졸릴임); 3-내지 8-원 시클로알킬 또는  $(C_1-C_6 \text{ 알킬렌})$ 시클로알킬 (여기서, 상기 시클로알킬은 O, S 또는  $N-R_9$  ( $R_9$ 는 수소, 또는  $C_1-C_4$  알킬임) 중 1 또는 2개를 함유할 수 있음)이고, 상기 정의된  $R_2$ 는 클로로, 플루오로, 또는  $C_1-C_4$  알킬 중 1 내지 3개, 또는 브로모, 요오도,  $C_1-C_6$  알콕시,  $O-CO-(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ ,  $O-CO-N(C_1-C_4 \text{ 알킬})(C_1-C_2 \text{ 알킬})$ ,  $S(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ , CN,  $NO_2$ ,  $SO(C_1-C_4 \text{ 알킬})$ , 또는  $SO_2(C_1-C_4 \text{ 알킬})$  중 1개로 독립적으로 치환될 수 있고, 상기  $C_1-C_{12}$  알킬 또는  $C_1-C_4$  알킬렌은 1개의 이중 또는 삼중 결합을 함유할 수 있거나;

$NR_1R_2$  또는  $CR_1R_2R_{11}$ 은 1 또는 2개의 이중 결합 또는 O 또는 S 중 1 또는 2개를 함유할 수 있는 포화 5- 내지 8-원 카르보시클릭 고리를 형성할 수 있고;

$R_3$ 은 메틸, 에틸, 플루오로, 클로로, 브로모, 요오도, 시아노, 메톡시,  $OCF_3$ , 메틸티오, 메틸설포닐,  $CH_2OH$  또는  $CH_2OCH_3$ 이고;

$R_4$ 는 수소,  $C_1-C_4$  알킬, 플루오로, 클로로, 브로모, 요오도,  $C_1-C_4$  알콕시, 아미노, 니트로,  $NH(C_1-C_4 \text{ 알킬})$ ,  $N(C_1-C_4 \text{ 알킬})(C_1-C_2 \text{ 알킬})$ ,  $SO_n(C_1-C_4 \text{ 알킬})$  ( $n$ 은 0, 1 또는 2임), 시아노, 히드록시,  $CO(C_1-C_4 \text{ 알킬})$ , CHO, 또는  $COO(C_1-C_4 \text{ 알킬})$ 이고, 상기  $C_1-C_4$  알킬은 1 또는 2개의 이중 또는 삼중 결합을 함유할 수 있고, 히드록시, 아미노, 카르복시,  $NHCOCH_3$ ,  $NH(C_1-C_2 \text{ 알킬})$ ,  $N(C_1-C_2 \text{ 알킬})_2$ ,  $COO(C_1-C_4 \text{ 알킬})$ ,  $CO(C_1-C_4 \text{ 알킬})$ ,  $C_1-C_3$  알콕시,  $C_1-C_3$  티오알킬, 플루오로, 클로로, 시아노 또는 니트로 중 1 또는 2개로 치환될 수 있고;

$R_5$ 는 페닐, 나프틸, 티에닐, 벤조티에닐, 피리딜, 퀴놀릴, 피라지닐, 피리미딜, 푸라닐, 벤조푸라닐, 벤조티아졸릴, 또는 인돌릴이고, 상기  $R_5$  기 각각은 플루오로, 클로로,  $C_1-C_6$  알킬, 또는  $C_1-C_6$  알콕시 중 1 내지 3개, 또는 히드록시, 요오도, 브로모, 포르밀, 시아노, 니트로, 트리플루오로메틸, 아미노,  $NH(C_1-C_4 \text{ 알킬})$ ,  $N(C_1-C_6)(C_1-C_2 \text{ 알킬})$ , COOH,  $COO(C_1-$

C<sub>4</sub> 알킬), CO(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬), SO<sub>2</sub>NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬), SO<sub>2</sub>N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬)(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> 알킬), SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, NHSO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬), S(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬), 또는 SO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬) 중 1개로 독립적으로 치환되고, 상기 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬 및 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬은 플루오로, 히드록시, 아미노, 메틸아미노, 디메틸아미노 또는 아세틸 중 1 또는 2개로 치환될 수 있고;

R<sub>6</sub>은 수소, 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬이고, 상기 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬은 1개의 히드록시, 메톡시, 에톡시 또는 플루오로로 치환될 수 있고;

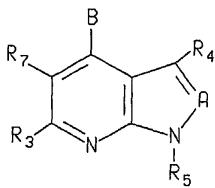
R<sub>7</sub>은 수소, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬, 플루오로, 클로로, 브로모, 요오도, 시아노, 히드록시, O(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬), C(O)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬), 또는 C(O)O(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬)이고, 여기서 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬기는 1개의 히드록시, 클로로 또는 브로모, 또는 1 내지 3개의 플루오로로 치환될 수 있고;

R<sub>11</sub>은 수소, 히드록시, 플루오로, 또는 메톡시이고;

R<sub>12</sub>는 수소 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬이고;

R<sub>16</sub> 및 R<sub>17</sub>은 각각 독립적으로 수소, 히드록시, 메틸, 에틸, 메톡시, 또는 에톡시이나, 단, 이들이 둘다 메톡시 또는 에톡시인 경우는 제외하며, CR<sub>4</sub>R<sub>6</sub> 및 CR<sub>16</sub>R<sub>17</sub>은 각각 독립적으로 C=O일 수 있다.

IV. WO 95/34563에 기재된 하기 화학식의 CRF 길항제 및 그의 제약상 허용되는 산부가염 또는 이들 화합물의 제약상 허용되는 염을 사용하는 것도 가능하다:



상기 식에서,

A는 N 또는 -CR<sub>6</sub>이고;

B는 -NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, -CR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>R<sub>11</sub>, -C(=CR<sub>2</sub>R<sub>12</sub>)R<sub>1</sub>, -NHCHR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, -OCHR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, -SCHR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, -CHR<sub>2</sub>OR<sub>12</sub>, -CHR<sub>2</sub>SR<sub>12</sub>, -C(S)R<sub>1</sub> 또는 -C(O)R<sub>1</sub>이고;

R<sub>1</sub>은 히드록시, 플루오로, 클로로, 브로모, 요오도, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알콕시, -O-CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬), -O-CO-NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬), -O-CO-N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬)(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> 알킬), -NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬), -N(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> 알킬)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬), -S(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬), -N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬)CO(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬), -NHCO(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬), -COO(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬), -CONH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬), -CON(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬)(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> 알킬), CN, NO<sub>2</sub>, -SO(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬), -SO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬)로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기로 치환될 수 있는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬이고, 상기 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬 및 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬기 중 어느 것도 1개의 탄소-탄소 이중 또는 삼중 결합을 함유할 수 있고;

R<sub>2</sub>는 C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> 알킬, 아릴, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬렌)아릴 (여기서, 상기 아릴은 페닐, 나프틸, 티에닐, 벤조티에닐, 피리딜, 퀴놀릴, 피라지닐, 피리미딜, 이미다졸릴, 푸라닐, 벤조푸라닐, 벤조티아졸릴, 이소티아졸릴, 벤즈이소티아졸릴, 티아졸릴, 이속사졸릴, 벤즈이속사졸릴, 벤즈이미다졸릴, 트리아졸릴, 피라졸릴, 피롤릴, 인돌릴, 옥사졸릴, 또는 벤즈옥사졸릴임); 또는 3-내지 8-원 시클로알킬 또는 -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬렌)시클로알킬 (여기서, 4개 이상의 고리원을 갖는 상기 시클로알킬 및 4개 이상의 고리원을 갖는 상기 -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬렌)시클로알킬의 시클로알킬 부위의 고리 탄소 중 1 또는 2개는 산소 또는 황 원자 또는 N-Z (Z는 수소임)로 치환될 수 있음); 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬이고, 상기 R<sub>2</sub> 각각은 클로로, 플루오로, 및 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기 또는 브로모, 요오도, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시, -O-CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬), -S(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬), -

COO(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬), CN, NO<sub>2</sub>, -SO(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬), 및 -SO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬)로부터 선택된 1개의 치환기로 치환될 수 있고, 상기 C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> 알킬 및 상기 -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬렌)아릴 중 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬렌 부위는 1개의 탄소-탄소 이중 또는 삼중 결합을 함유할 수 있거나;

-NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>는 포화 5- 내지 8-원 헤테로시클릭 고리를 형성할 수 있거나, -CHR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>는 포화 5- 내지 8-원 카르보시클릭 고리를 형성할 수 있고, 상기 고리 각각은 1 또는 2개의 탄소-탄소 이중 결합을 함유할 수 있고, 상기 고리 각각의 탄소 원자 중 1 또는 2개는 황 또는 산소 원자로 대체될 수 있고;

R<sub>3</sub>은 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬, 플루오로, 클로로, 브로모, 요오도, -CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -O(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알킬), -S(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알킬), 또는 -SO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알킬)이고, 상기 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알킬은 1개의 탄소-탄소 이중 또는 삼중 결합을 함유할 수 있고;

R<sub>4</sub>는 수소, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, 플루오로, 클로로, 브로모, 요오도, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알콕시, 아미노, -NHCH<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, 또는 -SO<sub>n</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬) (n은 0, 1 또는 2임) 시아노, 히드록시, -CO(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬), -CHO, 또는 -COO(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬)이고, 상기 R<sub>4</sub> 기 중 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬 부위는 1개의 탄소-탄소 이중 또는 삼중 결합을 함유할 수 있고;

R<sub>5</sub>는 페닐, 나프틸, 티에닐, 벤조티에닐, 피리딜, 피리미딜, 벤조푸라닐, 피라지닐 또는 벤조티아졸릴이고, 상기 R<sub>5</sub> 기 각각은 플루오로, 클로로, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬 및 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기 또는 요오도, 히드록시, 브로모, 포르밀, 시아노, 니트로, 아미노, 트리플루오로메틸, -NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬), -N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> 알킬), -COO(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬), -CO(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬), -COOH, -SO<sub>2</sub>NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬), -SO<sub>2</sub>N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬)(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> 알킬), -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -NHSO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬), -S(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬) 및 -SO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬)로부터 선택된 1개의 치환기로 치환될 수 있고, 상기 R<sub>5</sub> 기 중 상기 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬 및 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬 부위 각각은 1 내지 3개의 불소 원자로 치환될 수 있고;

R<sub>6</sub>은 수소, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬, 플루오로, 클로로, 브로모, 요오도, -CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알콕시이고;

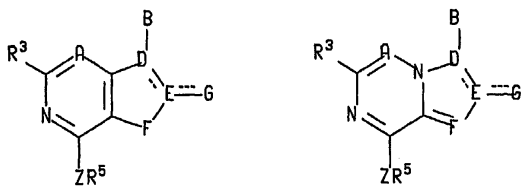
R<sub>7</sub>은 수소, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬, 플루오로, 클로로, 브로모, 요오도, -O(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬), 시아노, -CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>O(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> 알킬), -CO(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> 알킬), 또는 -COO(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> 알킬)이고;

R<sub>11</sub>은 수소, 히드록시, 플루오로, 또는 메톡시이고;

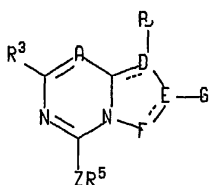
R<sub>12</sub>는 수소 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬이되;

단, A가 N인 경우, (a) B는 비치환된 알킬이 아니고; (b) R<sub>5</sub>는 비치환된 페닐 또는 일치환된 페닐이 아니고; (c) R<sub>3</sub>은 비치환된 알킬이 아니다.

V. 다른 실시양태에서, CRF 길항제는 EP 778277에 기재된 하기 화학식의 화합물 또는 이의 제약상 허용되는 염 또는 이들 화합물의 제약상 허용되는 염이다:



또는



상기 식에서,

점선은 임의적인 이중 결합을 나타내고;

A는 질소 또는 CR<sub>7</sub>이고;

B는 -NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, -CR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>R<sup>10</sup>, -C(=CR<sup>2</sup>R<sup>11</sup>)R<sup>1</sup>, -NHCR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>R<sup>10</sup>, -OCR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>R<sup>10</sup>, -SCR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>R<sup>10</sup>, -CR<sup>2</sup>R<sup>10</sup>NHR<sup>1</sup>, -CR<sup>2</sup>R<sup>10</sup>OR<sup>1</sup>, -CR<sup>2</sup>R<sup>10</sup>SR<sup>1</sup> 또는 -COR<sup>2</sup>이고;

D는 질소이고 부착된 모든 원자에 단일 결합되거나; D는 탄소이고 화학식 I 및 II에서의 E에 이중 결합되거나 화학식 III에서의 융합된 고리 모두에 공통적인 인접 탄소 원자에 이중 결합되거나; D는 CH이고 화학식 I 및 II에서의 E에 단일 결합되고;

E는 질소, CH 또는 탄소이고;

F가 E에 단일 결합될 경우 F는 산소, 황, CHR<sub>4</sub> 또는 NR<sub>4</sub>이거나, F가 E에 이중 결합될 경우 F는 질소 또는 CR<sub>4</sub>이고;

G가 E에 단일 결합될 경우 G는 수소, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬, -S(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬), -O(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬), NH<sub>2</sub>, -NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬) 또는 -N(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> 알킬)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬)이고, G 중 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬기 각각은 1개의 히드록시, -O(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> 알킬) 또는 플루오로기로 치환될 수 있고; G가 E에 이중 결합될 경우 G는 산소, 황 또는 NH이고; E가 질소이고 D 또는 F에 이중 결합될 경우 G는 존재하지 않고;

R<sup>1</sup>은 수소이거나, 히드록시, 플루오로, 클로로, 브로모, 요오도, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알콕시, CF<sub>3</sub>, -C(=O)O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬, -OC(=O)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬), -OC(=O)N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬)(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> 알킬), -NHCO(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬), -COOH, -COO(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬), -CONH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬), -CON(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬)(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> 알킬), -S(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬), -CN, -NO<sub>2</sub>, -SO(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬), -SO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬), -SO<sub>2</sub>NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬) 및 -SO<sub>2</sub>N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬)(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> 알킬)로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기 R<sup>8</sup>로 치환될 수 있는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬이고, 상기 R<sup>1</sup> 기 중 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬기 각각은 1 또는 2개의 이중 또는 삼중 결합을 함유할 수 있고;

$R^2$ 는 1 내지 3개의 이중 또는 삼중 결합을 함유할 수 있는  $C_1-C_{12}$  알킬, 아릴 또는 ( $C_1-C_4$  알킬렌)아릴 (여기서, 상기 아릴 및 상기 ( $C_1-C_4$  알킬렌)아릴 중의 아릴 부위는 페닐, 나프틸, 티에닐, 벤조티에닐, 피리딜, 퀴놀릴, 피라지닐, 피리미디닐, 이미다졸릴, 푸라닐, 벤조푸라닐, 벤조티아졸릴, 이소티아졸릴, 피라졸릴, 피롤릴, 인돌릴, 피롤로피리딜, 옥사졸릴 및 벤조옥사졸릴로부터 선택됨);  $C_3-C_8$  시클로알킬 또는 ( $C_1-C_6$  알킬렌)( $C_3-C_8$  시클로알킬) (여기서, 상기 시클로알킬 및 상기 ( $C_1-C_6$  알킬렌)( $C_3-C_8$  시클로알킬) 중 5 내지 8-원 시클로알킬 부위 중의 탄소 원자 1 또는 2개는 독립적으로 산소 또는 황 원자 또는  $NZ^2$  ( $Z^2$ 는 수소,  $C_1-C_4$  알킬, 벤질 및  $C_1-C_4$  알카노일로부터 선택됨)로 대체될 수 있음)이고, 상기  $R^2$  기 각각은 클로로, 플루오로, 히드록시 및  $C_1-C_4$  알킬로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기 또는 브로모, 요오도,  $C_1-C_6$  알콕시,  $-OC(=O)(C_1-C_6$  알킬),  $-OC(=O)N(C_1-C_4$  알킬)( $C_1-C_2$  알킬),  $-S(C_1-C_6$  알킬), 아미노,  $-NH(C_1-C_2$  알킬),  $-N(C_1-C_2$  알킬)( $C_1-C_4$  알킬),  $-N(C_1-C_4$  알킬)- $CO-(C_1-C_4$  알킬),  $-NHCO(C_1-C_4$  알킬),  $-COOH$ ,  $-COO(C_1-C_4$  알킬),  $-CONH(C_1-C_4$  알킬),  $-CON(C_1-C_4$  알킬)( $C_1-C_2$  알킬),  $-SH$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-SO(C_1-C_4$  알킬),  $-SO_2(C_1-C_4$  알킬),  $-SO_2NH(C_1-C_4$  알킬) 및  $-SO_2N(C_1-C_4$  알킬)( $C_1-C_2$  알킬)로부터 선택된 1개의 치환기로 치환될 수 있고;

$-NR^1R^2$  또는  $CR^1R^2R^{10}$ 은 1 내지 3개의 이중 결합을 함유할 수 있는 포화 3 내지 8-원 카르보시클릭 고리를 형성할 수 있고, 이러한 5 내지 8-원 고리의 고리 탄소 원자 1 또는 2개는 독립적으로 산소 또는 황 원자 또는  $NZ^3$  ( $Z^3$ 은 수소,  $C_1-C_4$  알킬, 벤질 또는  $C_1-C_4$  알카노일임)으로 대체될 수 있고;

$R^3$ 은 수소,  $C_1-C_4$  알킬,  $-O(C_1-C_4$  알킬), 클로로, 플루오로, 브로모, 요오도,  $-CN$ ,  $-S(C_1-C_4$  알킬) 또는  $-SO_2(C_1-C_4$  알킬)이고, 상기  $R^3$  기에서 ( $C_1-C_4$  알킬) 부위 각각은 히드록시, 플루오로 및 ( $C_1-C_2$  알콕시)로부터 선택된 1개의 치환기  $R^9$ 로 치환될 수 있고;

각  $R^4$ 는 독립적으로 수소, ( $C_1-C_6$  알킬), 플루오로, 클로로, 브로모, 요오도, 히드록시, 시아노, 아미노, 니트로,  $-O(C_1-C_4$  알킬),  $-N(C_1-C_4$  알킬)( $C_1-C_2$  알킬),  $-S(C_1-C_4$  알킬),  $-SO(C_1-C_4$  알킬),  $-SO_2(C_1-C_4$  알킬),  $-CO(C_1-C_4$  알킬),  $-C(=O)H$  또는  $-C(=O)O(C_1-C_4$  알킬)이고, 상기  $R^4$  기 중의 ( $C_1-C_6$  알킬) 및 ( $C_1-C_4$  알킬) 부위 각각은 1 또는 2개의 이중 또는 삼중 결합을 함유할 수 있고, 히드록시, 아미노,  $C_1-C_3$  알콕시, 디메틸아미노, 메틸아미노, 에틸아미노,  $-NHC(=O)CH_3$ , 플루오로, 클로로,  $C_1-C_3$  티오알킬,  $-CN$ ,  $-COOH$ ,  $-C(=O)O(C_1-C_4$  알킬),  $-C(=O)(C_1-C_4$  알킬) 및  $-NO_2$ 로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기로 치환될 수 있고;

$R^5$ 는 페닐, 나프틸, 티에닐, 벤조티에닐, 피리딜, 퀴놀릴, 피라지닐, 푸라닐, 벤조푸라닐, 벤조티아졸릴, 벤즈이소티아졸릴, 벤즈이속사졸릴, 벤즈이미다졸릴, 인돌릴, 벤조옥사졸릴 또는  $C_3-C_8$  시클로알킬 (여기서, 5개 이상의 고리원을 함유하는 상기 시클로알킬 고리 중의 탄소 원자 1 또는 2개는 독립적으로 산소 또는 황 원자 또는  $NZ^4$  ( $Z^4$ 는 수소,  $C_1-C_4$  알킬 또는 벤질임)로 대체될 수 있음)이고; 상기  $R^5$  기 각각은 1 내지 4개의 치환기  $R^{12}$ 로 치환되고, 상기 치환기 중 1 내지 3개는 클로로,  $C_1-C_6$  알킬 및  $-O(C_1-C_6$  알킬)로부터 독립적으로 선택될 수 있고, 상기 치환기 중 1개는 브로모, 요오도, 포르밀,  $-CN$ ,  $-CF_3$ ,  $-NO_2$ ,  $-NH_2$ ,  $-NH(C_1-C_4$  알킬),  $-N(C_1-C_2$  알킬)( $C_1-C_6$  알킬),  $-C(=O)O(C_1-C_4$  알킬),  $-C(=O)(C_1-C_4$  알킬),  $-COOH$ ,  $-SO_2NH(C_1-C_4$  알킬),  $-SO_2N(C_1-C_2$  알킬)( $C_1-C_4$  알킬),  $-SO_2NH_2$ ,  $-NHCO_2(C_1-C_4$  알킬),  $-S(C_1-C_6$  알킬) 및  $-SO_2(C_1-C_6$  알킬)로부터 선택될 수 있고, 상기  $R^5$  기 중의  $C_1-C_4$  알킬 및  $C_1-C_6$  알킬 부위 각각은 플루오로, 히드록시, 아미노, 메틸아미노, 디메틸아미노 및 아세틸로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기로 치환될 수 있고;

$R^7$ 은 수소,  $C_1-C_4$  알킬, 할로, 시아노, 히드록시,  $-O(C_1-C_4$  알킬)  $-C(=O)(C_1-C_4$  알킬),  $-C(=O)O(C_1-C_4$  알킬),  $-OCF_3$ ,  $-CF_3$ ,  $-CH_2OH$ ,  $-CH_2O(C_1-C_4$  알킬)이고;

$R^{10}$ 은 수소, 히드록시, 메톡시 또는 플루오로이고;

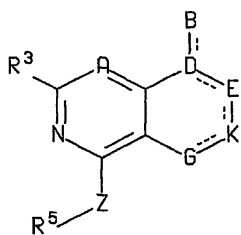


$R^{11}$ 은 수소 또는  $C_1$ - $C_4$  알킬이고;

Z는 NH, 산소, 황,  $-N(C_1-C_4 \text{ 알킬})$ ,  $-NC(=O)(C_1-C_2 \text{ 알킬})$ ,  $NC(=O)O(C_1-C_2 \text{ 알킬})$  또는  $CR^{13}R^{14}$  (여기서,  $R^{13}$  및  $R^{14}$  중 하나가 시아노일 수 있는 경우를 제외하고는,  $R^{13}$  및  $R^{14}$ 는 수소, 트리플루오로메틸 및 메틸로부터 독립적으로 선택됨) 이되;

단, (a) 구조 I, II 및 III의 5-원 고리에 서로 인접한 2개의 이중 결합은 존재할 수 없고; (b)  $R^4$ 가 질소에 부착된 경우,  $R^4$ 는 할로, 시아노 또는 니트로가 아니다.

VI. CRF 길항제는 WO 98/05661에 기재된 하기 화학식의 화합물 또는 이들 화합물의 제약상 허용되는 염일 수도 있다:



상기 식에서,

점선은 임의적인 이중 결합을 나타내고;

A는 질소 또는  $CR^7$ 이고;

B는  $-NR^1R^2$ ,  $-CR^1R^2R^{10}$ ,  $-C(=CR^2R^{11})R^1$ ,  $-NHCR^1R^2R^{10}$ ,  $-OCR^1R^2R^{10}$ ,  $-SCR^1R^2R^{10}$ ,  $-CR^2R^{10}NHR^1$ ,  $-CR^2R^{10}OR^1$ ,  $-CR^2R^{10}SR^1$  또는  $-COR^2$ 이고, D에 단일 결합되거나; B는  $CR^1R^2$ 이고, D에 이중 결합되고, D는 탄소이고;

D는 질소 또는  $CR^4$ 이고 부착된 모든 원자에 단일 결합되거나; D는 탄소이고, E에 이중 결합되거나 B에 이중 결합되고;

E는 산소, 질소, 황,  $C=O$ ,  $C=S$ ,  $CR^6R^{12}$ ,  $NR^6$  또는  $CR^6$ 이거나; E는 두 원자 스페이서이고, 상기 원자 중 하나는 산소, 질소, 황,  $C=O$ ,  $C=S$ ,  $CR^6R^{12}$ ,  $NR^6$  또는  $CR^6$ 이고, 다른 하나는  $CR^6R^{12}$  또는  $CR^9$ 이고;

K 및 G는 각각 독립적으로, 인접 고리 원자 둘다에 단일 결합된 경우  $C=O$ ,  $C=S$ , 황, 산소,  $CHR^8$  또는  $NR^8$ 이고, 인접 고리 원자에 이중 결합된 경우 질소 또는  $CR^8$ 이고;

D, E, K 및 G를 함유하는 6- 또는 7-원 고리는 1 내지 3개의 이중 결합, 산소, 질소 및 황으로부터 선택된 0 내지 2개의 헤테로원자 및 0 내지 2개의  $C=O$  또는  $C=S$  기 (여기서 상기 기 중의 탄소 원자는 고리의 일부이고, 산소 및 황 원자는 고리 상의 치환기임)를 함유할 수 있고;

$R^1$ 은 히드록시, 플루오로, 클로로, 브로모, 요오도,  $C_1$ - $C_4$  알콕시,  $CF_3$ ,  $-C(=O)(C_1-C_4 \text{ 알킬})$ ,  $-C(=O)-O-(C_1-C_4 \text{ 알킬})$ ,  $-OC(=O)(C_1-C_4 \text{ 알킬})$ ,  $-OC(=O)N(C_1-C_4 \text{ 알킬})(C_1-C_2 \text{ 알킬})$ ,  $-NHCO(C_1-C_4 \text{ 알킬})$ ,  $-COOH$ ,  $-COO(C_1-C_4 \text{ 알킬})$ ,  $-CONH(C_1-C_4 \text{ 알킬})$ ,  $-CON(C_1-C_4 \text{ 알킬})(C_1-C_2 \text{ 알킬})$ ,  $-S(C_1-C_4 \text{ 알킬})$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-SO(C_1-C_4 \text{ 알킬})$ ,  $-SO_2(C_1-C_4 \text{ 알킬})$ ,  $-SO_2NH(C_1-C_4 \text{ 알킬})$  및  $-SO_2N(C_1-C_4 \text{ 알킬})(C_1-C_2 \text{ 알킬})$ 로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기로 치환될 수 있는  $C_1$ - $C_6$  알킬이고, 상기  $R^1$  기 중의  $C_1$ - $C_4$  알킬기 각각은 1 또는 2개의 이중 또는 삼중 결합을 함유할 수 있고;

$R^2$ 는 1 내지 3개의 이중 또는 삼중 결합을 함유할 수 있는  $C_1-C_{12}$  알킬, 아릴 또는 ( $C_1-C_4$  알킬렌)아릴 (여기서, 상기 아릴 및 상기 ( $C_1-C_4$  알킬렌)아릴 중의 아릴 부위는 페닐, 나프틸, 티에닐, 벤조티에닐, 피리딜, 퀴놀릴, 피라지닐, 피리미디닐, 이미다졸릴, 푸라닐, 벤조푸라닐, 벤조티아졸릴, 이소티아졸릴, 피라졸릴, 피롤릴, 인돌릴, 피롤로피리딜, 옥사졸릴 및 벤조옥사졸릴로부터 선택됨);  $C_3-C_8$  시클로알킬 또는 ( $C_1-C_6$  알킬렌)( $C_3-C_8$  시클로알킬) (여기서, 상기 시클로알킬 및 상기 ( $C_1-C_6$  알킬렌)( $C_3-C_8$  시클로알킬) 중 5 내지 8-원 시클로알킬 부위 중의 탄소 원자 1 또는 2개는 독립적으로 산소 또는 황으로 대체될 수 있음)이고, 상기  $R^2$  기 각각은 클로로, 플루오로, 히드록시 및  $C_1-C_4$  알킬로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기 또는 브로모, 요오도,  $C_1-C_6$  알콕시,  $-OC(=O)(C_1-C_6$  알킬),  $-OC(=O)N(C_1-C_4$  알킬)( $C_1-C_2$  알킬),  $-S(C_1-C_6$  알킬), 아미노,  $-NH(C_1-C_2$  알킬),  $-N(C_1-C_2$  알킬)( $C_1-C_4$  알킬),  $-N(C_1-C_4$  알킬)- $CO-(C_1-C_4$  알킬),  $-NHCO(C_1-C_4$  알킬),  $-COOH$ ,  $-COO(C_1-C_4$  알킬),  $-CONH(C_1-C_4$  알킬),  $-CON(C_1-C_4$  알킬)( $C_1-C_2$  알킬),  $-SH$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-SO(C_1-C_4$  알킬),  $-SO_2(C_1-C_4$  알킬),  $-SO_2NH(C_1-C_4$  알킬) 및  $-SO_2N(C_1-C_4$  알킬)( $C_1-C_2$  알킬)로부터 선택된 1개의 치환기로 치환될 수 있고;

$-NR^1R^2$  또는  $CR^1R^2R^{10}$ 은 포화 3 내지 8-원 고리로부터 선택된 고리를 형성할 수 있고, 이 중 5 내지 8-원 고리는 1 또는 2개의 이중 결합을 함유할 수 있고, 이러한 5 내지 8-원 고리의 고리 탄소 원자 1 또는 2개는 독립적으로 산소 또는 황 원자 또는  $NZ^3$  ( $Z^3$ 은 수소 또는  $C_1-C_4$  알킬임)으로 대체될 수 있고;

$R^3$ 은 수소,  $C_1-C_4$  알킬,  $-O(C_1-C_4$  알킬), 클로로, 플루오로, 브로모, 요오도,  $-S(C_1-C_4$  알킬) 또는  $-SO_2(C_1-C_4$  알킬)이고;

$R^4$ 는 수소,  $C_1-C_2$  알킬, 히드록시 또는 플루오로이고;

탄소 원자에 부착되는 각각의  $R^6$ ,  $R^8$  및  $R^9$ 는 수소,  $C_1-C_2$  알킬, 플루오로, 클로로, 브로모, 요오도, 히드록시, 히드록시메틸, 포르밀, 트리플루오로메틸, 시아노, 아미노, 니트로,  $-O(C_1-C_2$  알킬),  $-N(C_1-C_2$  알킬)( $C_1-C_2$  알킬),  $-S(C_1-C_2$  알킬),  $-CO(C_1-C_2$  알킬),  $-C(=O)H$  또는  $-C(=O)O(C_1-C_2$  알킬)로부터 독립적으로 선택되고, 상기  $R^6$ ,  $R^8$ , 및  $R^9$  기에서의  $C_1-C_2$  알킬 부위 각각은 1개의 이중 또는 삼중 결합을 함유할 수 있고; 질소 원자에 부착되는 각각의  $R^6$ ,  $R^8$ , 및  $R^9$ 는 수소 및  $C_1-C_4$  알킬로부터 독립적으로 선택되고;

$R^5$ 는 치환된 페닐, 나프틸, 피리딜 또는 피리미딜이고, 상기  $R^5$  기 각각은 2 내지 4개의 치환기  $R^{15}$ 로 치환되고, 상기 치환기 중 1 내지 3개는 클로로,  $C_1-C_6$  알킬,  $-O(C_1-C_6$  알킬) 및  $-(C_1-C_6$  알킬렌) $O(C_1-C_6$  알킬)로부터 독립적으로 선택될 수 있고, 상기 치환기 중 1개는 브로모, 요오도, 포르밀, 시아노, 트리플루오로메틸, 니트로, 아미노,  $-NH(C_1-C_4$  알킬),  $-N(C_1-C_2$  알킬)( $C_1-C_6$  알킬),  $-C(=O)O(C_1-C_4$  알킬),  $-C(=O)(C_1-C_4$  알킬),  $-COOH$ ,  $-SO_2NH(C_1-C_4$  알킬),  $-SO_2N(C_1-C_2$  알킬)( $C_1-C_4$  알킬),  $-SO_2NH_2$ ,  $-NHSO_2(C_1-C_4$  알킬),  $-S(C_1-C_6$  알킬) 및  $-SO_2(C_1-C_6$  알킬)독립적으로 선택될 수 있고, 상기  $R^5$  기 중의  $C_1-C_4$  알킬 및  $C_1-C_6$  알킬 부위 각각은 플루오로, 히드록시, 아미노, 메틸아미노, 디메틸아미노 및 아세틸로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기로 치환될 수 있고;

$R^7$ 은 수소, 메틸, 할로 (예를 들어, 클로로, 플루오로, 요오도 또는 브로모), 히드록시, 메톡시,  $-C(=O)(C_1-C_2$  알킬),  $-C(=O)O(C_1-C_2$  알킬), 트리플루오로메톡시, 히드록시메틸, 트리플루오로메틸 또는 포르밀이고;

$R^{10}$ 은 수소, 히드록시, 메톡시 또는 플루오로이고;

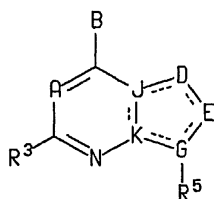
$R^{11}$ 은 수소 또는  $C_1-C_4$  알킬이고;

$R^{12}$ 는 수소 또는 메틸이고;

Z는 NH, 산소, 황,  $-N(C_1-C_4 \text{ 알킬})$ , 또는  $CR^{13}R^{14}$  (여기서,  $R^{13}$  및  $R^{14}$  중 하나가 시아노일 수 있는 경우를 제외하고는,  $R^{13}$  및  $R^{14}$ 는 수소 및 메틸로부터 독립적으로 선택됨)이되;

단, (a) 화학식 I에서의 구조 중 6 또는 7-원 고리에 서로 인접한 2개의 이중 결합은 존재할 수 없고; (b) D가 탄소이고 B에 이중 결합된 경우, B는  $CR^1R^2$ 이다.

VII. CRF 길항제는 WO 98/08847에 기재된 하기 화학식의 화합물 또는 이의 제약상 허용되는 염 및 이들 화합물의 제약상 허용되는 염일 수도 있다:



상기 식에서,

점선은 임의적인 이중 결합을 나타내고;

A는 질소 또는  $CR^7$ 이고;

B는  $-NR^1R^2$ ,  $-CR^1R^2R^{10}$ ,  $-C(=CR^2R^{11})R^1$ ,  $-NHCR^1R^2R^{10}$ ,  $-OCR^1R^2R^{10}$ ,  $-SCR^1R^2R^{10}$ ,  $-CR^2R^{10}NHR^1$ ,  $-CR^2R^{10}OR^1$ ,  $-CR^2R^{10}SR^1$  또는  $-COR^2$ 이고;

J 및 K는 각각 독립적으로 질소 또는 탄소이고, J 및 K는 둘다 질소인 것은 아니고;

D 및 E는 각각 질소,  $CR^4$ ,  $C=O$ ,  $C=S$ , 황, 산소,  $CR^4R^6$  및  $NR^8$ 로부터 독립적으로 선택되고;

G는 질소 또는 탄소이고;

화학식 I에서 D, E, G, K, 및 J를 함유하는 고리는 포화 또는 불포화 5-원 고리일 수 있고, 1 또는 2개의 이중 결합을 함유할 수 있고, 고리 중에 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유할 수 있고, 1 또는 2개의  $C=O$  또는  $C=S$  기를 가질 수 있고;

$R^1$ 은 히드록시, 플루오로, 클로로, 브로모, 요오도,  $-O-(C_1-C_4 \text{ 알킬})$ ,  $CF_3$ ,  $-C(=O)O-(C_1-C_4 \text{ 알킬})$ ,  $-OC(=O)(C_1-C_4 \text{ 알킬})$ ,  $-OC(=O)N(C_1-C_4 \text{ 알킬})(C_1-C_2 \text{ 알킬})$ ,  $-NHCO(C_1-C_4 \text{ 알킬})$ ,  $-COOH$ ,  $-COO(C_1-C_4 \text{ 알킬})$ ,  $-CONH(C_1-C_4 \text{ 알킬})$ ,  $-CON(C_1-C_4 \text{ 알킬})(C_1-C_2 \text{ 알킬})$ ,  $-S(C_1-C_4 \text{ 알킬})$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-SO(C_1-C_4 \text{ 알킬})$ ,  $-SO_2(C_1-C_4 \text{ 알킬})$ ,  $-SO_2NH(C_1-C_4 \text{ 알킬})$  및  $-SO_2N(C_1-C_4 \text{ 알킬})(C_1-C_2 \text{ 알킬})$ 로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기로 치환될 수 있는  $C_1-C_6$  알킬이고, 상기  $R^1$  기 중의  $C_1-C_4$  알킬기 각각은 1 또는 2개의 이중 또는 삼중 결합을 함유할 수 있고;

$R^2$ 는 1 내지 3개의 이중 또는 삼중 결합을 함유할 수 있는  $C_1-C_{12}$  알킬, 아릴 또는  $(C_1-C_4 \text{ 알킬렌})$ 아릴 (여기서, 상기 아릴 및 상기  $(C_1-C_4 \text{ 알킬렌})$ 아릴 중의 아릴 부위는 페닐, 나프틸, 티에닐, 벤조티에닐, 피리딜, 퀴놀릴, 피라지닐, 피리미디닐, 이미다졸릴, 푸라닐, 벤조푸라닐, 벤조티아졸릴, 이소티아졸릴, 피라졸릴, 피롤릴, 인돌릴, 피롤로피리딜, 옥사졸릴 및 벤조옥사졸릴로부터 선택됨);  $C_3-C_8$  시클로알킬 또는  $(C_1-C_6 \text{ 알킬렌})(C_3-C_8 \text{ 시클로알킬})$  (여기서, 상기 시클로알킬 및 상기  $(C_1-C_6 \text{ 알킬렌})(C_3-C_8 \text{ 시클로알킬})$  중 5 내지 8-원 시클로알킬 부위 중의 탄소 원자 1 또는 2개는 독립적으로 산소 또는

는 황 원자 또는  $NZ^2$  ( $Z^2$ 는 수소,  $C_1-C_4$  알킬, 벤질 및  $C_1-C_4$  알카노일로부터 선택됨)로 대체될 수 있음)이고, 상기  $R^2$  기 각각은 클로로, 플루오로, 히드록시 및  $C_1-C_4$  알킬로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기 또는 브로모, 요오도,  $C_1-C_6$  알콕시,  $-OC(=O)(C_1-C_6$  알킬),  $-OC(=O)N(C_1-C_4$  알킬)( $C_1-C_2$  알킬),  $-S(C_1-C_6$  알킬), 아미노,  $-NH(C_1-C_2$  알킬),  $-N(C_1-C_2$  알킬)( $C_1-C_4$  알킬),  $-N(C_1-C_4$  알킬)- $CO-(C_1-C_4$  알킬),  $-NHCO(C_1-C_4$  알킬),  $-COOH$ ,  $-COO(C_1-C_4$  알킬),  $-CONH(C_1-C_4$  알킬),  $-CON(C_1-C_4$  알킬)( $C_1-C_2$  알킬),  $-SH$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-SO(C_1-C_4$  알킬),  $-SO_2(C_1-C_4$  알킬),  $-SO_2NH(C_1-C_4$  알킬) 및  $-SO_2N(C_1-C_4$  알킬)( $C_1-C_2$  알킬)로부터 선택된 1개의 치환기로 치환될 수 있고;

$-NR^1R^2$  또는  $CR^1R^2R^{10}$ 은 1 내지 3개의 이중 결합을 함유할 수 있는 포화 3 내지 8-원 카르보시클릭 고리를 형성할 수 있고, 상기 5 내지 8-원 고리의 고리 탄소 원자 1 또는 2개는 독립적으로 산소 또는 황 원자 또는  $NZ^3$  ( $Z^3$ 은 수소,  $C_1-C_4$  알킬, 벤질 또는  $C_1-C_4$  알카노일임)으로 대체될 수 있고;

$R^3$ 은 수소,  $C_1-C_4$  알킬,  $-O(C_1-C_4$  알킬), 클로로, 플루오로, 브로모, 요오도,  $(C_1-C_2$  알킬렌)- $O-(C_1-C_2$  알킬),  $(C_1-C_2$  알킬렌)- $OH$ , 또는  $-S(C_1-C_4$  알킬)이고;

각  $R^4$ 는 독립적으로 수소,  $(C_1-C_6$  알킬), 플루오로, 클로로, 브로모, 요오도, 히드록시, 시아노, 아미노,  $(C_1-C_2$  알킬렌)- $OH$ ,  $CF_3$ ,  $CH_2SCH_3$ , 니트로,  $-O(C_1-C_4$  알킬),  $-N(C_1-C_4$  알킬)( $C_1-C_2$  알킬),  $-S(C_1-C_4$  알킬),  $-CO(C_1-C_4$  알킬),  $-C(=O)H$  또는  $-C(=O)O(C_1-C_4$  알킬)이고;

$R^6$ 은 수소, 메틸 또는 에틸이고;

$R^8$ 은 수소 또는  $C_1-C_4$  알킬이고;

$R^5$ 는 페닐, 피리딜, 피라지닐, 피리미딜, 피리다지닐이고, 상기  $R^5$  기 각각은 1 내지 4개의 치환기  $R^{13}$ 으로 치환되고, 상기 치환기 중 1 내지 3개는 플루오로, 클로로,  $C_1-C_6$  알킬 및  $O(C_1-C_6$  알킬)로부터 독립적으로 선택될 수 있고, 상기 치환기 중 1개는 브로모, 요오도, 포르밀,  $OH$ ,  $(C_1-C_4$  알킬렌)  $OH$ ,  $(C_1-C_4$  알킬렌)- $O-(C_1-C_2$  알킬),  $-CN$ ,  $-CF_3$ ,  $-NO_2$ ,  $-NH_2$ ,  $-NH(C_1-C_4$  알킬),  $-N(C_1-C_2$  알킬)( $C_1-C_6$  알킬),  $-OCO(C_1-C_4$  알킬),  $(C_1-C_4$  알킬렌)- $O-(C_1-C_4$  알킬),  $-S(C_1-C_6$  알킬),  $(C_1-C_4$  알킬렌)- $S-(C_1-C_4$  알킬),  $-C(=O)O(C_1-C_4$  알킬),  $-C(=O)(C_1-C_4$  알킬),  $-COOH$ ,  $-SO_2NH(C_1-C_4$  알킬),  $-SO_2N(C_1-C_2$  알킬)( $C_1-C_4$  알킬),  $-SO_2NH_2$ ,  $-NHSO_2(C_1-C_4$  알킬),  $-S(C_1-C_6$  알킬) 및  $-SO_2(C_1-C_6$  알킬)로부터 선택될 수 있고, 상기  $R^5$  기 중의  $C_1-C_4$  알킬 및  $C_1-C_6$  알킬 부위 각각은 1 또는 2개의 이중 결합을 가질 수 있고;

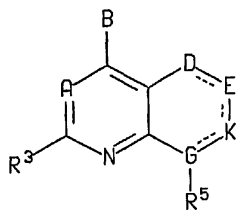
$R^7$ 은 수소,  $C_1-C_4$  알킬, 할로 (예를 들어, 클로로, 플루오로, 요오도 또는 브로모), 히드록시,  $-O(C_1-C_4$  알킬),  $-C(=O)(C_1-C_4$  알킬),  $-C(=O)O(C_1-C_4$  알킬),  $-OCF_3$ ,  $-CF_3$ ,  $-CH_2OH$  또는  $-CH_2O(C_1-C_2$  알킬)이고;

$R^{10}$ 은 수소, 히드록시, 메톡시 또는 플루오로이고;

$R^{11}$ 은 수소 또는  $C_1-C_4$  알킬이되;

단, a) J 및 K가 둘다 탄소이고 D가  $CR^4$ 이고 E가 질소인 경우, G는 질소일 수 없고; (b) J 및 K가 둘다 탄소이고 D 및 G가 질소인 경우, E는  $CR^4$  또는  $C=O$  또는  $C=S$ 일 수 없고; (c) J 및 K가 둘다 탄소이고 D 및 E가 탄소인 경우, G는 질소일 수 없고; (d) G가 탄소인 경우, G는 E에 이중 결합해야 하고; (e) J, K, D, E 및 G를 함유하는 고리에 서로 인접한 2개의 이중 결합은 존재할 수 없다.

VIII. 다른 유용한 CRF 길항제는 WO 98/08846에 기재된 하기 화학식의 화합물 및 이들 화합물의 제약상 허용되는 염이다:



상기 식에서,

점선은 임의적인 이중 결합을 나타내고;

A는 질소 또는 CR<sup>7</sup>이고;

B는 -NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, -CR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>R<sup>10</sup>, -C(=CR<sup>2</sup>R<sup>11</sup>)R<sup>1</sup>, -NHCR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>R<sup>10</sup>, -OCR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>R<sup>10</sup>, -SCR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>R<sup>10</sup>, -CR<sup>2</sup>R<sup>10</sup>NHR<sup>1</sup>, -CR<sup>2</sup>R<sup>10</sup>OR<sup>1</sup>, -CR<sup>2</sup>R<sup>10</sup>SR<sup>1</sup> 또는 -COR<sup>2</sup>이고;

G는 질소 또는 CR<sup>4</sup>이고 부착된 모든 원자에 단일 결합되거나; G는 탄소이고 K에 이중 결합되고;

K는 G 또는 E에 이중 결합된 경우 질소 또는 CR<sup>6</sup>이고, 인접 고리 원자 둘다에 단일 결합된 경우 산소, 황, C=O, C=S, CR<sup>6</sup>R<sup>12</sup> 또는 NR<sup>8</sup>이거나; 또는 K는 두 원자 스페이서이고, 여기서 스페이서의 2개의 고리 원자 중 하나는 산소, 질소, 황, C=O, C=S, CR<sup>6</sup>R<sup>12</sup>, NR<sup>6</sup> 또는 CR<sup>6</sup>이고, 다른 하나는 CR<sup>6</sup>R<sup>12</sup> 또는 CR<sup>9</sup>이고;

D 및 E는 각각 독립적으로, 인접 고리 원자 둘다에 단일 결합된 경우 C=O, C=S, 황, 산소, CR<sup>4</sup>R<sup>6</sup> 또는 NR<sup>8</sup>이고, 인접 고리 원자에 이중 결합된 경우 질소 또는 CR<sup>4</sup>이고;

D, E, K 및 G를 함유하는 6- 또는 7-원 고리는 1 내지 3개의 이중 결합, 산소, 질소 및 황으로부터 선택된 0 내지 2개의 헤테로원자 및 0 내지 2개의 C=O 또는 C=S 기 (여기서 상기 기 중의 탄소 원자는 고리의 일부이고, 산소 및 황 원자는 고리 상의 치환기임)를 함유할 수 있고;

R<sup>1</sup>은 히드록시, 플루오로, 클로로, 브로모, 요오도, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알콕시, CF<sub>3</sub>, -C(=O)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬), -C(=O)-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬, -OC(=O)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬), -OC(=O)N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬)(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>알킬), -NHCO(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬), -COOH, -COO(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬), -CONH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬), -CON(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬)(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>알킬), -S(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬), -CN, -NO<sub>2</sub>, -SO(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬), -SO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬), -SO<sub>2</sub>NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬) 및 -SO<sub>2</sub>N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬)(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>알킬)로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기로 치환될 수 있는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬이고, 상기 R<sup>1</sup> 기 중의 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬기 각각은 1 또는 2개의 이중 또는 삼중 결합을 함유할 수 있고;

R<sup>2</sup>는 1 내지 3개의 이중 또는 삼중 결합을 함유할 수 있는 C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>알킬, 아릴 또는 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬렌)아릴 (여기서, 상기 아릴 및 상기 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬렌)아릴 중의 아릴 부위는 페닐, 나프틸, 티에닐, 벤조티에닐, 피리딜, 퀴놀릴, 피라지닐, 피리미디닐, 이미다졸릴, 푸라닐, 벤조푸라닐, 벤조티아졸릴, 이소티아졸릴, 피라졸릴, 피롤릴, 인돌릴, 피롤로피리딜, 옥사졸릴 및 벤조옥사졸릴로부터 선택됨); C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>시클로알킬 또는 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬렌)(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>시클로알킬) (여기서, 상기 시클로알킬 및 상기 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬렌)(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>시클로알킬) 중 5 내지 8-원 시클로알킬 부위 중의 탄소 원자 1 또는 2개는 독립적으로 산소 또는 황 원자 또는 NZ (Z는 수소, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬 또는 벤질임)로 대체될 수 있음)이고, 상기 R<sup>2</sup> 기 각각은 클로로, 플루오로, 히드록시 및 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기 또는 브로모, 요오도, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알콕시, -OC(=O)(C<sub>1</sub>-

C<sub>6</sub> 알킬), -OC(=O)N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬)(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> 알킬), -S(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬), 아미노, -NH(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> 알킬), -N(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> 알킬)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬), -N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬)-CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬), -NHCO(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬), -COOH, -COO(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬), -CONH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬), -CON(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬)(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> 알킬), -SH, -CN, -NO<sub>2</sub>, -SO(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬), -SO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬), -SO<sub>2</sub>NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬) 및 -SO<sub>2</sub>N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬)(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> 알킬)로부터 선택된 1개의 치환기로 치환될 수 있고;

-NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup> 또는 CR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>R<sup>10</sup>은 포화 3 내지 8-원 고리로부터 선택된 고리를 형성할 수 있고, 이 중 5 내지 8-원 고리는 1 또는 2개의 이중 결합을 함유할 수 있고, 이러한 5 내지 8-원 고리의 고리 탄소 원자 1 또는 2개는 독립적으로 산소 또는 황 원자 또는 NZ<sup>2</sup> (Z<sup>2</sup>는 수소, 벤질 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬임)로 대체될 수 있고;

R<sup>3</sup>은 수소, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬, -O(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬), 클로로, 플루오로, 브로모, 요오도, -S(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬) 또는 -SO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬)이고;

각 R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> 및 R<sup>12</sup>는 수소 및 C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> 알킬로부터 독립적으로 선택되고;

탄소 원자에 부착된 각 R<sup>4</sup> 및 R<sup>6</sup>은 수소 및 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, 플루오로, 클로로, 브로모, 요오도, 히드록시, 히드록시 (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> 알킬), 트리플루오로메틸, 시아노, 아미노, 니트로, -O(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬), -N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬)(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> 알킬), -CH<sub>2</sub>SCH<sub>3</sub>, -S(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬), -CO(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬), -C(=O)H 또는 -C(=O)O(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬)로부터 독립적으로 선택되고, 상기 R<sup>4</sup> 및 R<sup>6</sup> 기에서의 C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> 알킬 부위 각각은 1개의 이중 또는 삼중 결합을 함유할 수 있고; R<sup>6</sup>이 질소 원자에 부착된 경우, R<sup>6</sup>은 수소 및 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬로부터 선택되고;

R<sup>5</sup>는 치환된 페닐, 나프틸, 피리딜 또는 피리미딜이고, 상기 R<sup>5</sup> 기 각각은 2 내지 4개의 치환기 R<sup>13</sup>으로 치환되고, 상기 치환기 중 3개 이하는 클로로, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, -O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬) 및 -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬렌)O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬)로부터 독립적으로 선택될 수 있고, 상기 치환기 중 1개는 브로모, 요오도, 포르밀, 시아노, 트리플루오로메틸, 니트로, 아미노, -NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬), -N(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> 알킬)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬), -C(=O)O(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬), -C(=O)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬), -COOH, -SO<sub>2</sub>NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬), -SO<sub>2</sub>N(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> 알킬)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬), -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -NHCO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬), -(C<sub>0</sub>-C<sub>1</sub>알킬렌)-S-(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>알킬), -(C<sub>0</sub>-C<sub>1</sub>알킬렌)-SO-(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>알킬), -(C<sub>0</sub>-C<sub>1</sub>알킬렌)-SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>알킬) 및 -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬렌)-OH로부터 독립적으로 선택될 수 있고, 상기 R<sup>5</sup> 기에서의 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬 및 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬 부위 각각은 플루오로, 히드록시, 아미노, 메틸아미노, 디메틸아미노 및 아세틸로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기로 치환될 수 있고;

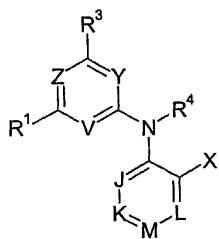
R<sup>7</sup>은 수소, 메틸, 할로 (예를 들어, 클로로, 플루오로, 요오도 또는 브로모), 히드록시, 메톡시, -C(=O)(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> 알킬), -C(=O)O(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> 알킬), 히드록시메틸, 트리플루오로메틸 또는 포르밀이고;

R<sup>10</sup>은 수소, 히드록시, 메톡시 또는 플루오로이고;

R<sup>11</sup>은 수소 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬이되;

단, 화학식 I의 D, E, K 및 G를 함유하는 고리에 서로 인접한 2개의 이중 결합은 존재할 수 없다.

IX. CRF 길항제는 WO 95/10506에 기재된 하기 화학식의 화합물 또는 제약상 허용되는 염 또는 그의 프로드럭일 수도 있다:



상기 식에서,

Y는 CR<sup>3a</sup>, N, 또는 CR<sup>29</sup>이고;

Y가 CR<sup>3a</sup> 또는 N인 경우,

R<sup>1</sup>은 각각의 경우에 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> 알케닐, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> 알키닐, 할로젠, C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> 할로알킬, NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, OR<sup>8</sup>, 및 S(O)<sub>n</sub>R<sup>8</sup>로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; R<sup>3</sup>은 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬, 아릴, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 시클로알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> 할로알킬, 할로젠, 니트로, NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, OR<sup>8</sup>, S(O)<sub>n</sub>R<sup>8</sup>, C(=O)R<sup>9</sup>, C(=O)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, C(=S)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -(CHR<sup>16</sup>)<sub>k</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, (CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>OR<sup>8</sup>, C(=O)NR<sup>10</sup>CH(R<sup>11</sup>)CO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, -C(OH)(R<sup>25</sup>)(R<sup>25a</sup>), -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>S(O)<sub>n</sub>-알킬, -(CHR<sup>16</sup>)R<sup>25</sup>, -C(CN)(R<sup>25</sup>)(R<sup>16</sup>) (단, R<sup>25</sup>는 고리를 함유하는 -NH-가 아님), -C(=O)R<sup>25</sup>, -CH(CO<sub>2</sub>R<sup>16</sup>)<sub>2</sub>, NR<sup>10</sup>C(=O)CH(R<sup>11</sup>)NR<sup>10</sup>R<sup>12</sup>, NR<sup>10</sup>CH(R<sup>11</sup>)CO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>; 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬, 치환된 C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> 알케닐, 치환된 C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> 알키닐, 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알콕시, 아릴-(치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 알킬, 아릴-(치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 알콕시, 치환된 C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 시클로알킬, 아미노-(치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬, 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬아미노 (여기서 치환기를 함유하는 임의의 탄소상에서 R<sup>27</sup>에 의한 치환이 발생할 수 있음); 2-피리디닐, 이미다졸릴, 3-피리디닐, 4-피리디닐, 2-메틸-3-피리디닐, 4-메틸-3-피리디닐, 푸라닐, 5-메틸-2-푸라닐, 2,5-디메틸 3-푸라닐, 2-티에닐, 3-티에닐, 5-메틸-2-티에닐, 2-페노-티아지닐, 4-피라지닐, 아제티디닐, 페닐, 1H-인다졸릴, 2-피롤리도닐, 2H,6H-1,5,2-디티아지닐, 2H-피롤릴, 3H-인돌릴, 4-피페리도닐, 4aH-카르바졸릴, 4H-퀴놀리지닐, 6H-1,2,5-티아디아지닐, 아크리디닐, 아조시닐, 아제피닐, 벤조푸라닐, 벤조티오페닐, 카르바졸릴, 크로마닐, 크로메닐, 신놀리닐, 데카히드로퀴놀리닐, 푸라자닐, 이미다졸리디닐, 인돌리닐, 인돌리지닐, 인돌릴, 이소벤조푸라닐, 이소크로마닐, 이소인돌리닐, 이소인돌릴, 이소퀴놀리닐, 벤즈이미다졸릴, 이소티아졸릴, 이소사졸릴, 모르폴리닐, 나프티리디닐, 옥타히드로이소퀴놀리닐, 옥사졸리디닐, 옥사졸릴, 페난트리디닐, 페난트롤리닐, 페나지닐, 페녹사티닐, 페녹사지닐, 프탈라지닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 프테리디닐, 퓨리닐, 피라닐, 피라졸리디닐, 피라졸리닐, 피라졸릴, 피리다지닐, 피리미디닐, 피롤리디닐, 피롤리닐, 피롤릴, 퀴나졸리닐, 퀴놀리닐, 퀴녹살리닐, 퀴누클리디닐, β-카르볼리닐, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로이소퀴놀리닐, 테트라히드로퀴놀리닐, 테트라졸릴, 티안트레닐, 티아졸릴, 티오페닐, 트리아지닐, 크산테닐; 또는 케토 및 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬로부터 선택된 0 내지 3개의 기로 치환될 수 있는 1-테트라히드로퀴놀리닐 또는 2-테트라히드로이소퀴놀리닐이고; J, K, 및 L은 각 경우에서 N, CH, 및 CX'의 군으로부터 독립적으로 선택되고;

M은 CR<sup>5</sup> 또는 N이고;

V는 CR<sup>1a</sup> 또는 N이고;

Z는 CR<sup>2</sup> 또는 N이고;

R<sup>1a</sup>, R<sup>2</sup>, 및 R<sup>3a</sup>는 각 경우에서 수소, 할로, 할로메틸, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알킬, 및 시아노로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

R<sup>4</sup>는 (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>OR<sup>16</sup>, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬, 알릴, 프로파르길, (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>R<sup>13</sup>, 또는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>OC(O)R<sup>16</sup>이고;

X는 할로젠, 아릴, 헤테로아릴,  $S(O)_2R^8$ ,  $SR^8$ , 할로메틸,  $-(CH_2)_pOR^8$ , 시아노,  $-(CHR^{16})_pNR^{14}R^{15}$ ,  $-C(=O)R^8$ ,  $C_1-C_6$  알킬,  $C_4-C_{10}$  시클로알킬알킬,  $C_1-C_{10}$ 알케닐,  $C_2-C_{10}$ 알키닐,  $C_2-C_{10}$ 알콕시, 아릴- $(C_2-C_{10})$ -알킬,  $C_3-C_6$ 시클로알킬, 아릴- $(C_1-C_{10})$ -알콕시, 니트로, 티오- $(C_1-C_{10})$ -알킬,  $-C(=NOR^{16})-C_1-C_4$ -알킬,  $-C(=NOR^{16})H$ , 또는  $-C(=O)NR^{14}R^{15}$  (여기서 치환기를 함유하는 임의의 탄소상에서  $R^{18}$ 에 의한 치환이 발생할 수 있음)이고;

X'는 각 경우에서 수소, 할로젠, 아릴, 헤테로아릴,  $S(O)_nR^8$ , 할로메틸,  $-(CHR^{16})_pOR^8$ , 시아노,  $-(CHR^{16})_pNR^{14}R^{15}$ ,  $C(=O)R^8$ ,  $C_1-C_6$  알킬,  $C_2-C_{10}$ 알케닐,  $C_2-C_{10}$ 알키닐,  $C_1-C_{10}$ 알콕시, 아릴- $(C_1-C_{10})$ -알킬,  $C_3-C_6$ 시클로알킬, 아릴- $(C_1-C_{10})$ -알콕시, 니트로, 티오- $(C_1-C_{10})$ -알킬,  $-C(=NOR^{16})-C_1-C_4$  알킬,  $-C(=NOR^{16})H$ , 및  $-C(=O)NR^{14}R^{15}$  (여기서 치환기를 함유하는 임의의 탄소상에서  $R^{16}$ 에 의한 치환이 발생할 수 있음)로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

$R^5$ 는 할로,  $-C(=NOR^{16})-C_1-C_4$ -알킬,  $C_1-C_4$ 알킬,  $C_1-C_3$ 할로알킬,  $-(CHR^{16})_pOR^8$ ,  $-(CHR^{16})_pS(O)_nR^8$ ,  $-(CHR^6)_pNR^{14}R^{15}$ ,  $C_3-C_6$  시클로알킬,  $C_2-C_{10}$ 알케닐,  $C_2-C_{10}$ 알키닐, 아릴- $(C_2-C_{10})$ -알킬, 아릴- $(C_1-C_{10})$ -알콕시, 시아노,  $C_3-C_6$  시클로알콕시, 니트로, 아미노- $(C_2-C_{10})$ -알킬, 티오- $(C_2-C_{10})$ -알킬,  $SO_n(R^8)$ ,  $C(=O)R^8-C(=NOR^{16})H$ , 또는  $-C(=O)NR^{14}R^{15}$  (여기서 치환기를 함유하는 임의의 탄소상에서  $R^{18}$ 에 의한 치환이 발생할 수 있음)이고;

$R^6$  및  $R^7$ 은 각 경우에서 수소,  $C_1-C_6$  알킬,  $C_3-C_{10}$  시클로알킬,  $C_1-C_6$  알콕시,  $(C_4-C_{12})$ -시클로알킬알킬,  $-(CH_2)_kR^{13}$ ,  $(CHR^{16})_pOR^8$ ,  $-(C_1-C_6$ 알킬)-아릴, 헤테로아릴,  $-S(O)_z$ -아릴 또는  $-(C_1-C_6$ 알킬)-헤테로아릴 또는 아릴 (여기서, 아릴 또는 헤테로아릴기는 수소, 할로젠,  $C_1-C_6$  알킬,  $C_1-C_6$  알콕시, 아미노,  $NHC(=O)(C_1-C_6$  알킬),  $NH(C_1-C_6$  알킬),  $N(C_1-C_6$  알킬) $_2$ , 니트로, 카르복시,  $CO_2(C_1-C_6$  알킬), 시아노, 및  $S(O)_2-(C_1-C_6$  알킬)로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 기로 치환될 수 있음)로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되거나; 이들이 함께 0 내지 3개의  $R^{17}$ 로 치환될 수 있는  $-(CH_2)_pA(CH_2)_r$ -을 형성하거나; 공통으로 부착된 질소와 함께 고려하면 이들이 함께 수소,  $C_1-C_6$  알킬, 히드록시, 또는  $C_1-C_6$  알콕시로 이루어진 1 내지 3개의 기로 탄소상에서 치환된 헤테로사이클을 형성할 수 있고;

A는  $CH_2$ , O,  $NR^{25}$ ,  $C(=O)$ ,  $S(O)_n$ ,  $N(C(=O)R^{17})$ ,  $N(R^{19})$ ,  $C(H)(NR^{14}R^{15})$ ,  $C(H)(OR^{20})$ ,  $C(H)(C(=O)R^{21})$ , 또는  $N(S(O)_nR^{21})$ 이고;

$R^8$ 은 각 경우에서 수소;  $C_1-C_6$  알킬;  $-(C_4-C_{12})$  시클로알킬알킬;  $(CH_2)_tR^{22}$ ;  $C_3-C_{10}$  시클로알킬;  $-NR^6R^7$ ; 아릴; 헤테로아릴;  $-NR^{16}(CH_2)_nR^6R^7$ ;  $-(CH_2)_kR^{25}$ ; 및  $(CH_2)_t$ 헤테로아릴 또는  $(CH_2)_t$ 아릴 (이들은 수소, 할로젠,  $C_1-C_6$  알킬,  $C_1-C_6$  알콕시, 아미노,  $NHC(=O)(C_1-C_6$  알킬),  $NH(C_1-C_6$  알킬),  $N(C_1-C_6$  알킬) $_2$ , 니트로, 카르복시,  $CO_2(C_1-C_6$  알킬), 시아노, 및  $S(O)_2(C_1-C_6$  알킬)로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 기로 치환될 수 있음)로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

$R^9$ 는 각 경우에서  $R^{10}$ , 히드록시,  $C_1-C_4$  알콕시,  $C_3-C_6$  시클로알킬,  $C_2-C_4$  알케닐, 0 내지 3개의  $R^{18}$ 로 치환된 아릴 및 0 내지 3개의  $R^{18}$ 로 치환된  $-(C_1-C_6$  알킬)-아릴로부터 독립적으로 선택되고;

$R^{10}$ ,  $R^{16}$ ,  $R^{24}$ , 및  $R^{25}$ 는 각 경우에서 수소 또는  $C_1-C_4$  알킬로부터 독립적으로 선택되고;

$R^{11}$ 은 케토, 아미노, 설프히드릴, 히드록실, 구아니디닐, p-히드록시페닐, 이미다졸릴, 페닐, 인돌릴, 및 인돌리닐로부터 선택된 0 내지 3개의 기로 치환된  $C_1-C_4$  알킬이거나, 인접  $R^{10}$ 과 함께  $(CH_2)_t$ 이고;



R<sup>12</sup>는 수소 또는 질소에 대한 적절한 아민 보호기 또는 카르복실에 대한 적절한 카르복실산 보호기이고;

R<sup>13</sup>은 각 경우에서 CN, OR<sup>19</sup>, SR<sup>19</sup>, 및 C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 시클로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

R<sup>14</sup> 및 R<sup>15</sup>는 각 경우에서 수소, C<sub>4</sub>-C<sub>10</sub>, 시클로알킬-알킬, 및 R<sup>19</sup>로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

R<sup>17</sup>은 각 경우에서 R<sup>10</sup>, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알콕시, 할로, OR<sup>23</sup>, SR<sup>23</sup>, NR<sup>23</sup>R<sup>24</sup>, 및 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알콕시로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

R<sup>18</sup>은 각 경우에서 R<sup>10</sup>, 히드록시, 할로젠, C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> 할로알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알콕시, C(=O)R<sup>24</sup>, 및 시아노로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

R<sup>19</sup>는 각 경우에서 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 시클로알킬, (CH<sub>2</sub>)<sub>w</sub>R<sup>22</sup> 및 0 내지 3개의 R<sup>18</sup>로 치환된 아릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

R<sup>20</sup>은 각 경우에서 R<sup>10</sup>, C(=O)R<sup>31</sup>, 및 C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> 알케닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

R<sup>21</sup>은 각 경우에서 R<sup>10</sup>, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알콕시, NR<sup>23</sup>R<sup>24</sup>, 및 히드록실로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

R<sup>22</sup>는 각 경우에서 시아노, OR<sup>24</sup>, SR<sup>24</sup>, NR<sup>23</sup>R<sup>24</sup>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 시클로알킬, -S(O)<sub>n</sub>R<sup>31</sup>, 및 -C(=O)R<sup>25</sup>로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

0 내지 3개의 R<sup>17</sup>로 치환될 수 있는 R<sup>25</sup>는 각 경우에서 페닐, 피라졸릴, 이미다졸릴, 2-메틸-3-피리디닐, 4-메틸-3-피리디닐, 푸라닐, 5-메틸-2-푸라닐, 2,5-디메틸 3-푸라닐, 2-티에닐, 3-티에닐, 5-메틸-2-티에닐, 2-페노-티아지닐, 4-피라지닐, 아제티디닐, 1H-인다졸릴, 2-피롤리도닐, 2H,6H-1,5,2-디티아지닐, 2H-피롤릴, 3H-인돌릴, 4-피페리도닐, 4aH-카르바졸릴, 4H-퀴놀리지닐, 6H-1,2,5-티아디아지닐, 아크리디닐, 아조시닐, 아제피닐, 벤조푸라닐, 벤조티오펜, 카르바졸릴, 크로마닐, 크로메닐, 신놀리닐, 데카히드로퀴놀리닐, 푸라자닐, 인돌리닐, 인돌리지닐, 인돌릴, 이소벤조푸라닐, 이소크로마닐, 이소인돌리닐, 이소인돌릴, 이소퀴놀리닐, 벤즈이미다졸릴, 이소티아졸릴, 이속사졸릴, 모르폴리닐, 나프티리디닐, 옥타히드로이소퀴놀리닐, 옥사졸리디닐, 옥사졸릴, 페난트리디닐, 페난트롤리닐, 페나지닐, 페노티아지닐, 페녹사티닐, 페녹사지닐, 프탈라지닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 프테리디닐, 퓨리닐, 피라닐, 피라졸리디닐, 피리다지닐, 피리딜, 피리미디닐, 피롤리디닐, 피롤리닐, 피롤릴, 퀴나졸리닐, 퀴놀리닐, 퀴녹살리닐, 퀴누클리디닐, β-카르볼리닐, 테트라히드로푸라닐, 테트라졸릴, 티안트레닐, 티아졸릴, 티오펜, 트리아지닐, 크산테닐; 및 1-테트라히드로퀴놀리닐 또는 2-테트라히드로이소퀴놀리닐 (이들은 케토 및 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬로부터 선택된 0 내지 3개의 기로 치환될 수 있음)로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

0 내지 3개의 R<sup>17</sup>로 치환될 수 있는 R<sup>25a</sup>는 각 경우에서 H 및 R<sup>25</sup>로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

R<sup>27</sup>은 각 경우에서 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알킬, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> 알케닐, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> 알키닐, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> 알콕시, 아릴, 니트로, 시아노, 할로젠, 아릴옥시, 및 O를 통해 연결될 수 있는 헤테로사이클로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

R<sup>31</sup>은 각 경우에서 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> 시클로알킬, C<sub>4</sub>-C<sub>10</sub> 시클로알킬-알킬, 및 아릴-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

k, m, 및 r은 각 경우에서 1 내지 4로부터 독립적으로 선택되고;

n은 각 경우에서 0 내지 2로부터 독립적으로 선택되고;

p, q, 및 z는 각 경우에서 0 내지 3로부터 독립적으로 선택되고;

t 및 w는 각 경우에서 1 내지 6으로부터 독립적으로 선택되고;

단, J가 CX'이고, K 및 L이 둘다 CH이고, M이 CR<sup>5</sup>인 경우,

(A) V 및 Y가 N이고, Z가 CH이고, R<sup>1</sup> 및 R<sup>3</sup>이 메틸이고,

(1) R<sup>4</sup>가 메틸인 경우,

(a) X가 OH이고 X'가 H인 경우, R<sup>5</sup>는 메틸일 수 없고;

(b) X 및 X'가 -OCH<sub>3</sub>인 경우, R<sup>5</sup>는 -NHCH<sub>3</sub> 또는 -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>일 수 없고;

(c) X 및 X'가 -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>인 경우, R<sup>5</sup>는 -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>일 수 없고;

(2) R<sup>4</sup>가 에틸인 경우,

(a) X 및 X'가 -OCH<sub>3</sub>인 경우, R<sup>5</sup>는 메틸아민일 수 없고;

(b) X가 Br이고 X'가 OH인 경우, R<sup>5</sup>는 OH일 수 없고;

(c) X가 -SCH<sub>3</sub>이고 X'가 H인 경우, R<sup>5</sup>는 -CH<sub>2</sub>OH 또는 -CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>일 수 없고;

(B) V 및 Y가 N이고, Z가 CH이고, R<sup>4</sup>가 에틸이고, R<sup>5</sup>가 이소-프로필이고, X가 Br이고, X'가 H이고,

(1) R<sup>1</sup>이 CH<sub>3</sub>인 경우,

(a) R<sup>3</sup>은 OH, 피페라진-1-일, -CH<sub>2</sub>, 피페리딘-1-일, CH<sub>2</sub>-(N-4-메틸피페라진-1-일), -C(O)NH-페닐, -CO<sub>2</sub>H, -CH<sub>2</sub>O-(4-피리딜), -C(O)NH<sub>2</sub>, 2-인돌릴, -CH<sub>2</sub>O-(4-카르복시페닐), -N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)(2-브로모-4-이소프로필페닐)일 수 없고;

(2) R<sup>2</sup>가 -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>인 경우, R<sup>3</sup>은 -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>일 수 없고;

(C) V, Y 및 Z가 N이고, R<sup>4</sup>가 에틸인 경우,

(1) R<sup>5</sup>가 이소-프로필이고, X가 브로모이고, X'가 H인 경우,

(a) R<sup>1</sup>이 CH<sub>3</sub>인 경우, R<sup>3</sup>은 OH 또는 -OCH<sub>2</sub>CN일 수 없고;

(b) R<sup>1</sup>이 -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>인 경우, R<sup>3</sup>은 -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>일 수 없고;

(2) R<sup>5</sup>가 -OCH<sub>3</sub>이고, X가 -OCH<sub>3</sub>이고, X'가 H인 경우, R<sup>3</sup> 및 R<sup>1</sup>이 둘다 클로로일 수는 없으며; 추가로, J, K, 및 L이 모두 CH이고 M이 CR<sup>5</sup>인 경우,

(D) V, Y, 및 Z 중 적어도 하나는 N이어야 하고;

(E) V가 CR<sup>1a</sup>인 경우, Z 및 Y가 둘다 N일 수는 없고;

(F) Y가 CR<sup>3a</sup>인 경우, Z 및 V가 둘다 N일 수는 없고;

(G) Z가 CR<sup>2</sup>인 경우, V 및 Y가 둘다 N일 수는 없고;

(H) V 및 Y가 둘다 N이거나 또는 V가 CR<sup>1a</sup>이고 Y가 CR<sup>3a</sup>인 경우에만, Z가 N일 수 있고;

(I) V 및 Y가 N이고, Z가 CR<sup>2</sup>이고, R<sup>2</sup>가 H 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알킬이고, R<sup>4</sup>가 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알킬인 경우, R<sup>3</sup>은 2-피리디닐, 인돌릴, 인돌리닐, 이미다졸릴, 3-피리디닐, 4-피리디닐, 2-메틸-3-피리디닐, 4-메틸-3-피리디닐, 푸라닐, 5-메틸-2-푸라닐, 2,5-디메틸 3-푸라닐, 2-티에닐, 3-티에닐, 5-메틸-2-티에닐, 2-페노티아지닐, 또는 4-피라지닐일 수 없고;

(J) V 및 Y가 N이고; Z가 CR<sup>2</sup>이고; R<sup>2</sup>가 H 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알킬이고; R<sup>4</sup>가 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬이고, R<sup>5</sup>, X, 및(또는) X'가 OH, 할로, CF<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알콕시, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬티오, 시아노, 아미노, 카르바모일, 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알카노일이고; R<sup>1</sup>이 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬인 경우, R<sup>4</sup>는 -NH(치환된 페닐) 또는 -N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬)(치환된 페닐)일 수 없고;

Y가 CR<sup>29</sup>인 경우:

J, K, L, M, Z, A, k, m, n, p, q, r, t, w, R<sup>3</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup>, R<sup>16</sup>, R<sup>18</sup>, R<sup>19</sup>, R<sup>21</sup>, R<sup>23</sup>, R<sup>24</sup>, R<sup>25</sup>, 및 R<sup>27</sup>은 상기 정의한 바와 같고, 상기 정의한 것에 추가로 R<sup>25a</sup>는 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬일 수도 있으나,

V는 N이고;

R<sup>1</sup>은 C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> 알킬, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> 알케닐, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> 알키닐, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> 알콕시, 할로젠, 아미노, 메틸아미노, 디메틸아미노, 아미노메틸, 또는 N-메틸아미노메틸이고;

R<sup>2</sup>는 각 경우에서 수소, 할로, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, 알킬, 니트로, 아미노, 및 -CO<sub>2</sub>R<sup>10</sup>으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

R<sup>4</sup>는 R<sup>29</sup>와 함께 5-원 고리를 형성하고, R<sup>29</sup>가 -C(R<sup>30</sup>)= 또는 -N=인 경우 R<sup>4</sup>는 -C(R<sup>26</sup>)= 또는 -N=이거나, R<sup>29</sup>가 -CH(R<sup>30</sup>)인 경우 -CH(R<sup>26</sup>)이고;

X는 Cl, Br, I, S(O)<sub>n</sub>R<sup>8</sup>, OR<sup>8</sup>, 할로메틸, -(CHR<sup>16</sup>)<sub>p</sub>OR<sup>8</sup>, 시아노, -(CHR<sup>16</sup>)<sub>p</sub>NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, C(=O)R<sup>8</sup>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> 알케닐, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> 알키닐, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알콕시, 아릴-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-알킬, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 시클로알킬, 아릴-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-알콕시, 니트로, 티오-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-알킬, -C(=NOR<sup>16</sup>)-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-알킬, -C(=NOR<sup>16</sup>)H, 또는 C(=O)NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup> (여기서 치환기를 함유하는 임의의 탄소상에서 R<sup>18</sup>에 의한 치환이 발생할 수 있음)이고;

X'는 수소, Cl, Br, I, S(O)<sub>n</sub>R<sup>8</sup>, -(CHR<sup>16</sup>)<sub>p</sub>OR<sup>8</sup>, 할로메틸, 시아노, -(CHR<sup>16</sup>)<sub>p</sub>NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, C(=O)R<sup>8</sup>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> 알케닐, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> 알키닐, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알콕시, 아릴-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-알킬, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 시클로알킬, 아릴-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>)-알콕시, 니트로, 티오-(C<sub>2</sub> C<sub>10</sub>)-알킬, -C(=NOR<sup>16</sup>)-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬, -C(=NOR<sup>16</sup>)H, 또는 C(=O)NR<sup>8</sup>R<sup>15</sup> (여기서 치환기를 함유하는 임의의 탄소상에서 R<sup>18</sup>에 의한 치환이 발생할 수 있음)이고;

$R^5$ 는 할로,  $-C(=NOR^{16})-C_1-C_4$  알킬,  $C_1-C_6$  알킬,  $C_1-C_3$  할로알킬,  $C_1-C_6$  알콕시,  $(CHR^{16})_pOR^5$ ,  $(CHR^{16})_pS(O)_nR^8$ ,  $(CHR^{16})_pNR^{14}R^{15}$ ,  $C_3-C_6$  시클로알킬,  $C_2-C_{10}$  알케닐,  $C_2-C_{10}$  알키닐, 아릴- $(C_2-C_{10})$  알킬, 아릴- $(C_1-C_{10})$ -알콕시, 시아노,  $C_3-C_6$  시클로알콕시, 니트로, 아미노- $(C_1-C_{10})$ -알킬, 티오- $(C_1-C_{10})$ -알킬,  $SO_n(R^8)$ ,  $C(=O)R^8$ ,  $-C(=NOR^{16})H$ , 또는  $C(=O)NR^8R^{15}$  (여기서 치환기를 함유하는 임의의 탄소상에서  $R^{18}$ 에 의한 치환이 발생할 수 있음)이고;

$R^6$  및  $R^7$ 은 각 경우에서 수소,  $C_1-C_6$  알킬,  $C_3-C_{10}$  시클로알킬,  $-(CH_2)_kR^{13}$ ,  $(C_4-C_{12})$ -시클로알킬알킬,  $C_1-C_6$  알콕시,  $-(C_1-C_6$  알킬)-아릴, 헤테로아릴, 아릴,  $-S(O)_z$  아릴 또는  $-(C_1-C_6$  알킬)-헤테로아릴 또는 아릴 (여기서, 아릴 또는 헤테로아릴기는 수소, 할로젠,  $C_1-C_6$  알킬,  $C_1-C_6$  알콕시, 아미노,  $NHC(=O)(C_1-C_6$  알킬),  $NH(C_1-C_6$  알킬),  $N(C_1-C_6$  알킬) $_2$ , 니트로, 카르복시,  $CO_2(C_1-C_6$  알킬), 및 시아노로부터 선택된 1 내지 3개의 기로 치환될 수 있음)로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되거나; 이들이 함께 0 내지 3개의  $R^{17}$ 로 치환될 수 있는  $-(CH_2)_qA(CH_2)_r$ -을 형성하거나; 공통으로 부착된 질소와 함께 고려하면 이들이 함께 수소,  $C_1-C_6$  알킬, 히드록시, 또는  $C_1-C_6$  알콕시로 이루어진 1 내지 3개의 기로 탄소상에서 치환된 헤테로사이클을 형성할 수 있고;

$R^8$ 은 각 경우에서 수소,  $C_1-C_6$  알킬,  $-(C_4-C_{12})$  시클로알킬알킬,  $(CH_2)_tR^{22}$ ,  $C_3-C_{10}$  시클로알킬,  $-(C_1-C_6$  알킬)-아릴, 헤테로아릴,  $-NR^{16}$ ,  $-N(CH_2)_nNR^6R^7$ ;  $-(CH_2)_kR^{25}$ ,  $-(C_1-C_6$  알킬)-헤테로아릴, 또는 수소, 할로젠,  $C_1-C_6$  알킬,  $C_1-C_6$  알콕시, 아미노,  $NHC(=O)(C_1-C_6$  알킬),  $NH(C_1-C_6$  알킬),  $N(C_1-C_6$  알킬) $_2$ , 니트로, 카르복시,  $CO_2(C_1-C_6$  알킬), 및 시아노로부터 선택된 1 내지 3개의 기로 치환될 수 있는 아릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

$R^9$ 는 각 경우에서  $R^{10}$ , 히드록시,  $C_1-C_4$  알콕시,  $C_3-C_6$  시클로알킬,  $C_2-C_4$  알케닐, 및 0 내지 3개의  $R^{18}$ 로 치환된 아릴로부터 독립적으로 선택되고;

$R^{14}$  및  $R^{15}$ 는 각 경우에서 수소,  $C_1-C_6$  알킬,  $C_3-C_6$  시클로알킬,  $(CH_2)_tR^{22}$ , 및 0 내지 3개의  $R^{18}$ 로 치환된 아릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

$R^{17}$ 은 각 경우에서  $R^{10}$ ,  $C_1-C_4$  알콕시, 할로,  $OR^{23}$ ,  $SR^{23}$ , 및  $NR^{23}R^{24}$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

$R^{20}$ 은 각 경우에서  $R^{10}$  및  $C(=O)R^{31}$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

$R^{22}$ 는 각 경우에서 시아노,  $OR^{24}$ ,  $SR^{24}$ ,  $NR^{23}R^{24}$ ,  $C_3-C_6$  시클로알킬,  $-S(O)_nR^{31}$ , 및  $-C(=O)R^{25}$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

$R^{26}$ 은 수소 또는 할로젠이고;

$R^{28}$ 은  $C_1-C_2$ , 알킬,  $C_2-C_4$  알케닐,  $C_2-C_4$  알키닐, 수소,  $C_1-C_2$  알콕시, 할로젠, 또는  $C_2-C_4$  알킬아미노이고;

$R^{29}$ 는  $R^4$ 와 함께 5-원 고리를 형성하고,  $R^{29}$ 는  $R^4$ 가  $-CH(R^{28})-$ 인 경우  $-CH(R^{30})-$ 이거나,  $R^4$ 가  $-C(R^{28})=$  또는  $-N=$ 인 경우  $-C(R^{30})=$  또는  $-N=$ 이고;

$R^{30}$ 은 수소, 시아노,  $C_1-C_2$  알킬,  $C_1-C_2$  알콕시, 할로젠,  $C_1-C_2$  알케닐, 니트로, 아미도, 카르복시, 또는 아미노이고;

$R^{31}$ 은  $C_1$ - $C_4$  알킬,  $C_3$ - $C_7$  시클로알킬, 또는 아릴- $(C_1$ - $C_4)$ -알킬이되; 단, J, K, 및 L이 모두 CH이고, M이  $CR^5$ 이고, Z가 CH이고,  $R^3$ 이  $CH_3$ 이고,  $R^{28}$ 이 H이고,  $R^5$ 가 이소프로필이고, X가 Br이고, X'가 H이고,  $R^1$ 이  $CH_3$ 인 경우,  $R^{30}$ 은 H,  $-CO_2H$ , 또는  $-CH_2NH_2$ 일 수 없고; 추가로, J, K 및 L이 모두 CH이고; M이  $CR^5$ 이고; Z가 N이고;

(A)  $R^{29}$ 가  $-C(R^{30})=$ 인 경우;  $R^{28}$  또는  $R^{30}$  중 하나는 수소이거나;

(B)  $R^{29}$ 가 N인 경우;  $R^3$ 은 할로,  $NH_2$ ,  $NO_2$ ,  $CF_3$ ,  $CO_2H$ ,  $CO_2$ -알킬, 알킬, 아실, 알콕시, OH, 또는  $-(CH_2)_mO$ 알킬이 아니거나;

(C)  $R^{29}$ 가 N인 경우; X 또는 X'가 브로모 또는 메틸이고  $R^5$ 가 니트로라면  $R^{28}$ 은 메틸이 아니거나;

(D)  $R^{29}$ 가 N이고;  $R^1$ 이  $CH_3$ 이고;  $R^3$ 이 아미노인 경우;  $R^5$ 는 할로젠 또는 메틸이 아니다.

상기 군 중 바람직한 화합물로는 하기의 화합물이 포함된다:

i) V는 N이고,  $R^1$ 은 메틸이고;  $R^3$ 은 아릴,  $NR^6R^7$ , 또는  $OR^8$ 인 화합물;

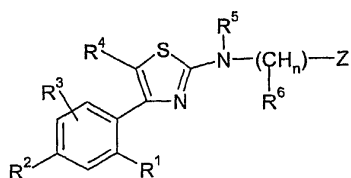
ii) V는 N이고,  $R^1$ 은 메틸이고;  $R^3$ 은 아릴,  $NR^6R^7$ , 또는  $OR^8$ 이고;  $R^4$ 는 메틸 또는 에틸인 화합물;

iii) V는 N이고,  $R^1$ 은 메틸이고;  $R^3$ 은 아릴,  $NR^6R^7$ , 또는  $OR^8$ 이고;  $R^4$ 는 메틸 또는 에틸이고; X는  $O(C_1$ - $C_4$  알킬), Br, 또는  $C_1$ - $C_4$  알킬인 화합물;

iv) V는 N이고,  $R^1$ 은 메틸이고;  $R^3$ 은 아릴,  $NR^6R^7$ , 또는  $OR^8$ 이고;  $R^4$ 는 메틸, 에틸이고; X는 OMe, Br, 또는  $(C_1$ - $C_4$  알킬)이고, M은  $C_1$ - $C_4$  알킬, Br, Cl, 또는  $O(C_1$ - $C_4$  알킬)인 화합물; 및

v) V는 N이고,  $R^1$ 은 메틸이고;  $R^3$ 은 아릴,  $NR^6R^7$ , 또는  $OR^8$ 이고;  $R^4$ 는 메틸, 에틸이고; X는 OMe, Br, 또는  $C_1$ - $C_4$  알킬이고, M은  $C_1$ - $C_4$  알킬, Br, Cl, 또는  $O(C_1$ - $C_4$  알킬)이고; L은 CH, 또는 N인 화합물.

X. 본 발명은 WO 97/00868에 기재된 하기 화학식의 아미노티아졸 유도체 및 그의 입체이성질체 및(또는) 부가염의 용도를 포함한다:

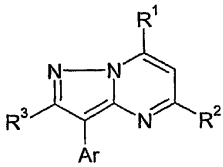


상기 식에서,

$R^1$  및  $R^2$  각각은 독립적으로 할로젠 원자;  $C_1$ - $C_5$  히드록시알킬 라디칼;  $C_1$ - $C_5$  알킬;  $C_7$ - $C_{10}$  아르알킬;  $C_1$ - $C_5$  알콕시; 트리플루오로메틸; 니트로; 니트릴;  $-SR$  기 ( $R$ 은 수소,  $C_1$ - $C_5$  알킬 라디칼 또는  $C_7$ - $C_{10}$  아르알킬 라디칼임);  $S-CO-R$  기 ( $R$ 은  $C_1$ - $C_5$  알킬 라디칼, 또는 아릴 부분이  $C_6$ - $C_8$ 이고 알킬 부분이  $C_1$ - $C_4$ 인 아르알킬임);  $-COOR'$  기 ( $R'$ 는 수소 또는  $C_1$ - $C_5$  알킬임);  $-CONR'R''$  기 ( $R'$  및  $R''$ 는  $R'$ 에 대해 상기 정의한 바와 같음);  $-NR'R''$  기 ( $R'$  및  $R''$ 는  $R'$ 에 대해 상기 정의한 바와 같음);  $-CONRaRb$  또는  $NRaRb$  ( $Ra$  및  $Rb$ 는 이들에게 부착된 질소 원자와 함께 5- 내지 7-원 헤테로시클릭 고리

를 형성함); 또는 -NHCO-NR'R" 기 (R' 및 R"는 R'에 대해 상기 정의한 바와 같음)이고; R<sup>3</sup>은 수소이거나, R<sup>1</sup>에 대해 상기 정의한 바와 같고, R<sup>2</sup>는 수소 원자; C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> 알킬; 할로젠; 히드록시메틸기; 또는 포르밀기이고; R<sup>5</sup>는 C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> 알킬; C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> 시클로알킬기; 시클로알킬 부분이 C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>이고 알킬 부분이 C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>인 시클로알킬알킬기; 또는 C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub> 알케닐이고; n은 0 또는 1이고; R<sup>6</sup>은 C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> 알킬; 알킬 부분이 C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>인 알콕시알킬; C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> 시클로알킬; 시클로알킬 부분이 C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>이고 알킬 부분이 C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>인 시클로알킬알킬기; 시클로알킬이 C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>이고 알킬이 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>인 시클로알킬옥시알킬 라디칼; 알킬이 C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>인 히드록시알킬옥시알킬 라디칼; 또는 알킬이 C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>인 알콕시알킬옥시알킬 라디칼이고; Z는 임의로 치환된 비- 또는 트리스클릭 방향족 또는 헤테로방향족기이다.

XI. WO 97/29109에 기재된 하기 화학식의 CRF 길항제 및 그의 입체이성질체 및 제약상 허용되는 산 부가염 형태도 사용할 수 있다:



상기 식에서,

R<sup>1</sup>은 NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> 또는 OR<sup>5</sup>이고;

R<sup>2</sup>는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬옥시 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬티오이고,

R<sup>3</sup>은 수소, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬설포닐, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬설폭시 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬티오이고;

R<sup>4</sup>는 수소, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬, 모노- 또는 디(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>시클로알킬메틸, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>시클로알킬, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>알케닐, 히드록시C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬카르보닐옥시C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬옥시C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬)이고;

R<sup>5</sup>는 C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>알킬, 모노- 또는 디(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>시클로알킬)메틸, Ar<sup>1</sup>CH<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>알케닐, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬옥시C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬, 히드록시C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬, 티에닐메틸, 푸라닐메틸, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬티오C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬, 모르폴리닐, 모노- 또는 디(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬)아미노C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬, 디(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬)아미노, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬카르보닐C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬, 이미다졸릴로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬; 또는 화학식 -Alk-O-CO-Ar<sup>1</sup>의 라디칼이거나;

R<sup>4</sup> 및 R<sup>5</sup>는 이들이 부착된 질소 원자와 함께 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬옥시C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬로 치환될 수 있는 피롤리디닐, 피페리디닐, 호모피페리디닐 또는 모르폴리닐기를 형성할 수 있고;

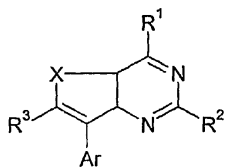
Ar은 페닐; 할로, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬, 트리플루오로메틸, 히드록시, 시아노, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬옥시, 벤질옥시, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬티오, 니트로, 아미노 및 모노- 또는 디(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬)아미노로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기로 치환된 페닐; 피리디닐; 할로, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬, 트리플루오로메틸, 히드록시, 시아노, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬옥시, 벤질옥시, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬티오, 니트로, 아미노, 모노- 또는 디(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬)아미노 및 피페리디닐로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기로 치환된 피리디닐이고, 상기 치환된 페닐은 하나 이상의 할로젠으로 추가로 치환될 수 있고;

Ar<sup>1</sup>은 페닐; 할로, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬옥시, 디(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬)아미노C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬, 트리플루오로메틸 및 모르폴리닐로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기로 치환된 페닐; 또는 피리디닐이고; Alk는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알칸디일이다;

단, 5-메틸-3-페닐-7-(페닐메톡시)-피라졸로[1,5-a]-피리미딘 및 2,5-디메틸-7-(메틸아미노)-3-페닐-피라졸로[1,5-a]피리미딘은 포함되지 않는다.

상기 화학식의 바람직한 화합물은  $R^2$ 가 메틸이고;  $R^3$ 이 수소 또는  $C_1-C_6$  알킬이고; Ar이 치환된 페닐 또는 3-피리딜인 화합물이다.

XII. WO 97/29110에 기재된 하기 화학식의 CRF 길항제 및 그의 입체이성질체 및 제약상 허용되는 산 부가염 형태도 사용할 수 있다:



상기 식에서,

X는 S, SO 또는  $SO_2$ 이고;

$R^1$ 은  $NR^4R^5$  또는  $OR^5$ 이고;

$R^2$ 는  $C_1-C_6$  알킬,  $C_1-C_6$  알킬옥시 또는  $C_1-C_6$  알킬티오이고;

$R^3$ 은 수소,  $C_1-C_6$  알킬,  $C_1-C_6$  알킬설폰,  $C_1-C_6$  알킬설폭시 또는  $C_1-C_6$  알킬티오이고;

$R^4$ 는 수소,  $C_1-C_6$  알킬, 모노- 또는 디( $C_3-C_6$  시클로알킬)메틸,  $C_3-C_6$  시클로알킬,  $C_3-C_6$  알케닐, 히드록시  $C_1-C_6$  알킬,  $C_1-C_6$  알킬카르보닐옥시  $C_1-C_6$  알킬 또는  $C_1-C_6$  알킬옥시  $C_1-C_6$  알킬이고;

$R^5$ 는  $C_1-C_8$  알킬, 모노- 또는 디( $C_3-C_6$  시클로알킬)메틸,  $Ar^1CH_2$ ,  $C_3-C_6$  알케닐,  $C_1-C_6$  알킬옥시  $C_1-C_6$  알킬, 히드록시  $C_1-C_6$  알킬, 티에닐메틸, 푸라닐메틸,  $C_1-C_6$  알킬티오  $C_1-C_6$  알킬, 모르폴리닐, 모노- 또는 디( $C_1-C_6$  알킬)아미노  $C_1-C_6$  알킬, 디( $C_1-C_6$  알킬)아미노,  $C_1-C_6$  알킬카르보닐  $C_1-C_6$  알킬, 이미다졸릴로 치환된  $C_1-C_6$  알킬; 또는  $-Alk-O-CO-Ar^1$ 의 라디칼이거나;  $R^4$  및  $R^5$ 는 이들이 부착된 질소 원자와 함께  $C_1-C_6$  알킬 또는  $C_1-C_6$  알킬옥시  $C_1-C_6$  알킬로 치환될 수 있는 피롤리디닐, 피페리디닐, 호모피페리디닐 또는 모르폴리닐기를 형성할 수 있고;

Ar은 페닐; 할로,  $C_1-C_6$  알킬, 트리플루오로메틸, 히드록시, 시아노,  $C_1-C_6$  알킬옥시, 벤질옥시,  $C_1-C_6$  알킬티오, 니트로, 아미노 및 모노- 또는 디( $C_1-C_6$  알킬)아미노로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기로 치환된 페닐; 피리디닐; 할로,  $C_1-C_6$  알킬, 트리플루오로메틸, 히드록시, 시아노,  $C_1-C_6$  알킬옥시, 벤질옥시,  $C_1-C_6$  알킬티오, 니트로, 아미노, 모노- 또는 디( $C_1-C_6$  알킬)아미노 및 피페리디닐로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기로 치환된 피리디닐이고, 상기 치환된 페닐은 하나 이상의 할로겐으로 추가로 치환될 수 있고;

$Ar^1$ 은 페닐; 할로,  $C_1-C_6$  알킬,  $C_1-C_6$  알킬옥시, 디( $C_1-C_6$  알킬)아미노  $C_1-C_6$  알킬, 트리플루오로메틸 및 모르폴리닐로 치환된  $C_1-C_6$  알킬로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기로 치환된 페닐; 또는 피리디닐이고;

Alk는  $C_1-C_6$  알칸디일이다.

상기 군의 바람직한 화합물로는 하기 화합물이 포함된다:

i) R<sup>2</sup>가 메틸인 화합물;

ii) R<sup>2</sup>가 메틸이고; Ar이 치환된 페닐 또는 3-피리딜인 화합물;

iii) R<sup>2</sup>가 메틸이고; R<sup>3</sup>이 메틸이고; Ar이 치환된 페닐 또는 3-피리딜인 화합물.

본 발명의 실시예에 유용한 구체적인 CRF 길항제로는 하기 화합물이 포함되나 이에 제한되지 않는다:

4-(1-에틸-프로폭시)-3,6-디메틸-2-(2,4,6-트리메틸페녹시)-피리딘;

(3,6-디메틸-2-(2,4,6-트리메틸-페녹시)-피리딘-4-일)-(1-에틸-프로필)-아민;

(3,6-디메틸-2-(4-클로로-2,6-디메틸-페녹시)-피리딘-4-일)-(1-에틸-프로필)-아민;

5-(1-에틸-프로폭시)-7-메틸-1-(2,6-디메틸-4-클로로페닐)-1,4-디히드로-2H-3-옥사-1,8-디아자나프탈렌;

부틸-[2,5-디메틸-7-(2,4,6-트리메틸페닐)-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-에틸-아미노;

4-(부틸-에틸아미노)-2,5-디메틸-7-(2,4,6-트리메틸페닐)-5,7-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-온;

4-(1-에틸프로폭시)-2,5-디메틸-6-(2,4,6-트리메틸페녹시)-피리미딘;

N-부틸-N-에틸-2,5-디메틸-NN-(2,4,6-트리메틸페닐)-피리미딘-4,6-디아민;

[4-(1-에틸-프로폭시)-3,6-디메틸-피리딘-2-일]-(2,4,6-트리메틸페닐)-아민;

6-(에틸-프로필-아미노)-2,7-디메틸-9-(2,4,6-트리메틸페닐)-7,9-디히드로-퓨린-8-온;

3-((4-메틸-벤질)-[3,6-디메틸-1-(2,4,6-트리메틸페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일]-아미노)-프로판-1-올;

디에틸-[6-메틸-3-메틸설파닐-1-(2,4,6-트리클로로페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일]-아민;

2-(부틸-[6-메틸-3-메틸설파닐-1-(2,4,6-트리클로로페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일]-아미노)-에탄올;

디부틸-[6-메틸-3-메틸설파닐-1-(2,4,6-트리클로로페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일]-아민;

부틸-에틸-[6-메틸-3-메틸설파닐-1-(2,4,6-트리클로로페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일]-아민;

부틸-에틸-[6-메틸-3-메틸설폰닐-1-(2,4,6-트리클로로페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일]-아민;

부틸-시클로프로필메틸-[6-메틸-3-메틸설파닐-1-(2,4,6-트리클로로페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일]-아민;

디-1-프로필-[6-메틸-3-메틸설파닐-1-(2,4,6-트리클로로페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일]-아민;

디알릴-[6-메틸-3-메틸설파닐-1-(2,4,6-트리클로로페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일]-아민;

부틸-에틸-[6-클로로-3-메틸설파닐-1-(2,4,6-트리클로로페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일]-아민;

부틸-에틸-[6-메톡시-3-메틸설파닐-1-(2,4,6-트리클로로페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일]-아민;



프로필-에틸-[3,6-디메틸-1-(2,4,6-트리메틸페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일]-아민;  
 4-(1-에틸-프로필)-6-메틸-3-메틸설파닐-1-(2,4,6-트리메틸페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘;  
 n-부틸-에틸-[2,5-디메틸-7-(2,4,6-트리메틸페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]아민;  
 디-n-프로필-[2,5-디메틸-7-(2,4,6-트리메틸페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]아민;  
 에틸-n-프로필-[2,5-디메틸-7-(2,4,6-트리메틸페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]아민;  
 디에틸-2,5-디메틸-7-(2,4,6-트리메틸페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]아민;  
 n-부틸-에틸-[2,5,6-트리메틸-7-(2,4,6-트리메틸페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]아민;  
 2-{N-n-부틸-N-[2,5-디메틸-7-(2,4,6-트리메틸페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]아미노}-에탄올;  
 4-(1-에틸-프로필)-2,5,6-트리메틸-7-(2,4,6-트리메틸페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘;  
 n-부틸-에틸-[2,5-디메틸-7-(2,4-디메틸페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]아민;  
 2,5-디메틸-7-(2,4,6-트리메틸페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-(1-에틸-프로필)아민;  
 부틸-[3,6-디메틸-1-(2,4,6-트리메틸페닐)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-4-일]-에틸아민;  
 [3,6-디메틸-1-(2,4,6-트리메틸페닐)-1H-피라졸로[3,4,b]피리딘-4-일]-(1-메톡시메틸프로필)-아민;  
 4-(1-메톡시메틸프로폭시)-3,6-디메틸-1-(2,4,6-트리메틸페닐)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘;  
 (1-에틸프로필)-[3,5,6-트리메틸-1-(2,4,6-트리메틸페닐)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-4-일]-아민;  
 4-(1-에틸프로폭시)-2,5-디메틸-7-(2,4,6-트리메틸페닐)-7H-피롤로[2,3-b]피리딘;  
 4-(1-에틸프로폭시)-2,5,6-트리메틸-7-(2,4,6-트리메틸페닐)-7H-피롤로[2,3-b]피리딘;  
 4-(1-에틸프로폭시)-2,5-디메틸-7-(2,6-디메틸-4-브로모페닐)-7H-피롤로[2,3-b]피리딘;  
 2,5,6-트리메틸-7-(1-프로필부틸)-4-(2,4,6-트리메틸페녹시)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘;  
 1-(1-에틸프로필)-6-메틸-4-(2,4,6-트리메틸페닐아미노)-1,3-디히드로-이미다조[4,5-c]피리딘-2-온;  
 9-(1-에틸프로필)-2-메틸-6-(2,4,6-트리메틸페닐아미노)-7,9-디히드로-퓨린-8-온;  
 1-(1-에틸프로필)-6-메틸-4-(2,4,6-트리메틸페녹시)-1,3-디히드로-이미다조[4,5-c]피리딘-2-온;  
 1-(1-에틸프로필)-6-메틸-4-(2,4,6-트리메틸페녹시)-1H-이미다조[4,5-c]피리딘;  
 1-(1-에틸프로필)-3,6-디메틸-4-(2,4,6-트리메틸페녹시)-1,3-디히드로-이미다조[4,5-c]피리딘-2-온;  
 1-(1-에틸프로필)-3,6-디메틸-4-(2,4,6-트리메틸페닐아미노)-1,3-디히드로-이미다조[4,5-c]피리딘-2-온;  
 1-(1-에틸-프로필)-4,7-디메틸-5-(2,4,6-트리메틸-페녹시)-1,4-디히드로-2H-피리도[3,4-b]피라진-3-온;  
 1-(1-에틸-프로필)-4,7-디메틸-5-(2,4,6-트리메틸-페녹시)-1,4-디히드로-2H-피리도[3,4-b]피라진-3-온;

- 1-(1-에틸-프로필)-4,7-디메틸-5-(2,4,6-트리메틸-페녹시)-1,2,3,4-테트라히드로-피리도[3,4-b]피라진;
- 1-(1-에틸-프로필)-7-메틸-5-(2,4,6-트리메틸-페녹시)-1,2,3,4-테트라히드로-피리도[3,4-b]피라진;
- 1-(1-에틸-프로필)-7-메틸-2-옥소-5-(2,4,6-트리메틸-페녹시)-1,2,3,4-테트라히드로-[1,6]나프티리딘-3-카르복실산 메틸 에스테르;
- 1-(1-에틸-프로필)-7-메틸-2-옥소-5-(2,4,6-트리메틸-페녹시)-1,2,3,4-테트라히드로-[1,6]나프티리딘-3-카르복실산 이소프로필 에스테르;
- 1-(1-에틸-프로필)-7-메틸-5-(2,4,6-트리메틸-페녹시)-3,4-디히드로-1H-[1,6]나프티리딘-2-온;
- 1-(1-에틸-프로필)-7-메틸-5-(2,4,6-트리메틸-페녹시)-1,2,3,4-테트라히드로-[1,6]나프티리딘;
- 1-(1-에틸-프로필)-7-메틸-5-(2,4,6-트리메틸-페녹시)-1,4-디히드로-2H-3-옥사-1,6-디아자-나프탈렌;
- 1-(1-에틸-프로필)-4,7-디메틸-5-(2,4,6-트리메틸-페녹시)-1,4-디히드로-2H-3-옥사-1,6-디아자-나프탈렌;
- 1-(1-에틸-프로필)-3,7-디메틸-5-(2,4,6-트리메틸-페녹시)-3,4-디히드로-1H-3-옥사-[1,6]-나프티리딘-2-온;
- 1-(1-에틸-프로필)-3,3,6-트리메틸-4-(2,4,6-트리메틸-페녹시)-2,3-디히드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘;
- 7-(1-에틸-프로폭시)-5-메틸-3-(2,4,6-트리메틸-페닐)-피라졸로[1,5-a]피리미딘;
- [2,5-디메틸-3-(2,4,6-트리메틸-페닐)-피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]-(1-에틸-프로필)-아민;
- (1-에틸-프로필)-[5-메틸-3-(2,4,6-트리메틸-페닐)-피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]-아민;
- 7-(1-에틸-프로폭시)-2,5-디메틸-3-(2,4,6-트리메틸-페닐)-피라졸로[1,5-a]피리미딘;
- [2,5-디메틸-3-(2,4,6-트리메틸-페닐)-피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]-에틸-프로필-아민;
- [6-브로모-5-브로모메틸-3-(2,4,6-트리메틸-페닐)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-7-일]-(1-에틸-프로필)-아민;
- (1-에틸-프로필)-[5-메틸-3-(2,4,6-트리메틸-페닐)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-7-일]-아민;
- [6-브로모-5-메틸-3-(2,4,6-트리메틸-페닐)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-7-일]-(1-에틸-프로필)-메틸-아민;
- 7-(1-에틸-프로폭시)-5-메틸-3-(2,4,6-트리메틸-페닐)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘;
- 4-(1-에틸-프로폭시)-2,5-디메틸-7-(2,4,6-트리메틸-페닐)-5H-피롤로[3,2-d]피리미딘;
- (±)-2,5-디메틸-4-(테트라히드로-푸란-3-일옥시)-7-(2,4,6-트리메틸-페닐)-5H-피롤로-[3,2-d]피리미딘;
- 2,5-디메틸-4-(S)-(테트라히드로-푸란-3-일옥시)-7-(2,4,6-트리메틸-페닐)-5H-피롤로-[3,2-d]피리미딘;
- 2,5-디메틸-4-(1-프로필-부톡시)-7-(2,4,6-트리메틸-페닐)-5H-피롤로[3,2-d]피리미딘;
- 4-sec-부틸설파닐-2,5-디메틸-7-(2,4,6-트리메틸-페닐)-5H-피롤로[3,2-d]피리미딘;
- 4-(부틸-에틸-아미노)-2,6-디메틸-8-(2,4,6-트리메틸-페닐)-5,8-디히드로-6H-피리도[2,3-d]피리미딘-7-온;

8-(1-에틸-프로폭시)-6-메틸-4-(2,4,6-트리메틸-페닐)-3,4-디히드로-1H-피리도[2,3-b]피라진-2-온;

8-(1-에틸-프로폭시)-6-메틸-4-(2,4,6-트리메틸-페닐)-1,2,3,4-테트라히드로-피리도[2,3-b]피라진;

4-(1-에틸-프로폭시)-2-메틸-8-(2,4,6-트리메틸-페닐)-퀴놀린;

5-(1-에틸-프로폭시)-7-메틸-1-(2,4,6-트리메틸-페닐)-1,4-디히드로-2H-3-옥사-1,8-디아자-나프탈렌;

5-(1-에틸-프로폭시)-7-메틸-1-(2,4,6-트리메틸-페닐)-1,2-디히드로-3-옥사-1,8-디아자-나프탈렌-4-온;

8-(1-에틸-프로폭시)-1,6-디메틸-4-(2,4,6-트리메틸-페닐)-1,2,3,4-테트라히드로-피리도[2,3-b]피라진;

(1-에틸-프로필)-[2-메틸-8-(2,4,6-트리메틸-페닐)-퀴놀린-4-일]-아민;

4-(부틸-에틸-아미노)-2,6-디메틸-8-(2,6-디메틸-4-브로모-페닐)-5,8-디히드로-6H-피리도[2,3-d]피리미딘-7-온;

4-(부틸-에틸-아미노)-2-메틸-8-(2,6-디메틸-4-브로모-페닐)-5,8-디히드로-6H-피리도[2,3-d]피리미딘-7-온;

4-(1-에틸-프로폭시)-2-메틸-8-(2,6-디메틸-4-브로모-페닐)-5,8-디히드로-6H-피리도[2,3-d]피리미딘-7-온;

(부틸-에틸)-[2-메틸-8-(2,6-디메틸-4-브로모-페닐)-5,6,7,8-테트라히드로-피리도[2,3-d]피리미딘-4-일]-아민;

(프로필-에틸)-[2-메틸-8-(2,6-디메틸-4-브로모-페닐)-5,6,7,8-테트라히드로-피리도[2,3-d]피리미딘-4-일]-아민;

(디에틸)-[2-메틸-8-(2,6-디메틸-4-브로모-페닐)-5,6,7,8-테트라히드로-피리도[2,3-d]피리미딘-4-일]-아민;

(1-에틸-프로필)-[2-메틸-8-(2,6-디메틸-4-브로모-페닐)-5,6,7,8-테트라히드로-피리도[2,3-d]피리미딘-4-일]-아민;

(1-에틸-프로폭시)-2-메틸-8-(2,6-디메틸-4-브로모-페닐)-5,6,7,8-테트라히드로-피리도[2,3-d]피리미딘;

4-(부틸-에틸-아미노)-2-메틸-8-(2,4,6-트리메틸-페닐)-5,8-디히드로-6H-피리도[2,3-d]피리미딘-7-온;

4-(1-에틸-프로폭시)-2-메틸-8-(2,4,6-트리메틸-페닐)-5,8-디히드로-6H-피리도[2,3-d]피리미딘-7-온;

(부틸-에틸)-[2-메틸-8-(2,4,6-트리메틸-페닐)-5,6,7,8-테트라히드로-피리도[2,3-d]피리미딘-4-일]-아민;

(프로필-에틸)-[2-메틸-8-(2,4,6-트리메틸-페닐)-5,6,7,8-테트라히드로-피리도[2,3-d]피리미딘-4-일]-아민;

(디에틸)-[2-메틸-8-(2,4,6-트리메틸-페닐)-5,6,7,8-테트라히드로-피리도[2,3-d]피리미딘-4-일]-아민;

(1-에틸-프로필)-[2-메틸-8-(2,4,6-트리메틸-페닐)-5,6,7,8-테트라히드로-피리도[2,3-d]피리미딘-4-일]-아민;

(1-에틸-프로폭시)-2-메틸-8-(2,4,6-트리메틸-페닐)-5,6,7,8-테트라히드로-피리도[2,3-d]피리미딘;

8-(1-에틸-프로폭시)-6-메틸-4-(2,6-디메틸-4-브로모-페닐)-3,4-디히드로-1H-피리도[2,3-b]피라진-2-온;

8-(1-에틸-프로폭시)-6-메틸-4-(2,6-디메틸-4-브로모-페닐)-1,2,3,4-테트라히드로-피리도[2,3-b]피라진;

4-(1-에틸-프로폭시)-2-메틸-8-(2,6-디메틸-4-브로모-페닐)-퀴놀린;

5-(1-에틸-프로폭시)-7-메틸-1-(2,6-디메틸-4-브로모-페닐)-1,4-디히드로-2H-3-옥사-1,8-디아자-나프탈렌;  
 5-(1-에틸-프로폭시)-7-메틸-1-(2,6-디메틸-4-브로모-페닐)-1,2-디히드로-3-옥사-1,8-디아자-나프탈렌-4-온;  
 8-(1-에틸-프로폭시)-1,6-디메틸-4-(2,6-디메틸-4-브로모-페닐)-1,2,3,4-테트라히드로-피리도[2,3-b]피라진;  
 (1-에틸-프로필)-[2-메틸-8-(2,6-디메틸-4-브로모-페닐)-퀴놀린-4-일]-아민;  
 4-(부틸-에틸-아미노)-2,6-디메틸-8-(2,6-디메틸-4-클로로-페닐)-5,8-디히드로-6H-피리도[2,3-d]피리미딘-7-온;  
 8-(1-에틸-프로폭시)-6-메틸-4-(2,6-디메틸-4-클로로-페닐)-3,4-디히드로-1H-피리도[2,3-b]피라진-2-온;  
 8-(1-에틸-프로폭시)-6-메틸-4-(2,6-디메틸-4-클로로-페닐)-1,2,3,4-테트라히드로-피리도[2,3-b]피라진;  
 4-(1-에틸-프로폭시)-2-메틸-8-(2,6-디메틸-4-클로로-페닐)-퀴놀린;  
 5-(1-에틸-프로폭시)-7-메틸-1-(2,6-디메틸-4-클로로-페닐)-1,4-디히드로-2H-3-옥사-1,8-디아자-나프탈렌;  
 5-(1-에틸-프로폭시)-7-메틸-1-(2,6-디메틸-4-클로로-페닐)-1,2-디히드로-3-옥사-1,8-디아자-나프탈렌-4-온;  
 8-(1-에틸-프로폭시)-1,6-디메틸-4-(2,6-디메틸-4-클로로-페닐)-1,2,3,4-테트라히드로-피리도[2,3-b]피라진;  
 (1-에틸-프로필)-[2-메틸-8-(2,6-디메틸-4-클로로-페닐)-퀴놀린-4-일]-아민;  
 8-(1-히드록시메틸-프로폭시)-6-메틸-4-(2,4,6-트리메틸-페닐)-3,4-디히드로-1H-피리도[2,3-b]피라진-2-온;  
 8-(1-히드록시메틸-프로필아미노)-6-메틸-4-(2,4,6-트리메틸-페닐)-3,4-디히드로-1H-피리도[2,3-b]피라진-2-온;  
 8-(1-에틸-프로필아미노)-6-메틸-4-(2,4,6-트리메틸-페닐)-3,4-디히드로-1H-피리도[2,3-b]피라진-2-온;  
 8-디에틸아미노-6-메틸-4-(2,4,6-트리메틸-페닐)-3,4-디히드로-1H-피리도[2,3-b]피라진-2-온;  
 8-(에틸-프로필-아미노)-6-메틸-4-(2,4,6-트리메틸-페닐)-3,4-디히드로-1H-피리도[2,3-b]피라진-2-온;  
 8-(부틸-에틸-아미노)-6-메틸-4-(2,4,6-트리메틸-페닐)-3,4-디히드로-1H-피리도[2,3-b]피라진-2-온;  
 8-(1-히드록시메틸-프로폭시)-6-메틸-4-(2,4,6-트리메틸-페닐)-1,2,3,4-테트라히드로-피리도[2,3-b]피라진;  
 8-(1-히드록시메틸-프로필아미노)-6-메틸-4-(2,4,6-트리메틸-페닐)-1,2,3,4-테트라히드로-피리도[2,3-b]피라진;  
 8-(1-에틸-프로필아미노)-6-메틸-4-(2,4,6-트리메틸-페닐)-1,2,3,4-테트라히드로-피리도[2,3-b]피라진;  
 8-디에틸아미노-6-메틸-4-(2,4,6-트리메틸-페닐)-1,2,3,4-테트라히드로-피리도[2,3-b]피라진;  
 8-(에틸-프로필-아미노)-6-메틸-4-(2,4,6-트리메틸-페닐)-1,2,3,4-테트라히드로-피리도[2,3-b]피라진;  
 8-(부틸-에틸-아미노)-6-메틸-4-(2,4,6-트리메틸-페닐)-1,2,3,4-테트라히드로-피리도[2,3-b]피라진;  
 4-(1-히드록시메틸-프로폭시)-2-메틸-8-(2,4,6-트리메틸-페닐)-퀴놀린;  
 4-(1-히드록시메틸-프로필아미노)-2-메틸-8-(2,4,6-트리메틸-페닐)-퀴놀린;

- 4-(1-에틸-프로필아미노)-2-메틸-8-(2,4,6-트리메틸-페닐)-퀴놀린;
- 4-디에틸아미노-2-메틸-8-(2,4,6-트리메틸-페닐)-퀴놀린;
- 4-(에틸-프로필-아미노)-2-메틸-8-(2,4,6-트리메틸-페닐)-퀴놀린;
- 4-(부틸-에틸-아미노)-2-메틸-8-(2,4,6-트리메틸-페닐)-퀴놀린;
- 5-(1-히드록시메틸-프로폭시)-7-메틸-1-(2,4,6-트리메틸-페닐)-1,4-디히드로-2H-3-옥사-1,8-디아자-나프탈렌;
- 5-(1-히드록시메틸-프로필아미노)-7-메틸-1-(2,4,6-트리메틸-페닐)-1,4-디히드로-2H-3-옥사-1,8-디아자-나프탈렌;
- 5-(1-에틸-프로필아미노)-7-메틸-1-(2,4,6-트리메틸-페닐)-1,4-디히드로-2H-3-옥사-1,8-디아자-나프탈렌;
- 5-디에틸아미노-5-메틸-1-(2,4,6-트리메틸-페닐)-1,4-디히드로-2H-3-옥사-1,8-디아자-나프탈렌;
- 5-(에틸-프로필-아미노)-7-메틸-1-(2,4,6-트리메틸-페닐)-1,4-디히드로-2H-3-옥사-1,8-디아자-나프탈렌;
- 8-(부틸-에틸-아미노)-6-메틸-4-(2,4,6-트리메틸-페닐)-1,4-디히드로-2H-3-옥사-1,8-디아자-나프탈렌;
- 4-(2,4-디클로로페닐)-5-메틸-2-[N-(1-(메톡시메틸)-1-(나프트-2-일)메틸)-N-프로필아미노]티아졸;
- 4-(2,4-디클로로페닐)-5-메틸-2-[N-(6-메톡시이소퀴놀-5-일)-N-프로필아미노]티아졸의 옥살산염;
- 4-(2-클로로-4-메톡시페닐)-5-메틸-2-[N-(6-메틸이소퀴놀-5-일)-N-프로필아미노]티아졸의 옥살산염;
- 4-(2-클로로-4-메톡시페닐)-5-메틸-2-[N-(1-메톡시카르보닐메틸인돌-5-일)-N-프로필아미노]티아졸;
- 4-(2-클로로-4-메톡시페닐)-5-메틸-2-[N-(6-메톡시이소퀴놀-5-일)-N-프로필아미노]티아졸의 옥살산염;
- 4-(2-클로로-4-메톡시페닐)-5-메틸-2-[N-(6-클로로이소퀴놀-5-일)-N-프로필아미노]티아졸의 옥살산염;
- 4-(2-클로로-4-메톡시페닐)-5-메틸-2-[N-(6-메톡시이소퀴놀-5-일)-N-프로필아미노]티아졸의 옥살산염;
- 4-(2-클로로-4-메톡시페닐)-5-메틸-2-[N-(1-메톡시나프트-2-일)-N-프로필아미노]티아졸;
- 4-(2-클로로-4-트리플루오로메틸페닐)-5-메틸-2-[N-(6-메톡시이소퀴놀-5-일)-N-프로필아미노]티아졸의 옥살산염;
- 4-(2-클로로-4-메톡시페닐)-5-메틸-2-[N-(2-에톡시나프트-1-일)-N-프로필아미노]티아졸의 염산염;
- 4-(2-클로로-4-메톡시페닐)-5-메틸-2-[N-(2,3-디메틸나프트-1-일)-N-프로필아미노]티아졸의 염산염;
- 4-(2-클로로-4-메톡시페닐)-5-메틸-2-[N-(6-브로모-2-메톡시나프트-1-일)-N-프로필아미노]티아졸의 염산염;
- 4-(2-클로로-4-메톡시페닐)-5-메틸-2-[N-(2,6-디메틸나프트-1-일)-N-프로필아미노]티아졸의 염산염;
- 4-(2-클로로-4-메톡시페닐)-5-메틸-2-[N-(1-(메톡시메틸)-1-(나프트-2-일)메틸)-N-프로필아미노]티아졸의 염산염;
- 4-(2-클로로-4-메톡시페닐)-5-메틸-2-[N-(1-(시클로프로필)-1-(나프트-2-일)메틸)-N-프로필아미노]티아졸의 염산염;

3-(2,4-디클로로페닐)-5-메틸-7-(N-프로필-N-시클로프로판메틸아미노)-피라졸로[2,3-a]피리미딘;  
 3-(2,4-디클로로페닐)-5-메틸-7-(N-알릴-N-시클로프로판메틸아미노)-피라졸로[2,3-a]피리미딘;  
 2-메틸티오-3-(2,4-디클로로페닐)-5-메틸-7-(N,N-디알릴아미노)-피라졸로[2,3-a]피리미딘;  
 2-메틸티오-3-(2,4-디클로로페닐)-5-메틸-7-(N-부틸-N-시클로프로판메틸-아미노)피라졸로[2,3-a]피리미딘;  
 2-메틸티오-3-(2,4-디클로로페닐)-5-메틸-7-(N-프로필-N-시클로프로판메틸-아미노)피라졸로[2,3-a]피리미딘;  
 2-메틸-3-(4-클로로페닐)-5-메틸-7-(N,N-디프로필아미노)-피라졸로[2,3-a]피리미딘;  
 3-[6-(디메틸아미노)-3-피리디닐-2,5-디메틸-N,N-디프로필피라졸로[2,3-a]피리미딘-7-아민];  
 3-[6-(디메틸아미노)-4-메틸-3-피리디닐]-2,5-디메틸-N,N-디프로필-피라졸로[2,3-a]피리미딘-7-아민;  
 3-(2,4-디메톡시페닐)-2,5-디메틸-7-(N-프로필-N-메틸옥시에틸아미노)-피라졸로(2,3-a)피리미딘;  
 7-(N-디에틸아미노)-2,5-디메틸-3-(2-메틸-4-메톡시페닐-[1,5-a]-피라졸로피리미딘;  
 7-(N-(3-시아노프로필)-N-프로필아미노-2,5,디메틸-3-(2,4-디메틸페닐)-[1,5-a]-피라졸로피리미딘;  
 [3,6-디메틸-2-(2,4,6-트리메틸-페녹시)-피리딘-4-일]-(1-에틸-프로필)-아민;  
 [2-(4-클로로-2,6-디메틸-페녹시)-3,6-디메틸-피리딘-4-일]-(1-에틸-프로필)-아민;  
 시클로프로필메틸-[3-(2,4-디메틸-페닐)-2,5-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]-프로필-아민;  
 시클로프로필메틸-[3-(2-메틸-4-클로로-페닐)-2,5-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]-프로필-아민;  
 시클로프로필메틸-[3-(2,4-디-클로로-페닐)-2,5-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]-프로필-아민;  
 [3-(2-메틸-4-클로로-페닐)-2,5-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]-디-프로필-아민;  
 [2,5-디메틸-3-(2,4-디메틸-페닐)-피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]-(1-에틸-프로필)-아민;  
 [2,5-디메틸-3-(2,4-디클로로-페닐)-피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]-(1-에틸-프로필)-아민; 및  
 4-(1-에틸-프로필아미노)-6-메틸-2-(2,4,6-트리메틸-페녹시)-니코틴산 메틸 에스테르.

상기 기재된 CRF 길항제의 제조 방법은 본원에 참고로 포함되는 국제 특허 공보 WO 95/33750에 개시되어 있다.

하기 CRF 길항제:

4-(1-에틸-프로폭시)-3,6-디메틸-2-(2,4,6-트리메틸페녹시)-피리딘;  
 (3,6-디메틸-2-(2,4,6-트리메틸-페녹시)-피리딘-4-일)-(1-에틸-프로필)-아민;  
 (3,6-디메틸-2-(4-클로로-2,6-디메틸-페녹시)-피리딘-4-일)-(1-에틸-프로필)-아민; 또는  
 5-(1-에틸-프로폭시)-7-메틸-1-(2,6-디메틸-4-클로로페닐)-1,4-디히드로-2H-3-옥사-1,8-디아자나프탈렌

중 1종 및 하기 비전형 항정신병제: 올란자핀, 클로자핀, 지프라시돈, 또는 그의 제약상 허용되는 염 중 1종을 함유하는 상기 조성물, 방법, 및 키트가 특히 바람직하다.

본 발명의 바람직한 키트에서, CRF 길항제를 포함하는 제약 조성물은 상기 정의된 바와 같은 특히 바람직한 CRF 길항제 중 1종을 포함하는 제약 조성물이고, 비전형 항정신병제를 포함하는 제약 조성물은 상기 정의된 바와 같은 특히 바람직한 비전형 항정신병제 중 1종을 포함하는 제약 조성물이다.

본 발명의 바람직한 치료 방법은 상기 정의된 바와 같은 특히 바람직한 CRF 길항제 및 특히 바람직한 비전형 항정신병제를 사용하는 방법이다.

또한, 노화 또는 비만과 관련된 골다공증 또는 연화, 심혈관 또는 심장 관련 질환, 특히 고혈압, 빈맥, 및 울혈성 심부전증을 치료하기 위한, 뼈 골질 복구를 가속화하기 위한, 주요 수술 후 단백질 이화대사 반응을 약화시키기 위한, 만성 질병으로 인한 악액질 및 단백질 손실을 감소시키기 위한, 상처 치유를 가속화하거나 화상 환자 또는 주요 수술을 받은 환자의 회복을 가속화하기 위한, 상기 정의된 바와 같은 특히 바람직한 CRF 길항제 및 특히 바람직한 비전형 항정신병제를 사용하는 방법 또는 본 발명의 제약 조성물(들)이 바람직하다.

본 발명에 사용된 화합물은 광학 중심을 가질 수 있으므로, 상이한 거울이성질체 형상으로 존재할 수 있다. 본 발명에 사용된 화합물은 화합물의 모든 거울이성질체, 부분입체이성질체, 및 다른 입체이성질체 뿐만 아니라 그의 라세미체 및 다른 혼합물을 포함한다. 개별 이성질체는 최종 생성물 또는 그의 중간체의 제조시 공지된 방법, 예를 들어 광학 분할, 광학적 선택 반응 또는 크로마토그래피 분리에 의해 수득할 수 있다.

바람직하게는, 본 발명의 제약상 활성 화합물들의 조합물은 포유동물, 바람직하게는 인간을 치료하는 데 있어서 개별 화합물들에 비해 상승적 효과를 나타내고(거나) 보다 낮은 부작용을 나타낸다. 따라서, 특정 투여량 수준으로 특정 질환을 치료하는 데 있어서, 본 발명의 제약상 활성 화합물들의 조합물은 개별 화합물들을 투여할 때 기대할 수 있는 활성보다 더 양호한 활성을 나타내거나, 개별 화합물들을 투여할 때 기대할 수 있는 부작용보다 더 낮거나 덜 심각한 부작용을 나타내거나, 개별 화합물들을 투여할 때 기대할 수 있는 것보다 더 양호한 활성 및 더 낮거나 덜 심각한 부작용의 조합을 나타낸다.

표현 "제약상 허용되는 염"은 제약상 허용되는 산부가염 및 제약상 허용되는 양이온성 염을 모두 포함한다. 표현 "제약상 허용되는 양이온성 염"은 알칼리 금속 염 (예를 들어, 나트륨 및 칼륨), 알칼리 토금속 염 (예를 들어, 칼슘 및 마그네슘), 알루미늄 염, 암모늄 염, 및 벤자틴 (N,N'-디벤질에틸렌디아민), 콜린, 디에탄올아민, 에틸렌디아민, 메글루민 (N-메틸글루카민), 베네타민 (N-벤질벤에틸아민), 디에틸아민, 피페라진, 트로메타민 (2-아미노-2-히드록시메틸-1,3-프로판디올) 및 프로카인과 같은 유기 아민과의 염 등등의 염을 정의하는 것으로 의도되나, 이에 제한되지 않는다. 표현 "제약상 허용되는 산부가염"은 염화수소산염, 브롬화수소산염, 황산염, 황산수소염, 인산수소염, 인산이수소염, 아세트산염, 숙신산염, 시트르산염, 메탄설폰산염 (메실레이트) 및 p-톨루엔설폰산염 (토실레이트)과 같은 염을 정의하는 것으로 의도되나, 이에 제한되지 않는다.

### 발명의 상세한 설명

본 발명의 조성물 및 조합물은 경구, 비경구 (예를 들어, 근육내, 복강내, 정맥내 또는 피하 주사, 또는 임플란트를 통해), 비측, 질내, 직장, 설하 또는 국소 투여 경로로 투여할 수 있고, 제약상 허용되는 담체, 비히클, 또는 희석제와 제제화하여 각 투여 경로에 적절한 제형을 제공할 수 있다.

경구 투여용 고체 제형은 캡슐, 정제, 환제, 분말 및 과립 등을 포함하며, 비인간 포유동물 (고양이 및 개는 본 발명에서의 바람직한 비인간 포유동물임)용 고체 제형은 음식 및 chewable 형태의 혼합물을 포함할 수 있다. 이러한 고체 제형에서, 본 발명의 화합물 및 조합물은 1종 이상의 불활성 제약상 허용되는 담체, 예를 들어 수크로스, 락토스, 전분 등과 혼합될 수 있다. 이러한 제형은 일반적으로 실시되는 바와 같이, 이러한 불활성 희석제 이외의 추가 물질, 예를 들어, 스테아르산마그네슘과 같은 윤활제를 포함할 수도 있다. 캡슐, 정제, 및 환제의 경우, 제형은 완충제를 포함할 수도 있다. 정제 및 환제는 또한 장용성 코팅물로 제조될 수 있다. chewable의 경우, 제형은 향미제 및 향료를 포함할 수 있다.

경구 투여용 액체 제형은 당업계에서 통상적으로 사용되는 불활성 희석제, 예를 들어 물을 함유하는 제약상 허용되는 에멀전, 용액, 현탁액, 시럽 및 엘릭시르를 포함한다. 이러한 불활성 희석제 외에도, 조성물은 보조제 (예를 들어 습윤제), 유화제 및 현탁화제, 감미제, 향미제, 향료 등을 포함할 수 있다. 현탁액 형태의 지프라지돈 제제는 2002년 10월 25일 출원된

미국 특허 출원 제60/42195호에 기재되어 있으며, 이 문헌은 전문이 본원에 참고로 포함된다. 지프라스돈의 신규 주사가 능한 저장장치(depot)는 2002년 10월 25일 출원된 미국 특허 출원 제60/421473호에 기재되어 있으며, 이 문헌은 전문이 본원에 참고로 포함된다.

비경구 투여용 본 발명에 따른 제제는 멸균 수성 또는 비수성 용액, 현탁액, 에멀전 등을 포함한다. 비수성 용매 또는 비히클의 예는 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 식물성 기름, 예를 들어 올리브유 및 옥수수유, 젤라틴 및 주사용 유기 에스테르, 예를 들어 에틸 올레에이트이다. 이러한 제형은 또한 보존제, 습윤제, 유화제 및 분산제와 같은 보조제를 함유할 수도 있다. 이들은 예를 들어 박테리아-보유 필터를 통해 여과함으로써, 조성물에 멸균제를 혼입시킴으로써, 조성물을 방사능처리함으로써, 또는 조성물을 가열함으로써 멸균될 수 있다. 이들은 사용 직전 멸균수, 또는 몇몇 다른 멸균 주사용 배지에 용해될 수 있는 멸균 고체 조성물 형태로 제조될 수도 있다.

직장 또는 질내 투여용 조성물은 활성 성분 이외에, 부형제, 예를 들어 코코아 버터 또는 좌제 왁스를 함유할 수 있는 좌제인 것이 바람직하다.

비측 또는 설하 투여용 조성물은 또한 당업계에 익히 공지된 표준 부형제로 제조된다.

본 발명의 제약 조성물은 즉시 방출 및 제어 방출 특성의 조합물로 이루어질 수 있다. 이러한 조성물은 나노입자 내지 마이크로입자의 크기 범위인 활성 성분들의 조합물 형태 또는 상이한 방출 속도를 갖는 다수개 펠렛의 형태를 취할 수 있다. 본 발명의 정제 또는 캡슐 조성물은 지속 또는 제어 방출 형태인 비전형 항정신병제를 함유하고, 즉시 방출 형태인 CRF 길항제를 함유할 수 있다. 다르게는, 비전형 항정신병제가 즉시 방출 형태일 수 있고, CRF 길항제가 지속 또는 제어 방출 형태일 수 있다.

소정량의 활성 성분을 갖는 다양한 제약 조성물의 제조 방법은 공지되어 있거나, 본 기재내용을 고려할 때 당업자에게 명백할 것이다. 예를 들어, 펠렛의 제조 방법은 문헌 [Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 19th Edition (1995)]에 기재되어 있다. 지연 방출형 펠렛은 즉시 방출형 펠렛을 코팅하거나 또는 매트릭스 시스템을 통해 제조된다. 코팅은 예를 들어, 코팅 팬에서 또는 유동층 코팅기-건조기에서 수행할 수 있다. 압출 및 그 후의 구형화는 제약 펠렛의 제조를 위해 오랫동안 공지된 방법이다 (J. W. Conine et al., Drug & Cosmetic Ind. 106, 38-41 (1970)). 그러나, 펠렛화와 같은 다른 방법을 사용할 수 있다. 입자는 고속 혼합 과립기, 또는 회전 유동층 응집기 상에서 응집하여 구형 과립 또는 펠렛을 형성할 수 있다. 상기 방법은 문헌 [K. W. Olson and A. M. Mehta, Int. J. Pharm. Tech & Prod. Mfr. 6 18-24, 1985]에 기재되어 있다. 또한, 펠렛은 예를 들어 문헌 [C. Vervaet, L. Baert & J. P. Remon Int. J. Pharm. 116 (1995) 131-146]에 기재된 바와 같이, 습윤 덩어리 또는 용융물의 압출, 이어지는 구형화로 제조할 수 있다. 사용되는 부형제는 미세결정 셀룰로스와 같은 플라스틱 성질을 갖는 것 뿐만 아니라 만니톨이 전형적이다. 소량의 중합체 결합제를 일반적으로 첨가한다. 황산도데실나트륨과 같은 계면활성제도 보다 용이한 압출을 위해 혼입될 수 있다.

본 발명에 따른 제약 조성물은 본 발명의 치료제 0.1%-95%, 바람직하게는 1%-70%를 함유할 수 있다. 어떠한 경우에도, 투여할 조성물 또는 제제는 소정량의 본 발명에 따른 치료제(들)을 치료할 대상체의 증상 또는 질환을 치료하기에 유효한 양으로 함유할 것이다.

본 발명의 조성물의 2종의 활성 성분은 동시에 또는 임의의 순서로 순차적으로, 또는 단일 제약 조성물로서 공동투여할 수 있다.

본 발명에서 사용되는 제약 조성물은 1종 또는 2종 모두의 활성 화합물(들)을 제약상 허용되는 담체와 함께 포함하는 것이 바람직하다. 바람직하게는 상기 조성물은 경구, 비경구, 비측, 설하 또는 직장 투여를 위해, 또는 흡입 또는 통기에 의한 투여를 위한, 정제, 환제, 캡슐, 산제, 과립, 멸균 비경구 용액 또는 현탁액, 계량된 에어로졸 또는 액체 스프레이, 점적제, 앰플, 자가-주사 디바이스 또는 좌제와 같은 단위 제형으로 존재한다. 정제와 같은 고체 조성물을 제조하기 위해, 주된 활성 성분은 제약 담체, 예를 들어 통상적인 정제화 성분, 예컨대 옥수수 전분, 락토스, 수크로스, 소르비톨, 탈크, 스테아르산, 스테아르산마그네슘, 인산디칼슘 또는 검 및 기타 제약 희석제, 예를 들어 물과 혼합되어, 본 발명의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 균질 혼합물을 함유하는 고체 예비제제(preformulation) 조성물을 형성한다.

상기 예비제제 조성물이 균질이라고 언급하는 것은, 활성 성분이 조성물 전반에 걸쳐 균등하게 분산되어 있어 조성물이 동일하게 유효한 단위 제형, 예컨대 정제, 환제 및 캡슐로 쉽게 하위분할될 수 있음을 의미한다. 상기 고체 예비제제 조성물은 나중에 각각의 본 발명의 활성 성분 0.1 내지 약 2000 mg을 함유하는 상기 기재된 종류의 단위 제형으로 하위분할된다. 전형적인 단위 제형은 활성 성분 1 내지 300 mg, 예를 들어 1, 2, 5, 10, 25, 50 또는 100 mg을 함유한다. 신규 조성물



의 정제 또는 환제는 코팅되거나 달리 합성되어 지연 작용의 장점을 제공하는 제형을 제공할 수 있다. 예를 들어, 정제 또는 환제는 내부 투여량 및 외부 투여량 성분을 포함하며, 후자는 전자의 위에 외피 형태로 존재할 수 있다. 두 성분은 장용성 층에 의해 분리될 수 있는데, 상기 장용성 층은 위에서 봉해되지 않아 내부 성분을 십이지장으로 고스란히 통과시키거나 그의 방출을 지연시킨다. 다양한 물질들을 이러한 장용성 층 또는 코팅에 사용할 수 있으며, 이러한 물질로는 다수의 중합체성 산 및 셀락, 세틸 알콜 및 셀룰로스 아세테이트와 같은 물질과 중합체성 산의 혼합물이 포함된다.

본 발명의 조성물 및 방법에서 활성 성분의 투여량은 변화될 수 있으나, 이러한 조성물 내의 활성 성분의 양은 적합한 제형이 얻어지도록 해야 함이 필수적이다. 선택되는 투여량은 원하는 치료 효과, 투여 경로, 투여된 특정 화합물, 치료 기간 및 기타의 인자에 따라 달라진다. 본원에서 언급하는 모든 투여량 범위 및 투여량 수준은 본 발명의 제약 조성물 및 키트에 존재하는 각각의 제약상 활성 화합물 뿐만 아니라 본 발명의 방법에 사용되는 화합물을 의미한다. 일반적으로, 1일 체중 1 kg 당 0.0001 내지 100 mg의 투여량 수준을 인간 및 다른 동물, 예를 들어 포유동물에 투여한다. 인간에서 바람직한 투여량 범위는 1일 체중 1 kg 당 0.01 내지 5.0 mg이며, 이는 단일 투여량으로 투여되거나 다수개의 투여량으로 분할될 수 있다. 인간이 아닌 포유동물에서 바람직한 투여량 범위는 1일 체중 1 kg 당 0.01 내지 10.0 mg이며, 이는 단일 투여량으로 투여되거나 다수개의 투여량으로 분할될 수 있다. 인간이 아닌 포유동물에서 보다 바람직한 투여량 범위는 1일 체중 1 kg 당 0.1 내지 5.0 mg이며, 이는 단일 투여량으로 투여되거나 다수개의 투여량으로 분할될 수 있다.

일반적으로, 본 발명의 제약 조성물, 방법 및 키트는 단일 또는 분할 용량으로 제1 및 제2 치료제의 치료적 유효량의 투여량으로 투여될 것이다. 본원에 사용된 바와 같은 용어 "치료적 유효량"은 임의의 의학적 처치에 적용가능한 정당한 유익/유해 비율로 기본 장애 및 정신병적 장애 또는 증상을 치료하기에 충분한 화합물의 양을 의미한다.

임의의 특정 환자에 대한 구체적인 치료적 유효 투여량 수준은 치료할 장애 및 장애의 중증도; 사용한 구체적인 화합물의 활성; 사용한 구체적인 조성물; 연령을 비롯한 다양한 인자에 따라 달라질 것이다. 그러나, 치료할 대상체의 상태에 따라 투여량에서의 일부 변수가 불가피하게 발생할 것이다. 투여 책임자는 어떠한 상황에서도 개별 대상체에 대한 적절한 용량을 결정할 것이다.

하기 투여량 및 본 기재 및 후술하는 청구의 범위에 기재된 다른 투여량은 체중이 약 65 kg 내지 약 70 kg인 평균 인간 대상체에 대한 것이다. 숙련된 당업자는 체중이 65 kg 내지 70 kg 범위를 벗어나는 대상체에게 요구되는 투여량을 그 대상체의 의료력(歷)을 바탕으로 쉽게 결정할 수 있을 것이다. 본원 및 후술하는 청구의 범위에 기재된 모든 투여량을 1일 투여량이다.

정확한 제제, 투여 경로 및 투여량은 환자의 증상에 대해 개개의 의사가 선택할 수 있다. 투여량 및 간격은 치료 효과를 유지하기에 충분한 활성 부위의 혈장 수치를 제공하도록 개별적으로 조정할 수 있다.

더욱 특히, 투여량은 지프라시돈, 올란자핀, 클로자핀, 리스페리돈, 세르틴돌, 퀘티아핀에 대해 본원에 나열된 특허, 또는 명백히 본원에 참고로 포함되는 문헌 [Physicians' Desk Reference, 57th ed., Thompson, 2003]에 기재된 바와 같다. 바람직하게는, 지프라시돈을 활성제로서 선택한 경우, 본 발명의 조성물에서의 1일 용량은 지프라시돈 약 5 mg 내지 약 460 mg을 함유한다. 더욱 바람직하게는, 제1 성분의 각 용량은 지프라시돈 약 20 mg 내지 약 320 mg을 함유하고, 훨씬 더욱 바람직하게는, 각 용량은 지프라시돈 약 20 mg 내지 약 160 mg을 함유한다. 소아 투여량은 더 적을 수 있다. 상기 투여 형태는 전체 1일 투여량을 예를 들어 1 또는 2개의 경구 투여량으로 투여하는 것을 허용한다.

비전형 항정신병제에 대한 투여량 및 몇몇 바람직한 투여량에 관한 일반적인 개요를 본원에 제공한다. 이 리스트는 완벽하다는 의도가 아니며, 본 발명의 임의의 원하는 조합물에 대한 가이드라인일 뿐이다.

올란자핀: 약 0.25 내지 약 100 mg, 1일 1회; 바람직하게는 약 1 내지 약 30 mg, 1일 1회; 가장 바람직하게는 약 1 내지 약 25 mg 1일 1회;

클로자핀: 1일 약 12.5 내지 약 900 mg; 바람직하게는 1일 약 150 내지 약 450 mg;

리스페리돈: 1일 약 0.25 내지 약 16 mg; 바람직하게는 1일 약 2-8 mg;

세르틴돌: 1일 약 0.0001 내지 약 1.0 mg/kg;

퀘티아핀: 약 1.0 내지 약 40 mg/kg, 1일 1회 또는 분할 용량으로 제공.

보다 일반적으로 말하자면, 누구나 상기 가이드라인의 취지에 따라 제1 및 제2 성분 화합물의 투여량을 선택하여 본 발명의 약물 조합을 창조할 것이다.

본 발명의 조성물에서 CRF 길항제의 바람직한 투여량은 환자의 kg 당 약 0.01 내지 100 mg이다.

단일 또는 별개의 제약 조성물(들)로서 조합하여 투여되는 경우, 비전형 항정신병제 및 CRF 길항제는 원하는 효과의 소견과 일치하는 비율로 존재한다. 특히, 지프라스돈 대 CRF 길항제의 중량비는 적합하게는 0.001 내지 1 및 1000 내지 1, 특히 0.01 내지 1 및 100 내지 1일 것이다.

제약 조합물은 1일 6회 이하, 바람직하게는 1일 1 내지 4회, 특히 1일 2회, 가장 특히 1일 1회의 계획으로 투여될 수 있다.

본 발명은 또한 별도로 투여될 수 있는 활성 성분들의 조합을 이용한 치료를 포함한다. 따라서, 본 발명은 또한 별개의 제약 조성물을 키트 형태로 조합하는 것에 관한 것이다. 따라서, 한 실시양태에서, 키트는 2종의 별개의 제약 조성물: 코르티코트로핀 방출 인자 길항제, 그의 프로드럭, 또는 상기 코르티코트로핀 방출 인자 길항제 또는 상기 프로드럭의 제약상 허용되는 염; 및 비전형 항정신병제, 그의 프로드럭, 또는 상기 비전형 항정신병제 또는 상기 프로드럭의 제약상 허용되는 염을 포함한다. 또한, 키트는 별개의 조성물을 함유하는 용기, 예를 들어 분할된 병 또는 분할된 호일 팩킷을 포함하나, 별개의 조성물들이 하나의 미분할 용기 내에 함유될 수도 있다. 전형적으로는, 키트는 별개의 성분들의 투여를 위한 안내문을 포함한다. 키트 형태는 별개의 성분들이 상이한 제형(예를 들어, 경구 및 비경구)으로 또는 상이한 투여 간격으로 투여되는 것이 바람직한 경우, 또는 처방 의사가 조합제의 개별 성분의 적정을 원하는 경우에 특히 유리하다.

이러한 키트의 예는 소위 말하는 블리스터 팩이다. 블리스터 팩은 포장 산업에서 공지되어 있고, 제약 단위 제형(정제, 캡슐 등)의 포장에 널리 사용된다. 일반적으로 블리스터 팩은 바람직하게는 투명한 플라스틱 물질의 호일로 덮인 비교적 단단한 재료의 시트로 이루어진다. 포장 과정 동안, 플라스틱 호일 내에 오목부가 형성된다. 오목부는 포장될 정제 또는 캡슐의 크기 및 형태를 갖는다. 다음에, 정제 또는 캡슐을 오목부에 놓고, 비교적 단단한 재료의 시트를 오목부가 형성된 방향과 반대인 호일의 면에서 플라스틱 호일에 대해 밀봉한다. 그 결과, 정제 또는 캡슐은 플라스틱 호일과 시트 사이의 오목부 내에 밀봉된다. 바람직하게는, 시트의 강도는 오목부상에 손으로 압력을 가함으로써 오목부 위치의 시트상에 개구부가 형성됨으로써 블리스터 팩으로부터 정제 또는 캡슐이 빠져나올 수 있는 정도이다. 그 후, 정제 또는 캡슐은 상기 개구부를 통해 빠져나올 수 있다.

키트상에 기억 보조물을, 예를 들어 정제 또는 캡슐의 옆에 숫자의 형태로 제공함으로써, 상기 숫자가 이와 같이 구체화된 제형이 섭취되어야 하는 계획의 날짜와 일치하는 것이 바람직할 수 있다. 이러한 기억 보조물의 다른 예는 예를 들어 "첫째 주, 월요일, 화요일,... 등..., 둘째 주, 월요일, 화요일..." 등과 같은 카드에 인쇄된 달력이다. 기억 보조물의 다른 변형은 쉽게 명백할 것이다. "1일 용량"은 주어진 날에 투여될 단일의 정제 또는 캡슐 또는 수개의 정제 또는 캡슐일 수 있다. 또한, 코르티코트로핀 방출 인자 길항제, 그의 프로드럭, 또는 상기 코르티코트로핀 방출 인자 길항제 또는 상기 프로드럭의 제약상 허용되는 염의 1일 용량이 하나의 정제 또는 캡슐을 구성할 수 있는 반면, 비전형 항정신병제, 그의 프로드럭, 또는 상기 비전형 항정신병제 또는 상기 프로드럭의 제약상 허용되는 염의 1일 용량이 수개의 정제 또는 캡슐을 구성할 수 있으며, 그 역도 가능하다. 기억 보조물은 이를 반영해야만 한다.

본 발명의 다른 구체적인 실시양태에서, 의도한 사용 순서로 1회에 1일 용량을 분배하기 위해 고안된 디스펜서를 제공한다. 바람직하게는, 디스펜서를 투여계획의 순응도를 높이기 위하여 기억 보조물에 장착시킨다. 이러한 기억 보조물의 예는 이미 분배된 1일 용량의 수를 나타내는 기계 계수기이다. 이러한 기억 보조물의 다른 예는, 예를 들어 마지막 1일 용량이 투여된 날짜를 관독하고(거나) 다음 용량이 투여되어야 하는 때를 상기시키는 액체 크리스탈 관독 또는 가청식 상기(reminder) 신호와 결합된 전지식 마이크로칩 기억물이다.

다른 실시양태에서, 본 발명은 제약 조성물을 포함하는 키트, 포장재, 및 포장재 삽입물을 포함한다. 상기 키트 중의 제약 조성물은 코르티코트로핀 방출 인자 길항제 또는 비전형 항정신병제 중 하나를 함유한다. 코르티코트로핀 방출 인자 길항제를 함유하는 제약 조성물을 함유하는 본 발명의 키트는 키트의 포장재 및(또는) 포장재 삽입물 상에 상기 제약 조성물은 비전형 항정신병제를 함유하는 제약 조성물과 함께 투여하기 위한 것이라고 기재되어 있다는 점에서, 코르티코트로핀 방출 인자 길항제를 함유하는 제약 조성물을 함유하는 공지된 키트와 상이하다. 비전형 항정신병제를 함유하는 제약 조성물을 함유하는 본 발명의 키트는 키트의 포장재 및(또는) 포장재 삽입물 상에 상기 제약 조성물은 코르티코트로핀 방출 인자 길항제를 함유하는 제약 조성물과 함께 투여하기 위한 것이라고 기재되어 있다는 점에서, 비전형 항정신병제를 함유하는 제약 조성물을 함유하는 공지된 키트와 상이하다.

바로 위 단락에서 사용된 바와 같은 용어 "함께"는 2종의 제약 조성물의 동시 투여 (예를 들어, 한 제약 조성물을 함유하는 정제가 경구 투여되는 동안, 다른 제약 조성물은 주입에 의해 투여되어야 한다거나, 2종의 정제 또는 캡슐을 함께 상켜야 한다는 등)를 포함하는 것으로 의도된다. 용어 "함께"는 또한 2종의 제약 조성물을 시간이 특정된 방식으로, 즉, 한 제약 조성물은 다른 제약 조성물의 투여한지 소정 기간 후에 투여해야 하는 방식으로 투여하는 것을 포함하는 것으로 의도된다. 2종의 제약 조성물이 투여되어야 하는 기간은 코르티코트로핀 방출 인자 길항제 및 비전형 항정신병제가 그들의 활성을 동시적으로, 바람직하게는 상승적 방식으로 발휘하기에 충분하도록 짧아야 한다. 정확한 기간은 제약 조성물의 구체적인 화합물, 투여 경로, 치료한 질환의 종류 및 중증도, 치료할 환자의 유형, 연령 및 증상 등에 따라 달라지며, 본 발명의 개시 내용과 더불어 공지된 방법을 이용하여 의사가 결정할 수 있다. 일반적으로, 2종의 조성물은 1일 이내에, 바람직하게는 5시간 이내에, 더욱 바람직하게는 2시간 이내에, 훨씬 더욱 바람직하게는 1시간 이내에 투여되어야 한다. 가장 바람직하게는, 2종의 조성물을 동시에 투여하거나, 하나를 투여한 직후에 다른 하나를 투여해야 한다.

본 발명을 실시하는 데 사용되는 화합물의 CRF 길항제 활성을 결정하기 위해 사용할 수 있는 방법은 예를 들어 문헌 [Wynn et al., Endocrinology, 116:1653-59 (1985)], 및 [Grigoriadis et al., Peptides, 10:179-88 (1989)]에 기재된 바와 같다. 본 발명을 실시하는 데 사용되는 화합물의 CRF 결합 단백질 억제 활성을 결정하기 위해 사용할 수 있는 방법은 문헌 [Smith et al., Brain Research, 745(1,2):248-56 (1997)]에 기재되어 있다. 상기 방법으로 CRF 수용체에 대한 시험 화합물의 결합 친화도를 결정하며, 이는 CRF 길항제로서 기대되는 상기 화합물의 활성과 매우 관련이 있다.

본 발명의 조합물, 즉 코르티코트로핀 방출 인자 길항제 및 비전형 항정신병제의 효과는 기분 장애 또는 증상 및 정신병적 장애 또는 증상에 대해 시험할 수 있고, 예를 들어 양성 또는 음성 증후군 척도 (PANSS) 및 음성 증상 평가 척도 (SANS) 또는 BPRS 척도와 같은 마커를 측정함으로써 (Kay et al, 13 Schizophrenia Bulletin, 261-276; (1987)), 또는 다양한 동물 모델에서, 예를 들어 PCP 또는 메트암페타민 유도성 운동 시험 또는 제어된 회피 반응 시험으로 입증할 수 있다.

본 발명의 생성물은 놀랍게도 둘 중 하나의 화합물을 단독으로 투여함으로써 기대할 수 있는 것보다 더욱 빠르게 기분 장애 또는 정신병적 장애로부터의 완화를 제공한다는 장점을 갖는다.

## 실시예

본 발명은 하기 실시예로 추가 예시되나, 본 발명이 하기 실시예로 제한되는 것을 의미하지는 않는다.

### 실시예 1

제약상 허용되는 담체 중에서 (a) 4-(1-에틸-프로폭시)-3,6-디메틸-2-(2,4,6-트리메틸페녹시)-피리딘, (b) (3,6-디메틸-2-(2,4,6-트리메틸-페녹시)-피리딘-4-일)-(1-에틸-프로필)-아민, (c) (3,6-디메틸-2-(4-클로로-2,6-디메틸-페녹시)-피리딘-4-일)-(1-에틸-프로필)-아민, 또는 (d) 5-(1-에틸-프로폭시)-7-메틸-1-(2,6-디메틸-4-클로로페닐)-1,4-디히드로-2H-3-옥사-1,8-디아자나프탈렌 중 하나인 CRF 길항제와 지프라시돈을 조합함으로써 제약 조성물을 제조하였다. 상기 조성물은 1일 기준으로 지프라시돈 약 20 mg 내지 약 160 mg 및 CRF 길항제 약 0.1 내지 100 mg을 전달하는 각각의 양의 지프라시돈 및 CRF 길항제를 함유하였다. 상기 조성물을 정신분열증의 치료를 위해 환자에게 1일 1회, 1일 2회, 1일 3회, 또는 1일 4회 기준으로 투여하였다.

### 실시예 2

CRF 길항제와 지프라시돈의 투여.

정신병적 장애를 가진 환자에서 초조 및 정신병증을 개선시키는 데에 있어 실시예 1에 기재된 CRF 길항제의 투여량으로 CRF 길항제와 함께 및 CRF 길항제 없이 IM 지프라시돈의 효능을 비교하면서, 전향적 오픈-라벨 랜덤화 탄력-용량 멀티센터 연구를 수행하였다. 지프라시돈을 10 또는 20 mg의 용량으로 IM 투여하고, 필요한 경우 최대 40 mg의 추가 1일 용량을 투여하였다.

지프라시돈 처치한 환자의 약 절반에는 IM 요법 동안 실시예 1의 CRF 길항제의 적어도 하나의 용량을 투여하였다. 1차 효능 결과는 단기 정신 평가 척도 (BPRS), CGI-S, 및 CGI-개선 (CGI-I) 척도에서의 기저선으로부터의 평균 변화이었다. BPRS, CGI-S, 및 CGI-I는 IM 치료 동안 24시간마다 1회, 및 3일의 마지막에 기저선에서 평가하였다.

본 발명은 본원에 기재된 특정 실시양태에 제한되지 않으며, 하기 청구의 범위에 규정된 바와 같은 본 신규 개념의 취지 및 범위를 벗어나지 않는 한 다양한 변화 및 변경이 가능함을 이해해야 한다.

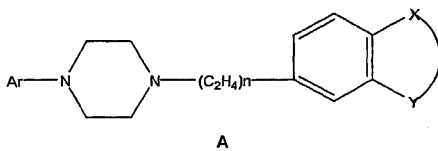
### (57) 청구의 범위

#### 청구항 1.

(a) 비전형 항정신병제, 그의 프로드럭, 또는 상기 비전형 항정신병제 또는 그의 프로드럭의 제약상 허용되는 염, (b) 코르티코트로핀 방출 인자 길항제, 그의 프로드럭, 또는 상기 코르티코트로핀 방출 인자 길항제 또는 그의 프로드럭의 제약상 허용되는 염, 및 임의로 (c) 제약상 허용되는 비히클, 담체 또는 희석제를 포함하는 제약 조성물.

#### 청구항 2.

제1항에 있어서, 비전형 항정신병제가 하기 화학식 A로 나타내어지는 화합물인 조성물.



상기 식에서,

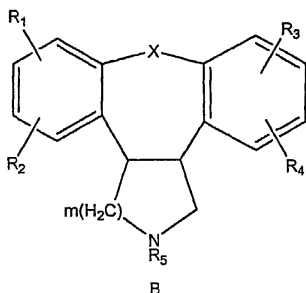
Ar은 각각 1개의 플루오로, 클로로, 트리플루오로메틸, 메톡시, 시아노, 또는 니트로로 치환될 수 있는 벤조이소티아졸릴 또는 그의 옥시드 또는 디옥시드이고;

n은 1 또는 2이고;

X 및 Y는 이들이 부착된 페닐과 함께 벤조티아졸릴; 2-아미노벤조티아졸릴; 벤조이소티아졸릴; 인다졸릴; 2-히드록시인다졸릴; 인돌릴; (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)알킬 중 1 내지 3개, 또는 클로로, 플루오로 또는 페닐 (상기 페닐은 1개의 클로로 또는 플루오로로 치환될 수 있음) 중 1개로 치환될 수 있는 옥스인돌릴; 벤족사졸릴; 2-아미노벤족사졸릴; 벤족사졸로닐; 2-아미노벤족사졸리닐; 벤조티아졸로닐; 벤조이미다졸로닐; 또는 벤조트리아졸릴을 형성한다.

#### 청구항 3.

제1항에 있어서, 비전형 항정신병제가 하기 화학식 B로 나타내어지는 화합물또는 그의 제약상 허용되는 염인 조성물.



상기 식에서,

$R_1, R_2, R_3$  및  $R_4$ 는 각각 수소, 히드록시, 할로젠,  $C_1-C_6$  알킬기, 알콕시 또는 알킬티오기 (여기서, 알킬기는 1 내지 6개의 탄소 원자를 함유함), 또는 트리플루오로메틸기를 나타내고,

$R_5$ 는 수소,  $C_1-C_6$  알킬기 또는 탄소 원자수 7 내지 10의 아르알킬기를 나타내고,

$m$ 은 1 또는 2이고,

$X$ 는 산소, 황,  $-N(R_6)-$  기 또는  $-CH_2-$  기를 나타내고,

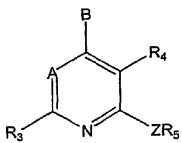
$R_6$ 은 수소 또는  $C_1-C_4$  알킬기를 나타낸다.

#### 청구항 4.

제1항에 있어서, 비전형 항정신병제가 올란자핀, 클로자핀, 아리피프라졸, 퀘티아핀, 아미선프라이드, 리스페리돈, 세르틴돌, 아세나핀, 및 지프라시돈으로 이루어진 군으로부터 선택되는 조성물.

#### 청구항 5.

제1항에 있어서, 상기 코르티코트로핀 방출 인자 길항제가 하기 화학식의 화합물인 조성물.



상기 식에서,

$A$ 는  $CR_7$  또는  $N$ 이고;

$B$ 는  $NR_1R_2$ ,  $CR_1R_2R_{11}$ ,  $C(=CR_2R_{12})R_1$ ,  $NHCHR_1R_2$ ,  $OCHR_1R_2$ ,  $SCHR_1R_2$ ,  $CHR_2OR_{12}$ ,  $CHR_2SR_{12}$ ,  $C(S)R_2$  또는  $C(O)R_2$ 이고;

$Z$ 는  $NH$ ,  $O$ ,  $S$ ,  $N(C_1-C_2 \text{ 알킬})$ , 또는  $CR_{13}R_{14}$ 이고, 여기서  $R_{13}$  및  $R_{14}$ 는 각각 독립적으로 수소, 트리플루오로메틸, 또는  $C_1-C_4$  알킬이거나,  $R_{13}$  및  $R_{14}$  중 하나는 시아노, 클로로, 브로모, 요오도, 플루오로, 히드록시,  $O(C_1-C_2 \text{ 알킬})$ , 아미노,  $NH(C_1-C_2 \text{ 알킬})$ 일 수 있거나,  $CR_{13}R_{14}$ 는  $C=O$  또는 시클로프로필일 수 있고;

$R_1$ 은 히드록시, 플루오로, 클로로, 브로모, 요오도,  $C_1-C_4$  알콕시,  $O-CO-(C_1-C_4 \text{ 알킬})$ ,  $O-CO-NH(C_1-C_4 \text{ 알킬})$ ,  $O-CO-N(C_1-C_4 \text{ 알킬})(C_1-C_2 \text{ 알킬})$ ,  $NH(C_1-C_4 \text{ 알킬})$ ,  $N(C_1-C_2 \text{ 알킬})(C_1-C_4 \text{ 알킬})$ ,  $S(C_1-C_4 \text{ 알킬})$ ,  $N(C_1-C_4 \text{ 알킬})CO(C_1-C_4 \text{ 알킬})$ ,  $NHCO(C_1-C_4 \text{ 알킬})$ ,  $COO(C_1-C_4 \text{ 알킬})$ ,  $CONH(C_1-C_4 \text{ 알킬})$ ,  $CON(C_1-C_4 \text{ 알킬})(C_1-C_2 \text{ 알킬})$ ,  $S(C_1-C_4 \text{ 알킬})$ ,  $CN$ ,  $NO_2$ ,  $SO(C_1-C_4 \text{ 알킬})$ ,  $SO_2(C_1-C_4 \text{ 알킬})$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기  $R_8$ 로 치환될 수 있는  $C_1-C_6$  알킬이고, 상기  $C_1-C_6$  알킬 또는  $C_1-C_4$  알킬은 1개의 이중 또는 삼중 결합을 함유할 수 있고;

$R_2$ 는  $C_1-C_{12}$  알킬, 아릴 또는  $(C_1-C_4 \text{ 알킬렌})$ 아릴 (여기서, 상기 아릴은 페닐, 나프틸, 티에닐, 벤조티에닐, 피리딜, 퀴놀릴, 피라지닐, 피리미딜, 이미다졸릴, 푸라닐, 벤조푸라닐, 벤조티아졸릴, 이소티아졸릴, 벤즈이소티아졸릴, 벤즈이속사졸릴, 벤즈이미다졸릴, 인돌릴, 또는 벤조사졸릴임); 3-내지 8-원 시클로알킬 또는  $(C_1-C_6 \text{ 알킬렌})$ 시클로알킬 (여기서, 상

기 시클로알킬은 O, S 또는 N-R<sub>9</sub> (R<sub>9</sub>는 수소, 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬임) 중 1 또는 2개를 함유할 수 있음)이고, 상기 정의된 R<sub>2</sub>는 클로로, 플루오로, 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬 중 1 내지 3개, 또는 브로모, 요오도, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시, O-CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬), O-CO-N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬)(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> 알킬), S(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬), CN, NO<sub>2</sub>, SO(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬), 또는 SO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬) 중 1개로 독립적으로 치환될 수 있고, 상기 C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> 알킬 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬렌은 1개의 이중 또는 삼중 결합을 함유할 수 있거나;

NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> 또는 CR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>R<sub>11</sub>은 1 또는 2개의 이중 결합 또는 O 또는 S 중 1 또는 2개를 함유할 수 있는 포화 5- 내지 8-원 카르보시클릭 고리를 형성할 수 있고;

R<sub>3</sub>은 메틸, 에틸, 플루오로, 클로로, 브로모, 요오도, 시아노, 메톡시, OCF<sub>3</sub>, 메틸티오, 메틸설포닐, CH<sub>2</sub>OH 또는 CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>이고;

R<sub>4</sub>는 수소, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬, 플루오로, 클로로, 브로모, 요오도, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알콕시, 아미노, 니트로, NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬), N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬)(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> 알킬), SO<sub>n</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬) (n은 0, 1 또는 2임), 시아노, 히드록시, CO(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬), CHO, 또는 COO(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬)이고, 상기 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬은 1 또는 2개의 이중 또는 삼중 결합을 함유할 수 있고, 히드록시, 아미노, 카르복시, NHCOCH<sub>3</sub>, NH(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> 알킬), N(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> 알킬)<sub>2</sub>, COO(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬), CO(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬), C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알콕시, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 티오알킬, 플루오로, 클로로, 시아노 또는 니트로 중 1 또는 2개로 치환될 수 있고;

R<sub>5</sub>는 페닐, 나프틸, 티에닐, 벤조티에닐, 피리딜, 퀴놀릴, 피라지닐, 피리미딜, 푸라닐, 벤조푸라닐, 벤조티아졸릴, 또는 인돌릴이고, 상기 R<sub>5</sub> 기 각각은 플루오로, 클로로, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시 중 1 내지 3개, 또는 히드록시, 요오도, 브로모, 포르밀, 시아노, 니트로, 트리플루오로메틸, 아미노, NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬), N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬)(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> 알킬), COOH, COO(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬), CO(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬), SO<sub>2</sub>NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬), SO<sub>2</sub>N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬)(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> 알킬), SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, NHSO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬), S(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬), 또는 SO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬) 중 1개로 독립적으로 치환되고, 상기 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬 및 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬은 플루오로, 히드록시, 아미노, 메틸아미노, 디메틸아미노 또는 아세틸 중 1 또는 2개로 치환될 수 있고;

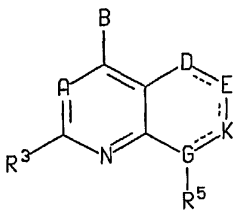
R<sub>7</sub>은 수소, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬, 플루오로, 클로로, 브로모, 요오도, 시아노, 히드록시, O(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬), C(O)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬), 또는 C(O)O(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬)이고, 여기서 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬기는 1개의 히드록시, 클로로 또는 브로모, 또는 1 내지 3개의 플루오로로 치환될 수 있고;

R<sub>11</sub>은 수소, 히드록시, 플루오로, 또는 메톡시이고;

R<sub>12</sub>는 수소 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬이다.

## 청구항 6.

제1항에 있어서, 상기 코르티코트로핀 방출 인자 길항제가 하기 화학식의 화합물인 조성물.



상기 식에서,

점선은 임의적인 이중 결합을 나타내고;

A는 질소 또는 CR<sup>7</sup>이고;

B는 -NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, -CR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>R<sup>10</sup>, -C(=CR<sup>2</sup>R<sup>11</sup>)R<sup>1</sup>, -NHCR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>R<sup>10</sup>, -OCR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>R<sup>10</sup>, -SCR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>R<sup>10</sup>, -CR<sup>2</sup>R<sup>10</sup>NHR<sup>1</sup>, -CR<sup>2</sup>R<sup>10</sup>OR<sup>1</sup>, -CR<sup>2</sup>R<sup>10</sup>SR<sup>1</sup> 또는 -COR<sup>2</sup>이고;

G는 질소 또는 CR<sup>4</sup>이고 부착된 모든 원자에 단일 결합되거나; G는 탄소이고 K에 이중 결합되고;

K는 G 또는 E에 이중 결합된 경우 질소 또는 CR<sup>6</sup>이고, 인접 고리 원자 둘다에 단일 결합된 경우 산소, 황, C=O, C=S, CR<sup>6</sup>R<sup>12</sup> 또는 NR<sup>8</sup>이거나; 또는 K는 두 원자 스페이서이고, 여기서 스페이서의 2개의 고리 원자 중 하나는 산소, 질소, 황, C=O, C=S, CR<sup>6</sup>R<sup>12</sup>, NR<sup>6</sup> 또는 CR<sup>6</sup>이고, 다른 하나는 CR<sup>6</sup>R<sup>12</sup> 또는 CR<sup>9</sup>이고;

D 및 E는 각각 독립적으로, 인접 고리 원자 둘다에 단일 결합된 경우 C=O, C=S, 황, 산소, CR<sup>4</sup>R<sup>6</sup> 또는 NR<sup>8</sup>이고, 인접 고리 원자에 이중 결합된 경우 질소 또는 CR<sup>4</sup>이고;

D, E, K 및 G를 함유하는 6- 또는 7-원 고리는 1 내지 3개의 이중 결합, 산소, 질소 및 황으로부터 선택된 0 내지 2개의 헤테로원자 및 0 내지 2개의 C=O 또는 C=S 기 (여기서 상기 기 중의 탄소 원자는 고리의 일부이고, 산소 및 황 원자는 고리 상의 치환기임)를 함유할 수 있고;

R<sup>1</sup>은 히드록시, 플루오로, 클로로, 브로모, 요오도, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알콕시, CF<sub>3</sub>, -C(=O)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬), -C(=O)-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬, -OC(=O)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬), -OC(=O)N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬)(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>알킬), -NHCO(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬), -COOH, -COO(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬), -CONH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬), -CON(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬)(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>알킬), -S(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬), -CN, -NO<sub>2</sub>, -SO(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬), -SO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬), -SO<sub>2</sub>NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬) 및 -SO<sub>2</sub>N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬)(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>알킬)로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기로 치환될 수 있는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬이고, 상기 R<sup>1</sup> 기 중의 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬기 각각은 1 또는 2개의 이중 또는 삼중 결합을 함유할 수 있고;

R<sup>2</sup>는 1 내지 3개의 이중 또는 삼중 결합을 함유할 수 있는 C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>알킬, 아릴 또는 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬렌)아릴 (여기서, 상기 아릴 및 상기 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬렌)아릴 중의 아릴 부위는 페닐, 나프틸, 티에닐, 벤조티에닐, 피리딜, 퀴놀릴, 피라지닐, 피리미디닐, 이미다졸릴, 푸라닐, 벤조푸라닐, 벤조티아졸릴, 이소티아졸릴, 피라졸릴, 피롤릴, 인돌릴, 피롤로피리딜, 옥사졸릴 및 벤조옥사졸릴로부터 선택됨); C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>시클로알킬 또는 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬렌)(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>시클로알킬) (여기서, 상기 시클로알킬 및 상기 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬렌)(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>시클로알킬) 중 5 내지 8-원 시클로알킬 부위 중의 탄소 원자 1 또는 2개는 독립적으로 산소 또는 황 원자 또는 NZ (Z는 수소, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬 또는 벤질임)로 대체될 수 있음)이고, 상기 R<sup>2</sup> 기 각각은 클로로, 플루오로, 히드록시 및 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알콕시, -OC(=O)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬), -OC(=O)N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬)(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>알킬), -S(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬), 아미노, -NH(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>알킬), -N(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>알킬)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬), -N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬)-CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬), -NHCO(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬), -COOH, -COO(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬), -CONH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬), -CON(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬)(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>알킬), -SH, -CN, -NO<sub>2</sub>, -SO(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬), -SO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬), -SO<sub>2</sub>NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬) 및 -SO<sub>2</sub>N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬)(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>알킬)로부터 선택된 1개의 치환기로 치환될 수 있고;

-NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup> 또는 CR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>R<sup>10</sup>은 포화 3 내지 8-원 고리로부터 선택된 고리를 형성할 수 있고, 이 중 5 내지 8-원 고리는 1 또는 2개의 이중 결합을 함유할 수 있고, 이러한 5 내지 8-원 고리의 고리 탄소 원자 1 또는 2개는 독립적으로 산소 또는 황 원자 또는 NZ<sup>2</sup> (Z<sup>2</sup>는 수소, 벤질 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬임)로 대체될 수 있고;

R<sup>3</sup>은 수소, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬, -O(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬), 클로로, 플루오로, 브로모, 요오도, -S(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬) 또는 -SO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬)이고;

각  $R^8$ ,  $R^9$  및  $R^{12}$ 는 수소 및  $C_1-C_2$  알킬로부터 독립적으로 선택되고;

탄소 원자에 부착된 각  $R^4$  및  $R^6$ 은 수소 및  $C_1-C_6$  알킬, 플루오로, 클로로, 브로모, 요오도, 히드록시, 히드록시 ( $C_1-C_2$  알킬), 트리플루오로메틸, 시아노, 아미노, 니트로,  $-O(C_1-C_4$  알킬),  $-N(C_1-C_4$  알킬)( $C_1-C_2$  알킬),  $-CH_2SCH_3$ ,  $-S(C_1-C_4$  알킬),  $-CO(C_1-C_4$  알킬),  $-C(=O)H$  또는  $-C(=O)O(C_1-C_4$  알킬)로부터 독립적으로 선택되고, 상기  $R^4$  및  $R^6$  기에서의  $C_1-C_2$  알킬 부위 각각은 1개의 이중 또는 삼중 결합을 함유할 수 있고;  $R^6$ 이 질소 원자에 부착된 경우,  $R^6$ 은 수소 및  $C_1-C_4$  알킬로부터 선택되고;

$R^5$ 는 치환된 페닐, 나프틸, 피리딜 또는 피리미딜이고, 상기  $R^5$  기 각각은 2 내지 4개의 치환기  $R^{13}$ 으로 치환되고, 상기 치환기 중 3개 이하는 클로로,  $C_1-C_6$  알킬,  $-O(C_1-C_6$  알킬) 및  $-(C_1-C_6$  알킬렌) $O(C_1-C_6$  알킬)로부터 독립적으로 선택될 수 있고, 상기 치환기 중 1개는 브로모, 요오도, 포르밀, 시아노, 트리플루오로메틸, 니트로, 아미노,  $-NH(C_1-C_4$  알킬),  $-N(C_1-C_2$  알킬)( $C_1-C_6$  알킬),  $-C(=O)O(C_1-C_4$  알킬),  $-C(=O)(C_1-C_4$  알킬),  $-COOH$ ,  $-SO_2NH(C_1-C_4$  알킬),  $-SO_2N(C_1-C_2$  알킬)( $C_1-C_4$  알킬),  $-SO_2NH_2$ ,  $-NHSO_2(C_1-C_4$  알킬),  $-(C_0-C_1$ 알킬렌)- $S-(C_1-C_2$ 알킬),  $-(C_0-C_1$ 알킬렌)- $SO-(C_1-C_2$ 알킬),  $-(C_0-C_1$ 알킬렌)- $SO_2-(C_1-C_2$ 알킬) 및  $-(C_1-C_4$ 알킬렌)- $OH$ 로부터 독립적으로 선택될 수 있고, 상기  $R^5$  기에서의  $C_1-C_4$  알킬 및  $C_1-C_6$  알킬 부위 각각은 플루오로, 히드록시, 아미노, 메틸아미노, 디메틸아미노 및 아세틸로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기로 치환될 수 있고;

$R^7$ 은 수소, 메틸, 할로 (예를 들어, 클로로, 플루오로, 요오도 또는 브로모), 히드록시, 메톡시,  $-C(=O)(C_1-C_2$  알킬),  $-C(=O)O(C_1-C_2$  알킬), 히드록시메틸, 트리플루오로메틸 또는 포르밀이고;

$R^{10}$ 은 수소, 히드록시, 메톡시 또는 플루오로이고;

$R^{11}$ 은 수소 또는  $C_1-C_4$  알킬이되;

단, 상기 화학식의 D, E, K 및 G를 함유하는 고리에 서로 인접한 2개의 이중 결합은 존재할 수 없다.

## 청구항 7.

제1항에 있어서, 상기 코르티코트로핀 방출 인자 길항제가 하기 화합물로 이루어진 군으로부터 선택되는 조성물:

4-(1-에틸-프로폭시)-3,6-디메틸-2-(2,4,6-트리메틸페녹시)-피리딘;

(3,6-디메틸-2-(2,4,6-트리메틸-페녹시)-피리딘-4-일)-(1-에틸-프로필)-아민;

(3,6-디메틸-2-(4-클로로-2,6-디메틸-페녹시)-피리딘-4-일)-(1-에틸-프로필)-아민;

5-(1-에틸-프로폭시)-7-메틸-1-(2,6-디메틸-4-클로로페닐)-1,4-디히드로-2H-3-옥사-1,8-디아자나프탈렌;

부틸-[2,5-디메틸-7-(2,4,6-트리메틸페닐)-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-에틸-아미노;

4-(부틸-에틸아미노)-2,5-디메틸-7-(2,4,6-트리메틸페닐)-5,7-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-온;

4-(1-에틸프로폭시)-2,5-디메틸-6-(2,4,6-트리메틸페녹시)-피리미딘;

N-부틸-N-에틸-2,5-디메틸-NN-(2,4,6-트리메틸페닐)-피리미딘-4,6-디아민;



[4-(1-에틸-프로폭시)-3,6-디메틸-피리딘-2-일]-(2,4,6-트리메틸페닐)-아민;

6-(에틸-프로필-아미노)-2,7-디메틸-9-(2,4,6-트리메틸페닐)-7,9-디히드로-퓨린-8-온;

3-((4-메틸-벤질)-[3,6-디메틸-1-(2,4,6-트리메틸페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일]-아미노)-프로판-1-올;

디에틸-[6-메틸-3-메틸설파닐-1-(2,4,6-트리클로로페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일]-아민;

2-(부틸-[6-메틸-3-메틸설파닐-1-(2,4,6-트리클로로페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일]-아미노)-에탄올;

디부틸-[6-메틸-3-메틸설파닐-1-(2,4,6-트리클로로페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일]-아민;

부틸-에틸-[6-메틸-3-메틸설파닐-1-(2,4,6-트리클로로페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일]-아민;

부틸-에틸-[6-메틸-3-메틸설포닐-1-(2,4,6-트리클로로페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일]-아민;

부틸-시클로프로필메틸-[6-메틸-3-메틸설파닐-1-(2,4,6-트리클로로페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일]-아민;

디-1-프로필-[6-메틸-3-메틸설파닐-1-(2,4,6-트리클로로페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일]-아민;

디알릴-[6-메틸-3-메틸설파닐-1-(2,4,6-트리클로로페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일]-아민;

부틸-에틸-[6-클로로-3-메틸설파닐-1-(2,4,6-트리클로로페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일]-아민;

부틸-에틸-[6-메톡시-3-메틸설파닐-1-(2,4,6-트리클로로페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일]-아민;

프로필-에틸-[3,6-디메틸-1-(2,4,6-트리메틸페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일]-아민;

4-(1-에틸-프로필)-6-메틸-3-메틸설파닐-1-(2,4,6-트리메틸페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘;

n-부틸-에틸-[2,5-디메틸-7-(2,4,6-트리메틸페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]아민;

디-n-프로필-[2,5-디메틸-7-(2,4,6-트리메틸페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]아민;

에틸-n-프로필-[2,5-디메틸-7-(2,4,6-트리메틸페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]아민;

디에틸-2,5-디메틸-7-(2,4,6-트리메틸페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]아민;

n-부틸-에틸-[2,5,6-트리메틸-7-(2,4,6-트리메틸페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]아민;

2-(N-n-부틸-N-[2,5-디메틸-7-(2,4,6-트리메틸페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]아미노)-에탄올;

4-(1-에틸-프로필)-2,5,6-트리메틸-7-(2,4,6-트리메틸페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘;

n-부틸-에틸-[2,5-디메틸-7-(2,4-디메틸페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]아민;

2,5-디메틸-7-(2,4,6-트리메틸페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-(1-에틸-프로필)아민;

부틸-[3,6-디메틸-1-(2,4,6-트리메틸페닐)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-4-일]-에틸아민;

[3,6-디메틸-1-(2,4,6-트리메틸페닐)-1H-피라졸로[3,4,b]피리딘-4-일]-(1-메톡시메틸프로필)-아민;

4-(1-메톡시메틸프로폭시)-3,6-디메틸-1-(2,4,6-트리메틸페닐)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘;

(1-에틸프로필)-[3,5,6-트리메틸-1-(2,4,6-트리메틸페닐)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-4-일]-아민;

4-(1-에틸프로폭시)-2,5-디메틸-7-(2,4,6-트리메틸페닐)-7H-피롤로[2,3-b]피리딘;

4-(1-에틸프로폭시)-2,5,6-트리메틸-7-(2,4,6-트리메틸페닐)-7H-피롤로[2,3-b]피리딘;

4-(1-에틸프로폭시)-2,5-디메틸-7-(2,6-디메틸-4-브로모페닐)-7H-피롤로[2,3-b]피리딘;

2,5,6-트리메틸-7-(1-프로필부틸)-4-(2,4,6-트리메틸페녹시)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘;

1-(1-에틸프로필)-6-메틸-4-(2,4,6-트리메틸페닐아미노)-1,3-디히드로-이미다조[4,5-c]피리딘-2-온;

9-(1-에틸프로필)-2-메틸-6-(2,4,6-트리메틸페닐아미노)-7,9-디히드로-퓨린-8-온;

1-(1-에틸프로필)-6-메틸-4-(2,4,6-트리메틸페녹시)-1,3-디히드로-이미다조[4,5-c]피리딘-2-온;

1-(1-에틸프로필)-6-메틸-4-(2,4,6-트리메틸페녹시)-1H-이미다조[4,5-c]피리딘;

1-(1-에틸프로필)-3,6-디메틸-4-(2,4,6-트리메틸페녹시)-1,3-디히드로-이미다조[4,5-c]피리딘-2-온;

1-(1-에틸프로필)-3,6-디메틸-4-(2,4,6-트리메틸페닐아미노)-1,3-디히드로-이미다조[4,5-c]피리딘-2-온;

1-(1-에틸-프로필)-4,7-디메틸-5-(2,4,6-트리메틸-페녹시)-1,4-디히드로-2H-피리도[3,4-b]피라진-3-온;

1-(1-에틸-프로필)-4,7-디메틸-5-(2,4,6-트리메틸-페녹시)-1,4-디히드로-2H-피리도[3,4-b]피라진-3-온;

1-(1-에틸-프로필)-4,7-디메틸-5-(2,4,6-트리메틸-페녹시)-1,2,3,4-테트라히드로-피리도[3,4-b]피라진;

1-(1-에틸-프로필)-7-메틸-5-(2,4,6-트리메틸-페녹시)-1,2,3,4-테트라히드로-피리도[3,4-b]피라진;

1-(1-에틸-프로필)-7-메틸-2-옥소-5-(2,4,6-트리메틸-페녹시)-1,2,3,4-테트라히드로-[1,6]나프티리딘-3-카르복실산 메틸 에스테르;

1-(1-에틸-프로필)-7-메틸-2-옥소-5-(2,4,6-트리메틸-페녹시)-1,2,3,4-테트라히드로-[1,6]나프티리딘-3-카르복실산 이소프로필 에스테르;

1-(1-에틸-프로필)-7-메틸-5-(2,4,6-트리메틸-페녹시)-3,4-디히드로-1H-[1,6]나프티리딘-2-온;

1-(1-에틸-프로필)-7-메틸-5-(2,4,6-트리메틸-페녹시)-1,2,3,4-테트라히드로-[1,6]나프티리딘;

1-(1-에틸-프로필)-7-메틸-5-(2,4,6-트리메틸-페녹시)-1,4-디히드로-2H-3-옥사-1,6-디아자-나프탈렌;

1-(1-에틸-프로필)-4,7-디메틸-5-(2,4,6-트리메틸-페녹시)-1,4-디히드로-2H-3-옥사-1,6-디아자-나프탈렌;

1-(1-에틸-프로필)-3,7-디메틸-5-(2,4,6-트리메틸-페녹시)-3,4-디히드로-1H-3-옥사-[1,6]-나프티리딘-2-온;

1-(1-에틸-프로필)-3,3,6-트리메틸-4-(2,4,6-트리메틸-페녹시)-2,3-디히드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘;

7-(1-에틸-프로폭시)-5-메틸-3-(2,4,6-트리메틸-페닐)-피라졸로[1,5-a]피리미딘;

[2,5-디메틸-3-(2,4,6-트리메틸-페닐)-피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]-(1-에틸-프로필)-아민;

(1-에틸-프로필)-[5-메틸-3-(2,4,6-트리메틸-페닐)-피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]-아민;  
 7-(1-에틸-프로폭시)-2,5-디메틸-3-(2,4,6-트리메틸-페닐)-피라졸로[1,5-a]피리미딘;  
 [2,5-디메틸-3-(2,4,6-트리메틸-페닐)-피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]-에틸-프로필-아민;  
 [6-브로모-5-브로모메틸-3-(2,4,6-트리메틸-페닐)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-7-일]-(1-에틸-프로필)-아민;  
 (1-에틸-프로필)-[5-메틸-3-(2,4,6-트리메틸-페닐)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-7-일]-아민;  
 [6-브로모-5-메틸-3-(2,4,6-트리메틸-페닐)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-7-일]-(1-에틸-프로필)-메틸-아민;  
 7-(1-에틸-프로폭시)-5-메틸-3-(2,4,6-트리메틸-페닐)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘;  
 4-(1-에틸-프로폭시)-2,5-디메틸-7-(2,4,6-트리메틸-페닐)-5H-피롤로[3,2-d]피리미딘;  
 (±)-2,5-디메틸-4-(테트라히드로-푸란-3-일옥시)-7-(2,4,6-트리메틸-페닐)-5H-피롤로-[3,2-d]피리미딘;  
 2,5-디메틸-4-(S)-(테트라히드로-푸란-3-일옥시)-7-(2,4,6-트리메틸-페닐)-5H-피롤로-[3,2-d]피리미딘;  
 2,5-디메틸-4-(1-프로필-부톡시)-7-(2,4,6-트리메틸-페닐)-5H-피롤로[3,2-d]피리미딘;  
 4-sec-부틸설파닐-2,5-디메틸-7-(2,4,6-트리메틸-페닐)-5H-피롤로[3,2-d]피리미딘;  
 4-(부틸-에틸-아미노)-2,6-디메틸-8-(2,4,6-트리메틸-페닐)-5,8-디히드로-6H-피리도[2,3-d]피리미딘-7-온;  
 8-(1-에틸-프로폭시)-6-메틸-4-(2,4,6-트리메틸-페닐)-3,4-디히드로-1H-피리도[2,3-b]피라진-2-온;  
 8-(1-에틸-프로폭시)-6-메틸-4-(2,4,6-트리메틸-페닐)-1,2,3,4-테트라히드로-피리도[2,3-b]피라진;  
 4-(1-에틸-프로폭시)-2-메틸-8-(2,4,6-트리메틸-페닐)-퀴놀린;  
 5-(1-에틸-프로폭시)-7-메틸-1-(2,4,6-트리메틸-페닐)-1,4-디히드로-2H-3-옥사-1,8-디아자-나프탈렌;  
 5-(1-에틸-프로폭시)-7-메틸-1-(2,4,6-트리메틸-페닐)-1,2-디히드로-3-옥사-1,8-디아자-나프탈렌-4-온;  
 8-(1-에틸-프로폭시)-1,6-디메틸-4-(2,4,6-트리메틸-페닐)-1,2,3,4-테트라히드로-피리도[2,3-b]피라진;  
 (1-에틸-프로필)-[2-메틸-8-(2,4,6-트리메틸-페닐)-퀴놀린-4-일]-아민;  
 4-(부틸-에틸-아미노)-2,6-디메틸-8-(2,6-디메틸-4-브로모-페닐)-5,8-디히드로-6H-피리도[2,3-d]피리미딘-7-온;  
 4-(부틸-에틸-아미노)-2-메틸-8-(2,6-디메틸-4-브로모-페닐)-5,8-디히드로-6H-피리도[2,3-d]피리미딘-7-온;  
 4-(1-에틸-프로폭시)-2-메틸-8-(2,6-디메틸-4-브로모-페닐)-5,8-디히드로-6H-피리도[2,3-d]피리미딘-7-온;  
 (부틸-에틸)-[2-메틸-8-(2,6-디메틸-4-브로모-페닐)-5,6,7,8-테트라히드로-피리도[2,3-d]피리미딘-4-일]-아민;  
 (프로필-에틸)-[2-메틸-8-(2,6-디메틸-4-브로모-페닐)-5,6,7,8-테트라히드로-피리도[2,3-d]피리미딘-4-일]-아민;

(디에틸)-[2-메틸-8-(2,6-디메틸-4-브로모-페닐)-5,6,7,8-테트라히드로-피리도[2,3-d]피리미딘-4-일]-아민;

(1-에틸-프로필)-[2-메틸-8-(2,6-디메틸-4-브로모-페닐)-5,6,7,8-테트라히드로-피리도[2,3-d]피리미딘-4-일]-아민;

(1-에틸-프로폭시)-2-메틸-8-(2,6-디메틸-4-브로모-페닐)-5,6,7,8-테트라히드로-피리도[2,3-d]피리미딘;

4-(부틸-에틸-아미노)-2-메틸-8-(2,4,6-트리메틸-페닐)-5,8-디히드로-6H-피리도[2,3-d]피리미딘-7-온;

4-(1-에틸-프로폭시)-2-메틸-8-(2,4,6-트리메틸-페닐)-5,8-디히드로-6H-피리도[2,3-d]피리미딘-7-온;

(부틸-에틸)-[2-메틸-8-(2,4,6-트리메틸-페닐)-5,6,7,8-테트라히드로-피리도[2,3-d]피리미딘-4-일]-아민;

(프로필-에틸)-[2-메틸-8-(2,4,6-트리메틸-페닐)-5,6,7,8-테트라히드로-피리도[2,3-d]피리미딘-4-일]-아민;

(디에틸)-[2-메틸-8-(2,4,6-트리메틸-페닐)-5,6,7,8-테트라히드로-피리도[2,3-d]피리미딘-4-일]-아민;

(1-에틸-프로필)-[2-메틸-8-(2,4,6-트리메틸-페닐)-5,6,7,8-테트라히드로-피리도[2,3-d]피리미딘-4-일]-아민;

(1-에틸-프로폭시)-2-메틸-8-(2,4,6-트리메틸-페닐)-5,6,7,8-테트라히드로-피리도[2,3-d]피리미딘;

8-(1-에틸-프로폭시)-6-메틸-4-(2,6-디메틸-4-브로모-페닐)-3,4-디히드로-1H-피리도[2,3-b]피라진-2-온;

8-(1-에틸-프로폭시)-6-메틸-4-(2,6-디메틸-4-브로모-페닐)-1,2,3,4-테트라히드로-피리도[2,3-b]피라진;

4-(1-에틸-프로폭시)-2-메틸-8-(2,6-디메틸-4-브로모-페닐)-퀴놀린;

5-(1-에틸-프로폭시)-7-메틸-1-(2,6-디메틸-4-브로모-페닐)-1,4-디히드로-2H-3-옥사-1,8-디아자-나프탈렌;

5-(1-에틸-프로폭시)-7-메틸-1-(2,6-디메틸-4-브로모-페닐)-1,2-디히드로-3-옥사-1,8-디아자-나프탈렌-4-온;

8-(1-에틸-프로폭시)-1,6-디메틸-4-(2,6-디메틸-4-브로모-페닐)-1,2,3,4-테트라히드로-피리도[2,3-b]피라진;

(1-에틸-프로필)-[2-메틸-8-(2,6-디메틸-4-브로모-페닐)-퀴놀린-4-일]-아민;

4-(부틸-에틸-아미노)-2,6-디메틸-8-(2,6-디메틸-4-클로로-페닐)-5,8-디히드로-6H-피리도[2,3-d]피리미딘-7-온;

8-(1-에틸-프로폭시)-6-메틸-4-(2,6-디메틸-4-클로로-페닐)-3,4-디히드로-1H-피리도[2,3-b]피라진-2-온;

8-(1-에틸-프로폭시)-6-메틸-4-(2,6-디메틸-4-클로로-페닐)-1,2,3,4-테트라히드로-피리도[2,3-b]피라진;

4-(1-에틸-프로폭시)-2-메틸-8-(2,6-디메틸-4-클로로-페닐)-퀴놀린;

5-(1-에틸-프로폭시)-7-메틸-1-(2,6-디메틸-4-클로로-페닐)-1,4-디히드로-2H-3-옥사-1,8-디아자-나프탈렌;

5-(1-에틸-프로폭시)-7-메틸-1-(2,6-디메틸-4-클로로-페닐)-1,2-디히드로-3-옥사-1,8-디아자-나프탈렌-4-온;

8-(1-에틸-프로폭시)-1,6-디메틸-4-(2,6-디메틸-4-클로로-페닐)-1,2,3,4-테트라히드로-피리도[2,3-b]피라진;

(1-에틸-프로필)-[2-메틸-8-(2,6-디메틸-4-클로로-페닐)-퀴놀린-4-일]-아민;

8-(1-히드록시메틸-프로폭시)-6-메틸-4-(2,4,6-트리메틸-페닐)-3,4-디히드로-1H-피리도[2,3-b]피라진-2-온;

- 8-(1-히드록시메틸-프로필아미노)-6-메틸-4-(2,4,6-트리메틸-페닐)-3,4-디히드로-1H-피리도[2,3-b]피라진-2-온;
- 8-(1-에틸-프로필아미노)-6-메틸-4-(2,4,6-트리메틸-페닐)-3,4-디히드로-1H-피리도[2,3-b]피라진-2-온;
- 8-디에틸아미노-6-메틸-4-(2,4,6-트리메틸-페닐)-3,4-디히드로-1H-피리도[2,3-b]피라진-2-온;
- 8-(에틸-프로필-아미노)-6-메틸-4-(2,4,6-트리메틸-페닐)-3,4-디히드로-1H-피리도[2,3-b]피라진-2-온
- 8-(부틸-에틸-아미노)-6-메틸-4-(2,4,6-트리메틸-페닐)-3,4-디히드로-1H-피리도[2,3-b]피라진-2-온;
- 8-(1-히드록시메틸-프로폭시)-6-메틸-4-(2,4,6-트리메틸-페닐)-1,2,3,4-테트라히드로-피리도[2,3-b]피라진;
- 8-(1-히드록시메틸-프로필아미노)-6-메틸-4-(2,4,6-트리메틸-페닐)-1,2,3,4-테트라히드로-피리도[2,3-b]피라진;
- 8-(1-에틸-프로필아미노)-6-메틸-4-(2,4,6-트리메틸-페닐)-1,2,3,4-테트라히드로-피리도[2,3-b]피라진;
- 8-디에틸아미노-6-메틸-4-(2,4,6-트리메틸-페닐)-1,2,3,4-테트라히드로-피리도[2,3-b]피라진;
- 8-(에틸-프로필-아미노)-6-메틸-4-(2,4,6-트리메틸-페닐)-1,2,3,4-테트라히드로-피리도[2,3-b]피라진;
- 8-(부틸-에틸-아미노)-6-메틸-4-(2,4,6-트리메틸-페닐)-1,2,3,4-테트라히드로-피리도[2,3-b]피라진;
- 4-(1-히드록시메틸-프로폭시)-2-메틸-8-(2,4,6-트리메틸-페닐)-퀴놀린;
- 4-(1-히드록시메틸-프로필아미노)-2-메틸-8-(2,4,6-트리메틸-페닐)-퀴놀린;
- 4-(1-에틸-프로필아미노)-2-메틸-8-(2,4,6-트리메틸-페닐)-퀴놀린;
- 4-디에틸아미노-2-메틸-8-(2,4,6-트리메틸-페닐)-퀴놀린;
- 4-(에틸-프로필-아미노)-2-메틸-8-(2,4,6-트리메틸-페닐)-퀴놀린;
- 4-(부틸-에틸-아미노)-2-메틸-8-(2,4,6-트리메틸-페닐)-퀴놀린;
- 5-(1-히드록시메틸-프로폭시)-7-메틸-1-(2,4,6-트리메틸-페닐)-1,4-디히드로-2H-3-옥사-1,8-디아자-나프탈렌;
- 5-(1-히드록시메틸-프로필아미노)-7-메틸-1-(2,4,6-트리메틸-페닐)-1,4-디히드로-2H-3-옥사-1,8-디아자-나프탈렌;
- 5-(1-에틸-프로필아미노)-7-메틸-1-(2,4,6-트리메틸-페닐)-1,4-디히드로-2H-3-옥사-1,8-디아자-나프탈렌;
- 5-디에틸아미노-5-메틸-1-(2,4,6-트리메틸-페닐)-1,4-디히드로-2H-3-옥사-1,8-디아자-나프탈렌;
- 5-(에틸-프로필-아미노)-7-메틸-1-(2,4,6-트리메틸-페닐)-1,4-디히드로-2H-3-옥사-1,8-디아자-나프탈렌;
- 8-(부틸-에틸-아미노)-6-메틸-4-(2,4,6-트리메틸-페닐)-1,4-디히드로-2H-3-옥사-1,8-디아자-나프탈렌;
- 4-(2,4-디클로로페닐)-5-메틸-2-[N-(1-(메톡시메틸)-1-(나프트-2-일)메틸)-N-프로필아미노]티아졸;
- 4-(2,4-디클로로페닐)-5-메틸-2-[N-(6-메톡시이소퀴놀-5-일)-N-프로필아미노]티아졸의 옥살산염;
- 4-(2-클로로-4-메톡시페닐)-5-메틸-2-[N-(6-메틸이소퀴놀-5-일)-N-프로필아미노]티아졸의 옥살산염;

4-(2-클로로-4-메톡시페닐)-5-메틸-2-[N-(1-메톡시카르보닐메틸인돌-5-일)-N-프로필아미노]티아졸;  
 4-(2-클로로-4-메톡시페닐)-5-메틸-2-[N-(6-메톡시이소퀴놀-5-일)-N-프로필아미노]티아졸의 옥살산염;  
 4-(2-클로로-4-메톡시페닐)-5-메틸-2-[N-(6-클로로이소퀴놀-5-일)-N-프로필아미노]티아졸의 옥살산염;  
 4-(2-클로로-4-메톡시페닐)-5-메틸-2-[N-(6-메톡시이소퀴놀-5-일)-N-프로필아미노]티아졸의 옥살산염;  
 4-(2-클로로-4-메톡시페닐)-5-메틸-2-[N-(1-메톡시나프트-2-일)-N-프로필아미노]티아졸;  
 4-(2-클로로-4-트리플루오로메틸페닐)-5-메틸-2-[N-(6-메톡시이소퀴놀-5-일)-N-프로필아미노]티아졸의 옥살산염;  
 4-(2-클로로-4-메톡시페닐)-5-메틸-2-[N-(2-메톡시나프트-1-일)-N-프로필아미노]티아졸의 염산염;  
 4-(2-클로로-4-메톡시페닐)-5-메틸-2-[N-(2,3-디메틸나프트-1-일)-N-프로필아미노]티아졸의 염산염;  
 4-(2-클로로-4-메톡시페닐)-5-메틸-2-[N-(6-브로모-2-메톡시나프트-1-일)-N-프로필아미노]티아졸의 염산염;  
 4-(2-클로로-4-메톡시페닐)-5-메틸-2-[N-(2,6-디메틸나프트-1-일)-N-프로필아미노]티아졸의 염산염;  
 4-(2-클로로-4-메톡시페닐)-5-메틸-2-[N-(1-(메톡시메틸)-1-(나프트-2-일)메틸)-N-프로필아미노]티아졸의 염산염;  
 4-(2-클로로-4-메톡시페닐)-5-메틸-2-[N-(1-(시클로프로필)-1-(나프트-2-일)메틸)-N-프로필아미노]티아졸의 염산염;  
 3-(2,4-디클로로페닐)-5-메틸-7-(N-프로필-N-시클로프로판메틸아미노)-피라졸로[2,3-a]피리미딘;  
 3-(2,4-디클로로페닐)-5-메틸-7-(N-알릴-N-시클로프로판메틸아미노)-피라졸로[2,3-a]피리미딘;  
 2-메틸티오-3-(2,4-디클로로페닐)-5-메틸-7-(N,N-디알릴아미노)-피라졸로[2,3-a]피리미딘;  
 2-메틸티오-3-(2,4-디클로로페닐)-5-메틸-7-(N-부틸-N-시클로프로판메틸-아미노)피라졸로[2,3-a]피리미딘;  
 2-메틸티오-3-(2,4-디클로로페닐)-5-메틸-7-(N-프로필-N-시클로프로판메틸-아미노)피라졸로[2,3-a]피리미딘;  
 2-메틸-3-(4-클로로페닐)-5-메틸-7-(N,N-디프로필아미노)-피라졸로[2,3-a]-피리미딘;  
 3-[6-(디메틸아미노)-3-피리디닐-2,5-디메틸-N,N-디프로필피라졸로[2,3-a]피리미딘-7-아민];  
 3-[6-(디메틸아미노)-4-메틸-3-피리디닐]-2,5-디메틸-N,N-디프로필-피라졸로[2,3-a]피리미딘-7-아민;  
 3-(2,4-디메톡시페닐)-2,5-디메틸-7-(N-프로필-N-메틸옥시에틸아미노)-피라졸로-(2,3-a)피리미딘;  
 7-(N-디에틸아미노)-2,5-디메틸-3-(2-메틸-4-메톡시페닐-[1,5-a]-피라졸로)피리미딘;  
 7-(N-(3-시아노프로필)-N-프로필아미노-2,5,디메틸-3-(2,4-디메틸페닐)-[1,5-a]-피라졸로)피리미딘;  
 [3,6-디메틸-2-(2,4,6-트리메틸-페녹시)-피리딘-4-일]-(1-에틸-프로필)-아민;  
 [2-(4-클로로-2,6-디메틸-페녹시)-3,6-디메틸-피리딘-4-일]-(1-에틸-프로필)-아민;

시클로프로필메틸-[3-(2,4-디메틸-페닐)-2,5-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]-프로필-아민;  
 시클로프로필메틸-[3-(2-메틸-4-클로로-페닐)-2,5-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]-프로필-아민;  
 시클로프로필메틸-[3-(2,4-디-클로로-페닐)-2,5-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]-프로필-아민;  
 [3-(2-메틸-4-클로로-페닐)-2,5-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]-디-프로필-아민;  
 [2,5-디메틸-3-(2,4-디메틸-페닐)-피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]-(1-에틸-프로필)-아민;  
 [2,5-디메틸-3-(2,4-디클로로-페닐)-피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]-(1-에틸-프로필)-아민; 및  
 4-(1-에틸-프로필아미노)-6-메틸-2-(2,4,6-트리메틸-페녹시)-니코틴산 메틸 에스테르.

## 청구항 8.

제7항에 있어서, 코르티코트로핀 방출 인자 길항제가 하기 화합물로 이루어진 군으로부터 선택되는 조성물:

4-(1-에틸-프로폭시)-3,6-디메틸-2-(2,4,6-트리메틸페녹시)-피리딘;  
 (3,6-디메틸-2-(2,4,6-트리메틸-페녹시)-피리딘-4-일)-(1-에틸-프로필)-아민;  
 (3,6-디메틸-2-(4-클로로-2,6-디메틸-페녹시)-피리딘-4-일)-(1-에틸-프로필)-아민; 및  
 5-(1-에틸-프로폭시)-7-메틸-1-(2,6-디메틸-4-클로로페닐)-1,4-디히드로-2H-3-옥사-1,8-디아자나프탈렌.

## 청구항 9.

제8항에 있어서, 비전형 항정신병제가 지프라시돈 및 아세나핀으로 이루어진 군으로부터 선택되는 조성물.

## 청구항 10.

(a) 비전형 항정신병제, 그의 프로드럭, 또는 상기 비전형 항정신병제 또는 그의 프로드럭의 제약상 허용되는 염, 및 (b) 코르티코트로핀 방출 인자 길항제, 그의 프로드럭, 또는 상기 코르티코트로핀 방출 인자 길항제 또는 그의 프로드럭의 제약상 허용되는 염을 각각 독립적으로 경우에 따라서는 제약상 허용되는 비히클, 담체 또는 희석제와 함께 기분 장애 또는 증상, 정신병적 장애 또는 증상, 또는 이의 조합의 치료가 필요한 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는, 포유동물에서 기분 장애 또는 질병, 정신병적 장애 또는 질병, 또는 이의 조합의 치료 방법.

## 청구항 11.

제10항에 있어서, 코르티코트로핀 방출 인자 길항제가 하기 화합물로 이루어진 군으로부터 선택되는 방법:

4-(1-에틸-프로폭시)-3,6-디메틸-2-(2,4,6-트리메틸페녹시)-피리딘;  
 (3,6-디메틸-2-(2,4,6-트리메틸-페녹시)-피리딘-4-일)-(1-에틸-프로필)-아민;  
 (3,6-디메틸-2-(4-클로로-2,6-디메틸-페녹시)-피리딘-4-일)-(1-에틸-프로필)-아민; 및

5-(1-에틸-프로폭시)-7-메틸-1-(2,6-디메틸-4-클로로페닐)-1,4-디히드로-2H-3-옥사-1,8-디아자나프탈렌.

## 청구항 12.

제11항에 있어서, 비전형 항정신병제가 지프라시돈 및 아세나핀으로 이루어진 군으로부터 선택되는 방법.

## 청구항 13.

제10항에 있어서, 비전형 항정신병제 및 코르티코트로핀 방출 인자 길항제를 동시에 또는 시간이 특정된 방식으로 투여하는 방법.

## 청구항 14.

(a) 비전형 항정신병제, 그의 프로드럭, 또는 상기 비전형 항정신병제 또는 그의 프로드럭의 제약상 허용되는 염, 및 (b) 코르티코트로핀 방출 인자 길항제, 그의 프로드럭, 또는 상기 코르티코트로핀 방출 인자 길항제 또는 그의 프로드럭의 제약상 허용되는 염을 각각 독립적으로 경우에 따라서는 제약상 허용되는 비히클, 담체 또는 희석제와 함께, 기분 장애 또는 증상, 정신병적 장애 또는 증상, 또는 이의 조합과 관련되며 우울한 기분, 과민성, 슬픔 및 하루주기 리듬 변동으로 이루어진 군으로부터 선택되는 우울 증상의 치료가 필요한 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는, 포유동물에서 상기 우울 증상의 치료 방법.

## 청구항 15.

코르티코트로핀 방출 인자 길항제, 그의 프로드럭, 또는 상기 코르티코트로핀 방출 인자 길항제 또는 그의 프로드럭의 제약상 허용되는 염을 포함하는 제약 조성물, 상기 조성물을 함유하는 포장재, 및 경우에 따라 포장재에 일체화된 포장재 삽입물을 포함하며, 상기 포장재 상에 상기 제약 조성물은 비전형 항정신병제, 그의 프로드럭, 또는 상기 비전형 항정신병제 또는 그의 프로드럭의 제약상 허용되는 염을 함유하는 제약 조성물과 함께 동시에 또는 시간이 특정된 방식으로 포유동물에게 투여하기 위한 것이라고 기재되어 있는 키트.