

Q.F.



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

0679135

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO Combinaciones terapéuticas de antipsicóticos atípicos con antagonistas del factor de liberación de Corticotropina.

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

061K 31/551; 31/496; 31/554; 31/40; 31/515;
31/55; 31/4178; 31/44; 31/505; 31/437;
31/4985; 43/6; 31/425. A61P25/

71. SOLICITANTE

Pfizer Products Inc.

DOMICILIO

74. APODERADO

Carlos R. Olarte.

22. BOGOTÁ, D. C.,

Agosto 11, 2006

55

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD
PATENTE PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

13/09/06

SOLICITUD DE:

1 ☒ Patente de Invención. ☐ Patente de Modelo de Utilidad.

☐ Capítulo I. ☒ Capítulo II.

2
SOLICITANTE
(71)

Nombre: PFIZER PRODUCTS INC
Dirección: Eastern Point Road, Groton,
Connecticut 06340 E.U.A.
Nacionalidad o Domicilio: ESTADOUNIDENSE
Lugar de Constitución: Delaware, Estados
Unidos de América.

Teléfono: **Fax:**
E-mail:

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual

Número

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE
Dirección: World Trade Center Torre A,
Calle 100 No. 8A-37 Piso 10
Teléfono: 601-7700 **Fax:** 601-7799
E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual

Número 79782747Bta
TP 74.295

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: STEVEN JOSEPH ROMANO

Dirección: 136 Waverly Place, Apt. 14C, New York, New York 10014,
Estados Unidos de América.

Nacionalidad o Domicilio: ESTADOUNIDENSE

5 **PCT (86)**

Solicitud Internacional No. PCT/IB2005/000251

Fecha Febrero 1, 2005

Publicación Internacional No. WO 2005/079807

Fecha Septiembre 1, 2005

6 **Título (54) COMBINACIONES TERAPÉUTICAS DE ANTIPSICÓTICOS ATÍPICOS**
CON ANTAGONISTAS DEL FACTOR DE LIBERACION DE CORTICOTROPINA.

Clasificación Internacional (51) A61K 31/551, 31/496, 31/554, 31/40, 31/519,
31/55, 31/4178, 31/44, 31/4375, 31/505, 31/437, 31/4985, 45/06, 31/425

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

Febrero 13, 2004

(31) Número de Solicitud

60/544.731

9 **Comprobante de pago No.** 06 - 60.522

Fecha Agosto 9, 2006

10

ANEXOS

☒

Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.

☐

Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.

☒

Poderes, si fuere el caso. Ver expediente No. 06-051.744 Adjunto copia simple.

☐

Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.

☐

Declaraciones

☒

Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☒

Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)

☒

Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).

☒

Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.

☐

De ser el caso, copia del contrato de acceso.

☐

De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.

☐

De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.

☐

Arte final 12 x 12.

☐

De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.

☐

De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.

☒

Otros. Búsqueda Internacional

11

FIGURA CARACTERÍSTICA:

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA:

C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

3

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-079135- -00000-0000
Fec: 2008-08-11 12:24:04 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra. 11 PATENTE VII
Evo: 379 FASENACIONAL II
Act: 411 PRESENTACION Fotos: 190

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 60,522
FECHA : AGOSTO 9 DE 2006

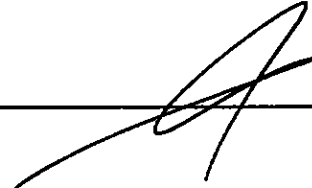
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBEGR	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	52198852	09/08/2006	2,327,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	463,000.00
	TOTAL :	\$ 463,000.00

SON: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

4

TRADUCCION OFICIAL No. 05-223

Efectuada el día 9 de diciembre de 2005, de un documento escrito en Inglés, al cual para su identificación se le estampa el sello de Sergio Andrés Rueda Iglesias, Traductor e Intérprete Oficial por Resolución No. 0138 expedida por el Ministerio de Justicia y del Derecho el 11 de febrero de 2002.

Traducción de las Autenticaciones Notariales y subsiguientes correspondientes a un Poder otorgado por **PFIZER PRODUCTS, INC.**, a **Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Ana María Frieri y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro**, documento este que viene en español, se explica por sí solo y fue firmado por Grover F. Fuller, Jr. el 17 de noviembre de 2005 en Nueva York, Estados Unidos de América.

También en inglés y en español viene Certificación Notarial mediante la cual se confirma el nombre y cargo de **Grover F. Fuller, Jr.**, así como la existencia legal de la compañía. Dicha certificación notarial está firmada por Susan Z. Killian, Notario Público de Nueva York, cuyo cargo expira el 4 de octubre de 2008, según consta en su correspondiente sello notarial.

Suscrito y jurado ante mí el 17 de noviembre de 2005.

(Fdo.) Susan Z. Killian


SERGIO ANDRÉS RUEDA IGLESIAS
C C C C
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLÉS INGLÉS - ESPAÑOL
RESOLUCIÓN No. 0138 del 11 de febrero de 2002
MINISTERIO DE JUSTICIA Y DEL DERECHO

ESTADO DE NUEVA YORK - CONDADO DE NUEVA YORK No. 467518

El suscrito, Norman Goodman, Escribano del Condado y del Tribunal Supremo del Estado de Nueva York, tribunal éste provisto de sello por ley, por medio de este documento certifico conforme a la ley ejecutiva del Estado de Nueva York que Susan Z. Killian, cuyo nombre aparece suscrito en la declaración jurada o certificado de reconocimiento anexo, desempeñaba en el momento de tomar el mismo, las funciones de Notario Público, en y para el Estado de Nueva York, estando debidamente comisionado bajo juramento y habilitado como tal; que conforme a la ley en mi despacho obra un certificado de su nombramiento con su firma autógrafa; que conozco bien la letra manuscrita de dicho Notario Público o he comparado la firma que aparece en el instrumento anexo con la que reposa en los archivos de mi oficina, y creo en conciencia que la misma es auténtica.

EN FE DE LO CUAL, firmo de mi puño y letra y estampo mi sello oficial, el día 22 de noviembre de 2005.

(Fdo.) Norman Goodman, Escribano del Condado y del Tribunal Supremo del Estado de Nueva York.

SERGIO ANDRÉS RUIZ DE LA ROSA
C. C. 777
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLÉS / INGLÉS - ESPAÑOL
REGISTRACIÓN No. 0143 DEL COMPROBANTE 2002
MINISTERIO DE JUSTICIA Y DEL DERECHO

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: Estados Unidos de América

El presente documento público

2. Fue firmado por: Norman Goodman

3. Que actuó en su calidad de: Escribano del Condado

4. Lleva el sello del Condado de Nueva York

Se certificó:

5. En Nueva York, Nueva York

6. El 22 de noviembre de 2005

7. Por parte del Secretario de Estado, (Encargado) del
Estado de Nueva York

8. Bajo el Número **NYC-10404952A**

9. Aparece Sello del Estado de Nueva York

10. Firmado por: James Bizzarri, Secretario de Estado
Especial Encargado

Es traducción fiel y completa efectuada por:


Sergio Andrés Rueda Iglesias
c.c. 80.424.773 de Bogotá

SERGIO ANDRÉS RUEDA IGLESIAS
TRANSCRIPTOR DE ACTOS PÚBLICOS OFICIAL
EN LENGUA INGLESA / INGLÉS - ESPAÑOL
BOGOTÁ, COLOMBIA, 22 DE NOVIEMBRE DE 2005
BOGOTÁ, COLOMBIA, 22 DE NOVIEMBRE DE 2005

Apostille

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

7

1. Country: **United States of America**

This public document

2. has been signed by **Norman Goodman**

3. acting in the capacity of **County Clerk**

4. bears the seal/stamp of the county of **New York**

Certified

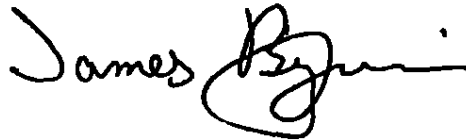
5. At New York, New York 6. the 22nd day of November 2005

7. by Special Deputy Secretary of State, State of New York

8. No. NYC-10404952A

9. Seal/Stamp

10. Signature



James Bizzarri

Special Deputy Secretary of State

Carlos R. Olarte
J. Ian Raisbeck
Ana María Frieri
Juan Guillermo Moure
Natalia Castro
Zayde Chahin
Zaava Ravid
Jacqueline Chaparro
Jose Luis Londoño
Camilo Alvarez
Felipe Mendoza
Camilo Rodriguez
Santiago Pardo

Of Counsel
Guillermo Chahin
Graciela Melo

Power of Attorney

Poder

The undersigned,

El suscrito,

PFIZER PRODUCTS INC.,

domiciled in

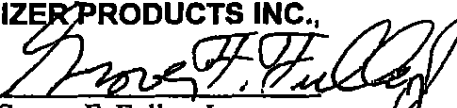
domiciliado en

Eastern Point Road, Groton, State of Connecticut 06340, United States of America

by means of these presents hereby grants to **Carlos R. Olarte and/or J. Ian Raisbeck and/or Ana María Frieri and/or Juan Guillermo Moure and/or Natalia Castro** full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's Patents for Inventions, Utility Models, Layout-Designs (topographies) of Integrated Circuits, Industrial Designs, Trademarks, Advertising Slogans, Trade Names, Commercial Emblems, Geographical Indications, Protection of Trade Secrets, Obtainer's Certificates, Copyrights, Registration of Domain Names, Health Registrations, or any other intellectual property right in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, recourses, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. Sufficient power is hereby granted to receive notifications on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.

por medio del presente otorga a **Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Ana María Frieri y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro** poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de las Patentes de Invención, Modelos de Utilidad, Esquemas de Trazados de Circuitos Integrados, Diseños Industriales, Marcas, Lemas Comerciales, Nombres Comerciales, Enseñas Comerciales, Denominaciones de Origen, Protección de Secretos Empresariales, Certificados de Obtentor, Derechos de Autor, Registro de Nombres de Dominio, Registros Sanitarios, o cualquier otro bien de propiedad intelectual de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, recursos, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.

Signature/Firma:

PFIZER PRODUCTS INC.,
By: 
Grover F. Fuller, Jr.

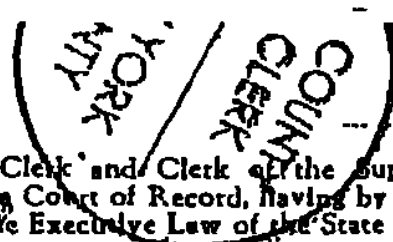
Vice President, Attorney-In- Fact

Date/Fecha:

17 November 2005

City, Country/Ciudad, País: New York, NY USA

State of New York
County of New York, } ss:



467518

Form 1

I, NORMAN GOODMAN, County Clerk and Clerk of the Supreme Court of the State of New York, in and for the County of New York, a Court of Record, having by law a seal,
DO HEREBY CERTIFY pursuant to the Executive Law of the State of New York, that

Steven Z. Kellian

whose name is subscribed to the annexed affidavit, deposition, certificate of acknowledgment or proof, was at the time of taking the same a NOTARY PUBLIC in and for the State of New York duly commissioned, sworn and qualified to act as such; that pursuant to law, a commission or a certificate of his official character, with his autograph signature has been filed in my office; that at the time of taking such proof, acknowledgment or oath, he was duly authorized to take the same, that I am well acquainted with the handwriting of such NOTARY PUBLIC or have compared the signature on the annexed instrument with his autograph signature deposited in my office, and I believe that such signature is genuine.

IN WITNESS WHEREOF, I have hereunto set my hand affixed my official seal this

FEE-PAID \$3.00

NOV 22 1975

Norman Goodman

County Clerk and Clerk of the Supreme Court, New York County

10
A

Notarial Certification

Certificación Notarial

On this date,

En esta fecha,

The undersigned Notary Public certifies

el Notario Público suscrito certifica

I That

1 Que

Grover F. Fuller, Jr.

of legal age and domiciled in

mayor de edad y domiciliado

Street 150 East 42nd Street

City New York

State New York 10017-5612 USA

signed the foregoing document

suscribió el documento que antecede

2 That the grantor has executed the foregoing document as Vice President, Attorney-In-Fact of **PFIZER PRODUCTS INC**

2 Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su carácter de de

3 That **PFIZER PRODUCTS INC**, having its principal place of business located in Groton, State of Connecticut 06340, United States of America

4 Que con sede principal ubicada en

is duly incorporated, is currently in existence, and that the purposes for which the Power of Attorney is granted are within the scope of its corporate purposes

está legalmente constituida, que tiene existencia legal vigente y que los propósitos para los cuales se otorga el poder se encuentra dentro de los que comprenden su objeto social

4 That the grantor has the authority to execute the Power of Attorney and that his/her representation is legal

4 Que el otorgante tiene la representación para suscribir el poder, y que ésta es legítima

NOTARY PUBLIC (Signature):

Susan Z. Killian



SUSAN Z. KILLIAN
Notary Public, State of New York
No. 01K16116521
Qualified in New York County
Commission Expires October 4, 2008

State of New York
County of New York
SWORN to and SUBSCRIBED before me
this 17th day of Nov. 2005
Susan Z. Killian

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
1 September 2005 (01.09.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/079807 A1

(51) International Patent Classification⁷: A61K 31/551,
31/496, 31/554, 31/40, 31/519, 31/55, 31/4178, 31/44,
31/4375, 31/505, 31/437, 31/4985, 45/06, 31/425

(21) International Application Number:
PCT/IB2005/000251

(22) International Filing Date: 1 February 2005 (01.02.2005)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/544,731 13 February 2004 (13 02 2004) US

(71) Applicant (for all designated States except US): PFIZER
PRODUCTS INC. [US/US], Eastern Point Road, Groton,
CT 06340 (US)

(72) Inventor; and

(75) Inventor/Applicant (for US only): ROMANO, Steven,
Joseph [US/US], 136 Waverly Place, Apt. 14C, New York,
NY 10014 (US).

(74) Agents: FULLER, Grover, F., Jr. et al.; c/o
LAWRENCE, Jackie, Pfizer Inc MS8260-1615, Eastern
Point Road, Groton, CT 06340 (US)

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN,
CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,
GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD,
MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG,
PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM,
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM,
ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO,
SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN,
GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

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

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette

(54) Title: THERAPEUTIC COMBINATIONS OF ATYPICAL ANTIPSYCHOTICS WITH CORTICOTROPIN RELEASING
FACTOR ANTAGONISTS

(57) Abstract: The present invention is directed to a pharmaceutical compositions for treating, for example, mood disorders or con-
ditions, psychotic disorders or conditions, or a combination thereof, in a mammal such as a human, the composition comprising (a) an
atypical antipsychotic, a prodrug thereof or a pharmaceutically acceptable salt of the atypical antipsychotic or prodrug thereof, (b) a
corticotropin releasing factor antagonist, a prodrug thereof, or pharmaceutically acceptable salt of said corticotropin releasing factor
antagonist or prodrug thereof, and optionally (c) a pharmaceutically acceptable vehicle, carrier or diluent. The present invention is
also directed to a method for treating one or more disorders or conditions described in the previous sentence, the method comprising
administering to a mammal in need of such treatment components (a) and (b) described in the previous sentence, wherein (a) and (b)
are each optionally and independently administered together with a pharmaceutically acceptable vehicle, carrier or diluent.

WO 2005/079807 A1

**THERAPEUTIC COMBINATIONS OF ATYPICAL ANTIPSYCHOTICS WITH
CORTICOTROPIN RELEASING FACTOR ANTAGONISTS**

FIELD OF THE INVENTION

The present invention relates to pharmaceutical compositions comprising combinations of an atypical antipsychotic, a prodrug thereof or a pharmaceutically acceptable salt of the atypical antipsychotic or prodrug thereof, and a corticotropin releasing factor antagonist, a prodrug thereof or a pharmaceutically acceptable salt of said corticotropin releasing factor antagonist or prodrug thereof, kits containing such combinations and methods of using such combinations to treat mammals, including humans, suffering from treatment-resistant anxiety disorders, psychotic disorders or conditions, mood disorders or conditions, or a combination thereof. This invention also relates to additive and synergistic combinations of atypical antipsychotic, a prodrug thereof or a pharmaceutically acceptable salt of the atypical antipsychotic or prodrug thereof, and a corticotropin releasing factor antagonist, a prodrug thereof or a pharmaceutically acceptable salt of said corticotropin releasing factor antagonist or prodrug thereof, whereby the additive and synergistic combinations are useful in treating mammals, including humans, suffering from treatment-resistant anxiety disorders, psychotic disorders or conditions, mood disorders or conditions, or a combination thereof.

BACKGROUND OF THE INVENTION

Atypical antipsychotics offer several clinical benefits over the conventional antipsychotics, which were the mainstays of care until the past decade. The principal mechanism underlying the many clinical benefits of the atypical antipsychotics is their ability to separate the antipsychotic effect from the extrapyramidal side effect (EPS). The distinct advantages over traditional antipsychotic medications include greater improvement in negative and cognitive symptoms, better antidepressant and mood stabilization effects, lower risk of parkinsonian side effects and tardive dyskinesia, and greater efficacy in otherwise refractory or treatment-resistant patients.

The differences in clinical profile between atypical and conventional antipsychotics can be understood in terms of their different pharmacological profiles. The conventional antipsychotics are antagonists of dopamine (D₂) receptors. The atypical antipsychotics also have D₂ antagonistic properties, but possess different binding kinetics to these receptors and activity at other receptors, particularly 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C} and 5-HT_{1D} (Schmidt B et al, Soc. Neurosci. Abstr. 24:2177, 1998). For example, an atypical antipsychotic may have dual antagonism of serotonin 5-HT_{2A} and dopamine D₂.

Examples of atypical antipsychotics for use in the present invention are the compounds generically and specifically disclosed in US 4,831,301, particularly ziprasidone (Geodon[®]), US 5,229,382, particularly olanzapine (Zyprexa[®]), US 3,539,573, particularly clozapine (Clozaril[®]), US 4,804,663, particularly risperidone (Risperdal[®]), US 4,710,500,

12
+1

-2-

particularly sertindole, US 4,879,288, particularly quetiapine (Seroquel®), US 4,734,416, particularly aniprazole (Abilify®), and US 4,401,822, particularly amisulpride, or pharmaceutically acceptable salts thereof.

Commonly assigned U.S. Pat. Nos. 4,831,031, 4,883,795, 5,229,382, and 6,245,766, which are hereby incorporated by reference, each disclose that ziprasidone has utility in the treatment of treatment-resistant anxiety disorders, psychotic disorders, and mood disorders.

Psychotic disorders or conditions, such as schizoaffective disorder, are serious mental disorders characterized by loss of contact with reality (psychosis), hallucinations (false perceptions), delusions (false beliefs), abnormal thinking, flattened affect, diminished motivation, and disturbed work and social functioning.

Mood disorders or conditions, also known as affective disorders, are a group of heterogeneous, typically recurrent illnesses including unipolar (depressive) and bipolar (manic-depressive) disorders, dysthymic disorder, and cyclothymic disorder that are characterized by pervasive mood disturbances, psychomotor dysfunction, and vegetative symptoms. Mood disorders may affect 20% of women and 12% of men during their lifetime. They are the most prevalent of psychiatric disorders, accounting for as many as 65% of psychiatric outpatients, and 10% of all patients seen in nonpsychiatric medical settings (The Merck Manual, 17th ed., Merck & Co. 1999, p. 1526). Lithium, the standard of care for mood disorder, has a response rate of only 50%, and is associated with side effects. Antipsychotic agents are also clinically used in this patient population.

Simplification of the regimen for the treatment of mood disorders or conditions, such as psychotic depression, or of psychotic disorders or conditions, such as schizoaffective disorders, may be achieved by combining two therapeutic agents. The combined treatment reduces the opportunity for patient noncompliance and occurs with a more rigorous schedule. Accordingly, there is a need for pharmaceutical combinations and pharmaceutical kits which employ atypical antipsychotics and another therapeutic agent efficacious for the treatment of conditions such as mood disorders or conditions, psychotic disorders or conditions, or a combination thereof.

Corticotropin releasing factor (CRF) antagonists are another class of therapeutic agents that have been described as effective in the treatment of certain disorders or conditions. CRF antagonists are disclosed in U.S. Pat. Nos. 4,805,842 and 5,063,245. Other CRF antagonists are disclosed in International patent publications WO 95/33750; WO 95/34563; WO 94/13861; WO 94/13844; WO 94/13843; WO 94/13678; WO 94/13677; WO 95/33727; WO 98/05661; WO 98/08847; WO 98/08846; and European patent publications EP 778277 and EP 773023. Yet other CRF antagonists are disclosed in the following patent publications: EP 576350; EP 858747; EP 812831; WO 95/10508; WO 96/35889; 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 5 99/38868; WO 99/51597; WO 99/51599; WO 99/40089; WO 99/51598; and WO 99/51600. Still more CRF antagonists are disclosed in U.S. Pat. Nos. 5,109,111; 5,132,111; 5,245,009; 5,464,847; 5,493,006; 5,510,458; 5,644,057; 5,663,292; 5,668,145; 5,705,848; 5,712,303; and 5,723,608. An overview of the patent literature on CRF antagonists is provided in T. E. Christos and A. Arvanitis, *Exp. Opin. Ther. Patents* (1998) 8(2):143-152. Many of the above 10 cited publications include information on how to make the CRF antagonists described therein. The importance of CRF antagonists is also set out in, e.g., 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; and U.S. Pat. No. 5,063,245. An outline of the activities possessed by CRF 15 antagonists is found in M. J. Owens et al., 1991, *Pharm. Rev.*, 43:425-473.

In particular, CRF antagonists have been described as effective in the treatment of, for example, stress-related illnesses; mood disorders such as depression, including, for example, depression in cancer patients, depression in Parkinson's patients, Postmyocardial Infarction depression, depression in patients with human immunodeficiency virus (HIV), 20 Subsyndromal Symptomatic depression, depression in infertile women, pediatric depression, major depression, single episode depression, recurrent depression, child abuse induced depression, post partum depression, DSM-IV major depression, treatment-refractory major depression, severe depression, psychotic depression, post-stroke depression, neuropathic pain, manic depressive illness, including manic depressive illness with mixed episodes and 25 manic depressive illness with depressive episodes, seasonal affective disorder, bipolar depression BP I, bipolar depression BP II, or major depression with dysthymia; chronic fatigue syndrome; dysthymia; pain perception, such as fibromyalgia; gastrointestinal diseases; hemorrhagic stress; ulcers; stress-induced psychotic episodes; fever; diarrhoea; post-operative ileus; colonic hypersensitivity; irritable bowel syndrome; Chron's disease; spastic colon; inflammatory disorders such as rheumatoid arthritis and osteoarthritis; pain; asthma; 30 psoriasis; allergies; osteoporosis; premature birth; hypertension; congestive heart failure; sleep disorders; neurodegenerative diseases such as Alzheimer's disease, senile dementia of the Alzheimer's type, multi-infarct dementia, and Huntington's disease; head trauma; ischemic neuronal damage; excitotoxic neuronal damage; epilepsy; stroke; spinal cord trauma; 35 psychosocial dwarfism; euthyroid sick syndrome; syndrome of inappropriate antidiuretic hormone; obesity; infertility; cancer; muscular spasms; urinary incontinence; hypoglycemia and immune dysfunctions, including stress-induced immune dysfunctions, immune suppressions,

13
72

-4-

and human immunodeficiency virus infections; stress-induced infections; anxiety disorders, including, for example, generalized anxiety disorder, panic disorder, post-traumatic stress disorder (PTSD), and social anxiety disorder; phobias, including, for example, agoraphobia, social phobia or simple phobias; eating disorders, including, for example, anorexia nervosa or bulimia nervosa; chemical dependencies and addictions, including, for example, addictions to alcohol, cocaine, amphetamine and other psychostimulants, morphine, heroin and other opioid agonists, phenobarbital and other barbiturates, nicotine, and diazepam and other benzodiazepines; drug and alcohol withdrawal symptoms; Parkinson's diseases, including, for example, dementia in Parkinson's disease, neuroleptic-induced parkinsonism or tardive dyskinesias; and headache, including, for example, headache associated with vascular disorders. See, for example, 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; and U.S. Patent No. 5,063,245.

The present invention is directed to compositions, methods and kits which fulfill the need for simplification of treatment of mood disorders or conditions, psychotic disorders or conditions, or a combination thereof by combining two therapeutic agents. In particular, the compositions contain atypical antipsychotics and corticotropin releasing factor antagonists for the treatment of mood disorders or conditions, psychotic disorders or conditions, or a combination thereof.

SUMMARY OF THE INVENTION

The present invention is directed to a pharmaceutical compositions for treating, for example, mood disorders or conditions, psychotic disorders or conditions, or a combination thereof, in a mammal such as a human, the composition comprising (a) an atypical antipsychotic, a prodrug thereof or a pharmaceutically acceptable salt of the atypical antipsychotic or prodrug thereof, (b) a corticotropin releasing factor antagonist, a prodrug thereof, or pharmaceutically acceptable salt of said corticotropin releasing factor antagonist or prodrug thereof, and optionally (c) a pharmaceutically acceptable vehicle, carrier or diluent.

The present invention is also directed to:

a method for treating one or more disorders or conditions described in the previous paragraph, the method comprising administering to a mammal in need of such treatment components (a) and (b) described in the previous paragraph, wherein (a) and (b) are each optionally and independently administered together with a pharmaceutically acceptable vehicle, carrier or diluent;

a composition for treating, for example, a depressive symptom associated with one or more disorders or conditions described in the previous paragraph, the composition comprising components (a), (b), and optionally (c) described in the previous paragraph, wherein the

symptom is selected from the group consisting of depressed mood, irritability, sad affect, and circadian rhythm alteration;

a method for treating a depressive symptom associated with one or more disorders or conditions described in the previous paragraph, the method comprising administering to a mammal in need of such treatment components (a) and (b) described in the previous paragraph, wherein (a) and (b) are each optionally and independently administered together with a pharmaceutically acceptable vehicle, carrier or diluent;

a kit comprising an atypical antipsychotic, a prodrug thereof, or pharmaceutically acceptable salt of said atypical antipsychotic or prodrug thereof in a first unit dosage form; a corticotropin releasing factor antagonist, a prodrug thereof, or pharmaceutically acceptable salt of said atypical antipsychotic or prodrug thereof; in a second unit dosage form; and a container;

a kit for achieving, for example, a therapeutic effect for one or more disorders or conditions described in the previous paragraph, the kit comprising a pharmaceutical composition comprising a corticotropin releasing factor antagonist, a prodrug thereof, or pharmaceutically acceptable salt of said corticotropin releasing factor antagonist or prodrug thereof, a package containing the composition, and a package insert that is optionally integral with the package, wherein it is stated on the package insert that the pharmaceutical composition is to be administered to the mammal simultaneously or in a specifically timed manner with a pharmaceutical composition containing an atypical antipsychotic, a prodrug thereof, or pharmaceutically acceptable salt of said atypical antipsychotic or prodrug thereof; and

a kit for achieving, for example, a therapeutic effect for one or more disorders or conditions described in the previous paragraph, the kit comprising a pharmaceutical composition comprising an atypical antipsychotic, a prodrug thereof, or pharmaceutically acceptable salt of said atypical antipsychotic, or prodrug thereof, a package containing the composition, and a package insert that is optionally integral with the package, wherein it is stated on the package insert that the pharmaceutical composition is to be administered to the mammal simultaneously or in a specifically timed manner with a pharmaceutical composition containing corticotropin releasing factor antagonist, a prodrug thereof, or pharmaceutically acceptable salt of said corticotropin releasing factor antagonist or prodrug thereof.

A further feature of the present invention is that the amount of the atypical antipsychotic used to treat mood disorders or conditions, psychotic disorders or conditions, or a combination thereof is a lower amount than the amount of the atypical antipsychotic used to treat such disorders or conditions when the atypical antipsychotic is used in the absence of another therapeutically active agent. The reduced amount of the atypical antipsychotic permits better management of drug-related toxicity and side effects. The amount of the

14
T3

-6-

atypical antipsychotic in the composition of the invention that is used to achieve the same or a similar psychotropic effect as when the atypical antipsychotic is used in the absence of another therapeutically active agent is lower by about 25-90%, for example, about 40-80% and typically about 50-70%. The reduction in amount of the atypical antipsychotic required
5 may depend on the amount of the corticotropin releasing factor antagonist.

The term 'mood disorders' refers to a group of heterogeneous illnesses including unipolar (depressive) and bipolar (manic-depressive) disorders that are characterized by pervasive mood disturbances, psychomotor dysfunction, and vegetative symptoms. Depression and elation are the core affective components, but anxiety and irritability are
10 equally common, explaining the continued popularity of the broader rubric "affective disorders", the previous official designation. Types of depression that may be treated by the compositions, methods and kits of this invention include, inter alia: depression in cancer patients, depression in Parkinson's patients, Postmyocardial Infarction depression, depression in patients with human immunodeficiency virus (HIV), Subsyndromal Symptomatic
15 depression, depression in infertile women, pediatric depression, major depression, single episode depression, recurrent depression, child abuse induced depression, post partum depression, DSM-IV major depression, treatment-resistant depression, treatment-refractory major depression, severe depression, psychotic depression, post-stroke depression, neuropathic pain, manic depressive illness, including manic depressive illness with mixed
20 episodes and manic depressive illness with depressive episodes, seasonal affective disorder, bipolar depression BP I, bipolar depression BP II, and major depression with dysthymia. Types of anxiety that may be treated by the compositions, methods and kits of this invention include, inter alia: generalized anxiety disorder, panic disorder, post-traumatic stress disorder (PTSD), social anxiety disorder, treatment-resistant obsessive-compulsive disorder,
25 treatment-resistant anxiety disorder, treatment-resistant generalized anxiety disorder, treatment-resistant post-traumatic stress disorder.

Examples of psychotic disorders that can be treated according to the present invention include, but are not limited to, schizophrenia, for example of the paranoid, disorganized, catatonic, undifferentiated, or residual type; schizophreniform disorder;
30 schizoaffective disorder, for example of the delusional type or the depressive type; delusional disorder; brief psychotic disorder; shared psychotic disorder; psychotic disorder due to a general medical condition; substance-induced psychotic disorder, for example psychosis induced by alcohol, amphetamine, cannabis, cocaine, hallucinogens, inhalants, opioids, or phencyclidine; personality disorder of the paranoid type; personality disorder of the schizoid
35 type; psychotic disorder not otherwise specified.

Schizophrenia as used herein refers to a disorder that lasts for at least 6 months and includes at least one month of active-phase symptoms (i.e., two [or more] of the following:

delusions, hallucinations, disorganized speech, grossly disorganized or catatonic behavior, negative symptoms) (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, DSM-IV-TR, 4th ed, American Psychiatric Assoc., Washington, DC, 2002).

5 Schizophreniform disorder is defined as a disorder characterized by a symptomatic presentation that is equivalent to schizophrenia except for its duration (i.e., the disturbance lasts from 1 to 6 months) and the absence of a requirement that there be a decline in functioning (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, DSM-IV-TR, 4th ed, American Psychiatric Assoc., Washington, DC, 2002).

10 Schizoaffective disorder is defined as a lifetime pattern of social and interpersonal deficits characterized by an inability to form close interpersonal relationships, eccentric behavior, and mild perceptual distortions.

For example, "treating schizophrenia, or schizophreniform or schizoaffective disorder" as used herein also encompasses treating one or more symptoms (positive, negative, and other associated features) of said disorders, for example treating, delusions and/or 15 hallucination associated therewith. Examples of symptoms of schizophrenia and schizophreniform and schizoaffective disorders also include disorganized speech, affective flattening, alogia, anhedonia, inappropriate affect, dysphoric mood (in the form of, for example, depression, anxiety or anger), and some indications of cognitive dysfunction.

20 Delusional disorder as referred to herein is characterized by at least 1 month of nonbizarre delusions without other active-phase symptoms of schizophrenia. (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, DSM-IV-TR, 4th ed, American Psychiatric Assoc., Washington, DC, 2002).

Brief psychotic disorder is a disorder that lasts more than 1 day and remits by 1 month. (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders , DSM-IV-TR, 4th ed, American 25 Psychiatric Assoc., Washington, DC, 2002).

Shared psychotic disorder is characterized by the presence of a delusion in an individual who is influenced by someone else who has a longer-standing delusion with similar content. (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders , DSM-IV-TR, 4th ed, American Psychiatric Assoc., Washington, DC, 2002).

30 Psychotic disorder due to a general medical condition is characterized by psychotic symptoms judged to be a direct physiological consequence of a general medical condition. (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, DSM-IV-TR, 4th ed, American Psychiatric Assoc., Washington, DC, 2002).

35 Psychotic disorder not otherwise specified is a psychotic presentation that does not meet the criteria for any of the specific psychotic disorders defined in the DSM-IV-TR (American Psychiatric Assoc., Washington, DC, 2002).

15
+H

-8-

The present invention is also useful to treat other disorders that may present psychotic symptoms as associated features such as dementia of the Alzheimer's type; substance-induced delirium; and major depressive disorder with psychotic features.

Other disorders and conditions that may be treated by the compositions, methods
5 and kits of this invention include, inter alia:

phobias, including agoraphobia, social phobia and simple phobias;
sexual dysfunction, including premature ejaculation;
eating disorders, including anorexia nervosa and bulimia nervosa;
chemical dependencies, including addictions to alcohol, cocaine, heroin,
10 phenobarbital, nicotine and benzodiazepines;
memory disorders, including dementia, amnesic disorders, and age-related cognitive decline (ARCD);

Parkinson's diseases, including dementia in Parkinson's disease, neuroleptic-induced parkinsonism and tardive dyskinesias;
15 endocrine disorders, including hyperprolactinaemia;
vasospasm, including a vasospasm in the cerebral vasculature;
gastrointestinal tract disorders, including gastrointestinal tract disorders involving changes in motility and secretion;
cancer, including small cell lung carcinoma; and

20 headache, including headache associated with vascular disorders. The compositions, methods and kits of the present invention may also be used for treating or preventing osteoporosis or frailty associated with aging or obesity, cardiovascular or heart related disease, in particular hypertension, tachycardia, and congestive heart failure, accelerating bone fracture repair, attenuating protein catabolic response after a major
25 operation, reducing cachexia and protein loss due to chronic illness, accelerating wound healing, or accelerating the recovery of burn patients or of patients having undergone major surgery.

The meanings attributed to the different types and subtypes of mood disorders not defined herein are as stated in DSM-IV-TR under depressive disorders ("unipolar depression") and bipolar disorders, generalized anxiety disorder, and more specific anxiety
30 disorders such as agoraphobia, panic disorder and social phobia, obsessive-compulsive disorder and post traumatic stress disorder (PTSD), the contents of which are incorporated by reference herein. (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders", 4th ed, American Psychiatric Assoc., Washington, DC, 2002, p. 345-484). Similarly, the meanings attributed to
35 the different types and subtypes of and psychotic disorders are as stated in DSM-IV-TR.

The methods of this invention also encompass treating the diseases or conditions described herein by the co-administration of two separate pharmaceutical compositions. In

this latter embodiment, a first composition comprises a CRF antagonist, and a second composition comprises an atypical antipsychotic. These first and second compositions are preferably co-administered either simultaneously, or in a specifically timed manner.

The term "affective disorder" as used herein is interchangeable with the term "mood disorders" and refers to disorders that are characterized by changes in mood as the primary clinical manifestation, for example, depression.

The term "treatment-resistant" is used herein to define a condition wherein a patient having that condition does not respond to treatment with at least one antidepressant over a period of at least six weeks. For example, the term "treatment-resistant" may define a condition wherein a patient having that condition does not respond to treatment with two or more antidepressants over a period of six to eight weeks.

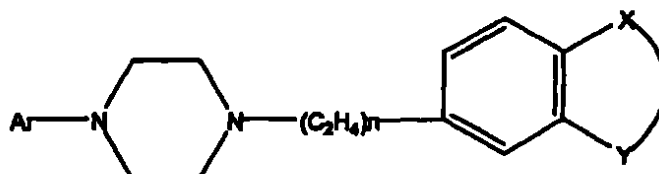
The term "prodrug" refers to compounds that are drug precursors which, following administration, release the drug in vivo via some chemical or physiological process (e.g., a prodrug on being brought to the physiological pH is converted to the desired drug form). A prodrug of any or all of the compounds (i.e., a CRF antagonist, or an atypical antipsychotic) may be used in the methods, kits, and compositions of the instant invention. In general, prodrugs are functional derivatives of these compounds which are readily convertible in vivo. Conventional procedures for the selection and preparation of suitable prodrug derivatives are described, for example, in Design of Prodrugs, ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985 and can be achieved using methods well known to those skilled in the art. All such prodrugs are within the scope of the combinations, pharmaceutical compositions, methods and kits of this invention.

Upon cleavage, exemplary prodrugs release the corresponding free acid (where applicable), and such hydrolyzable ester-forming residues of the prodrugs of this invention include but are not limited to carboxylic acid substituents wherein the free hydrogen is replaced by (C₁-C₄)alkyl, (C₂-C₁₂)alkanoyloxymethyl, (C₄-C₈)1-(alkanoyloxy)ethyl, 1-methyl-1-(alkanoyloxy)-ethyl having from 5 to 10 carbon atoms, alkoxycarbonyloxymethyl having from 3 to 6 carbon atoms, 1-(alkoxycarbonyloxy)ethyl having from 4 to 7 carbon atoms, 1-methyl-1-(alkoxycarbonyloxy)ethyl having from 5 to 8 carbon atoms, N-(alkoxycarbonyl)aminomethyl having from 3 to 9 carbon atoms, 1-(N-(alkoxycarbonyl)amino)ethyl having from 4 to 10 carbon atoms, 3-phthalidyl, 4-crotonolactonyl, gamma-butyrolacton-4-yl, di-N,N-(C₁-C₂)alkylamino(C₂-C₃)alkyl (such as N,N-dimethylaminoethyl), carbamoyl-(C₁-C₂)alkyl, N,N-di(C₁-C₂)alkylcarbamoyl-(C₁-C₂)alkyl, piperidino-, pyrrolidino-, or morpholino(C₂-C₃)alkyl, and the like.

Other exemplary prodrugs (where applicable) are derivatives of an alcohol of the compounds used in this invention wherein the free hydrogen of a hydroxyl substituent is replaced by (C₁-C₈)alkanoyloxymethyl, 1-((C₁-C₈)alkanoyloxy)ethyl, 1-methyl-1-((C₁-C₈)alkanoyloxy)ethyl, (C₁-C₈)alkoxycarbonyloxymethyl, N-(C₁-C₈)alkoxy-carbonylamino-

5 methyl, succinoyl, (C₁-C₆)alkanoyl, α-amino(C₁-C₄)alkanoyl, arylacetyl, α-aminoacyl, α-aminoacyl-α-aminoacyl wherein said α-aminoacyl moieties are independently any of the naturally occurring L-amino acids found in proteins, -P(O)(OH)₂, -P(O)(O(C₁-C₆)alkyl)₂, glycosyl (the radical resulting from detachment of the hydroxyl of the hemiacetal of a carbohydrate), or the like.

Atypical antipsychotics which may be used in the present invention include olanzapine, clozapine, aripiprazole, quetiapine, amisulpride, risperidone, sertindole; the compounds represented by the structure A



A

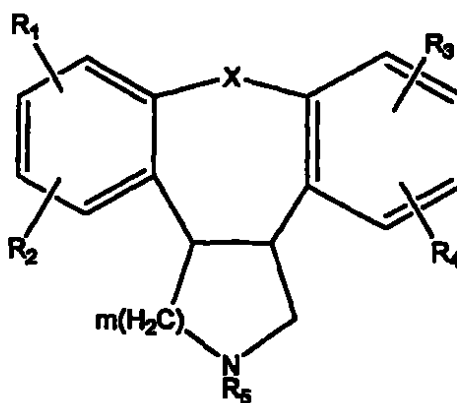
wherein Ar is benzisothiazolyl or an oxide or dioxide thereof each optionally substituted by one fluoro, chloro, trifluoromethyl, methoxy, cyano, or nitro;

n is 1 or 2;

and X and Y together with the phenyl to which they are attached form benzothiazolyl;

2-aminobenzothiazolyl; benzisothiazolyl; indazolyl; 2-hydroxyindazolyl; indolyl; oxindolyl optionally substituted by one to three of (C₁-C₃)alkyl, or one of chloro, fluoro or phenyl, said phenyl optionally substituted by one chloro or fluoro; benzoxazolyl; 2-aminobenzoxazolyl; benzoxazolonyl; 2-aminobenzoxazolonyl; benzothiazolonyl; bezolimidazolonyl; or benzotriazolyl;

and the compounds represented by the structure B:



B

or pharmaceutically acceptable salts thereof, wherein

R₁, R₂, R₃ and R₄ each represent hydrogen, hydroxy, halogen, a C₁-C₆ alkyl group, an alkoxy or alkylthio group in which the alkyl group contains 1-6 carbon atoms, or a trifluoromethyl group,

R_6 represents hydrogen, a C_1 - C_6 alkyl group carbon atoms or an aralkyl group with 7-10 carbon atoms,

m is 1 or 2,

X represents oxygen, sulphur, the group $-N(R_6)-$ or the group $-CH_2-$, and

5 R_6 represents hydrogen or a C_1 - C_4 alkyl group.

In an exemplary embodiment, pharmaceutical combinations and methods of treatment include ziprasidone as the atypical antipsychotic of Structure A. Ziprasidone (5-[2-[4-(1,2-benzisothiazol-3-yl)piperazin-1-yl]ethyl]-6-chloroindolin-2-one hydrochloride hydrate) is a benzisothiazolyl piperazine-type atypical antipsychotic with in vitro activity as a 5-HT_{1A} receptor agonist and an inhibitor of serotonin and norepinephrine reuptake (See e.g. U.S. Pat. No. 4,831,031). The postsynaptic 5-HT_{1A} receptor has been implicated in both depressive and anxiety disorders (NM Barnes, T Sharp, 38 Neuropharmacology 1083-152, 1999). Oral bioavailability of ziprasidone taken with food is approximately 60%, half-life is approximately 6-7 hours, and protein binding is extensive.

15 Ziprasidone is efficacious for the treatment of patients with schizophrenia and schizomood disorders, refractory schizophrenia, cognitive impairment in schizophrenia, affective and anxiety symptoms associated with schizoaffective disorder and bipolar disorder. Ziprasidone is considered a safe and efficacious atypical antipsychotic (Charles Caley & Chandra Cooper, 36 Ann. Pharmacother. 839-51, 2002).

20 The present invention is useful in treating mental disorders and conditions the treatment of which is facilitated by the administration of ziprasidone. Thus, the present invention has application where ziprasidone use is indicated as, e.g., in U.S. Pat. Nos. 6,245,766; 6,245,765; 6,387,904; 5,312,925; 4,831,031; and European EP 0901789 published March 17, 1999, all of which are incorporated herein by reference.

25 In an exemplary embodiment, pharmaceutical combinations and methods of treatment include *trans*-5-chloro-2-methyl-2,3,3a,12b-tetrahydro-1H-dibenz[2,3:6,7]oxepino-[4, 5-c]pyrrole as the atypical antipsychotic of Structure B. *Trans*-5-chloro-2-methyl-2,3,3a,12b-tetrahydro-1H-dibenz[2,3:6,7]oxepino-[4,5-c]pyrrole is also referred to herein as asenapine. Asenapine is described, for example, in U.S. Patent No. 4,145,434. A method of treatment of mental disorders such as psychosis and schizophrenia is described in U.S. Patent No. 5,763,476. A method of synthesis of asenapine and its maleate salt is shown in Scheme I below.

Other atypical antipsychotics which can be used in the present invention include, but are not limited to, the compounds described in the following paragraphs.

35 Olanzapine, 2-methyl-4-(4-methyl-1-piperazinyl)-10H-thieno[2,3-b][1,5]benzodiazepine, is a known compound and is described in U.S. Pat. No. 5,229,382 as being useful

17
X6

-12-

for the treatment of schizophrenia, schizophreniform disorder, acute mania, mild anxiety states, and psychosis.

Clozapine, 8-chloro-11-(4-methyl-1-piperazinyl)-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepine, is described in U.S. Pat. No. 3,539,573. Clinical efficacy in the treatment of schizophrenia is described (Hanes, et al., Psychopharmacol. Bull., 24, 62 (1988)).

Risperidone, 3-[2-[4-(6-fluoro-1,2-benzisoxazol-3-yl)piperidino]ethyl]-2-methyl-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido-[1,2-a]pyrimidin-4-one, and its use in the treatment of psychotic diseases are described in U.S. Pat. No. 4,804,883

Sertindole, 1-[2-[4-[5-chloro-1-(4-fluorophenyl)-1H-indol-3-yl]-1-piperidinyl]ethyl]imidazolidin-2-one, is described in U.S. Pat. No. 4,710,500. Its use in the treatment of schizophrenia is described in U.S. Pat. Nos. 5,112,838 and 5,238,945.

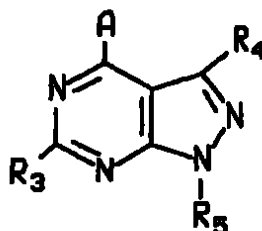
Quetiapine, 5-[2-[4-dibenzo[b,f][1,4]thiazepin-11-yl-1-piperazinyl]ethoxy]ethanol, and its activity in assays which demonstrate utility in the treatment of schizophrenia are described in U.S. Pat. No. 4,879,288. Quetiapine is typically administered as its (E)-2-butenedioate (2:1) salt.

Aripiprazole, 7-[4-[4-(2,3-dichlorophenyl)-1-piperazinyl]-butoxy]-3,4-dihydro carbostyryl or 7-[4-[4-(2,3-dichlorophenyl)-1-piperazinyl]-butoxy]-3,4-dihydro-2(1H)-quinolinone, is an atypical antipsychotic agent used for the treatment of schizophrenia and described in U.S. Pat. No. 4,734,416 and U.S. Pat. No. 5,006,528.

Amisulpride is an atypical antipsychotic agent described in U.S. Pat. No. 4,401,822.

The CRF antagonist may be, for example,

L a compound of the following formula, described in WO 94/13677:



and the pharmaceutically acceptable acid addition salts thereof, wherein

A is NR_1R_2 , $\text{CR}_1\text{R}_2\text{R}_{11}$, or $\text{C}(\text{=CR}_1\text{R}_{12})\text{R}_2$, $\text{NHCR}_1\text{R}_2\text{R}_{11}$, $\text{OCR}_1\text{R}_2\text{R}_{11}$, $\text{SCR}_1\text{R}_2\text{R}_{11}$, NHNHR_1R_2 , $\text{CR}_2\text{R}_{11}\text{NHR}_1$, $\text{CR}_2\text{R}_{11}\text{OR}_1$, $\text{CR}_2\text{R}_{11}\text{SR}_1$ or $\text{C}(\text{O})\text{R}_2$;

R_1 is hydrogen, or $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl which may be substituted by one or two substituents R_6 independently selected from the group consisting of hydroxy, fluoro, chloro, bromo, iodo, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkoxy, $\text{O-C}(\text{O})\text{-(C}_1\text{-C}_6\text{ alkyl)}$, $\text{O-C}(\text{O})\text{-N}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{ alkyl})(\text{C}_1\text{-C}_2\text{ alkyl})$; amino, $\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{ alkyl})$, $\text{S}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{ alkyl})$, $\text{OC}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{ alkyl})$, $\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_2\text{ alkyl})\text{C}(\text{O})(\text{C}_1\text{-C}_4\text{ alkyl})$, $\text{NHC}(\text{O})(\text{C}_1\text{-C}_4\text{ alkyl})$, COOH , $\text{CO}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{ alkyl})$, $\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{ alkyl})$, $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{ alkyl})(\text{C}_1\text{-C}_2\text{ alkyl})$, SH , CN , NO_2 , $\text{SO}(\text{C}_1\text{-C}_4$

alkyl); $\text{SO}_2(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alkyl})$, $\text{SO}_2\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alkyl})$, $\text{SO}_2\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alkyl})(\text{C}_1\text{-C}_2 \text{ alkyl})$, and said $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl may have one or two double or triple bonds;

R^2 is $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ alkyl, aryl or $(\text{C}_1\text{-C}_{10} \text{ alkylene})\text{aryl}$ wherein said aryl is phenyl, naphthyl, thienyl, benzothienyl, pyridyl, quinolyl, pyrazinyl, pyrimidyl, imidazolyl, furanyl, benzofuranyl, benzothiazolyl, isothiazolyl, benzisothiazolyl, thiazolyl, isoxazolyl, benzisoxazolyl, benzimidazolyl, triazolyl, pyrazolyl, pyrrolyl, indolyl, azaindolyl, oxazolyl, or benzoxazolyl; 3- to 8-membered cycloalkyl or $(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ alkylene})$ cycloalkyl, wherein said cycloalkyl may have one or two of O, S or N-Z, wherein Z is hydrogen, substituted, independently, for one or two carbons of said cycloalkyl, $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkyl, benzyl or $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkanoyl, wherein R^2 may be substituted independently by from one to three of chloro, fluoro, or $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkyl, or one of hydroxy, bromo, iodo, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkoxy, $\text{OC}(\text{O})(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ alkyl})$, $\text{O-C-N}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alkyl})(\text{C}_1\text{-C}_2 \text{ alkyl})$, $\text{S}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ alkyl})$, NH_2 , $\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_2 \text{ alkyl})$, $\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alkyl}) \text{C}(\text{O})(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alkyl})$, $\text{NHC}(\text{O})(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alkyl})$, COOH , $\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alkyl})$, $\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alkyl})$, $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alkyl})(\text{C}_1\text{-C}_2 \text{ alkyl})$, SH , CN , NO_2 , $\text{SO}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alkyl})$, $\text{SO}_2(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alkyl})$, $\text{SO}_2\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alkyl})$, $\text{SO}_2\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alkyl})(\text{C}_1\text{-C}_2 \text{ alkyl})$, and wherein said $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ alkyl or $\text{C}_1\text{-C}_{10} \text{ alkylene}$ may have one to three double or triple bonds; or

NR_1R_2 or $\text{CR}_1\text{R}_2\text{R}_{11}$ may form a 4- to 8-membered ring optionally having one or two double bonds or one or two of O, S or N-Z wherein Z is hydrogen, $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkyl, benzyl, or $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkanoyl;

R_3 is hydrogen, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl, fluoro, chloro, bromo, iodo, hydroxy, amino, $\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ alkyl})$, $\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ alkyl})$, $\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alkyl})(\text{C}_1\text{-C}_2 \text{ alkyl})$, SH , $\text{S}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alkyl})$, $\text{SO}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alkyl})$, or $\text{SO}_2(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alkyl})$, wherein said $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkyl and $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl may have one or two double or triple bonds and may be substituted by from 1 to 3 R_7 substituents independently selected from the group consisting of hydroxy, amino, $\text{C}_1\text{-C}_3$ alkoxy, dimethylamino, diethylamino, methylamino, ethylamino, $\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$, fluoro, chloro or $\text{C}_1\text{-C}_3$ thioalkyl;

R_4 is hydrogen, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl, fluoro, chloro, bromo, iodo, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkoxy, amino, $\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ alkyl})$, $\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ alkyl})(\text{C}_1\text{-C}_2 \text{ alkyl})$, $\text{SO}_n(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ alkyl})$, wherein n is 0, 1 or 2, cyano, hydroxy, carboxy, or amido, wherein said $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyls may be substituted by one to three of hydroxy, amino, carboxy, amido, $\text{NHC}(\text{O})(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alkyl})$, $\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alkyl})$, $\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alkyl})(\text{C}_1\text{-C}_2 \text{ alkyl})$, $\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alkyl})$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkoxy, $\text{C}_1\text{-C}_3$ thioalkyl, fluoro, bromo, chloro, iodo, cyano or nitro;

R_5 is phenyl, naphthyl, thienyl, benzothienyl, pyridyl, quinolyl, pyrazinyl, pyrimidyl, imidazolyl, furanyl, benzofuranyl, benzothiazolyl, isothiazolyl, benzisothiazolyl, thiazolyl, isoxazolyl, benzisoxazolyl, benzimidazolyl, triazolyl, pyrazolyl, pyrrolyl, indolyl, pyrrolopyridyl, benzoxazolyl, oxazolyl, pyrrolidinyl, thiazolidinyl, piperazinyl, piperidinyl, or tetrazolyl, wherein each one of the above groups may be substituted independently by from one to three of fluoro, chloro, bromo, formyl, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkoxy or trifluoromethyl, or one of hydroxy, iodo, cyano, nitro, amino, cyclopropyl, $\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alkyl})$, $\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alkyl})(\text{C}_1\text{-C}_2 \text{ alkyl})$, $\text{COO}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alkyl})$, $\text{CO}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alkyl})$, $\text{SO}_2\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alkyl})$, $\text{SO}_2\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alkyl})(\text{C}_1\text{-C}_2 \text{ alkyl})$, SO_2NH_2 , $\text{NHSO}_2(\text{C}_1\text{-C}_4$

18
17

-14-

alkyl), S(C₁-C₆ alkyl), SO₂(C₁-C₆ alkyl), wherein said C₁-C₄ alkyl and C₁-C₆ alkyl may have one double or triple bond and may be substituted by one or two of fluoro, chloro, hydroxy, amino, methylamino, dimethylamino or acetyl; with the proviso that R₃ is not unsubstituted phenyl;

R₁₁ is hydrogen, hydroxy, fluoro, chloro, COO(C₁-C₂ alkyl), cyano, or CO(C₁-C₂ alkyl);

5 and

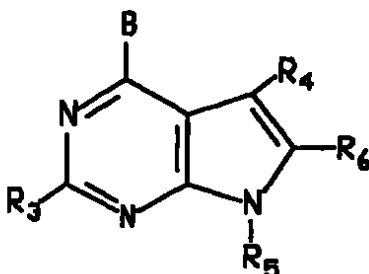
R₁₂ is hydrogen or C₁-C₄ alkyl;

(a) A is not straight chain C₁-C₁₂ alkyl;

(b) when R₃ is hydrogen, A is benzyl or phenethyl, and R₄ is fluoro, chloro, bromo or iodo, then R₅ is not 5'-deoxy-ribofuranosyl or 5'-amino-5'-deoxy-ribofuranosyl; and

10 (c) when R⁵ is phenyl, said phenyl is substituted by two or three substituents.

II. The invention also relates to use of a CRF antagonist of the following formula, described in WO 94/13676:



15 and the acid addition salts thereof, wherein

B is XA wherein X is (CH₂)_n in which n is 0, 1 or 2, NH, O, S, N(C₁-C₄ alkyl);

A is NR₁R₂, CR₁R₂R₁₁, or C(=CR₂R₁₂)R₁;

R₁ is hydrogen, or C₁-C₆ alkyl which may be substituted by one or two substituents R₇ independently selected from the group consisting of hydroxy, fluoro, chloro, bromo, iodo, C₁-C₆ alkoxy, O-C(=O)-(C₁-C₆ alkyl), O-C(=O)NH(C₁-C₄ alkyl), O-C(=O)-N(C₁-C₄ alkyl)(C₁-C₂ alkyl), amino, NH(C₁-C₄ alkyl), N(C₁-C₂ alkyl)(C₁-C₄ alkyl), S(C₁-C₆ alkyl), N(C₁-C₄ alkyl)C(=O)(C₁-C₄ alkyl), NH(C₁-C₄ alkyl), COOH, C(=O)O(C₁-C₄ alkyl), C(=O)NH(C₁-C₄ alkyl), C(=O)N(C₁-C₄ alkyl)(C₁-C₂ alkyl), SH, CN, NO₂, SO(C₁-C₄ alkyl), SO₂(C₁-C₄ alkyl), SO₂NH(C₁-C₄ alkyl), SO₂N(C₁-C₄ alkyl)(C₁-C₂ alkyl), and said C₁-C₆ alkyl may contain one or two double or triple bonds;

25 R₂ is C₁-C₁₂ alkyl, aryl or (C₁-C₁₀ alkylene)aryl wherein said aryl is phenyl, naphthyl, thienyl, benzothienyl, pyridyl, quinoyl, pyrazinyl, pyrimidyl, imidazolyl, furanyl, benzofuranyl, benzothiazolyl, isothiazolyl, benzisothiazolyl, thiazolyl, isoxazolyl, benzisoxazolyl, benzimidazolyl, triazolyl, pyrazolyl, pyrrolyl, indolyl, pyrrolopyridyl, oxazolyl, or benzoxazolyl; 3- to 8-membered cycloalkyl or (C₁-C₆ alkylene) cycloalkyl, wherein said cycloalkyl may contain one or two of O, S or N-Z wherein Z is hydrogen, C₁-C₄ alkyl, benzyl or C₁-C₄ alkanoyl, wherein R₂ may be substituted independently by from one to three of chloro, fluoro, or C₁-C₄ alkyl, or

one of hydroxy, bromo, iodo, C₁-C₈ alkoxy, O-C(=O)-(C₁-C₈ alkyl), O-C-N(C₁-C₄ alkyl)(C₁-C₂ alkyl), S(C₁-C₈ alkyl), NH₂, NH(C₁-C₂ alkyl), N(C₁-C₂ alkyl)(C₁-C₄ alkyl), N(C₁-C₄)-C(=O)(C₁-C₄ alkyl), NHC(=O)(C₁-C₄), COOH, C(=O)O(C₁-C₄ alkyl), C(=O)NH(C₁-C₄ alkyl), C(=O)N(C₁-C₄ alkyl)(C₁-C₂ alkyl), SH, CN, NO₂, SO(C₁-C₄ alkyl), SO₂(C₁-C₄ alkyl), SO₂NH(C₁-C₄ alkyl),
 5 SO₂N(C₁-C₄ alkyl)(C₁-C₂ alkyl), and wherein said C₁-C₁₂ alkyl or C₁-C₁₀ alkyl may contain one to three double or triple bonds; or

when A is NR₁R₂ or CR₁R₂R₁₁, then R₁ and R₂ taken together with the atom to which they are attached may form a saturated 4- to 8-membered optionally containing one or two double bonds or one or two of O, S or N-Z wherein Z is hydrogen, C₁-C₄ alkyl, or C₁-C₄ alkanoyl;
 10

R₃ is hydrogen, C₁-C₈ alkyl, fluoro, chloro, bromo, iodo, hydroxy, amino, O(C₁-C₈ alkyl), NH(C₁-C₈ alkyl), N(C₁-C₄ alkyl)(C₁-C₂ alkyl), SH, S(C₁-C₄ alkyl), SO(C₁-C₄ alkyl), or SO₂(C₁-C₄ alkyl), wherein said C₁-C₄ alkyl and C₁-C₈ alkyl may contain from one or two double or triple bonds and may be substituted by from 1 to 3 substituents R₆ independently selected from the group consisting of hydroxy, amino, C₁-C₃ alkoxy, dimethylamino, diethylamino, methylamino, ethylamino, NHCH₃, fluoro, chloro or C₁-C₃ thioalkyl;
 15

R₄ and R₅ are each independently hydrogen, C₁-C₈ alkyl, fluoro, chloro, bromo, iodo, C₁-C₈ alkoxy, amino, NH(C₁-C₈ alkyl), N(C₁-C₈ alkyl)(C₁-C₂ alkyl), SO_n(C₁-C₈ alkyl), wherein n is 0, 1 or 2, cyano, hydroxy, carboxy, or amido, wherein said C₁-C₈ alkyls may be substituted by one to three of hydroxy, amino, carboxy, amido, NHC(=O)(C₁-C₄ alkyl), NH(C₁-C₄ alkyl), N(C₁-C₄ alkyl)(C₁-C₂ alkyl), C(=O)O(C₁-C₄ alkyl), C₁-C₃ alkoxy, C₁-C₃ thioalkyl, fluoro, bromo, chloro, iodo, cyano or nitro;
 20

R₆ is phenyl, naphthyl, thienyl, benzothienyl, pyridyl, quinolyl, pyrazinyl, pyrimidyl, imidazolyl, furanyl, benzofuranyl, benzothiazolyl, isothiazolyl, benzisothiazolyl, thiazolyl, isoxazolyl, benzisoxazolyl, benzimidazolyl, triazolyl, pyrazolyl, pyrrolyl, indolyl, azaindolyl, benzoxazolyl, oxazolyl, pyrrolidinyl, thiazolidinyl, morpholinyl, piperidinyl, piperazinyl, tetrazolyl, or 3- to 8-membered cycloalkyl or 9- to 12-membered bicycloalkyl, optionally containing one to three of O, S or N-Z wherein Z is hydrogen, C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ alkanoyl, phenyl or phenylmethyl, wherein each one of the above groups may be substituted independently by from one to four of
 25 fluoro, chloro, C₁-C₈ alkyl, C₁-C₈ alkoxy or trifluoromethyl, or one of bromo, iodo, cyano, nitro, amino, NH(C₁-C₄ alkyl), N(C₁-C₄)(C₁-C₂ alkyl), COO(C₁-C₄ alkyl), CO(C₁-C₄ alkyl), SO₂NH(C₁-C₄ alkyl), SO₂N(C₁-C₄ alkyl)(C₁-C₂ alkyl), SO₂NH₂, NHSO₂(C₁-C₄ alkyl), S(C₁-C₈ alkyl), SO₂(C₁-C₈ alkyl), wherein said C₁-C₄ alkyl and C₁-C₈ alkyl may be substituted by one or two of fluoro, chloro, hydroxy, amino, methylamino, dimethylamino or acetyl; with the proviso that R₆ is not
 30 unsubstituted phenyl;

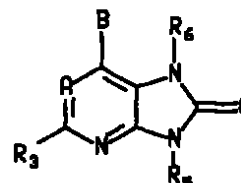
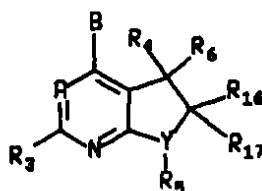
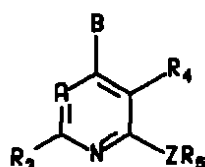
R₁₁ is hydrogen, hydroxy, fluoro, chloro, COO(C₁-C₂ alkyl), cyano, or CO(C₁-C₂ alkyl);
 and

19
X8

-16-

R_{12} is hydrogen or C_1 - C_4 alkyl; with the proviso that (1) when R_8 is 4-bromophenyl, R_8 is hydrogen, and R_4 and R_6 are methyl, then B is not methylamino or ethyl, and (2) when R_8 is 4-bromophenyl, and R_8 , R_4 and R_6 are methyl, then B is not 2-hydroxyethylamino.

- 5 **III.** It is also possible to employ a CRF antagonist that has a structure selected from the group shown below, and pharmaceutically acceptable salts and esters thereof, as described in WO 95/33750:



wherein

- A is CR_7 or N;
 10 B is 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} , $C(S)R_2$ or $C(O)R_2$;
 Y is CH or N;
 Z is NH, O, S, N (C_1 - C_2 alkyl), or $CR_{13}R_{14}$, wherein R_{13} and R_{14} are each independently hydrogen, trifluoromethyl, or C_1 - C_4 alkyl, or one of R_{13} and R_{14} may be cyano, chloro, bromo,
 15 iodo, fluoro, hydroxy, $O(C_1$ - C_2 alkyl), amino, $NH(C_1$ - C_2 alkyl), or $CR_{13}R_{14}$ may be $C=O$ or cyclopropyl;
 R_1 is C_1 - C_8 alkyl which may be substituted by one or two substituents R_8 independently selected from the group consisting of hydroxy, fluoro, chloro, bromo, iodo, C_1 - C_4 alkoxy, $O-CO-(C_1$ - C_4 alkyl), $O-CO-NH(C_1$ - C_4 alkyl), $O-CO-N(C_1$ - C_4 alkyl)(C_1 - C_2 alkyl), $NH(C_1$ - C_4 alkyl), $N(C_1$ - C_2 alkyl)(C_1 - C_4 alkyl), $S(C_1$ - C_4 alkyl), $N(C_1$ - C_4 alkyl) $CO(C_1$ - C_4 alkyl), $NHCO(C_1$ - C_4 alkyl),
 20 $COO(C_1$ - C_4 alkyl), $CONH(C_1$ - C_4 alkyl), $CON(C_1$ - C_4 alkyl)(C_1 - C_2 alkyl), $S(C_1$ - C_4 alkyl), CN, NO_2 , $SO(C_1$ - C_4 alkyl), $SO_2(C_1$ - C_4 alkyl), and said C_1 - C_8 alkyl or C_1 - C_4 alkyl may contain one double or triple bond;
 R_2 is C_1 - C_{12} alkyl, aryl or (C_1 - C_4 alkylene)aryl wherein said aryl is phenyl, naphthyl, thienyl, benzothienyl, pyridyl, quinolyl, pyrazinyl, pyrimidyl, imidazolyl, furanyl, benzofuranyl, benzothiazolyl, isothiazolyl, benzisothiazolyl, benzisoxazolyl, benzimidazolyl, indolyl, or benzoxazolyl; 3- to 8-membered cycloalkyl or (C_1 - C_6 alkylene)cycloalkyl, wherein said cycloalkyl may contain one or two of O, S or N- R_8 wherein R_8 is hydrogen, or C_1 - C_4 alkyl, wherein the above defined R_8 may be substituted independently by from one to three of chloro, fluoro, or C_1 -
 25 C_4 alkyl, or one of bromo, iodo, C_1 - C_6 alkoxy, $O-CO-(C_1$ - C_6 alkyl), $O-CO-N(C_1$ - C_4 alkyl)(C_1 - C_2 alkyl), $S(C_1$ - C_6 alkyl), CN, NO_2 , $SO(C_1$ - C_4 alkyl), or $SO_2(C_1$ - C_4 alkyl), and wherein said C_1 - C_{12} alkyl or C_1 - C_4 alkylene may contain one double or triple bond; or

NR_1R_2 or $CR_1R_2R_{11}$ may form a saturated 5- to 8-membered carbocyclic ring which may contain one or two double bonds or one or two of O or S;

R_3 is methyl, ethyl, fluoro, chloro, bromo, iodo, cyano, methoxy, OCF_3 , methylthio, methylsulfonyl, CH_2OH or CH_2OCH_3 ;

- 5 R_4 is hydrogen, C_1-C_4 alkyl, fluoro, chloro, bromo, iodo, C_1-C_4 alkoxy, amino, nitro, $NH(C_1-C_4$ alkyl), $N(C_1-C_4$ alkyl)(C_1-C_2 alkyl), $SO_n(C_1-C_4$ alkyl), wherein n is 0, 1 or 2, cyano, hydroxy, $CO(C_1-C_4$ alkyl), CHO , or $COO(C_1-C_4$ alkyl), wherein said C_1-C_4 alkyl may contain one or two double or triple bonds and may be substituted by one or two of hydroxy, amino, carboxy, $NHCOCH_3$, $NH(C_1-C_2$ alkyl), $N(C_1-C_2$ alkyl) $_2$, $COO(C_1-C_4$ alkyl), $CO(C_1-C_4$ alkyl), C_1-C_3 alkoxy,
- 10 C_1-C_3 thioalkyl, fluoro, chloro, cyano or nitro;

- R_5 is phenyl, naphthyl, thienyl, benzothienyl, pyridyl, quinolyl, pyrazinyl, pyrimidyl, furanyl, benzofuranyl, benzothiazolyl, or indolyl, wherein each one of the above groups R_5 is substituted independently by from one to three of fluoro, chloro, C_1-C_6 alkyl, or C_1-C_6 alkoxy, or one of hydroxy, iodo, bromo, formyl, cyano, nitro, trifluoromethyl, amino, $NH(C_1-C_4$ alkyl), $N(C_1-C_6)(C_1-C_2$ alkyl), $COOH$, $COO(C_1-C_4$ alkyl), $CO(C_1-C_4$ alkyl), $SO_2NH(C_1-C_4$ alkyl), $SO_2N(C_1-C_4$ alkyl)(C_1-C_2 alkyl), SO_2NH_2 , $NHSO_2(C_1-C_4$ alkyl), $S(C_1-C_6$ alkyl), or $SO_2(C_1-C_6$ alkyl), wherein said C_1-C_4 alkyl and C_1-C_6 alkyl may be substituted by one or two of fluoro, hydroxy, amino, methylamino, dimethylamino or acetyl;
- 15

- R_6 is hydrogen, or C_1-C_6 alkyl, wherein said C_1-C_6 alkyl may be substituted by one hydroxy, methoxy, ethoxy or fluoro;
- 20

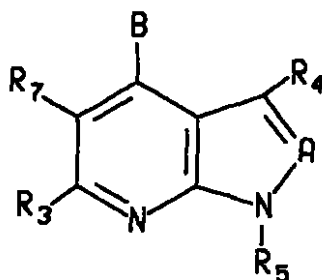
R_7 is hydrogen, C_1-C_4 alkyl, fluoro, chloro, bromo, iodo, cyano, hydroxy, $O(C_1-C_4$ alkyl), $C(O)(C_1-C_4$ alkyl), or $C(O)O(C_1-C_4$ alkyl), wherein the C_1-C_4 alkyl groups may be substituted with one hydroxy, chloro or bromo, or one to three fluoro;

R_{11} is hydrogen, hydroxy, fluoro, or methoxy;

- 25 R_{12} is hydrogen or C_1-C_4 alkyl; and

R_{16} and R_{17} are each independently hydrogen, hydroxy, methyl, ethyl, methoxy, or ethoxy, except that they are not both methoxy or ethoxy, and CR_4R_5 and $CR_{16}R_{17}$ each independently may be $C=O$.

- 30 IV. It also possible to employ a CRF antagonist of the following formula, disclosed in WO 95/34563:



and the pharmaceutically acceptable acid addition salts thereof, wherein

20
16

-18-

A is N or -CR₆;

B is -NR₁R₂, -CR₁R₂R₁₁, -C(=CR₂R₁₂)R₁, -NHCHR₁R₂, -OCHR₁R₂, -SCHR₁R₂, -CHR₂OR₁₂, -CHR₂SR₁₂, -C(S)R₁ or -C(O)R₁;

R₁ is C₁-C₆ alkyl which may optionally be substituted with one or two substituents
 5 independently selected from the group consisting of hydroxy, fluoro, chloro, bromo, iodo, C₁-C₄ alkoxy, -O-CO-(C₁-C₄ alkyl), -O-CO-NH(C₁-C₄ alkyl), -O-CO-N(C₁-C₄ alkyl)(C₁-C₂ alkyl), -NH(C₁-C₄ alkyl), -N(C₁-C₂ alkyl)(C₁-C₄ alkyl), -S(C₁-C₄ alkyl), -N(C₁-C₄ alkyl)CO(C₁-C₄ alkyl), -NHCO(C₁-C₄ alkyl), -COO(C₁-C₄ alkyl), -CONH(C₁-C₄ alkyl), -CON(C₁-C₄ alkyl)(C₁-C₂ alkyl), CN, NO₂, -SO(C₁-C₄ alkyl), -SO₂(C₁-C₄ alkyl), and wherein any of the foregoing C₁-C₄ alkyl and C₁-C₆
 10 alkyl groups may optionally contain one carbon-carbon double or triple bond;

R₂ is C₁-C₁₂ alkyl, aryl, -(C₁-C₄ alkylene)aryl wherein said aryl is phenyl, naphthyl, thienyl, benzothienyl, pyridyl, quinolyl, pyrazinyl, pyrimidyl, imidazolyl, furanyl, benzofuranyl, benzothiazolyl, isothiazolyl, benzisothiazolyl, thiazolyl, isoxazolyl, benzisoxazolyl, benzimidazolyl, triazolyl, pyrazolyl, pyrrolyl, indolyl, oxazolyl, or benzoxazolyl; or 3- to 8-
 15 membered cycloalkyl or -(C₁-C₆ alkylene)cycloalkyl, wherein one or two of the ring carbons of said cycloalkyl having at least 4 ring members and the cycloalkyl moiety of said -(C₁-C₆ alkylene)cycloalkyl having at least 4 ring members may optionally be replaced by an oxygen or sulfur atom or by N-Z wherein Z is hydrogen; or C₁-C₄ alkyl, and wherein each of said groups R₂ may optionally be substituted with from one to three substituents independently selected from
 20 chloro, fluoro, and C₁-C₄ alkyl, or by one substituent selected from bromo, iodo, C₁-C₆ alkoxy, -O-CO-(C₁-C₆ alkyl), -S(C₁-C₆ alkyl), -COO(C₁-C₄ alkyl), CN, NO₂, -SO(C₁-C₄ alkyl), and -SO₂(C₁-C₄ alkyl), and wherein said C₁-C₁₂ alkyl and the C₁-C₄ alkylene moiety of said -(C₁-C₄ alkylene)aryl may optionally contain one carbon-carbon double or triple bond;

or -NR₁R₂ may form a saturated 5- to 8-membered heterocyclic ring, or -CHR₁R₂ may
 25 form a saturated 5- to 8-membered carbocyclic ring, wherein each of these rings may optionally contain one or two carbon-carbon double bonds and wherein one or two of the carbon atoms of each of these rings may optionally be replaced with a sulfur or oxygen atom;

R₃ is C₁-C₄ alkyl, fluoro, chloro, bromo, iodo, -CH₂OH, -CH₂OCH₃, -O(C₁-C₃ alkyl), -S(C₁-C₃ alkyl), or -SO₂(C₁-C₃ alkyl), wherein said C₁-C₃ alkyl may optionally contain one
 30 carbon-carbon double or triple bond;

R₄ is hydrogen, C₁-C₆ alkyl, fluoro, chloro, bromo, iodo, C₁-C₄ alkoxy, amino, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -CH₂OH, -CH₂OCH₃, or -SO_n(C₁-C₄ alkyl), wherein n is 0, 1 or 2, cyano, hydroxy, -CO(C₁-C₄ alkyl), -CHO, or -COO(C₁-C₄ alkyl) wherein the C₁-C₄ alkyl moieties in the foregoing
 R₄ groups may optionally contain one carbon-carbon double or triple bond;

35 R₅ is phenyl, naphthyl, thienyl, benzothienyl, pyridyl, pyrimidyl, benzofuranyl, pyrazinyl or benzothiazolyl, wherein each one of said groups R₅ may optionally be substituted with from one to three substituents independently selected from fluoro, chloro, C₁-C₆ alkyl and C₁-C₆

-18-

alkoxy, or by one substituent selected from iodo, hydroxy, bromo, formyl, cyano, nitro, amino, trifluoromethyl, $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alkyl})$, $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6)(\text{C}_1\text{-C}_2 \text{ alkyl})$, $-\text{COO}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alkyl})$, $-\text{CO}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alkyl})$, $-\text{COOH}$, $-\text{SO}_2\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alkyl})$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alkyl})(\text{C}_1\text{-C}_2 \text{ alkyl})$, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{NHSO}_2(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alkyl})$, $-\text{S}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ alkyl})$ and $-\text{SO}_2(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ alkyl})$, wherein each of said $\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alkyl}$ and $\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ alkyl}$ moieties
 5 in the foregoing R^6 groups may optionally be substituted with one to three fluorine atoms;

R_6 is hydrogen, $\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alkyl}$, fluoro, chloro, bromo, iodo, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$, or $\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alkoxy}$;

R_7 is hydrogen, $\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alkyl}$, fluoro, chloro, bromo, iodo, $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alkyl})$, cyano, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_2 \text{ alkyl})$, $-\text{CO}(\text{C}_1\text{-C}_2 \text{ alkyl})$, or $-\text{COO}(\text{C}_1\text{-C}_2 \text{ alkyl})$;

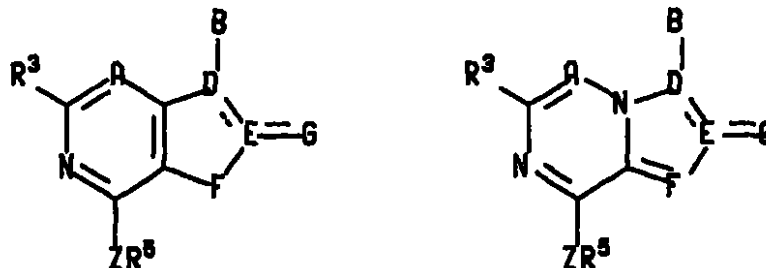
10 R_{11} is hydrogen, hydroxy, fluoro, or methoxy; and

R_{12} is hydrogen or $\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alkyl}$;

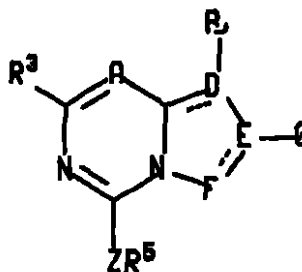
with the proviso that when A is N, then: (a) B is not unsubstituted alkyl; (b) R_8 is not unsubstituted phenyl or monosubstituted phenyl; and (c) R_9 is not unsubstituted alkyl;

or a pharmaceutically acceptable salt of such compound.

15 V. In another embodiment, the CRF antagonist is of the following formula, disclosed in EP 778277:



or



21
90

-20-

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein

the dashed lines represent optional double bonds;

A is nitrogen or CR⁷;

B is -NR¹R², -CR¹R²R¹⁰, -C(=CR²R¹¹)R¹, -NHCR¹R²R¹⁰, -OCR¹R²R¹⁰, -SCR¹R²R¹⁰, -
5 CR²R¹⁰NHR¹, -CR²R¹⁰OR¹, -CR²R¹⁰SR¹ or -COR²;

D is nitrogen and is single bonded to all atoms to which it is attached, or D is carbon and is either double bonded to E in formulas I and II or double bonded to the adjacent carbon atom common to both fused rings in formula III, or D is CH and is single bonded to E in formulas I and II;

10 E is nitrogen, CH or carbon;

F is oxygen, sulfur, CHR⁴ or NR⁴ when it is single bonded to E and F is nitrogen or CR⁴ when it is double bonded to E;

G, when single bonded to E, is hydrogen, C₁-C₄ alkyl, -S(C₁-C₄ alkyl), -O(C₁-C₄ alkyl), NH₂, -NH(C₁-C₄ alkyl) or -N(C₁-C₂ alkyl)(C₁-C₄ alkyl), wherein each of the C₁-C₄ alkyl groups of
15 G may optionally be substituted with one hydroxy, -O(C₁-C₂ alkyl) or fluoro group; G, when double bonded to E, is oxygen, sulfur or NH; and G, when E is nitrogen and double bonded to D or F, is absent;

R¹ is hydrogen, C₁-C₆ alkyl optionally substituted with one or two substituents R⁸ independently selected from hydroxy, fluoro, chloro, bromo, iodo, C₁-C₄ alkoxy, CF₃, -C(=O)O-(C₁-C₄)alkyl, -OC(=O)(C₁-C₄ alkyl), -OC(=O)N(C₁-C₄ alkyl)(C₁-C₂ alkyl), -NHCO(C₁-C₄ alkyl), -
20 COOH, -COO(C₁-C₄ alkyl), -CONH(C₁-C₄ alkyl), -CON(C₁-C₄ alkyl)(C₁-C₂ alkyl), -S(C₁-C₄ alkyl), -CN, -NO₂, -SO(C₁-C₄ alkyl), -SO₂(C₁-C₄ alkyl), -SO₂NH(C₁-C₄ alkyl) and -SO₂N(C₁-C₄ alkyl)(C₁-C₂ alkyl), wherein each of the C₁-C₄ alkyl groups in the foregoing R¹ groups may optionally contain one or two double or triple bonds;

25 R² is C₁-C₁₂ alkyl which may optionally contain from one to three double or triple bonds, aryl or (C₁-C₄ alkylene)aryl, wherein said aryl and the aryl moiety of said (C₁-C₄ alkylene)aryl is selected from phenyl, naphthyl, thienyl, benzothienyl, pyridyl, quinolyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, imidazolyl, furanyl, benzofuranyl, benzothiazolyl, isothiazolyl, pyrazolyl, pyrrolyl, indolyl, pyrrolopyridyl, oxazolyl and benzoxazolyl; C₃-C₆ cycloalkyl or (C₁-C₆ alkylene)(C₃-C₆ cycloalkyl),
30 wherein one or two of the carbon atoms of said cycloalkyl and the 5 to 8 membered cycloalkyl moieties of said (C₁-C₆ alkylene)(C₃-C₆ cycloalkyl) may optionally and independently be replaced by an oxygen or sulfur atom or by NZ² wherein Z² is selected from hydrogen, C₁-C₄ alkyl, benzyl and C₁-C₄ alkanoyl, and wherein each of the foregoing R² groups may optionally be substituted with from one to three substituents independently selected from chloro, fluoro,
35 hydroxy and C₁-C₄ alkyl, or with one substituent selected from bromo, iodo, C₁-C₆ alkoxy, -OC(=O)(C₁-C₆ alkyl), -OC(=O)N(C₁-C₄ alkyl)(C₁-C₂ alkyl), -S(C₁-C₆ alkyl), amino, -NH(C₁-C₂ alkyl), -N(C₁-C₂ alkyl)(C₁-C₄ alkyl), -N(C₁-C₄ alkyl)-CO-(C₁-C₄ alkyl), -NHCO(C₁-C₄ alkyl),

-COOH, -COO(C₁-C₄ alkyl), -CONH(C₁-C₄ alkyl), -CON(C₁-C₄ alkyl)(C₁-C₂ alkyl), -SH, -CN, -NO₂, -SO(C₁-C₄ alkyl), -SO₂(C₁-C₄ alkyl), -SO₂NH(C₁-C₄ alkyl) and -SO₂N(C₁-C₄ alkyl)(C₁-C₂ alkyl);

-NR¹R² or CR¹R²R¹⁰ may form a saturated 3 to 8 membered carbocyclic ring which may optionally contain from one to three double bonds and wherein one or two of the ring carbon atoms of such 5 to 8 membered rings may optionally and independently be replaced by an oxygen or sulfur atom or by NZ³ wherein Z³ is hydrogen, C₁-C₄ alkyl, benzyl or C₁-C₄ alkanoyl;

R³ is hydrogen, C₁-C₄ alkyl, -O(C₁-C₄ alkyl), chloro, fluoro, bromo, iodo, -CN, -S(C₁-C₄ alkyl) or -SO₂(C₁-C₄ alkyl) wherein each of the (C₁-C₄ alkyl) moieties in the foregoing R³ groups may optionally be substituted with one substituent R⁹ selected from hydroxy, fluoro and (C₁-C₂ alkoxy);

each R⁴ is, independently, hydrogen, (C₁-C₈ alkyl), fluoro, chloro, bromo, iodo, hydroxy, cyano, amino, nitro, -O(C₁-C₄ alkyl), -N(C₁-C₄ alkyl)(C₁-C₂ alkyl), -S(C₁-C₄ alkyl), -SO(C₁-C₄ alkyl), -SO₂(C₁-C₄ alkyl), -CO(C₁-C₄ alkyl), -C(=O)H or -C(=O)O(C₁-C₄ alkyl), wherein each of the (C₁-C₈ alkyl) and (C₁-C₄ alkyl) moieties in the foregoing R⁴ groups may optionally contain one or two double or triple bonds and may optionally be substituted with one or two substituents independently selected from hydroxy, amino, C₁-C₃ alkoxy, dimethylamino, methylamino, ethylamino, -NHC(=O)CH₃, fluoro, chloro, C₁-C₃ thioalkyl, -CN, -COOH, -C(=O)O(C₁-C₄ alkyl), -C(=O)(C₁-C₄ alkyl) and -NO₂;

R⁵ is phenyl, naphthyl, thienyl, benzothienyl, pyridyl, quinolyl, pyrazinyl, furanyl, benzofuranyl, benzothiazolyl, benzisothiazolyl, benzisoxazolyl, benzimidazolyl, indolyl, benzoxazolyl or C₃-C₈ cycloalkyl wherein one or two of the carbon atoms of said cycloalkyl rings that contain at least 5 ring members may optionally and independently be replaced by an oxygen or sulfur atom or by NZ⁴ wherein Z⁴ is hydrogen, C₁-C₄ alkyl or benzyl; and wherein each of the foregoing R⁵ groups is substituted with from one to four substituents R¹² wherein one to three of said substituents may be selected, independently, from chloro, C₁-C₈ alkyl and -O(C₁-C₈ alkyl) and one of said substituents may be selected from bromo, iodo, formyl, -CN, -CF₃, -NO₂, -NH₂, -NH(C₁-C₄ alkyl), -N(C₁-C₂ alkyl)(C₁-C₈ alkyl), -C(=O)O(C₁-C₄ alkyl), -C(=O)(C₁-C₄ alkyl), -COOH, -SO₂NH(C₁-C₄ alkyl), -SO₂N(C₁-C₂ alkyl)(C₁-C₄ alkyl), -SO₂NH₂, -NHSO₂(C₁-C₄ alkyl), -S(C₁-C₈ alkyl) and -SO₂(C₁-C₈ alkyl), and wherein each of the C₁-C₄ alkyl and C₁-C₈ alkyl moieties in the foregoing R⁵ groups may optionally be substituted with one or two substituents independently selected from fluoro, hydroxy, amino, methylamino, dimethylamino and acetyl;

R⁷ is hydrogen, C₁-C₄ alkyl, halo, cyano, hydroxy, -O(C₁-C₄ alkyl) -C(=O)(C₁-C₄ alkyl), -C(=O)O(C₁-C₄ alkyl), -OCF₃, -CF₃, -CH₂OH, -CH₂O(C₁-C₄ alkyl);

R¹⁰ is hydrogen, hydroxy, methoxy or fluoro;

R¹¹ is hydrogen or C₁-C₄ alkyl; and

22
91

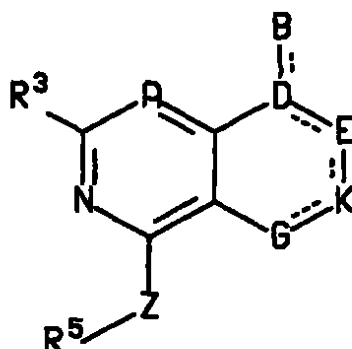
-22-

Z is NH, oxygen, sulfur, -N(C₁-C₄ alkyl), -NC(=O)(C₁-C₂ alkyl), NC(=O)O(C₁-C₂alkyl) or CR¹³R¹⁴ wherein R¹³ and R¹⁴ are independently selected from hydrogen, trifluoromethyl and methyl with the exception that one of R¹³ and R¹⁴ can be cyano;

with the proviso that: (a) in the five membered rings of structures I, II and III, there can not be two double bonds adjacent to each other, and (b) when R⁴ is attached to nitrogen, it is not halo, cyano or nitro;

or a pharmaceutically acceptable salt of such compound.

VI The CRF antagonist can also be of the following formula, disclosed in WO 98/05881:



10

wherein the dashed lines represent optional double bonds;

A is nitrogen or CR⁷;

B is -NR¹R², -CR¹R²R¹⁰, -C(=CR²R¹¹)R¹, -NHCR¹R²R¹⁰, -OCR¹R²R¹⁰, -SCR¹R²R¹⁰, -CR²R¹⁰NHR¹, -CR²R¹⁰OR¹, -CR²R¹⁰SR¹ or -COR², and is single bonded to D; or B is -CR¹R², and is double bonded to D and D is carbon;

15

D is nitrogen or CR⁴ and is single bonded to all atoms to which it is attached, or D is carbon and is double bonded to E or double bonded to B;

E is oxygen, nitrogen, sulfur, C=O, C=S, CR⁸R¹², NR⁸ or CR⁸; or E is a two atom spacer, wherein one of the atoms is oxygen, nitrogen, sulfur, C=O, C=S, CR⁸R¹², NR⁸ or CR⁸, and the other is CR⁸R¹² or CR⁸;

20

K and G are each, independently, C=O, C=S, sulfur, oxygen, CHR⁸ or NR⁸ when single bonded to both adjacent ring atoms, or nitrogen or CR⁸ when it is double bonded to an adjacent ring atom;

the 6- or 7-membered ring that contains D, E, K and G may contain from one to three double bonds, from zero to two heteroatoms selected from oxygen, nitrogen and sulfur, and from zero to two C=O or C=S groups, wherein the carbon atoms of such groups are part of the ring and the oxygen and sulfur atoms are substituents on the ring;

R¹ is C₁-C₈ alkyl optionally substituted with from one or two substituents independently selected from hydroxy, fluoro, chloro, bromo, iodo, C₁-C₄ alkoxy, CF₃, -C(=O)(C₁-C₄alkyl), -C(=O)-O-(C₁-C₄)alkyl, -OC(=O)(C₁-C₄ alkyl), -OC(=O)N(C₁-C₄ alkyl)(C₁-C₂ alkyl), -NHCO(C₁-C₄

30

alkyl), -COOH, -COO(C₁-C₄ alkyl), -CONH(C₁-C₄ alkyl), -CON(C₁-C₄ alkyl)(C₁-C₂ alkyl), -S(C₁-C₄ alkyl), -CN, -NO₂, -SO(C₁-C₄ alkyl), -SO₂(C₁-C₄ alkyl), -SO₂NH(C₁-C₄ alkyl) and -SO₂N(C₁-C₄ alkyl)(C₁-C₂ alkyl), wherein each of the C₁-C₄ alkyl groups in the foregoing R¹ groups may optionally contain one or two double or triple bonds;

- 5 R² is C₁-C₁₂ alkyl which may optionally contain from one to three double or triple bonds, aryl or (C₁-C₄ alkylene)aryl, wherein said aryl and the aryl moiety of said (C₁-C₄ alkylene)aryl is selected from phenyl, naphthyl, thienyl, benzothienyl, pyridyl, quinolyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, imidazolyl, furanyl, benzofuranyl, benzothiazolyl, isothiazolyl, pyrazolyl, pyrrolyl, indolyl, pyrrolopyridyl, oxazolyl and benzoxazolyl; C₃-C₈ cycloalkyl or (C₁-C₆ alkylene)(C₃-C₈ cycloalkyl),
 10 wherein one or two of the carbon atoms of said cycloalkyl and the 5 to 8 membered cycloalkyl moieties of said (C₁-C₆ alkylene)(C₃-C₈ cycloalkyl) may optionally and independently be replaced by an oxygen or sulfur and wherein each of the foregoing R² groups may optionally be substituted with from one to three substituents independently selected from chloro, fluoro, hydroxy and C₁-C₄ alkyl, or with one substituent selected from C₁-C₆ alkoxy, -OC(=O)(C₁-C₆ alkyl),
 15 -OC(=O)N(C₁-C₄ alkyl)(C₁-C₂ alkyl), -S(C₁-C₆ alkyl), amino, -NH(C₁-C₂ alkyl), -N(C₁-C₂ alkyl)(C₁-C₄ alkyl), -N(C₁-C₄ alkyl)-CO-(C₁-C₄ alkyl), -NHCO(C₁-C₄ alkyl), -COOH, -COO(C₁-C₄ alkyl), -CONH(C₁-C₄ alkyl), -CON(C₁-C₄ alkyl)(C₁-C₂ alkyl), -SH, -CN, -NO₂, -SO(C₁-C₄ alkyl), -SO₂(C₁-C₄ alkyl), -SO₂NH(C₁-C₄ alkyl) and -SO₂N(C₁-C₄ alkyl)(C₁-C₂ alkyl);

- NR¹R² or CR¹R²R¹⁰ may form a ring selected from saturated 3 to 8 membered rings,
 20 the 5 to 8 membered rings of which may optionally contain one or two double bonds, and wherein one or two of the ring carbon atoms of such 5 to 8 membered rings may optionally and independently be replaced by an oxygen or sulfur atom or by NZ³ wherein Z³ is hydrogen or C₁-C₄ alkyl;

- R³ is hydrogen, C₁-C₄ alkyl, -O(C₁-C₄ alkyl), chloro, fluoro, bromo, iodo, -S(C₁-C₄ alkyl)
 25 or -SO₂(C₁-C₄ alkyl);

 R⁴ is hydrogen, C₁-C₂ alkyl, hydroxy or fluoro;

- each R⁶, R⁷ and R⁸ that is attached to a carbon atom is selected, independently, from hydrogen, C₁-C₂ alkyl, fluoro, chloro, bromo, iodo, hydroxy, hydroxymethyl, formyl, trifluoromethyl, cyano, amino, nitro, -O(C₁-C₂ alkyl), -N(C₁-C₂ alkyl)(C₁-C₂ alkyl), -S(C₁-C₂ alkyl),
 30 -CO(C₁-C₂ alkyl), -C(=O)H or -C(=O)O(C₁-C₂ alkyl), wherein each of the C₁-C₂ alkyl moieties in the foregoing R⁶, R⁷, and R⁸ groups may optionally contain one double or triple bond; and each R⁶, R⁷, and R⁸ that is attached to a nitrogen atom is selected, independently, from hydrogen and C₁-C₄ alkyl;

- R⁹ is substituted phenyl, naphthyl, pyridyl or pyrimidyl, wherein each of the foregoing R⁹
 35 groups is substituted with from two to four substituents R¹⁶, wherein from one to three of said substituents may be selected, independently, from chloro, C₁-C₆ alkyl, -O(C₁-C₆ alkyl) and -(C₁-C₆ alkylene)O(C₁-C₆ alkyl), and wherein one of said substituents may be selected, independently,

23
2

-24-

from bromo, iodo, formyl, cyano, trifluoromethyl, nitro, amino, -NH(C₁-C₄ alkyl), -N(C₁-C₂ alkyl)(C₁-C₈ alkyl), -C(=O)O(C₁-C₄ alkyl), -C(=O)(C₁-C₄ alkyl), -COOH, -SO₂NH(C₁-C₄ alkyl), -SO₂N(C₁-C₂ alkyl)(C₁-C₄ alkyl), -SO₂NH₂, -NHSO₂(C₁-C₄ alkyl), -S(C₁-C₈ alkyl) and -SO₂(C₁-C₈ alkyl), and wherein each of the C₁-C₄ alkyl and C₁-C₈ alkyl moieties in the foregoing R⁶ groups may optionally be substituted with one or two substituents independently selected from fluoro, hydroxy, amino, methylamino, dimethylamino and acetyl;

R⁷ is hydrogen, methyl, halo (e.g., chloro, fluoro, iodo or bromo), hydroxy, methoxy, -C(=O)(C₁-C₂ alkyl), -C(=O)O(C₁-C₂ alkyl), trifluoromethoxy, hydroxymethyl, trifluoromethyl or formyl;

10 R¹⁰ is hydrogen, hydroxy, methoxy or fluoro;

R¹¹ is hydrogen or C₁-C₄ alkyl;

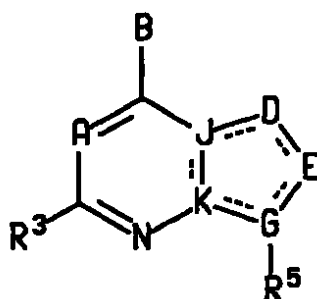
R¹² is, hydrogen or methyl; and

Z is NH, oxygen, sulfur, -N(C₁-C₄ alkyl), or CR¹³R¹⁴ wherein R¹³ and R¹⁴ are independently selected from hydrogen, and methyl with the exception that one of R¹³ and R¹⁴ may optionally be cyano;

with the proviso that: (a) in the six or seven membered rings of structures in formula I, there can not be two double bonds adjacent to each other; and (b) when D is carbon and is double bonded to B, then B is CR¹R²;

or a pharmaceutically acceptable salt of such compound.

20 VII. The CRF antagonist can also be of the following formula, disclosed in WO 98/08847:



or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein

the dashed lines represent optional double bonds;

25 A is nitrogen or CR⁷;

B is -NR¹R², -CR¹R²R¹⁰, -C(=CR²R¹¹)R¹, -NHCR¹R²R¹⁰, -OCR¹R²R¹⁰, -SCR¹R²R¹⁰, -CR²R¹⁰NHR¹, -CR²R¹⁰OR¹, -CR²R¹⁰SR¹ or -COR²;

J and K are each independently nitrogen or carbon and both J and K are not nitrogens;

D and E are each selected, independently, from nitrogen, CR⁴, C=O, C=S, sulfur, 30 oxygen, CR⁴R⁶ and NR⁶;

G is nitrogen or carbon;

the ring containing D, E, G, K, and J in formula I may be a saturated or unsaturated 5-membered ring and may optionally contain one or two double bonds and may optionally contain from one to three heteroatoms in the ring and may optionally have one or two C=O or C=S groups;

5 R^1 is C_1 - C_8 alkyl optionally substituted with one or two substituents independently selected from hydroxy, fluoro, chloro, bromo, iodo, $-O$ -(C_1 - C_4 alkyl), CF_3 , $-C(=O)O$ -(C_1 - C_4 alkyl), $-OC(=O)$ -(C_1 - C_4 alkyl), $-OC(=O)N$ -(C_1 - C_4 alkyl)(C_1 - C_2 alkyl), $-NHCO$ -(C_1 - C_4 alkyl), $-COOH$, $-COO$ -(C_1 - C_4 alkyl), $-CONH$ -(C_1 - C_4 alkyl), $-CON$ -(C_1 - C_4 alkyl)(C_1 - C_2 alkyl), $-S$ -(C_1 - C_4 alkyl), $-CN$, $-NO_2$, $-SO$ -(C_1 - C_4 alkyl), $-SO_2$ -(C_1 - C_4 alkyl), $-SO_2NH$ -(C_1 - C_4 alkyl) and $-SO_2N$ -(C_1 - C_4 alkyl)(C_1 - C_2 alkyl), wherein each of the C_1 - C_4 alkyl groups in the foregoing R^1 groups may optionally contain
10 one or two double or triple bonds;

R^2 is C_1 - C_{12} alkyl which may optionally contain from one to three double or triple bonds, aryl or (C_1 - C_4 alkylene)aryl, wherein said aryl and the aryl moiety of said (C_1 - C_4 alkylene)aryl is selected from phenyl, naphthyl, thienyl, benzothienyl, pyridyl, quinolyl, pyrazinyl, pyrimidinyl,
15 imidazolyl, furanyl, benzofuranyl, benzothiazolyl, isothiazolyl, pyrazolyl, pyrrolyl, indolyl, pyrrolopyridyl, oxazolyl and benzoxazolyl; C_3 - C_8 cycloalkyl or (C_1 - C_8 alkylene)(C_3 - C_8 cycloalkyl), wherein one or two of the carbon atoms of said cycloalkyl and the 5 to 8 membered cycloalkyl moieties of said (C_1 - C_8 alkylene)(C_3 - C_8 cycloalkyl) may optionally and independently be replaced by an oxygen or sulfur atom or by NZ^2 wherein Z^2 is selected from hydrogen, C_1 - C_4 alkyl, benzyl and C_1 - C_4 alkanoyl, and wherein each of the foregoing R^2 groups may optionally
20 be substituted with from one to three substituents independently selected from chloro, fluoro, hydroxy and C_1 - C_4 alkyl, or with one substituent selected from bromo, iodo, C_1 - C_8 alkoxy, $-OC(=O)$ -(C_1 - C_8 alkyl), $-OC(=O)N$ -(C_1 - C_4 alkyl)(C_1 - C_2 alkyl), $-S$ -(C_1 - C_8 alkyl), amino, $-NH$ -(C_1 - C_2 alkyl), $-N$ -(C_1 - C_2 alkyl)(C_1 - C_4 alkyl), $-N$ -(C_1 - C_4 alkyl)- CO -(C_1 - C_4 alkyl), $-NHCO$ -(C_1 - C_4 alkyl),
25 $-COOH$, $-COO$ -(C_1 - C_4 alkyl), $-CONH$ -(C_1 - C_4 alkyl), $-CON$ -(C_1 - C_4 alkyl)(C_1 - C_2 alkyl), $-SH$, $-CN$, $-NO_2$, $-SO$ -(C_1 - C_4 alkyl), $-SO_2$ -(C_1 - C_4 alkyl), $-SO_2NH$ -(C_1 - C_4 alkyl) and $-SO_2N$ -(C_1 - C_4 alkyl)(C_1 - C_2 alkyl);

$-NR^1R^2$ or $CR^1R^2R^{10}$ may form a saturated 3 to 8 membered carbocyclic ring which may optionally contain from one to three double bonds and wherein one or two of the ring carbon
30 atoms of such 5 to 8 membered rings may optionally and independently be replaced by an oxygen or sulfur atom or by NZ^3 wherein Z^3 is hydrogen, C_1 - C_4 alkyl, benzyl or C_1 - C_4 alkanoyl;

R^3 is hydrogen, C_1 - C_4 alkyl, $-O$ -(C_1 - C_4 alkyl), chloro, fluoro, bromo, iodo, (C_1 - C_2 alkylene)- O -(C_1 - C_2 alkyl), (C_1 - C_2 alkylene)- OH , or $-S$ -(C_1 - C_4 alkyl);

each R^4 is, independently, hydrogen, (C_1 - C_8 alkyl), fluoro, chloro, bromo, iodo, hydroxy, cyano, amino, (C_1 - C_2 alkylene)- OH , CF_3 , CH_2SCH_3 , nitro, $-O$ -(C_1 - C_4 alkyl), $-N$ -(C_1 - C_4 alkyl)(C_1 - C_2 alkyl), $-S$ -(C_1 - C_4 alkyl), $-CO$ -(C_1 - C_4 alkyl), $-C(=O)H$ or $-C(=O)O$ -(C_1 - C_4 alkyl);
35

R^5 is hydrogen, methyl or ethyl;

29
29

-26-

R^5 is hydrogen or C_1-C_4 alkyl;

R^6 is phenyl, pyridyl, pyrazinyl, pyrimidyl, pyridazinyl and wherein each of the foregoing R^6 groups is substituted with from one to four substituents R^{13} wherein one to three of said substituents may be selected, independently, from fluoro, chloro, C_1-C_6 alkyl and $-O(C_1-C_6 \text{ alkyl})$ and one of said substituents may be selected from bromo, iodo, formyl, OH, $(C_1-C_4 \text{ alkylene})-OH$, $(C_1-C_4 \text{ alkylene})-O-(C_1-C_2 \text{ alkyl})$, $-CN$, $-CF_3$, $-NO_2$, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4 \text{ alkyl})$, $-N(C_1-C_2 \text{ alkyl})(C_1-C_6 \text{ alkyl})$, $-OCO(C_1-C_4 \text{ alkyl})$, $(C_1-C_4 \text{ alkylene})-O-(C_1-C_4 \text{ alkyl})$, $-S(C_1-C_6 \text{ alkyl})$, $(C_1-C_4 \text{ alkylene})-S-(C_1-C_4 \text{ alkyl})$, $-C(=O)O(C_1-C_4 \text{ alkyl})$, $-C(=O)(C_1-C_4 \text{ alkyl})$, $-COOH$, $-SO_2NH(C_1-C_4 \text{ alkyl})$, $-SO_2N(C_1-C_2 \text{ alkyl})(C_1-C_4 \text{ alkyl})$, $-SO_2NH_2$, $-NHSO_2(C_1-C_4 \text{ alkyl})$, $-S(C_1-C_6 \text{ alkyl})$ and $-SO_2(C_1-C_6 \text{ alkyl})$, and wherein each of the C_1-C_4 alkyl and C_1-C_6 alkyl moieties in the foregoing R^6 groups may optionally have one or two double bonds;

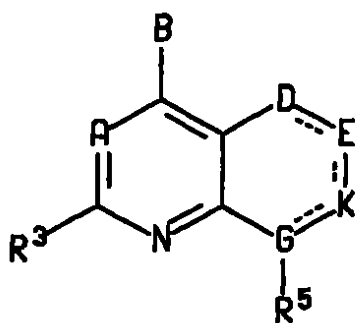
R^7 is hydrogen, C_1-C_4 alkyl, halo (e.g., chloro, fluoro, iodo or bromo), hydroxy, $-O(C_1-C_4 \text{ alkyl})$, $-C(=O)(C_1-C_4 \text{ alkyl})$, $-C(=O)O(C_1-C_4 \text{ alkyl})$, $-OCF_3$, $-CF_3$, $-CH_2OH$ or $-CH_2O(C_1-C_2 \text{ alkyl})$;

R^{10} is hydrogen, hydroxy, methoxy or fluoro;

R^{11} is hydrogen or C_1-C_4 alkyl; and

with the proviso that: a) when both J and K are carbons and D is CR^4 and E is nitrogen, then G can not be nitrogen; (b) when both J and K are carbons and D and G are nitrogens, then E can not be CR^4 or $C=O$ or $C=S$; (c) when both J and K are carbons and D and E are carbons, then G can not be nitrogen; (d) when G is carbon, it must be double bonded to E; and (e) in the ring containing J, K, D, E and G, there can not be two double bonds adjacent to each other, and the pharmaceutically acceptable salts of such compounds.

VIII. Other useful CRF antagonists are of the following formula, disclosed in WO 98/08848:



wherein the dashed lines represent optional double bonds;

A is nitrogen or CR^7 ;

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

G is nitrogen or CR^4 and is single bonded to all atoms to which it is attached, or G is carbon and is double bonded to K;

K is nitrogen or CR⁶ when double bonded to G or E, or K is oxygen, sulfur, C=O, C=S, CR⁶R¹² or NR⁸ when single bonded to both adjacent ring atoms, or K is a two atom spacer, wherein one of the two ring atoms of the spacer is oxygen, nitrogen, sulfur, C=O, C=S, CR⁶R¹², NR⁸ or CR⁶, and the other is CR⁶R¹² or CR⁶;

- 5 D and E are each, independently, C=O, C=S, sulfur, oxygen, CR⁴R⁶ or NR⁸ when single bonded to both adjacent ring atoms, or nitrogen or CR⁶ when it is double bonded to an adjacent ring atom;

the 6- or 7-membered ring that contains D, E, K and G may contain from one to three double bonds, from zero to two heteroatoms selected from oxygen, nitrogen and sulfur, and
10 from zero to two C=O or C=S groups, wherein the carbon atoms of such groups are part of the ring and the oxygen and sulfur atoms are substituents on the ring;

R¹ is C₁-C₈ alkyl optionally substituted with from one or two substituents independently selected from hydroxy, fluoro, chloro, bromo, iodo, C₁-C₄ alkoxy, CF₃,
-C(=O)(C₁-C₄alkyl), -C(=O)-O-(C₁-C₄alkyl), -OC(=O)(C₁-C₄ alkyl), -OC(=O)N(C₁-C₄
15 alkyl)(C₁-C₂ alkyl), -NHCO(C₁-C₄ alkyl), -COOH, -COO(C₁-C₄ alkyl), -CONH(C₁-C₄ alkyl),
-CON(C₁-C₄ alkyl)(C₁-C₂ alkyl), -S(C₁-C₄ alkyl), -CN, -NO₂, -SO(C₁-C₄ alkyl), -SO₂(C₁-C₄
alkyl), -SO₂NH(C₁-C₄ alkyl) and -SO₂N(C₁-C₄ alkyl)(C₁-C₂ alkyl), wherein each of the C₁-C₄
alkyl groups in the foregoing R¹ groups may optionally contain one or two double or triple
bonds;

20 R² is C₁-C₁₂ alkyl which may optionally contain from one to three double or triple bonds, aryl or (C₁-C₄ alkylene)aryl, wherein said aryl and the aryl moiety of said (C₁-C₄ alkylene)aryl is selected from phenyl, naphthyl, thienyl, benzothienyl, pyridyl, quinolyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, imidazolyl, furanyl, benzofuranyl, benzothiazolyl, isothiazolyl, pyrazolyl, pyrrolyl, indolyl, pyrrolopyridyl, oxazolyl and benzoxazolyl; C₃-C₈ cycloalkyl or (C₁-C₈ alkylene)(C₃-C₈ cycloalkyl), wherein one or two of the carbon atoms of said cycloalkyl and the
25 5 to 8 membered cycloalkyl moieties of said (C₁-C₈ alkylene)(C₃-C₈ cycloalkyl) may optionally and independently be replaced by an oxygen or sulfur atom or by NZ wherein Z is hydrogen, C₁-C₄ alkyl or benzyl, and wherein each of the foregoing R² groups may optionally be substituted with from one to three substituents independently selected from chloro, fluoro,
30 hydroxy and C₁-C₄ alkyl, or with one substituent selected from C₁-C₈ alkoxy, -OC(=O)(C₁-C₈ alkyl), -OC(=O)N(C₁-C₄ alkyl)(C₁-C₂ alkyl), -S(C₁-C₈ alkyl), amino, -NH(C₁-C₂ alkyl), -N(C₁-C₂ alkyl)(C₁-C₄ alkyl), -N(C₁-C₄ alkyl)-CO-(C₁-C₄ alkyl), -NHCO(C₁-C₄ alkyl), -COOH, -COO(C₁-C₄ alkyl), -CONH(C₁-C₄ alkyl), -CON(C₁-C₄ alkyl)(C₁-C₂ alkyl), -SH, -CN, -NO₂, -SO(C₁-C₄ alkyl), -SO₂(C₁-C₄ alkyl), -SO₂NH(C₁-C₄ alkyl) and -SO₂N(C₁-C₄ alkyl)(C₁-C₂ alkyl);

35 -NR¹R² or CR¹R²R¹⁰ may form a ring selected from saturated 3 to 8 membered rings, the 5 to 8 membered rings of which may optionally contain one or two double bonds, and wherein one or two of the ring carbon atoms of such 5 to 8 membered rings may optionally

25
JH

-28-

and independently be replaced by an oxygen or sulfur atom or by NZ^2 wherein Z^2 is hydrogen, benzyl or C_1-C_4 alkyl;

R^3 is hydrogen, C_1-C_4 alkyl, $-O(C_1-C_4 \text{ alkyl})$, chloro, fluoro, bromo, iodo, $-S(C_1-C_4 \text{ alkyl})$ or $-SO_2(C_1-C_4 \text{ alkyl})$;

5 each R^8 , R^9 and R^{12} is selected, independently, from hydrogen and C_1-C_2 alkyl;

each R^4 and R^6 that is attached to a carbon atom is selected, independently, from hydrogen and C_1-C_6 alkyl, fluoro, chloro, bromo, iodo, hydroxy, hydroxy (C_1-C_2 alkyl), trifluoromethyl, cyano, amino, nitro, $-O(C_1-C_4 \text{ alkyl})$, $-N(C_1-C_4 \text{ alkyl})(C_1-C_2 \text{ alkyl})$, $-CH_2SCH_3$, $-S(C_1-C_4 \text{ alkyl})$, $-CO(C_1-C_4 \text{ alkyl})$, $-C(=O)H$ or $-C(=O)O(C_1-C_4 \text{ alkyl})$, wherein each of the C_1-C_2 alkyl moieties in the foregoing R^4 and R^6 groups may optionally contain one double or triple bond; and R^5 , when attached to a nitrogen atom, is selected from hydrogen and C_1-C_4 alkyl;

R^8 is substituted phenyl, naphthyl, pyridyl or pyrimidyl, wherein each of the foregoing R^8 groups is substituted with from two to four substituents R^{13} , wherein up to three of said substituents may be selected, independently, from chloro, C_1-C_6 alkyl, $-O(C_1-C_6 \text{ alkyl})$ and $-(C_1-C_6 \text{ alkylene})O(C_1-C_6 \text{ alkyl})$, and wherein one of said substituents may be selected, independently, from bromo, iodo, formyl, cyano, trifluoromethyl, nitro, amino, $-NH(C_1-C_4 \text{ alkyl})$, $-N(C_1-C_2 \text{ alkyl})(C_1-C_6 \text{ alkyl})$, $-C(=O)O(C_1-C_4 \text{ alkyl})$, $-C(=O)(C_1-C_4 \text{ alkyl})$, $-COOH$, $-SO_2NH(C_1-C_4 \text{ alkyl})$, $-SO_2N(C_1-C_2 \text{ alkyl})(C_1-C_4 \text{ alkyl})$, $-SO_2NH_2$, $-NHSO_2(C_1-C_4 \text{ alkyl})$, $-(C_6-C_1 \text{ alkylene})-S(C_1-C_2 \text{ alkyl})$, $-(C_6-C_1 \text{ alkylene})-SO(C_1-C_2 \text{ alkyl})$, $-(C_6-C_1 \text{ alkylene})-SO_2(C_1-C_2 \text{ alkyl})$ and $-(C_1-C_4 \text{ alkylene})-OH$, and wherein each of the C_1-C_4 alkyl and C_1-C_6 alkyl moieties in the foregoing R^8 groups may optionally be substituted with one or two substituents independently selected from fluoro, hydroxy, amino, methylamino, dimethylamino and acetyl;

R^7 is hydrogen, methyl, halo (e.g., chloro, fluoro, iodo or bromo), hydroxy, methoxy, $-C(=O)(C_1-C_2 \text{ alkyl})$, $-C(=O)O(C_1-C_2 \text{ alkyl})$, hydroxymethyl, trifluoromethyl or formyl;

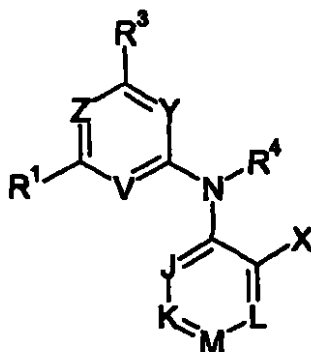
25 R^{10} is hydrogen, hydroxy, methoxy or fluoro; and

R^{11} is hydrogen or C_1-C_4 alkyl;

with the proviso that in the ring containing D, E, K and G of formula I, there can not be two double bonds adjacent to each other;

and the pharmaceutically acceptable salt of such compound.

30 IX. The CRF antagonist may also be of the following formula, disclosed in WO 95/10508:



or a pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof, wherein Y is CR²⁸, N, or CR²⁹;

when Y is CR²⁸ or N:

R¹ is independently selected at each occurrence from the group consisting of C₁-C₄ alkyl, C₂-C₄ alkenyl, C₂-C₄ alkynyl, halogen, C₁-C₂ haloalkyl, NR⁶R⁷, OR⁸, and S(O)_nR⁸; R³ is C₁-C₄ alkyl, aryl, C₃-C₈ cycloalkyl, C₁-C₂ haloalkyl, halogen, nitro, NR⁶R⁷, OR⁸, S(O)_nR⁸, C(=O)R⁹, C(=O)NR⁹R⁷, C(=S)NR⁶R⁷, -(CHR¹⁰)_kNR⁶R⁷, (CH₂)_kOR⁸, C(=O)NR¹⁰CH(R¹¹)CO₂R¹², -C(OH)(R²⁵)(R²⁶), -(CH₂)_pS(O)_n-alkyl, -(CHR¹⁰)R²⁸, -C(CN)(R²⁵)(R¹⁶) provided that R²⁸ is not -NH- containing rings, -C(=O)R²⁸, -CH(CO₂R¹⁶)₂, NR¹⁰C(=O)CH(R¹¹)NR¹⁰R¹², NR¹⁰CH(R¹¹)CO₂R¹², substituted C₁-C₄ alkyl, substituted C₂-C₄ alkenyl, substituted C₂-C₄ alkynyl, substituted C₁-C₄ alkoxy, aryl-(substituted C₁-C₄) alkyl, aryl-(substituted C₁-C₄) alkoxy, substituted C₃-C₈ cycloalkyl, amino-(substituted C₁-C₄)alkyl, substituted C₁-C₄ alkylamino, where substitution by R²⁷ can occur on any carbon containing substituent; 2-pyridinyl, imidazolyl, 3-pyridinyl, 4-pyridinyl, 2-methyl-3-pyridinyl, 4-methyl-3-pyridinyl, furanyl, 5-methyl-2-furanyl, 2,5-dimethyl-3-furanyl, 2-thienyl, 3-thienyl, 5-methyl-2-thienyl, 2-pheno-thiazinyl, 4-pyrazinyl, azetidinyl, phenyl, 1H-indazolyl, 2-pyrrolidinyl, 2H,6H-1,5,2-dithiazinyl, 2H-pyrrolyl, 3H-indolyl, 4-piperidinyl, 4aH-carbazolyl, 4H-quinoliziny, 6H-1,2,5-thiadiazinyl, acridinyl, azocinyl, azepinyl, benzofuranyl, benzothiophenyl, carbazolyl, chromanyl, chromenyl, cinnolinyl, decahydroquinolinyl, furazanyl, imidazolidinyl, indolinyl, indoliziny, indolyl, isobenzofuranyl, isochromanyl, isoindolinyl, isoindolyl, isoquinolinyl, benzimidazolyl, isothiazolyl, isoxazolyl, morpholinyl, naphthyridinyl, octahydroisoquinolinyl, oxazolidinyl, oxazolyl, phenanthridinyl, phenanthrolinyl, phenaziny, phenoxathiinyl, phenoxazinyl, phthalazinyl, piperazinyl, piperidinyl, pteridinyl, purinyl, pyranyl, pyrazolidinyl, pyrazolinyl, pyrazolyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrrolidinyl, pyrrolinyl, pyrrolyl, quinazoliny, quinolinyl, quinoxaliny, quinuclidinyl, β-carbolinyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydroisoquinolinyl, tetrahydroquinolinyl, tetrazolyl, thianthranyl, thiazolyl, thiophenyl, triazinyl, xanthenyl; or 1-tetrahydroquinolinyl or 2-tetrahydroisoquinolinyl either of which can be substituted with 0-3 groups chosen from keto and C₁-C₄ alkyl; J, K, and L are independently selected at each occurrence from the group of N, CH, and CX;

M is CR⁵ or N;

76


-30-

V is CR^{1a} or N;

Z is CR² or N;

R^{1a}, R², and R^{3a} are independently selected at each occurrence from the group consisting of hydrogen, halo, halomethyl, C₁-C₃ alkyl, and cyano;

5 R⁴ is (CH₂)_mOR^{1b}, C₁-C₄ alkyl, allyl, propargyl, (CH₂)_mR¹³, or -(CH₂)_mOC(O)R^{1b};

X is halogen, aryl, heteroaryl, S(O)_nR⁸, SR⁸, halomethyl, -(CH₂)_pOR⁸, cyano, -(CHR^{1b})_pNR¹⁴R¹⁵, -C(=O)R⁸, C₁-C₈ alkyl, C₄-C₁₀ cycloalkylalkyl, C₁-C₁₀alkenyl, C₂-C₁₀alkynyl, C₂-C₁₀alkoxy, aryl-(C₂-C₁₀)-alkyl, C₃-C₈cycloalkyl, aryl-(C₁-C₁₀)-alkoxy, nitro, thio-(C₁-C₁₀)-alkyl, -C(=NOR^{1b})-C₁-C₄-alkyl, -C(=NOR^{1b})H, or -C(=O)NR¹⁴R¹⁵, where
 10 substitution by R^{1b} can occur on any carbon containing substituents;

X' is independently selected at each occurrence from the group consisting of hydrogen, halogen, aryl, heteroaryl, S(O)_nR⁸, halomethyl, -(CHR^{1b})_pOR⁸, cyano, -(CHR^{1b})_pNR¹⁴R¹⁵, C(=O)R⁸, C₁-C₈ alkyl, C₂-C₁₀alkenyl, C₂-C₁₀alkynyl, C₁-C₁₀alkoxy, aryl-(C₁-C₁₀)-alkyl, C₃-C₈cycloalkyl, aryl-(C₁-C₁₀)-alkoxy, nitro, thio-(C₁-C₁₀)-alkyl, -C(=NOR^{1b})-
 15 C₁-C₄-alkyl, -C(=NOR^{1b})H, and -C(=O)NR¹⁴R¹⁵, where substitution by R^{1b} can occur on any carbon containing substituents;

R⁵ is halo, -C(=NOR^{1b})-C₁-C₄-alkyl, C₁-C₄alkyl, C₁-C₃ haloalkyl, -(CHR^{1b})_pOR⁸, -(CHR^{1b})_pS(O)_nR⁸, -(CHR^{1b})_pNR¹⁴R¹⁵, C₃-C₈ cycloalkyl, C₂-C₁₀alkenyl, C₂-C₁₀alkynyl, aryl-(C₂-C₁₀)-alkyl, aryl-(C₁-C₁₀)-alkoxy, cyano, C₃-C₈ cycloalkoxy, nitro, amino-(C₂-C₁₀)-alkyl, thio-(C₂-C₁₀)-alkyl, SO_n(R⁸), C(=O)R⁸, -C(=NOR^{1b})H, or -C(=O)NR¹⁴R¹⁵, where substitution by
 20 R^{1b} can occur on any carbon containing substituents;

R⁶ and R⁷ are independently selected at each occurrence from the group consisting of hydrogen, C₁-C₈ alkyl, C₃-C₁₀ cycloalkyl, C₁-C₈ alkoxy, (C₄-C₁₂)-cycloalkylalkyl, -(CH₂)_kR¹³, (CHR^{1b})_pOR⁸, -(C₁-C₈alkyl)-aryl, heteroaryl, -S(O)_n-aryl or -(C₁-C₈alkyl)-heteroaryl or aryl, wherein the aryl or heteroaryl groups are optionally substituted with 1-3 groups selected from
 25 the group consisting of hydrogen, halogen, C₁-C₈ alkyl, C₁-C₈ alkoxy, amino, NHC(=O)(C₁-C₈ alkyl), NH(C₁-C₈ alkyl), N(C₁-C₈ alkyl)₂, nitro, carboxy, CO₂(C₁-C₈ alkyl), cyano, and S(O)_n-(C₁-C₈alkyl); or can be taken together to form -(CH₂)_pA(CH₂)_r, optionally substituted with 0-3 R¹⁷; or, when considered with the commonly attached nitrogen, can be taken
 30 together to form a heterocycle, said heterocycle being substituted on carbon with 1-3 groups consisting of hydrogen, C₁-C₈ alkyl, hydroxy, or C₁-C₈ alkoxy;

A is CH₂, O, NR^{2b}, C(=O), S(O)_n, N(C(=O)R¹⁷), N(R^{1b}), C(H)(NR¹⁴R¹⁵), C(H)(OR^{2b}), C(H)(C(=O)R²¹), or N(S(O)_nR²¹);

R⁸ is independently selected at each occurrence from the group consisting of
 35 hydrogen; C₁-C₈ alkyl; -(C₄-C₁₂) cycloalkylalkyl; (CH₂)_kR²²; C₃-C₁₀ cycloalkyl; -NR⁶R⁷; aryl; heteroaryl; -NR^{1b}(CH₂)_nR⁶R⁷; -(CH₂)_kR^{2b}; and (CH₂)_kheteroaryl or (CH₂)_karyl, either of which can optionally be substituted with 1-3 groups selected from the group consisting of hydrogen,

halogen, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ alkoxy, amino, NHC(=O)(C₁-C₆ alkyl), NH(C₁-C₆ alkyl), N(C₁-C₆ alkyl)₂, nitro, carboxy, CO₂(C₁-C₆ alkyl), cyano, and S(O)₂(C₁-C₆ alkyl);

R⁹ is independently selected at each occurrence from R¹⁰, hydroxy, C₁-C₄ alkoxy, C₃-C₆ cycloalkyl, C₂-C₄ alkenyl, aryl substituted with 0-3 R¹⁸, and -(C₁-C₆ alkyl)-aryl substituted with 0-3 R¹⁸;

R¹⁰, R¹⁸, R²⁴, and R² are independently selected at each occurrence from hydrogen or C₁-C₄ alkyl;

R¹¹ is C₁-C₄ alkyl substituted with 0-3 groups chosen from the following: keto, amino, sulfhydryl, hydroxyl, guanidinyl, p-hydroxyphenyl, imidazolyl, phenyl, indolyl, and indolynyl, or, when taken together with an adjacent R¹⁰, are (CH₂)₆;

R¹² is hydrogen or an appropriate amine protecting group for nitrogen or an appropriate carboxylic acid protecting group for carboxyl;

R¹³ is independently selected at each occurrence from the group consisting of CN, OR¹⁸, SR¹⁸, and C₃-C₆ cycloalkyl;

R¹⁴ and R¹⁶ are independently selected at each occurrence from the group consisting of hydrogen, C₄-C₁₀, cycloalkyl-alkyl, and R₁₈;

R¹⁷ is independently selected at each occurrence from the group consisting of R¹⁰, C₁-C₄ alkoxy, halo, OR²⁸, SR²⁸, NR²⁸R²⁴, and (C₁-C₆) alkyl (C₁-C₄) alkoxy;

R₁₈ is independently selected at each occurrence from the group consisting of R¹⁰, hydroxy, halogen, C₁-C₂ haloalkyl, C₁-C₄ alkoxy, C(=O)R²⁴, and cyano;

R¹⁹ is independently selected at each occurrence from the group consisting of C₁-C₆ alkyl, C₃-C₆ cycloalkyl, (CH₂)_wR²², and aryl substituted with 0-3 R¹⁸;

R²⁰ is independently selected at each occurrence from the group consisting of R¹⁰, C(=O)R³¹, and C₂-C₄ alkenyl;

R²¹ is independently selected at each occurrence from the group consisting of R¹⁰, C₁-C₄ alkoxy, NR²⁸R²⁴, and hydroxyl;

R²² is independently selected at each occurrence from the group consisting of cyano, OR²⁴, SR²⁴, NR²⁸R²⁴, C₁-C₆ alkyl, C₃-C₆ cycloalkyl, -S(O)_nR³¹, and -C(=O)R²⁶;

R²⁵, which can be optionally substituted with 0-3 R¹⁷, is independently selected at each occurrence from the group consisting of phenyl, pyrazolyl, imidazolyl, 2-methyl-3-pyridinyl, 4-methyl-3-pyridinyl, furanyl, 5-methyl-2-furanyl, 2,5-dimethyl-3-furanyl, 2-thienyl, 3-thienyl, 5-methyl-2-thienyl, 2-pheno-thiazinyl, 4-pyrazinyl, azetidinyl, 1H-indazolyl, 2-pyrrolidonyl, 2H,6H-1,5,2-dithiazinyl, 2H-pyrrolyl, 3H-indolyl, 4-piperidonyl, 4aH-carbazolyl, 4H-quinoliziny, 6H-1,2,5-thiadiazinyl, acridinyl, azocinyl, azepinyl, benzofuranyl, benzothiophenyl, carbazolyl, chromanyl, chromenyl, cinnoliny, decahydroquinoliny, furazanyl, indoliny, indoliziny, indolyl, isobenzofuranyl, isochromanyl, isoindoliny, isoindolyl, isoquinoliny benzimidazolyl, isothiazolyl, isoxazolyl, morpholiny,

27
26

naphthyridinyl, octahydroisoquinolinyl, oxazolidinyl, oxazolyl, phenanthridinyl, phenanthrolinyl, phenazinyl, phenothiazinyl, phenoxathinyl, phenoxazinyl, phthalazinyl, piperazinyl, piperidinyl, pteridinyl, purinyl, pyranyl, pyrazolidinyl, pyridazinyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyrrolidinyl, pyrrolinyl, pyrrolyl, quinazolinyl, quinolinyl, quinoxalinyl, quinuclidinyl, B-carbollinyl, tetrahydrofuranyl, tetrazolyl, thianthrenyl, thiazolyl, thiophenyl, triazinyl, xanthenyl; and 1-tetrahydroquinolinyl or 2-tetrahydroisoquinolinyl either of which can be substituted with 0-3 groups chosen from keto and C₁-C₄ alkyl;

R^{26a}, which can be optionally substituted with 0-3 R¹⁷, is independently selected at each occurrence from the group consisting of H and R²⁵;

R²⁷ is independently selected at each occurrence from the group consisting of C₁-C₃ alkyl, C₂-C₄ alkenyl, C₂-C₄ alkynyl, C₂-C₄ alkoxy, aryl, nitro, cyano, halogen, aryloxy, and heterocycle optionally linked through O;

R³¹ is independently selected at each occurrence from the group consisting of C₁-C₄ alkyl, C₃-C₇ cycloalkyl, C₄-C₁₀ cycloalkyl-alkyl, and aryl-(C₁-C₄) alkyl;

k, m, and r are independently selected at each occurrence from 1-4;

n is independently selected at each occurrence from 0-2,

p, q, and z are independently selected at each occurrence from 0-3;

t and w are independently selected at each occurrence from 1-6,

provided that when J is CX' and K and L are both CH, and M is CR⁶, then

(A) when V and Y are N and Z is CH and R¹ and R² are methyl,

(1) and R⁴ is methyl, then

(a) R⁵ can not be methyl when X is OH and X' is H;

(b) R⁵ can not be -NHCH₃, or -N(CH₃)₂ when X and X' are -

OCH₃; and

(c) R⁵ can not be -N(CH₃)₂ when X and X' are -OCH₂CH₃;

(2) and R⁴ is ethyl, then

(a) R⁵ can not be methylamine when X and X' are -OCH₃;

(b) R⁵ can not be OH when X is Br and X' is OH; and

(c) R⁵ can not be -CH₂OH or -CH₂N(CH₃)₂ when X is -SCH₃ and

X' is H;

(B) when V and Y are N, Z is CH, R⁴ is ethyl, R⁵ is iso-propyl, X is Br, X' is H, and

(1) R¹ is CH₃, then

(a) R³ can not be OH, piperazin-1-yl, -CH₂-piperidin-1-yl, -CH₂-(N-4-methylpiperazin-1-yl), -C(O)NH-phenyl, -CO₂H, -CH₂O-(4-pyridyl), -C(O)NH₂, 2-indolyl, -CH₂O-(4-carboxyphenyl), -N(CH₂CH₃)(2-bromo-4-isopropylphenyl);

- (2) R^2 is $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, then R^3 can not be $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$
- (C) when V, Y and Z are N, R^4 is ethyl, and
- (1) R^5 is iso-propyl, X is bromo, and X' is H, then
- (a) R^3 can not be OH or $-\text{OCH}_2\text{CN}$ when R^1 is CH_3 and
- (b) R^3 can not be $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ when R^1 is $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$;
- (2) R^5 is $-\text{OCH}_3$, X is $-\text{OCH}_3$, and X' is H, then R^3 and R^1 can not both be chloro; further provided that when J, K, and L are all CH and M is CR^6 , then
- (D) at least one of V, Y, and Z must be N;
- (E) when V is CR^{1a} , Z and Y can not both be N;
- (F) when Y is CR^{2a} , Z and V can not both be N;
- (G) when Z is CR^2 , V and Y must both be N;
- (H) Z can be N only when both V and Y are N or when V is CR^{1a} and Y is CR^{2a} ;
- (I) when V and Y are N, Z is CR^2 , and R^2 is H or $\text{C}_1\text{-C}_3$ alkyl, and R^4 is $\text{C}_1\text{-C}_3$ alkyl, R^3 can not be 2-pyridinyl, indolyl, indolinyl, imidazolyl, 3-pyridinyl, 4-pyridinyl, 2-methyl-3-pyridinyl, 4-methyl-3-pyridinyl, furanyl, 5-methyl-2-furanyl, 2,5-dimethyl-3-furanyl, 2-thienyl, 3-thienyl, 5-methyl-2-thienyl, 2-phenothiazinyl, or 4-pyrazinyl;
- (J) when V and Y are N; Z is CR^2 ; R^2 is H or $\text{C}_1\text{-C}_3$ alkyl; R^4 is $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkyl, R^5 , X, and/or X' are OH, halo, CF_3 , $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkyl, $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkoxy, $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkylthio, cyano, amino, carbamoyl, or $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkanoyl; and R^1 is $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkyl, then R^4 can not be $-\text{NH}(\text{substituted phenyl})$ or $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alkyl})(\text{substituted phenyl})$;
- and wherein, when Y is CR^{2a} :
- J, K, L, M, Z, A, k, m, n, p, q, r, t, w, R^3 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{16} , R^{18} , R^{19} , R^{21} , R^{23} , R^{24} , R^{26} , and R^{27} are as defined above and R^{25a} , in addition to being as defined above, can also be $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkyl, but
- V is N;
- R^1 is $\text{C}_1\text{-C}_2$ alkyl, $\text{C}_2\text{-C}_4$ alkenyl, $\text{C}_2\text{-C}_4$ alkynyl, $\text{C}_2\text{-C}_4$ alkoxy, halogen, amino, methylamino, dimethylamino, aminomethyl, or N-methylaminomethyl;
- R^2 is independently selected at each occurrence from the group consisting of hydrogen, halo, $\text{C}_1\text{-C}_3$ alkyl, nitro, amino, and $-\text{CO}_2\text{R}^{10}$;
- R_4 is taken together with R^{2a} to form a 5-membered ring and is $-\text{C}(\text{R}^{2a})=$ or $-\text{N}=$ when R^{2a} is $-\text{C}(\text{R}^{2a})=$ or $-\text{N}=$, or $-\text{CH}(\text{R}^{2a})-$ when R^{2a} is $-\text{CH}(\text{R}^{2a})-$;
- X is Cl, Br, I, $\text{S}(\text{O})\text{nR}^6$, OR^6 , halomethyl, $-(\text{CHR}^{16})_p\text{OR}^6$, cyano, $-(\text{CHR}^{16})_p\text{NR}^{14}\text{R}^{16}$, $\text{C}(=\text{O})\text{R}^6$, $\text{C}_1\text{-C}_8$ alkyl, $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ alkenyl, $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ alkynyl, $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ alkoxy, aryl($\text{C}_1\text{-C}_{10}$)-alkyl, $\text{C}_2\text{-C}_6$ cycloalkyl, aryl($\text{C}_1\text{-C}_{10}$)-alkoxy, nitro, thio($\text{C}_1\text{-C}_{10}$)-alkyl, $-\text{C}(=\text{NOR}^{16})\text{-C}_1\text{-C}_4\text{-alkyl}$,

28
27

-34-

$-C(=NOR^{16})H$, or $C(=O)NR^{14}R^{16}$ where substitution by R^{16} can occur on any carbon containing substituents;

X' is hydrogen, Cl, Br, I, $S(O)_nR^5$, $-(CHR^{16})_pOR^5$, halomethyl, cyano, $-(CHR^{16})_pNR^{14}R^{16}$, $C(=O)R^5$, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_{10} alkenyl, C_2-C_{10} alkynyl, C_1-C_{10} alkoxy, aryl- (C_1-C_{10}) -alkyl, C_3-C_6 cycloalkyl, aryl- (C_2-C_{10}) -alkoxy, nitro, thio- (C_2-C_{10}) -alkyl, $-C(=NOR^{16})-C_1-C_4$ -alkyl, $-C(=NOR^{16})H$, or $C(=O)NR^5R^{16}$ where substitution by R^{16} can occur on any carbon containing substituents;

R^5 is halo, $-C(=NOR^{16})-C_1-C_4$ -alkyl, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 haloalkyl, C_1-C_6 alkoxy, $(CHR^{16})_pOR^5$, $(CHR^{16})_pS(O)_nR^5$, $(CHR^{16})_pNR^{14}R^{16}$, C_3-C_6 cycloalkyl, C_2-C_{10} alkenyl, C_2-C_{10} alkynyl, aryl- (C_2-C_{10}) -alkyl, aryl- (C_1-C_{10}) -alkoxy, cyano, C_3-C_6 cycloalkoxy, nitro, amino- (C_1-C_{10}) -alkyl, thio- (C_1-C_{10}) -alkyl, $SO_n(R^5)$, $C(=O)R^5$, $-C(=NOR^{16})H$, or $C(=O)NR^5R^{16}$ where substitution by R^{16} can occur on any carbon containing substituents;

R^6 and R^7 are independently selected at each occurrence from the group consisting of hydrogen, C_1-C_6 alkyl, C_3-C_{10} cycloalkyl, $-(CH_2)_kR^{13}$, (C_4-C_{12}) -cycloalkyl/alkyl, C_1-C_6 alkoxy, $-(C_1-C_6$ alkyl)-aryl, heteroaryl, aryl, $-S(O)_x$ -aryl or $-(C_1-C_6$ alkyl)-heteroaryl or aryl wherein the aryl or heteroaryl groups are optionally substituted with 1-3 groups selected from hydrogen, halogen, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, amino, $NHC(=O)(C_1-C_6$ alkyl), $NH(C_1-C_6$ alkyl), $N(C_1-C_6$ alkyl) $_2$, nitro, carboxy, $CO_2(C_1-C_6$ alkyl), and cyano; or can be taken together to form $-(CH_2)_qA(CH_2)_r$, optionally substituted with 0-3 R^{17} ; or, when considered with the commonly attached nitrogen, can be taken together to form a heterocycle, said heterocycle being substituted on carbon with 1-3 groups consisting of hydrogen, C_1-C_6 alkyl, hydroxy, or C_1-C_6 alkoxy;

R^8 is independently selected at each occurrence from the group consisting of hydrogen, C_1-C_6 alkyl, $-(C_4-C_{12})$ cycloalkyl/alkyl, $(CH_2)_kR^{22}$, C_3-C_{10} cycloalkyl, $-(C_1-C_6$ alkyl)-aryl, heteroaryl, $-NR^{16}$, $-N(CH_2)_nNR^6R^7$, $-(CH_2)_kR^{23}$, $-(C_1-C_6$ alkyl)-heteroaryl or aryl optionally substituted with 1-3 groups selected from hydrogen, halogen, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, amino, $NHC(=O)(C_1-C_6$ alkyl), $NH(C_1-C_6$ alkyl), $N(C_1-C_6$ alkyl) $_2$, nitro, carboxy, $CO_2(C_1-C_6$ alkyl), and cyano;

R^9 is independently selected at each occurrence from R^{10} , hydroxy, C_1-C_4 alkoxy, C_3-C_6 cycloalkyl, C_2-C_4 alkenyl, and aryl substituted with 0-3 R^{16} ;

R^{14} and R^{15} are independently selected at each occurrence from the group consisting of hydrogen, C_1-C_6 alkyl, C_3-C_6 cycloalkyl, $(CH_2)_kR^{22}$, and aryl substituted with 0-3 R^{16} ;

R^{17} is independently selected at each occurrence from the group consisting of R^{10} , C_1-C_4 alkoxy, halo, OR^{23} , SR^{23} , and $NR^{23}R^{24}$;

R^{20} is independently selected at each occurrence from the group consisting of R^{10} and $C(=O)R^{31}$;

R^{22} is independently selected at each occurrence from the group consisting of cyano, OR^{24} , SR^{24} , $NR^{23}R^{24}$, C_3-C_6 cycloalkyl, $-S(O)_nR^{21}$, and $-C(=O)R^{25}$;

R^{26} is hydrogen or halogen;

R^{28} is C_1-C_2 , alkyl, C_2-C_4 alkenyl, C_2-C_4 alkynyl, hydrogen, C_1-C_2 alkoxy, halogen, or C_2-C_4 alkylamino;

R^{29} is taken together with R^4 to form a five membered ring and is: $-CH(R^{30})-$ when R^4 is $-CH(R^{28})-$, $-C(R^{30})=$ or $-N=$ when R^4 is $-C(R^{28})=$ or $-N=$;

R^{30} is hydrogen, cyano, C_1-C_2 alkyl, C_1-C_2 alkoxy, halogen, C_1-C_2 alkenyl, nitro, amido, carboxy, or amino;

R^{31} is C_1-C_4 alkyl, C_3-C_7 cycloalkyl, or aryl- (C_1-C_4) alkyl; provided that when J, K, and L are all CH, M is CR^5 , Z is CH, R^3 is CH_3 , R^{28} is H, R^5 is isopropyl, X is Br, X' is H, and R^1 is CH_3 , then R^{30} can not be H, $-CO_2H$, or $-CH_2NH_2$; and further provided that when J, K and L are all CH; M is CR^5 ; Z is N; and

(A) R^{29} is $-C(R^{30})=$; then one of R^{28} or R^{30} is hydrogen;

(B) R^{29} is N; then R^3 is not halo, NH_2 , NO_2 , CF_3 , CO_2H , CO_2 -alkyl, alkyl, acyl, alkoxy, OH, or $-(CH_2)_m$ Oalkyl;

(C) R^{29} is N; then R^{28} is not methyl if X or X' are bromo or methyl and R^5 is nitro; or

(D) R^{29} is N; and R^1 is CH_3 ; and R^3 is amino; then R^5 is not halogen or methyl.

Preferred compounds of this group include those wherein:

i) V is N, R^1 is methyl; and R^3 is aryl, NR^6R^7 , or OR^8 ;

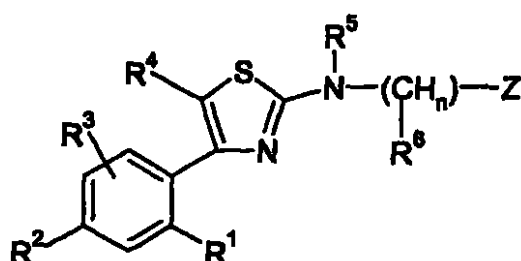
ii) V is N, R^1 is methyl; R^3 is aryl, NR^6R^7 , or OR^8 ; and R^4 is methyl or ethyl;

iii) V is N, R^1 is methyl; R^3 is aryl, NR^6R^7 , or OR^8 ; R^4 is methyl or ethyl; and X is $O(C_1-C_4)$ alkyl, Br, or C_1-C_4 alkyl;

iv) V is N, R^1 is methyl; R^3 is aryl, NR^6R^7 , or OR^8 ; R^4 is methyl, ethyl; X is OMe, Br, or (C_1-C_4) alkyl, M is C_1-C_4 alkyl, Br, Cl, or $O(C_1-C_4)$ alkyl; and

v) V is N, R^1 is methyl; R^3 is aryl, NR^6R^7 , OR^8 ; or R^4 is methyl, ethyl; X is OMe, Br, or C_1-C_4 alkyl, M is C_1-C_4 alkyl, Br, Cl, or $O(C_1-C_4)$ alkyl; and L is CH, or N.

X The invention also encompasses use of aminothiazole derivatives of the following formula, disclosed in WO 97/00888:

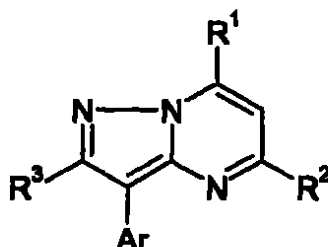


29
8

-38-

wherein each of R^1 and R^2 is independently a halogen atom; a C_1-C_6 hydroxyalkyl radical; C_1-C_6 alkyl; C_7-C_{10} aralkyl; C_1-C_6 alkoxy; trifluoromethyl; nitro; nitrile; a group $-SR$ where R is hydrogen, a C_1-C_6 alkyl radical or a C_7-C_{10} aralkyl radical; a group $S-CO-R$ where R is a C_1-C_6 alkyl radical or aralkyl in which the aryl portion is C_6-C_6 and the alkyl portion is C_1-C_4 ; a group
 5 $-COOR'$ where R' is hydrogen or C_1-C_6 alkyl; a group $-CONR'R''$ where R' and R'' are as defined above for R' ; a group $-NR'R''$ where R' and R'' are as previously defined for R' ; a group $-CONRaRb$ or $NRaRb$, where Ra and Rb , taken together with the nitrogen atom to which they are attached, form a 5- to 7-membered heterocyclic ring; or a group $-NHCO-$
 10 $NR'R''$, where R' and R'' are as defined above for R' ; R^3 is hydrogen or as defined for R^1 and R^2 is a hydrogen atom; C_1-C_6 alkyl; halogen; a hydroxymethyl group; or a formyl group; R^4 is C_1-C_6 alkyl; a C_3-C_7 cycloalkyl group; a cycloalkylalkyl group in which the cycloalkyl portion is C_3-C_7 and the alkyl portion is C_1-C_6 ; or C_6-C_6 alkenyl; n is 0 or 1; R^5 is C_1-C_6 alkyl; alkoxyalkyl in which the alkyl portions are C_1-C_6 ; C_3-C_7 cycloalkyl; a cycloalkylalkyl group in which the cycloalkyl portion is C_3-C_7 and the alkyl portion is C_1-C_6 ; a cycloalkyloxyalkyl radical in which
 15 the cycloalkyl is C_3-C_7 and the alkyl is C_1-C_6 ; a hydroxyalkyloxyalkyl radical in which the alkyls are C_2-C_{10} ; or an alkoxyalkyloxyalkyl radical in which the alkyls are C_3-C_{12} ; and Z is an optionally substituted bi- or tricyclic aromatic or heteroaromatic group; and stereoisomers and/or addition salts thereof.

XI. CRF antagonists of the following formula, disclosed in WO 97/29109, may also
 20 be employed:



including the stereoisomers and the pharmaceutically acceptable acid addition salt

forms thereof, wherein

R^1 is NR^4R^5 or OR^5 ;

25 R^2 is C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkyloxy or C_1-C_6 alkylthio,

R^3 is hydrogen, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkylsulfonyl, C_1-C_6 alkylsulfoxy or C_1-C_6 alkylthio;

R^4 is hydrogen, C_1-C_6 alkyl, mono- or di(C_3-C_6 cycloalkyl)methyl, C_3-C_6 cycloalkyl, C_3-C_6 alkenyl, hydroxy C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkylcarbonyloxy C_1-C_6 alkyl or C_1-C_6 alkyloxy C_1-C_6 alkyl;

30 R^5 is C_1-C_6 alkyl, mono- or di(C_3-C_6 cycloalkyl)methyl, Ar^1CH_2 , C_3-C_6 alkenyl, C_1-C_6 alkyloxy C_1-C_6 alkyl, hydroxy C_1-C_6 alkyl, thienylmethyl, furanylmethyl, C_1-C_6 alkylthio C_1-C_6 alkyl, morpholynyl, mono- or di(C_1-C_6 alkyl)amino C_1-C_6 alkyl, di(C_1-C_6 alkyl)amino, C_1-

C₆alkylcarbonylC₁-C₆alkyl, C₁-C₆alkyl substituted with imidazolyl; or a radical of formula -Alk-O-CO-Ar¹;

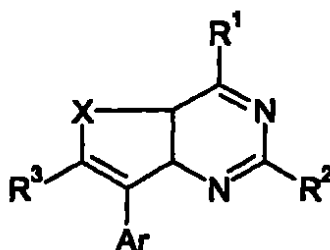
or R⁴ and R⁵ taken together with the nitrogen atom to which they are attached may form a pyrrolidinyl, piperidinyl, homopiperidinyl or morpholinyl group, optionally substituted
5 with C₁-C₆alkyl or C₁-C₆alkyloxyC₁-C₆alkyl; and

Ar is phenyl; phenyl substituted with 1, 2 or 3 substituents independently selected from halo, C₁-C₆alkyl, trifluoromethyl, hydroxy, cyano, C₁-C₆alkyloxy, benzyloxy, C₁-C₆alkylthio, nitro, amino and mono- or di(C₁-C₆alkyl)amino; pyridinyl; pyridinyl substituted with
10 1 - 2 or 3 substituents independently selected from halo, C₁-C₆alkyl, trifluoromethyl, hydroxy, cyano, C₁-C₆alkyloxy, benzyloxy, C₁-C₆alkylthio, nitro, amino, mono- or di(C₁-C₆alkyl)amino and piperidinyl; and wherein said substituted phenyl may optionally be further substituted with one or more halogens;

Ar¹ is phenyl; phenyl substituted with 1, 2 or 3 substituents each independently selected from halo, C₁-C₆alkyl, C₁-C₆alkyloxy, di(C₁-C₆alkyl)aminoC₁-C₆alkyl, trifluoromethyl
15 and C₁-C₆alkyl substituted with morpholinyl; or pyridinyl; and Alk is C₁-C₆alkanedyl; with the proviso that 5-methyl-3-phenyl-7-(phenylmethoxy)-pyrazolo[1,5-a]-pyrimidine and 2,5-dimethyl-7-(methylamino)-3-phenyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidine are not included.

Preferred compounds of this formula are those wherein R² is methyl; R³ is hydrogen, or C₁-C₆ alkyl; and Ar is substituted phenyl or 3-pyridyl.

20 **XII.** CRF antagonists of the following formula, disclosed in WO 97/29110, may also be employed:



including the stereoisomers and the pharmaceutically acceptable acid addition salt forms thereof, wherein

25 X is S, SO or SO₂;

R¹ is NR⁴R⁵ or OR⁵;

R² is C₁-C₆alkyl, C₁-C₆alkyloxy or C₁-C₆alkylthio;

R³ is hydrogen, C₁-C₆alkyl, C₁-C₆alkylsulfonyl, C₁-C₆alkylsulfoxy or C₁-C₆alkylthio;

R⁴ is hydrogen, C₁-C₆alkyl, mono- or di(C₃-C₆cycloalkyl)methyl, C₃-C₆cycloalkyl, C₃-C₆alkenyl, hydroxyC₁-C₆alkyl, C₁-C₆alkylcarbonyloxyC₁-C₆alkyl or C₁-C₆alkyloxyC₁-C₆alkyl;
30

R⁵ is C₁-C₆alkyl, mono- or di(C₃-C₆cycloalkyl)methyl, Ar¹CH₂, C₃-C₆alkenyl, C₁-C₆alkyloxyC₁-C₆alkyl, hydroxyC₁-C₆alkyl, thienylmethyl, furanylmethyl, C₁-C₆alkylthioC₁-

30
A

-38-

C₆alkyl, morpholinyl, mono- or di(C₁-C₆alkyl)aminoC₁-C₆alkyl, di(C₁-C₆alkyl)amino, C₁-C₆alkylcarbonylC₁-C₆alkyl, C₁-C₆alkyl substituted with imidazolyl; or a radical of formula -Alk-O-CO-Ar I; or R⁴ and R⁵ taken together with the nitrogen atom to which they are attached may form a pyrrolidinyl, piperidinyl, homopiperidinyl or morpholinyl group, optionally substituted with C₁-C₆alkyl or C₁-C₆alkyloxyC₁-C₆alkyl;

Ar is phenyl; phenyl substituted with 1, 2 or 3 substituents independently selected from halo, C₁-C₆alkyl, trifluoromethyl, hydroxy, cyano, C₁-C₆alkyloxy, benzyloxy, C₁-C₆alkylthio, nitro, amino and mono- or di(C₁-C₆alkyl)amino; pyridinyl; pyridinyl substituted with 1, 2 or 3 substituents independently selected from halo, C₁-C₆alkyl, trifluoromethyl, hydroxy, cyano, C₁-C₆alkyloxy, benzyloxy, C₁-C₆alkylthio, nitro, amino, mono- or di(C₁-C₆alkyl)amino and piperidinyl; and wherein said substituted phenyl may optionally be further substituted with one or more halogens;

Ar¹ is phenyl; phenyl substituted with 1, 2 or 3 substituents each independently selected from halo, C₁-C₆alkyl, C₁-C₆alkyloxy, di(C₁-C₆alkyl)aminoC₁-C₆alkyl trifluoromethyl, and C₁-C₆alkyl substituted with morpholinyl; or pyridinyl; and

Alk is C₁-C₆alkanedyl.

Preferred compounds of this group include those wherein:

- i) R² is methyl;
- ii) R² is methyl; and Ar is substituted phenyl or 3-pyridyl;
- iii) R² is methyl; R³ is methyl; and Ar is substituted phenyl or 3-pyridyl.

Specific CRF antagonists useful in the practice of the invention, include, without limitation, the following compounds:

- 4-(1-ethyl-propoxy)-3,6-dimethyl-2-(2,4,6-trimethylphenoxy)-pyridine;
- (3,6-dimethyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-pyridin-4-yl)-(1-ethyl-propyl)-amine;
- (3,6-dimethyl-2-(4-chloro-2,6-dimethyl-phenoxy)-pyridin-4-yl)-(1-ethyl-propyl)-amine;
- 5-(1-ethyl-propoxy)-7-methyl-1-(2,6-dimethyl-4-chlorophenyl)-1,4-dihydro-2H-3-oxa-1,8-diazanaphthalene;
- butyl-[2,5-dimethyl-7-(2,4,6-trimethylphenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-ethyl-amino;
- 4-(butyl-ethylamino)-2,5-dimethyl-7-(2,4,6-trimethylphenyl)-5,7-dihydro-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-one;
- 4-(1-ethylpropoxy)-2,5-dimethyl-6-(2,4,6-trimethylphenoxy)-pyrimidine;
- N-butyl-N-ethyl-2,5-dimethyl-NN-(2,4,6-trimethylphenyl)-pyrimidine-4,6-diamine;
- [4-(1-ethyl-propoxy)-3,6-dimethyl-pyridin-2-yl]-(2,4,6-trimethylphenyl)-amine;
- 6-(ethyl-propyl-amino)-2,7-dimethyl-9-(2,4,6-trimethylphenyl)-7,9-dihydro-purin-8-one;
- 3-[(4-methyl-benzyl)-[3,6-dimethyl-1-(2,4,6-trimethylphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-amino]-propan-1-ol;

- diethyl-[6-methyl-3-methylsulfanyl-1-(2,4,6-trichlorophenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-amine;
- 2-[butyl-[6-methyl-3-methylsulfanyl-1-(2,4,6-trichlorophenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-amino]-ethanol;
- 5 dibutyl-[6-methyl-3-methylsulfanyl-1-(2,4,6-trichlorophenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-amine;
- butyl-ethyl-[6-methyl-3-methylsulfanyl-1-(2,4,6-trichlorophenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-amine;
- butyl-ethyl-[6-methyl-3-methylsulfonyl-1-(2,4,6-trichlorophenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-amine;
- 10 butyl-cyclopropylmethyl-[6-methyl-3-methylsulfanyl-1-(2,4,6-trichlorophenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-amine;
- di-1-propyl-[6-methyl-3-methylsulfanyl-1-(2,4,6-trichlorophenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-amine;
- 15 diallyl-[6-methyl-3-methylsulfanyl-1-(2,4,6-trichlorophenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-amine;
- butyl-ethyl-[6-chloro-3-methylsulfanyl-1-(2,4,6-trichlorophenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-amine;
- butyl-ethyl-[6-methoxy-3-methylsulfanyl-1-(2,4,6-trichlorophenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-amine;
- 20 propyl-ethyl-[3,6-dimethyl-1-(2,4,6-trimethylphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-amine;
- 4-(1-ethyl-propyl)-6-methyl-3-methylsulfanyl-1-(2,4,6-trimethylphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidine;
- 25 n-butyl-ethyl-[2,5-dimethyl-7-(2,4,6-trimethylphenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]amine;
- di-n-propyl-[2,5-dimethyl-7-(2,4,6-trimethylphenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]amine;
- ethyl-n-propyl-[2,5-dimethyl-7-(2,4,6-trimethylphenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]amine;
- 30 diethyl-2,5-dimethyl-7-(2,4,6-trimethylphenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]amine;
- n-butyl-ethyl-[2,5,6-trimethyl-7-(2,4,6-trimethylphenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]amine;
- 2-[N-n-butyl-N-[2,5-dimethyl-7-(2,4,6-trimethylphenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]amino]-ethanol;
- 35 4-(1-ethyl-propyl)-2,5,6-trimethyl-7-(2,4,6-trimethylphenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine;

- n-butyl-ethyl-(2,5-dimethyl-7-(2,4-dimethylphenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amine;
- 2,5-dimethyl-7-(2,4,6-trimethylphenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl-(1-ethyl-propyl)amine;
- 5 butyl-[3,6-dimethyl-1-(2,4,6-trimethylphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-4-yl]-ethylamine;
- [3,6-dimethyl-1-(2,4,6-trimethylphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-4-yl]-(1-methoxymethylpropyl)-amine;
- 4-(1-methoxymethylpropoxy)-3,6-dimethyl-1-(2,4,6-trimethylphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine;
- 10 (1-ethylpropyl)-[3,5,6-trimethyl-1-(2,4,6-trimethylphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-4-yl]-amine;
- 4-(1-ethylpropoxy)-2,5-dimethyl-7-(2,4,6-trimethylphenyl)-7H-pyrrolo[2,3-b]pyridine;
- 4-(1-ethylpropoxy)-2,5,6-trimethyl-7-(2,4,6-trimethylphenyl)-7H-pyrrolo[2,3-b]pyridine;
- 4-(1-ethylpropoxy)-2,5-dimethyl-7-(2,6-dimethyl-4-bromophenyl)-7H-pyrrolo[2,3-b]pyridine;
- 15 2,5,6-trimethyl-7-(1-propylbutyl)-4-(2,4,6-trimethylphenoxy)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine;
- 1-(1-ethylpropyl)-6-methyl-4-(2,4,6-trimethylphenylamino)-1,3-dihydro-imidazo[4,5-c]pyridin-2-one;
- 9-(1-ethylpropyl)-2-methyl-6-(2,4,6-trimethylphenylamino)-7,9-dihydro-purin-8-one;
- 20 1-(1-ethylpropyl)-6-methyl-4-(2,4,6-trimethylphenoxy)-1,3-dihydro-imidazo[4,5-c]pyridin-2-one;
- 1-(1-ethylpropyl)-6-methyl-4-(2,4,6-trimethylphenoxy)-1H-imidazo[4,5-c]pyridine;
- 1-(1-ethylpropyl)-3,6-dimethyl-4-(2,4,6-trimethylphenoxy)-1,3-dihydro-imidazo[4,5-c]pyridin-2-one;
- 25 1-(1-ethylpropyl)-3,6-dimethyl-4-(2,4,6-trimethylphenylamino)-1,3-dihydro-imidazo[4,5-c]pyridin-2-one;
- 1-(1-ethyl-propyl)-4,7-dimethyl-5-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-1,4-dihydro-2H-pyrido[3,4-b]pyrazin-3-one;
- 1-(1-ethyl-propyl)-4,7-dimethyl-5-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-1,4-dihydro-2H-pyrido[3,4-b]pyrazin-3-one;
- 30 1-(1-ethyl-propyl)-4,7-dimethyl-5-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-1,2,3,4-tetrahydro-pyrido[3,4-b]pyrazine;
- 1-(1-ethyl-propyl)-7-methyl-5-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-1,2,3,4-tetrahydro-pyrido[3,4-b]pyrazine;
- 35 1-(1-ethyl-propyl)-7-methyl-2-oxo-5-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-1,2,3,4-tetrahydro-[1,5]naphthyridine-3-carboxylic acid methyl ester;

- 1-(1-ethyl-propyl)-7-methyl-2-oxo-5-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-1,2,3,4-tetrahydro-[1,6]naphthyridine-3-carboxylic acid isopropyl ester;
- 1-(1-ethyl-propyl)-7-methyl-5-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-3,4-dihydro-1H-[1,6]naphthyridin-2-one;
- 5 1-(1-ethyl-propyl)-7-methyl-5-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-1,2,3,4-tetrahydro-[1,6]naphthyridine;
- 1-(1-ethyl-propyl)-7-methyl-5-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-1,4-dihydro-2H-3-oxa-1,6-diaza-naphthalene;
- 1-(1-ethyl-propyl)-4,7-dimethyl-5-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-1,4-dihydro-2H-3-oxa-1,6-diaza-naphthalene;
- 10 1-(1-ethyl-propyl)-3,7-dimethyl-5-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-3,4-dihydro-1H-3-oxa-[1,6]-naphthyridin-2-one;
- 1-(1-ethyl-propyl)-3,3,6-trimethyl-4-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridine;
- 15 7-(1-ethyl-propoxy)-5-methyl-3-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-pyrazolo[1,5-a]pyrimidine;
- [2,5-dimethyl-3-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]-(1-ethyl-propyl)-amine;
- (1-ethyl-propyl)-[5-methyl-3-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]-amine;
- 20 7-(1-ethyl-propoxy)-2,5-dimethyl-3-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-pyrazolo[1,5-a]pyrimidine;
- [2,5-dimethyl-3-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]-ethyl-propyl-amine;
- [6-bromo-5-bromomethyl-3-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin-7-yl]-(1-ethyl-propyl)-amine;
- 25 (1-ethyl-propyl)-[5-methyl-3-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin-7-yl]-amine;
- [6-bromo-5-methyl-3-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin-7-yl]-(1-ethyl-propyl)-methyl-amine;
- 7-(1-ethyl-propoxy)-5-methyl-3-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridine;
- 30 4-(1-ethyl-propoxy)-2,5-dimethyl-7-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-5H-pyrrolo[3,2-d]pyrimidine;
- (±)-2,5-dimethyl-4-(tetrahydro-furan-3-yloxy)-7-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-5H-pyrrolo-[3,2-d]pyrimidine;
- 2,5-dimethyl-4-(S)-(tetrahydro-furan-3-yloxy)-7-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-5H-pyrrolo-[3,2-d]pyrimidine;
- 35 2,5-dimethyl-4-(1-propyl-butoxy)-7-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-5H-pyrrolo[3,2-d]pyrimidine;
- 4-sec-butylsulfanyl-2,5-dimethyl-7-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-5H-pyrrolo[3,2-d]pyrimidine;

32
31

- 4-(butyl-ethyl-amino)-2,6-dimethyl-8-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-5,8-dihydro-6H-pyrido
[2,3-d]pyrimidin-7-one;
- 8-(1-ethyl-propoxy)-6-methyl-4-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrido[2,3-b]
pyrazin-2-one;
- 5 8-(1-ethyl-propoxy)-6-methyl-4-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-pyrido
[2,3-b]pyrazine;
- 4-(1-ethyl-propoxy)-2-methyl-8-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-quinoline;
- 5-(1-ethyl-propoxy)-7-methyl-1-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-1,4-dihydro-2H-3-oxa-1,8-
diaz-naphthalene;
- 10 5-(1-ethyl-propoxy)-7-methyl-1-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-1,2-dihydro-3-oxa-1,8-diaza-
naphthalen-4-one;
- 8-(1-ethyl-propoxy)-1,6-dimethyl-4-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-
pyrido[2,3-b]pyrazine;
- (1-ethyl-propyl)-[2-methyl-8-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-quinolin-4-yl]-amine;
- 15 4-(butyl-ethyl-amino)-2,6-dimethyl-8-(2,6-dimethyl-4-bromo-phenyl)-5,8-dihydro-
6H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one;
- 4-(butyl-ethyl-amino)-2-methyl-8-(2,6-dimethyl-4-bromo-phenyl)-5,8-dihydro-6H-
pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one;
- 4-(1-ethyl-propoxy)-2-methyl-8-(2,6-dimethyl-4-bromo-phenyl)-5,8-dihydro-6H-
pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one;
- 20 (butyl-ethyl)-[2-methyl-8-(2,6-dimethyl-4-bromo-phenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-
pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-amine;
- (propyl-ethyl)-[2-methyl-8-(2,6-dimethyl-4-bromo-phenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-
pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-amine;
- 25 (diethyl)-[2-methyl-8-(2,6-dimethyl-4-bromo-phenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido
[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-amine;
- (1-ethyl-propyl)-[2-methyl-8-(2,6-dimethyl-4-bromo-phenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-
pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-amine;
- (1-ethyl-propoxy)-2-methyl-8-(2,6-dimethyl-4-bromo-phenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-
pyrido[2,3-d]pyrimidine;
- 30 4-(butyl-ethyl-amino)-2-methyl-8-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-5,8-dihydro-6H-
pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one;
- 4-(1-ethyl-propoxy)-2-methyl-8-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-5,8-dihydro-6H-pyrido
[2,3-d]pyrimidin-7-one;
- 35 (butyl-ethyl)-[2-methyl-8-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[2,3-d]
pyrimidin-4-yl]-amine;

- (propyl-ethyl)-[2-methyl-8-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-amine;
- (diethyl)-[2-methyl-8-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-amine;
- 5 (1-ethyl-propyl)-[2-methyl-8-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-amine;
- (1-ethyl-propoxy)-2-methyl-8-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[2,3-d]pyrimidine;
- 8-(1-ethyl-propoxy)-6-methyl-4-(2,6-dimethyl-4-bromo-phenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrido
- 10 [2,3-b]pyrazin-2-one;
- 8-(1-ethyl-propoxy)-6-methyl-4-(2,6-dimethyl-4-bromo-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-pyrido[2,3-b]pyrazine;
- 4-(1-ethyl-propoxy)-2-methyl-8-(2,6-dimethyl-4-bromo-phenyl)-quinoline;
- 5-(1-ethyl-propoxy)-7-methyl-1-(2,6-dimethyl-4-bromo-phenyl)-1,4-dihydro-2H-3-oxa-
- 15 1,8-diaza-naphthalene;
- 5-(1-ethyl-propoxy)-7-methyl-1-(2,6-dimethyl-4-bromo-phenyl)-1,2-dihydro-3-oxa-1,8-diaza-naphthalen-4-one;
- 8-(1-ethyl-propoxy)-1,6-dimethyl-4-(2,6-dimethyl-4-bromo-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-pyrido[2,3-b]pyrazine;
- 20 (1-ethyl-propyl)-[2-methyl-8-(2,6-dimethyl-4-bromo-phenyl)-quinolin-4-yl]-amine;
- 4-(butyl-ethyl-amino)-2,6-dimethyl-8-(2,6-dimethyl-4-chloro-phenyl)-5,8-dihydro-6H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one;
- 8-(1-ethyl-propoxy)-6-methyl-4-(2,6-dimethyl-4-chloro-phenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrido[2,3-b]pyrazin-2-one;
- 25 8-(1-ethyl-propoxy)-6-methyl-4-(2,6-dimethyl-4-chloro-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-pyrido[2,3-b]pyrazine;
- 4-(1-ethyl-propoxy)-2-methyl-8-(2,6-dimethyl-4-chloro-phenyl)-quinoline;
- 5-(1-ethyl-propoxy)-7-methyl-1-(2,6-dimethyl-4-chloro-phenyl)-1,4-dihydro-2H-3-oxa-1,8-diaza-naphthalene;
- 30 5-(1-ethyl-propoxy)-7-methyl-1-(2,6-dimethyl-4-chloro-phenyl)-1,2-dihydro-3-oxa-1,8-diaza-naphthalen-4-one;
- 8-(1-ethyl-propoxy)-1,6-dimethyl-4-(2,6-dimethyl-4-chloro-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-pyrido[2,3-b]pyrazine;
- (1-ethyl-propyl)-[2-methyl-8-(2,6-dimethyl-4-chloro-phenyl)-quinolin-4-yl]-amine;
- 35 8-(1-hydroxymethyl-propoxy)-6-methyl-4-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrido[2,3-b]pyrazin-2-one;



8-(1-hydroxymethyl-propylamino)-6-methyl-4-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrido[2,3-b]pyrazin-2-one;

8-(1-ethyl-propylamino)-6-methyl-4-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrido[2,3-b]pyrazin-2-one;

5 8-diethylamino-6-methyl-4-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrido[2,3-b]pyrazin-2-one;

8-(ethyl-propyl-amino)-6-methyl-4-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrido[2,3-b]pyrazin-2-one;

10 8-(butyl-ethyl-amino)-6-methyl-4-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrido[2,3-b]pyrazin-2-one;

8-(1-hydroxymethyl-propoxy)-6-methyl-4-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-pyrido[2,3-b]pyrazine;

8-(1-hydroxymethyl-propylamino)-6-methyl-4-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-pyrido[2,3-b]pyrazine;

15 8-(1-ethyl-propylamino)-6-methyl-4-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-pyrido[2,3-b]pyrazine;

8-diethylamino-6-methyl-4-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-pyrido[2,3-b]pyrazine;

20 8-(ethyl-propyl-amino)-6-methyl-4-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-pyrido[2,3-b]pyrazine;

8-(butyl-ethyl-amino)-6-methyl-4-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-pyrido[2,3-b]pyrazine;

4-(1-hydroxymethyl-propoxy)-2-methyl-8-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-quinoline;

4-(1-hydroxymethyl-propylamino)-2-methyl-8-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-quinoline;

25 4-(1-ethyl-propylamino)-2-methyl-8-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-quinoline;

4-diethylamino-2-methyl-8-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-quinoline;

4-(ethyl-propyl-amino)-2-methyl-8-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-quinoline;

4-(butyl-ethyl-amino)-2-methyl-8-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-quinoline;

30 5-(1-hydroxymethyl-propoxy)-7-methyl-1-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-1,4-dihydro-2H-3-oxa-1,8-diaza-naphthalene;

5-(1-hydroxymethyl-propylamino)-7-methyl-1-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-1,4-dihydro-2H-3-oxa-1,8-diaza-naphthalene;

5-(1-ethyl-propylamino)-7-methyl-1-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-1,4-dihydro-2H-3-oxa-1,8-diaza-naphthalene;

35 5-diethylamino-5-methyl-1-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-1,4-dihydro-2H-3-oxa-1,8-diaza-naphthalene;

- 5-(ethyl-propyl-amino)-7-methyl-1-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-1,4-dihydro-2H-3-oxa-1,8-diaza-naphthalene;
- 8-(butyl-ethyl-amino)-8-methyl-4-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-1,4-dihydro-2H-3-oxa-1,8-diaza-naphthalene;
- 5 4-(2,4-dichlorophenyl)-5-methyl-2-[N-(1-(methoxymethyl)-1-(naphth-2-yl)methyl)-N-propylamino]thiazole;
- oxalate of 4-(2,4-dichlorophenyl)-5-methyl-2-[N-(6-methoxyisoquinol-5-yl)-N-propylamino]thiazole;
- oxalate of 4-(2-chloro-4-methoxyphenyl)-5-methyl-2-[N-(6-methoxyisoquinol-5-yl)-N-propylamino]thiazole;
- 4-(2-chloro-4-methoxyphenyl)-5-methyl-2-[N-(1-methoxycarbonylmethylindol-5-yl)-N-propylamino]thiazole;
- 10 oxalate of 4-(2-chloro-4-methoxyphenyl)-5-methyl-2-[N-(6-methoxyisoquinol-5-yl)-N-propylamino]thiazole;
- oxalate of 4-(2-chloro-4-methoxyphenyl)-5-methyl-2-[N-(6-chloroisoquinol-5-yl)-N-propylamino]thiazole;
- oxalate of 4-(2-chloro-4-methoxyphenyl)-5-methyl-2-[N-(6-methoxyisoquinol-5-yl)-N-propylamino]thiazole;
- 15 4-(2-chloro-4-methoxyphenyl)-5-methyl-2-[N-1-methoxynaphth-2-yl)-N-propylamino]thiazole;
- oxalate of 4-(2-chloro-4-trifluoromethylphenyl)-5-methyl-2-[N-(6-methoxyisoquinol-5-yl)-N-propylamino]thiazole;
- chlorhydrate of 4-(2-chloro-4-methoxyphenyl)-5-methyl-2-[N-(2-ethoxynaphth-1-yl)-N-propylamino]thiazole;
- chlorhydrate of 4-(2-chloro-4-methoxyphenyl)-5-methyl-2-[N-(2,3-dimethylnaphth-1-yl)-N-propylamino]thiazole;
- 20 chlorhydrate of 4-(2-chloro-4-methoxyphenyl)-5-methyl-2-[N-(6-bromo-2-methoxynaphth-1-yl)-N-propylamino]thiazole;
- chlorhydrate of 4-(2-chloro-4-methoxyphenyl)-5-methyl-2-[N-(2,6-dimethylnaphth-1-yl)-N-propylamino]thiazole;
- 25 chlorhydrate of 4-(2-chloro-4-methoxyphenyl)-5-methyl-2-[N-(1-(methoxymethyl)-1-(naphth-2-yl)methyl)-N-propylamino]thiazole;
- chlorhydrate of 4-(2-chloro-4-methoxyphenyl)-5-methyl-2-[N-(1-(cyclopropyl)-1-(naphth-2-yl)methyl)-N-propylamino]thiazole;
- 3-(2,4-dichlorophenyl)-5-methyl-7-(N-propyl-N-cyclopropanemethylamino)-pyrazolo[2,3-a]pyrimidine;
- 30 3-(2,4-dichlorophenyl)-5-methyl-7-(N-allyl-N-cyclopropanemethylamino)-pyrazolo[2,3-a]pyrimidine;
- 2-methylthio-3-(2,4-dichlorophenyl)-5-methyl-7-(N,N-diallylamino)-pyrazolo[2,3-a]pyrimidine;
- 35 2-methylthio-3-(2,4-dichlorophenyl)-5-methyl-7-(N-butyl-N-cyclopropanemethylamino)pyrazolo[2,3-a]pyrimidine;

2_methylthio-3-(2,4-dichlorophenyl)-5-methyl-7-(N-propyl-N-cyclopanemethyl-amino) pyrazolo[2,3-a]pyrimidine;

2-methyl-3-(4-chlorophenyl)-5-methyl-7-(N,N-dipropylamino)-pyrazolo[2,3-a]pyrimidine;

5 3-[6-(dimethylamino)-3-pyridinyl]-2,5-dimethyl-N,N-dipropylpyrazolo[2,3-a]pyrimidin-7-amine;

3-[6-(dimethylamino)-4-methyl-3-pyridinyl]-2,5-dimethyl-N,N-dipropyl-pyrazolo[2,3-a]pyrimidine-7-amine;

10 3-(2,4-dimethoxyphenyl)-2,5-dimethyl-7-(N-propyl-N-methoxyethylamino)-pyrazolo(2,3-a)pyrimidine;

7-(N-diethylamino)-2,5-dimethyl-3-(2-methyl-4-methoxyphenyl-[1,5-a]-pyrazolopyrimidine;

7-(N-(3-cyanopropyl)-N-propylamino-2,5-dimethyl-3-(2,4-dimethylphenyl)-[1,5-a]-pyrazolopyrimidine;

15 [3,6-dimethyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-pyridin-4-yl]-(1-ethyl-propyl)-amine;

[2-(4-chloro-2,6-dimethyl-phenoxy)-3,6-dimethyl-pyridin-4-yl]-(1-ethyl-propyl)-amine;

cyclopropylmethyl-[3-(2,4-dimethyl-phenyl)-2,5-dimethyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]-propyl-amine;

20 cyclopropylmethyl-[3-(2-methyl-4-chloro-phenyl)-2,5-dimethyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]-propyl-amine;

cyclopropylmethyl-[3-(2,4-di-chloro-phenyl)-2,5-dimethyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]-propyl-amine;

[3-(2-methyl-4-chloro-phenyl)-2,5-dimethyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]-di-propyl-amine;

25 [2,5-dimethyl-3-(2,4-dimethyl-phenyl)-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]-(1-ethyl-propyl)-amine;

[2,5-dimethyl-3-(2,4-dichloro-phenyl)-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]-(1-ethyl-propyl)-amine; and

30 4-(1-Ethyl-propylamino)-6-methyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-nicotinic acid methyl ester.

Methods for making the CRF antagonists described above are disclosed in international patent publication WO 95/33750 incorporated by reference herein.

Particularly preferred are those compositions, methods, and kits that contain one of the following CRF antagonists:

35 4-(1-ethyl-propoxy)-3,6-dimethyl-2-(2,4,6-trimethylphenoxy)-pyndine;

(3,6-dimethyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-pyridin-4-yl)-(1-ethyl-propyl)-amine;

(3,6-dimethyl-2-(4-chloro-2,6-dimethyl-phenoxy)-pyridin-4-yl)-(1-ethyl-propyl)-amine:

or

5-(1-ethyl-propoxy)-7-methyl-1-(2,6-dimethyl-4-chlorophenyl)-1,4-dihydro-2H-3-oxa-1,8-diazanaphthalene;

5 and one of the following atypical antipsychotics: olanzapine, clozapine, ziprasidone, or pharmaceutically acceptable salts thereof.

In the preferred kits of the present invention, the pharmaceutical composition comprising a CRF antagonist is a pharmaceutical composition comprising one of the particularly preferred CRF antagonists as defined above, and the pharmaceutical composition
10 comprising an atypical antipsychotic is a pharmaceutical composition comprising one of the particularly preferred atypical antipsychotics as defined above.

The preferred methods of treatment of the present invention are those methods that employ a particularly preferred CRF antagonist and particularly preferred atypical antipsychotic as defined above.

15 Also preferred are those methods that employ a particularly preferred CRF antagonist and a particularly preferred atypical antipsychotic or a pharmaceutical composition(s) of the present invention, as defined above, for treating osteoporosis or frailty associated with aging or obesity, cardiovascular or heart related disease, in particular hypertension, tachycardia, and congestive heart failure, accelerating bone fracture repair, attenuating protein catabolic
20 response after a major operation, reducing cachexia and protein loss due to chronic illness, accelerating wound healing, or accelerating the recovery of burn patients or of patients having undergone major surgery.

The compounds used in the present invention may have optical centers and therefore may occur in different enantiomeric configurations. The compounds used in the present invention
25 include all enantiomers, diastereomers, and other stereoisomers of the compounds, as well as racemic and other mixtures thereof. Individual isomers can be obtained by known methods, such as optical resolution, optically selective reaction, or chromatographic separation in the preparation of the final product or its intermediate.

Preferably, the combinations of pharmaceutically active compounds of the present
30 invention show a synergistic effect and/or show less side effects, as compared to the individual compounds, when treating a mammal, preferably a human. Thus, in treating a particular disease, at a specific dosage level, the combinations of pharmaceutically active compounds of the present invention show a better activity than the activity which could be expected when administering the individual compounds, less or less severe side effects than
35 could be expected when administering the individual compounds, or a combination of a better activity and of less or less severe side effects than could be expected when administering the individual compounds.

35
24
5

-48-

The expression "pharmaceutically acceptable salts" includes both pharmaceutically acceptable acid addition salts and pharmaceutically acceptable cationic salts. The expression "pharmaceutically-acceptable cationic salts" is intended to define but is not limited to such salts as the alkali metal salts, (e.g., sodium and potassium), alkaline earth metal salts (e.g., calcium and magnesium), aluminum salts, ammonium salts, and salts with organic amines such as benzathine (N,N'-dibenzylethylenediamine), choline, diethanolamine, ethylenediamine, meglumine (N-methylglucamine), benethamine (N-benzylphenethylamine), diethylamine, piperazine, tromethamine (2-amino-2-hydroxymethyl-1,3-propanediol) and procaine. The expression "pharmaceutically-acceptable acid addition salts" is intended to define but is not limited to such salts as the hydrochloride, hydrobromide, sulfate, hydrogen sulfate, phosphate, hydrogen phosphate, dihydrogenphosphate, acetate, succinate, citrate, methanesulfonate (mesylate) and p-toluenesulfonate (tosylate) salts.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

The compositions and combinations of this invention can be administered by oral, parenteral (e.g., intramuscular, intraperitoneal, intravenous, or subcutaneous injection, or through an implant), nasal, vaginal, rectal, sublingual, or topical routes of administration and can be formulated with pharmaceutically acceptable carriers, vehicles, or diluents to provide dosage forms appropriate for each route of administration.

Solid dosage forms for oral administration include capsules, tablets, pills, powders, granules, and the like, and for non-human mammals (cats and dogs are the presently preferred non-human mammals) the solid dosage forms can include admixtures with food and chewable forms. In such solid dosage forms, the compounds and combinations of this invention can be admixed with at least one inert pharmaceutically acceptable carrier such as sucrose, lactose, starch, or the like. Such dosage forms can also comprise, as is normal practice, additional substances other than such inert diluents, e.g., lubricating agents such as magnesium stearate. In the case of capsules, tablets, and pills, the dosage forms may also comprise buffering agents. Tablets and pills can additionally be prepared with enteric coatings. In the case of chewable forms, the dosage form may comprise flavoring agents and perfuming agents.

Liquid dosage forms for oral administration include pharmaceutically acceptable emulsions, solutions, suspensions, syrups, and elixirs containing inert diluents commonly used in the art, such as water. Besides such inert diluents, compositions can also include adjuvants (such as wetting agents), emulsifying and suspending agents, sweetening agents, flavorings, perfuming agents, and the like. Ziprazidone formulations in the form of a suspension are described in U.S. Patent Application Serial No. 60/42195, filed October 25, 2002 and incorporated herein by reference in its entirety. Novel injectable depot formulations

of ziprasidone are described in U.S. Patent Application Serial No. 60/421473, filed October 25, 2002 and incorporated herein by reference in its entirety.

Preparations according to this invention for parenteral administration include sterile aqueous or non-aqueous solutions, suspensions, emulsions, and the like. Examples of non-
5 aqueous solvents or vehicles are propylene glycol, polyethylene glycol, vegetable oils such as olive oil and corn oil, gelatin, and injectable organic esters such as ethyl oleate. Such dosage forms may also contain adjuvants such as preserving, wetting, emulsifying, and dispersing agents. They may be sterilized, for example, by filtration through a bacteria-retaining filter, by
10 incorporating sterilizing agents into the compositions, by irradiating the compositions, or by heating the compositions. They can also be manufactured in the form of sterile solid compositions which can be dissolved in sterile water, or some other sterile injectable medium immediately before use.

Compositions for rectal or vaginal administration are preferably suppositories that may contain, in addition to the active substance, excipients such as cocoa butter or a
15 suppository wax.

Compositions for nasal or sublingual administration are also prepared with standard excipients well known in the art.

The pharmaceutical compositions of the present invention can consist of a combination of immediate release and controlled release characteristics. Such compositions
20 can take the form of combinations of the active ingredients that range in size from nanoparticles to microparticles or in the form of a plurality of pellets with different release rates. The tablet or capsule composition of the present invention can contain an atypical antipsychotic in sustained or controlled release form and the CRF antagonist in an immediate release form. Alternatively, the atypical antipsychotic can be in immediate release form and
25 the CRF antagonist can be in sustained or controlled release form.

Methods of preparing various pharmaceutical compositions with a certain amount of active ingredient are known, or will be apparent in light of this disclosure, to those skilled in this art. For examples, methods of preparing pellets are described in Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 19th Edition (1995).
30 Prolonged release pellets are prepared by either coating immediate release pellets or via matrix systems. Coating may be carried out, for example, in coating pans or in fluid bed coater-driers. Extrusion and subsequent spheronization is a long-known method for the preparation of pharmaceutical pellets (J. W. Conine et al., Drug & Cosmetic Ind. 106, 38-41 (1970)). However, other methods such as pelletization may be utilized. Particles may be
35 agglomerated to form spherical granules or pellets, in a high-speed mixer granulator, or rotary fluid bed agglomerator. These methods are described by K. W. Olson and A. M. Mehta, Int.J.Pharm.Tech&.Prod.Mfr. 6 18-24, 1985. Pellets may be also prepared by extrusion of wet

36
35

-50-

masses or melts followed by spheronisation, for example as described in C. Vervaet, L. Baert & J. P. Remon Int.J.Pharm. 116 (1995) 131-146. Excipients used are typically those with plastic qualities such as microcrystalline cellulose, but also mannitol. Small quantities of a polymeric binder are generally added. Surfactants such as sodium dodecyl sulphate may also
5 be incorporated to give easier extrusion.

Pharmaceutical compositions according to the invention can contain 0.1%-95% of the therapeutic agents of this invention, preferably 1%-70%. In any event, the composition or formulation to be administered will contain a quantity of therapeutic agent(s) according to the invention in an amount effective to treat the condition or disease of the subject being treated.

10 The two active ingredients of the composition this invention can be co-administered simultaneously or sequentially in any order, or as a single pharmaceutical composition.

Pharmaceutical compositions of use in the present invention preferably comprise one or both active compound(s) in association with a pharmaceutically acceptable carrier. Preferably these compositions are in unit dosage forms such as tablets, pills, capsules,
15 powders, granules, sterile parenteral solutions or suspensions, metered aerosol or liquid sprays, drops, ampoules, auto-injector devices or suppositories; for oral, parenteral, intranasal, sublingual or rectal administration, or for administration by inhalation or insufflation. For preparing solid compositions such as tablets, the principal active ingredients are mixed with a pharmaceutical carrier, e.g. conventional tableting ingredients such as corn
20 starch, lactose, sucrose, sorbitol, talc, stearic acid, magnesium stearate, dicalcium phosphate or gums, and other pharmaceutical diluents, e.g. water, to form a solid preformulation composition containing a homogeneous mixture of a compound of the present invention, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

When referring to these preformulation compositions as homogeneous, it is meant
25 that the active ingredients is dispersed evenly throughout the composition so that the composition may be readily subdivided into equally effective unit dosage forms such as tablets, pills and capsules. This solid preformulation composition is then subdivided into unit dosage forms of the type described above containing from 0.1 to about 2000 mg of each of the active ingredients of the present invention. Typical unit dosage forms contain from 1 to
30 300 mg, for example 1, 2, 5, 10, 25, 50 or 100 mg, of the active ingredient. The tablets or pills of the novel composition can be coated or otherwise compounded to provide a dosage form affording the advantage of prolonged action. For example, the tablet or pill can comprise an inner dosage and an outer dosage component, the latter being in the form of an envelope over the former. The two components can be separated by an enteric layer which serves to
35 resist disintegration in the stomach and permits the inner component to pass intact into the duodenum or to be delayed in release. A variety of materials can be used for such enteric

layers or coatings, such materials including a number of polymeric acids and mixtures of polymeric acids with such materials as shellac, cetyl alcohol and cellulose acetate.

The dosage of active ingredients in the compositions and methods of this invention may be varied; however, it is necessary that the amount of the active ingredients in such compositions be such that a suitable dosage form is obtained. The selected dosage depends upon the desired therapeutic effect, on the route of administration, the particular compounds administered, the duration of the treatment, and other factors. All dosage ranges and dosage levels mentioned herein refer to each pharmaceutically active compound present in the pharmaceutical compositions and kits of the present invention, as well as those used in the methods of the present invention. Generally, dosage levels of between 0.0001 to 100 mg/kg of body weight daily are administered to humans and other animals, e.g., mammals. A preferred dosage range in humans is 0.01 to 5.0 mg/kg of body weight daily which can be administered as a single dose or divided into multiple doses. A preferred dosage range in mammals other than humans is 0.01 to 10.0 mg/kg of body weight daily which can be administered as a single dose or divided into multiple doses. A more preferred dosage range in mammals other than humans is 0.1 to 5.0 mg/kg of body weight daily which can be administered as a single dose or divided into multiple doses.

In general, the pharmaceutical compositions, methods and kits of this invention, will be administered at dosages of a therapeutically effective amount of the first and of the second therapeutic agent in single or divided doses. The term "therapeutically effective amount" as used herein refers to a sufficient amount of the compound to treat mood disorders and psychotic disorders or conditions at a reasonable benefit/risk ratio applicable to any medical treatment.

The specific therapeutically effective dose level for any particular patient will depend upon a variety of factors including the disorder being treated and the severity of the disorder; activity of the specific compound employed; the specific composition employed; the age. However, some variation in dosage will necessarily occur depending upon the condition of the subject being treated. The person responsible for administration will, in any event, determine the appropriate dose for the individual subject.

The following dosage amounts and other dosage amounts set forth elsewhere in this description and in the appendant claims are for an average human subject having a weight of about 65 kg to about 70 kg. The skilled practitioner will readily be able to determine the dosage amount required for a subject whose weight falls outside the 65 kg to 70 kg range, based upon the medical history of the subject. All doses set forth herein, and in the appendant claims, are daily doses.

The exact formulation, route of administration, and dosage can be chosen by the individual physician in view of the patient's condition. Dosage amount and interval can be

37
26

-52-

adjusted individually to provide plasma levels of the active moiety which are sufficient to maintain therapeutic effects.

More particularly, the dosages may be as described in the patents listed herein for ziprasidone, olanzapine, clozapine, risperidone, sertindole, quetiapine, or the Physicians' Desk Reference, 57th ed., Thompson, 2003 which are expressly incorporated herein by reference. Desirably, when ziprasidone is selected as the active agent, the daily dose in the composition of the invention contains from about 5 mg to about 480 mg. More preferably, each dose of the first component contains about 20 mg to about 320 mg of the ziprasidone, and even more preferably, each dose contains from about 20 mg to about 160 mg of ziprasidone. Pediatric dosages may be less. This dosage form permits the full daily dosage to be administered in one or two oral doses, for example.

General outlines of the dosages for the atypical antipsychotics and some preferred dosages are provided herein. This list is not intended to be complete but is merely a guideline for any of the desired combinations of the present invention.

Olanzapine: from about 0.25 to about 100 mg, once/day; preferred, from about 1 to about 30 mg, once/day; and most preferably about 1 to about 25 mg once/day;

Clozapine: from about 12.5 to about 900 mg daily; preferred, from about 150 to about 450 mg daily;

Risperidone: from about 0.25 to about 16 mg daily; preferred from about 2-8 mg daily;

Sertindole: from about 0.0001 to about 1.0 mg/kg daily;

Quetiapine: from about 1.0 to about 40 mg/kg given once daily or in divided doses;

In more general terms, one would create a drug combination of the present invention by choosing a dosage of first and second component compounds according to the spirit of the above guideline.

Preferred dosage for the CRF antagonists in the composition of the invention is of about 0.01 – 100 mg / kg of the patient.

When administered in combination, either as a single or as separate pharmaceutical composition(s), the atypical antipsychotic and the CRF antagonist are present in a ratio which is consistent with the manifestation of the desired effect. In particular, the ratio by weight of ziprasidone to the a CRF antagonist will suitably be between 0.001 to 1 and 1000 to 1, and especially between 0.01 to 1 and 100 to 1.

The pharmaceutical combinations may be administered on a regimen of up to 6 times per day, preferably 1 to 4 times per day, especially 2 times per day, and most especially once daily.

The present invention also encompasses treatment with a combination of active ingredients which may be administered separately. Accordingly, the invention also relates to combining separate pharmaceutical compositions in kit form. Thus, in one embodiment, the

kit comprises two separate pharmaceutical compositions: a corticotropin releasing factor antagonist, a prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt of said corticotropin releasing factor antagonist or said prodrug; and an atypical antipsychotic, a prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt of said atypical antipsychotic or said prodrug. The kit
5 also comprises a container for containing the separate compositions such as a divided bottle or a divided foil packet, however, the separate compositions may also be contained within a single, undivided container. Typically, the kit comprises directions for the administration of the separate components. The kit form is particularly advantageous when the separate components are preferably administered in different dosage forms (e.g., oral and parenteral),
10 are administered at different dosage intervals, or when titration of the individual components of the combination is desired by the prescribing physician.

An example of such a kit is a so-called blister pack. Blister packs are well known in the packaging industry and are being widely used for the packaging of pharmaceutical unit dosage forms (tablets, capsules, and the like). Blister packs generally consist of a sheet
15 of relatively stiff material covered with a foil of a preferably transparent plastic material. During the packaging process, recesses are formed in the plastic foil. The recesses have the size and shape of the tablets or capsules to be packed. Next, the tablets or capsules are placed in the recesses and the sheet of relatively stiff material is sealed against the plastic foil at the face of the foil that is opposite from the direction in which the recesses were formed. As a
20 result, the tablets or capsules are sealed in the recesses between the plastic foil and the sheet. Preferably, the strength of the sheet is such that the tablets or capsules can be removed from the blister pack by manually applying pressure on the recesses whereby an opening is formed in the sheet at the place of the recess. The tablet or capsule can then be removed via said opening.

It may be desirable to provide a memory aid on the kit, e.g., in the form of numbers next to the tablets or capsules whereby the numbers correspond with the days of the regimen which the dosage form so specified should be ingested. Another example of such a memory aid is a calendar printed on the card e.g., as follows "First Week, Monday, Tuesday, . . . etc. . . . Second Week, Monday, Tuesday, . . . " etc. Other variations of memory aids will be readily
30 apparent. A "daily dose" can be a single tablet or capsule or several tablets or capsules to be taken on a given day. Also, a daily dose of a corticotropin releasing factor antagonist, a prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt of said corticotropin releasing factor antagonist or said prodrug can consist of one tablet or capsule, while a daily dose of the atypical antipsychotic, prodrug thereof, or pharmaceutically acceptable salt of said atypical
35 antipsychotic or said prodrug can consist of several tablets or capsules and vice versa. The memory aid should reflect this.

38
3X

-54-

In another specific embodiment of the invention, a dispenser designed to dispense the daily doses one at a time in the order of their intended use is provided. Preferably, the dispenser is equipped with a memory-aid, so as to further facilitate compliance with the regimen. An example of such a memory-aid is a mechanical counter that indicates the number of daily doses that has been dispensed. Another example of such a memory-aid is a battery-powered micro-chip memory coupled with a liquid crystal readout, or audible reminder signal which, for example, reads out the date that the last daily dose has been taken and/or reminds one when the next dose is to be taken.

In another embodiment, the present invention comprises kits comprising a pharmaceutical composition, a package, and a package insert. The pharmaceutical composition of these kits contains either a corticotropin releasing factor antagonist or an atypical antipsychotic. The kits of the present invention containing a pharmaceutical composition containing a corticotropin releasing factor antagonist differ from known kits containing a pharmaceutical composition containing a corticotropin releasing factor antagonist in that on the package and/or on the package insert of the kits it is stated that the pharmaceutical composition is to be administered together with a pharmaceutical composition containing an atypical antipsychotic. The kits of the present invention containing a pharmaceutical composition containing an atypical antipsychotic differ from known kits containing a pharmaceutical composition containing an atypical antipsychotic in that on the package and/or on the package insert of the kits it is stated that the pharmaceutical composition is to be administered together with a pharmaceutical composition containing a corticotropin releasing factor antagonist.

The term "together with" as used in the immediately preceding paragraph is intended to encompass the simultaneous administration of the two pharmaceutical compositions (e.g., a tablet containing one pharmaceutical composition is to be administered orally while the other pharmaceutical composition is administered by way of infusion, two tablets or capsules are to be swallowed together, etc.). The term "together with" is also intended to include the administration of the two pharmaceutical compositions in a specifically timed manner, i.e., one pharmaceutical composition is to be administered a certain time period after administration of the other pharmaceutical composition. The time period in which the two pharmaceutical compositions are to be administered must be sufficiently short for the corticotropin releasing factor antagonist and the atypical antipsychotic to exhibit their activity contemporaneously, preferably in a synergistic manner. The exact time period depends on the specific compounds of the pharmaceutical compositions, the application route, the kind and severeness of the disease to be treated, the kind, age, and condition of the patient to be treated, etc., and can be determined by a physician using known methods in combination with the disclosure of the present invention. Generally, the two compositions are to be administered within one day,

preferably within 5 hours, more preferably within 2 hours, and even more preferably within one hour. Most preferably, the two compositions are to be administered at the same time or one immediately after the other.

Methods that may be used to determine CRF antagonist activity of the compounds employed to practice the present invention are as described in, e.g., Wynn et al., *Endocrinology*, 116:1853-59 (1985), and Grigoradis et al., *Peptides*, 10:179-88 (1989). Methods that can be used to determine the CRF binding protein inhibiting activity of compounds employed to practice the present invention are described in Smith et al., *Brain Research*, 745(1,2):248-56 (1997). These methods determine the binding affinity of a test compound for a CRF receptor, which is highly related to its expected activity as a CRF antagonist.

The effectiveness of combinations of this invention, i.e., a corticotropin releasing factor antagonist and an atypical antipsychotic, may be tested for mood disorders or conditions and psychotic disorders or conditions may be demonstrated, for example, by measuring markers such as Positive or Negative Syndrome Scale (PANSS) and Scales for the Assessment of Negative Symptoms (SANS) or BPRS scores (Kay et al, 13 *Schizophrenia Bulletin*, 261-276; (1987)), or in various animal models such as PCP or methamphetamine induced locomotor test or the conditioned avoidance response test.

The products of the present invention have the advantage that they surprisingly provide relief from mood disorders or psychotic disorder more rapidly than would be expected from administration of either compound alone.

The invention is further illustrated by, but by no means limited to, the following examples.

EXAMPLE 1

A pharmaceutical composition is prepared by combining ziprasidone with a CRF antagonist which is either (a) 4-(1-ethyl-propoxy)-3,6-dimethyl-2-(2,4,6-trimethylphenoxy)-pyridine, (b) (3,6-dimethyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-pyridin-4-yl)-(1-ethyl-propyl)-amine, (c) (3,6-dimethyl-2-(4-chloro-2,6-dimethyl-phenoxy)-pyridin-4-yl)-(1-ethyl-propyl)-amine, or (d) 5-(1-ethyl-propoxy)-7-methyl-1-(2,6-dimethyl-4-chlorophenyl)-1,4-dihydro-2H-3-oxa-1,8-diazanaphthalene; in a pharmaceutically acceptable carrier. The composition contains respective amounts of ziprasidone and the CRF antagonist to deliver on a daily basis between about 20mg to about 180 mg ziprasidone and between about 0.1 to 100 mg of the CRF antagonist. The composition is administered to a patient for the treatment of schizophrenia on a daily, twice daily, three times daily, or four times daily basis.

39
90
3

-58-

EXAMPLE 2

Administration of ziprasidone in combination with CRF antagonists.

5 A prospective, open-label, randomized, flexible-dose multicenter study is carried out comparing the efficacy of IM ziprasidone with and without a CRF antagonist in the dosages of the CRF antagonist described in Example 1 in improving agitation and psychopathology in patients with psychotic disorders. Ziprasidone is given IM at a dose of 10 or 20 mg, with an additional daily dose if needed to a maximum of 40 mg.

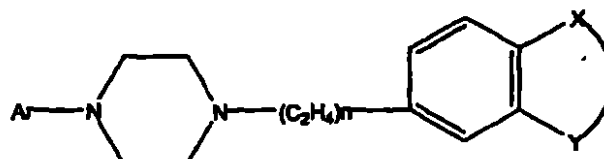
10 About half of ziprasidone treated patients receive at least one dose of a CRF antagonist of Example 1 during IM therapy. Primary efficacy outcomes are mean change from baseline in Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS), CGI-S, and CGI-Improvement (CGI-I) scores. BPRS, CGI-S, and CGI-I are rated at baseline, once every 24 hours during IM treatment, and at the end of day three.

15 It should be understood that the invention is not limited to the particular embodiments described herein, but that various changes and modifications may be made without departing from the spirit and scope of this novel concept as defined by the following claims.

We claim:

1. A pharmaceutical compositions comprising (a) an atypical antipsychotic, a prodrug thereof or a pharmaceutically acceptable salt of the atypical antipsychotic or prodrug thereof, (b) a corticotropin releasing factor antagonist, a prodrug thereof, or pharmaceutically acceptable salt of said corticotropin releasing factor antagonist or prodrug thereof, and optionally (c) a pharmaceutically acceptable vehicle, carrier or diluent.

2. The composition of claim 1, wherein the atypical antipsychotic is a compound represented by the formula A



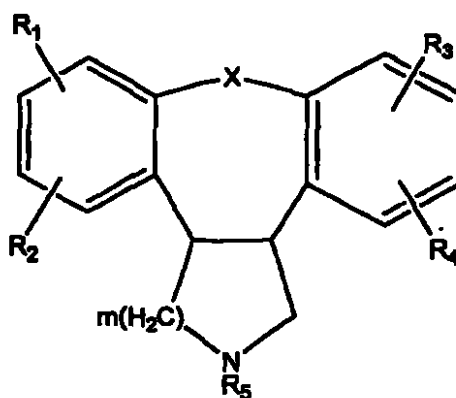
A

wherein Ar is benzisothiazolyl or an oxide or dioxide thereof each optionally substituted by one fluoro, chloro, trifluoromethyl, methoxy, cyano, or nitro;

n is 1 or 2;

and X and Y together with the phenyl to which they are attached form benzothiazolyl; 2-aminobenzothiazolyl; benzisothiazolyl; indazolyl; 2-hydroxyindazolyl; indolyl; oxindolyl optionally substituted by one to three of (C_{sub.1}-C_{sub.3})alkyl, or one of chloro, fluoro or phenyl, said phenyl optionally substituted by one chloro or fluoro; benzoxazolyl; 2-aminobenzoxazolyl; benzoxazolonyl; 2-aminobenzoxazolonyl; benzothiazolonyl; bezoimidazolonyl; or benzotriazolyl.

3. The composition of claim 1, wherein the atypical antipsychotic is a compound represented by the formula B



B

or pharmaceutically acceptable salts thereof, wherein

80
94
5

R_1 , R_2 , R_3 and R_4 each represent hydrogen, hydroxy, halogen, a C_1 - C_6 alkyl group, an alkoxy or alkylthio group in which the alkyl group contains 1-6 carbon atoms, or a trifluoromethyl group,

R_5 represents hydrogen, a C_1 - C_6 alkyl group carbon atoms or an aralkyl group with 7-10 carbon atoms,

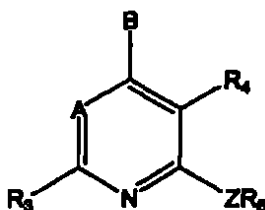
m is 1 or 2,

X represents oxygen, sulphur, the group $-N(R_6)-$ or the group $-CH_2-$, and

R_6 represents hydrogen or a C_1 - C_4 alkyl group.

4. The composition of claim 1, wherein the atypical antipsychotic is selected from the group consisting of olanzapine, clozapine, aripiprazole, quetiapine, amisulpride, risperidone, sertindole, asenapine, and ziprasidone.

5. The composition of claim 1 wherein said corticotropin releasing factor antagonist is a compound of the formula



15 wherein

A is CR_7 or N ;

B is 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} , $C(S)R_2$ or $C(O)R_2$;

Z is NH , O , S , N (C_1 - C_2 alkyl), or $CR_{13}R_{14}$, wherein R_{13} and R_{14} are each independently hydrogen, trifluoromethyl, or C_1 - C_4 alkyl, or one of R_{13} and R_{14} may be cyano, chloro, bromo, iodo, fluoro, hydroxy, $O(C_1$ - C_2 alkyl), amino, $NH(C_1$ - C_2 alkyl), or $CR_{13}R_{14}$ may be $C=O$ or cyclopropyl;

R_1 is C_1 - C_6 alkyl which may be substituted by one or two substituents R_8 independently selected from the group consisting of hydroxy, fluoro, chloro, bromo, iodo, C_1 - C_4 alkoxy, $O-CO-(C_1$ - C_4 alkyl), $O-CO-NH(C_1$ - C_4 alkyl), $O-CO-N(C_1$ - C_4 alkyl)(C_1 - C_2 alkyl), $NH(C_1$ - C_4 alkyl), $N(C_1$ - C_2 alkyl)(C_1 - C_4 alkyl), $S(C_1$ - C_4 alkyl), $N(C_1$ - C_4 alkyl) $CO(C_1$ - C_4 alkyl), $NHCO(C_1$ - C_4 alkyl), $COO(C_1$ - C_4 alkyl), $CONH(C_1$ - C_4 alkyl), $CON(C_1$ - C_4 alkyl)(C_1 - C_2 alkyl), $S(C_1$ - C_4 alkyl), CN , NO_2 , $SO(C_1$ - C_4 alkyl), $SO_2(C_1$ - C_4 alkyl), and said C_1 - C_6 alkyl or C_1 - C_4 alkyl may contain one double or triple bond;

R_2 is C_1 - C_{12} alkyl, aryl or (C_1 - C_4 alkylene)aryl wherein said aryl is phenyl, naphthyl, thienyl, benzothienyl, pyridyl, quinolyl, pyrazinyl, pyrimidyl, imidazolyl, furanyl, benzofuranyl, benzothiazolyl, isothiazolyl, benzisothiazolyl, benzisoxazolyl, benzimidazolyl, indolyl, or benzoxazolyl; 3- to 8-membered cycloalkyl or (C_1 - C_6 alkylene)cycloalkyl, wherein said cycloalkyl

may contain one or two of O, S or N-R₆ wherein R₆ is hydrogen, or C₁-C₄ alkyl, wherein the above defined R₂ may be substituted independently by from one to three of chloro, fluoro, or C₁-C₄ alkyl, or one of bromo, iodo, C₁-C₆ alkoxy, O-CO-(C₁-C₆ alkyl), O-CO-N(C₁-C₄ alkyl)(C₁-C₂ alkyl), S(C₁-C₆ alkyl), CN, NO₂, SO(C₁-C₄ alkyl), or SO₂(C₁-C₄ alkyl), and wherein said C₁-C₁₂ alkyl or C₁-C₄ alkylene may contain one double or triple bond; or

5 NR₁R₂ or CR₁R₂R₁₁ may form a saturated 5- to 8-membered carbocyclic ring which may contain one or two double bonds or one or two of O or S;

R₃ is methyl, ethyl, fluoro, chloro, bromo, iodo, cyano, methoxy, OCF₃, methylthio, methylsulfonyl, CH₂OH or CH₂OCH₃;

10 R₄ is hydrogen, C₁-C₄ alkyl, fluoro, chloro, bromo, iodo, C₁-C₄ alkoxy, amino, nitro, NH(C₁-C₄ alkyl), N(C₁-C₄ alkyl)(C₁-C₂ alkyl), SO_n(C₁-C₄ alkyl), wherein n is 0, 1 or 2, cyano, hydroxy, CO(C₁-C₄ alkyl), CHO, or COO(C₁-C₄ alkyl), wherein said C₁-C₄ alkyl may contain one or two double or triple bonds and may be substituted by one or two of hydroxy, amino, carboxy, NHCOCH₃, NH(C₁-C₂ alkyl), N(C₁-C₂ alkyl)₂, COO(C₁-C₄ alkyl), CO(C₁-C₄ alkyl), C₁-C₃ alkoxy, 15 C₁-C₃ thioalkyl, fluoro, chloro, cyano or nitro;

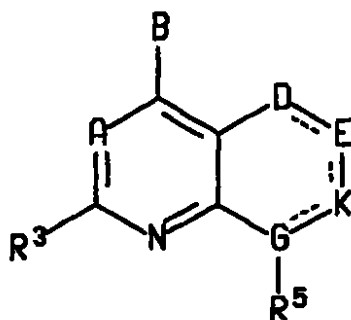
R₅ is phenyl, naphthyl, thienyl, benzothienyl, pyridyl, quinolyl, pyrazinyl, pyrimidyl, furanyl, benzofuranyl, benzothiazolyl, or indolyl, wherein each one of the above groups R₅ is substituted independently by from one to three of fluoro, chloro, C₁-C₆ alkyl, or C₁-C₆ alkoxy, or one of hydroxy, iodo, bromo, formyl, cyano, nitro, trifluoromethyl, amino, NH(C₁-C₄ alkyl), N(C₁-C₆)(C₁-C₂ alkyl), COOH, COO(C₁-C₄ alkyl), CO(C₁-C₄ alkyl), SO₂NH(C₁-C₄ alkyl), SO₂N(C₁-C₄ alkyl)(C₁-C₂ alkyl), SO₂NH₂, NHSO₂(C₁-C₄ alkyl), S(C₁-C₆ alkyl), or SO₂(C₁-C₆ alkyl), wherein said C₁-C₄ alkyl and C₁-C₆ alkyl may be substituted by one or two of fluoro, hydroxy, amino, methylamino, dimethylamino or acetyl;

25 R₇ is hydrogen, C₁-C₄ alkyl, fluoro, chloro, bromo, iodo, cyano, hydroxy, O(C₁-C₄ alkyl), C(O)(C₁-C₄ alkyl), or C(O)O(C₁-C₄ alkyl), wherein the C₁-C₄ alkyl groups may be substituted with one hydroxy, chloro or bromo, or one to three fluoro;

R₁₁ is hydrogen, hydroxy, fluoro, or methoxy; and

R₁₂ is hydrogen or C₁-C₄ alkyl.

30 6. The composition of claim 1 wherein said corticotropin releasing factor antagonist is a compound of the formula



41
FD

-80-

wherein the dashed lines represent optional double bonds;

A is nitrogen or CR⁷;

B is -NR¹R², -CR¹R²R¹⁰, -C(=CR²R¹¹)R¹, -NHCR¹R²R¹⁰, -OCR¹R²R¹⁰, -SCR¹R²R¹⁰, -CR²R¹⁰NHR¹, -CR²R¹⁰OR¹, -CR²R¹⁰SR¹ or -COR²;

5 G is nitrogen or CR⁴ and is single bonded to all atoms to which it is attached, or G is carbon and is double bonded to K;

K is nitrogen or CR⁸ when double bonded to G or E, or K is oxygen, sulfur, C=O, C=S, CR⁶R¹² or NR⁸ when single bonded to both adjacent ring atoms, or K is a two atom spacer, wherein one of the two ring atoms of the spacer is oxygen, nitrogen, sulfur, C=O,
10 C=S, CR⁶R¹², NR⁸ or CR⁸, and the other is CR⁶R¹² or CR⁸;

D and E are each, independently, C=O, C=S, sulfur, oxygen, CR⁴R⁶ or NR⁴ when single bonded to both adjacent ring atoms, or nitrogen or CR⁴ when it is double bonded to an adjacent ring atom;

the 6- or 7-membered ring that contains D, E, K and G may contain from one to three
15 double bonds, from zero to two heteroatoms selected from oxygen, nitrogen and sulfur, and from zero to two C=O or C=S groups, wherein the carbon atoms of such groups are part of the ring and the oxygen and sulfur atoms are substituents on the ring;

R¹ is C₁-C₆ alkyl optionally substituted with from one or two substituents independently selected from hydroxy, fluoro, chloro, bromo, iodo, C₁-C₄ alkoxy, CF₃,
20 -C(=O)(C₁-C₄alkyl), -C(=O)-O-(C₁-C₄)alkyl, -OC(=O)(C₁-C₄ alkyl), -OC(=O)N(C₁-C₄ alkyl)(C₁-C₂ alkyl), -NHCO(C₁-C₄ alkyl), -COOH, -COO(C₁-C₄ alkyl), -CONH(C₁-C₄ alkyl), -CON(C₁-C₄ alkyl)(C₁-C₂ alkyl), -S(C₁-C₄ alkyl), -CN, -NO₂, -SO(C₁-C₄ alkyl), -SO₂(C₁-C₄ alkyl), -SO₂NH(C₁-C₄ alkyl) and -SO₂N(C₁-C₄ alkyl)(C₁-C₂ alkyl), wherein each of the C₁-C₄ alkyl groups in the foregoing R¹ groups may optionally contain one or two double or triple
25 bonds;

R² is C₁-C₁₂ alkyl which may optionally contain from one to three double or triple bonds, aryl or (C₁-C₄ alkylene)aryl, wherein said aryl and the aryl moiety of said (C₁-C₄ alkylene)aryl is selected from phenyl, naphthyl, thienyl, benzothienyl, pyridyl, quinolyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, imidazolyl, furanyl, benzofuranyl, benzothiazolyl, isothiazolyl, pyrazolyl,
30 pyrrolyl, indolyl, pyrrolopyridyl, oxazolyl and benzoxazolyl; C₃-C₈ cycloalkyl or (C₁-C₆ alkylene)(C₃-C₈ cycloalkyl), wherein one or two of the carbon atoms of said cycloalkyl and the 5 to 8 membered cycloalkyl moieties of said (C₁-C₆ alkylene)(C₃-C₈ cycloalkyl) may optionally and independently be replaced by an oxygen or sulfur atom or by NZ wherein Z is hydrogen, C₁-C₄ alkyl or benzyl, and wherein each of the foregoing R² groups may optionally be
35 substituted with from one to three substituents independently selected from chloro, fluoro, hydroxy and C₁-C₄ alkyl, or with one substituent selected from C₁-C₆ alkoxy, -OC(=O)(C₁-C₆ alkyl), -OC(=O)N(C₁-C₄ alkyl)(C₁-C₂ alkyl), -S(C₁-C₆ alkyl), amino, -NH(C₁-C₂ alkyl), -N(C₁-C₂

alkyl)(C₁-C₄ alkyl), -N(C₁-C₄ alkyl)-CO-(C₁-C₄ alkyl), -NHCO(C₁-C₄ alkyl), -COOH, -COO(C₁-C₄ alkyl), -CONH(C₁-C₄ alkyl), -CON(C₁-C₄ alkyl)(C₁-C₂ alkyl), -SH, -CN, -NO₂, -SO(C₁-C₄ alkyl), -SO₂(C₁-C₄ alkyl), -SO₂NH(C₁-C₄ alkyl) and -SO₂N(C₁-C₄ alkyl)(C₁-C₂ alkyl);

-NR¹R² or CR¹R²R¹⁰ may form a ring selected from saturated 3 to 8 membered rings,

- 5 the 5 to 8 membered rings of which may optionally contain one or two double bonds, and wherein one or two of the ring carbon atoms of such 5 to 8 membered rings may optionally and independently be replaced by an oxygen or sulfur atom or by NZ² wherein Z² is hydrogen, benzyl or C₁-C₄ alkyl;

- R³ is hydrogen, C₁-C₄ alkyl, -O(C₁-C₄ alkyl), chloro, fluoro, bromo, iodo, -S(C₁-C₄ alkyl) or -SO₂(C₁-C₄ alkyl);

each R⁴, R⁹ and R¹² is selected, independently, from hydrogen and C₁-C₂ alkyl;

- each R⁴ and R⁸ that is attached to a carbon atom is selected, independently, from hydrogen and C₁-C₆ alkyl, fluoro, chloro, bromo, iodo, hydroxy, hydroxy (C₁-C₂ alkyl), trifluoromethyl, cyano, amino, nitro, -O(C₁-C₄ alkyl), -N(C₁-C₄ alkyl)(C₁-C₂ alkyl), -CH₂SCH₃,
15 -S(C₁-C₄ alkyl), -CO(C₁-C₄ alkyl), -C(=O)H or -C(=O)O(C₁-C₄ alkyl), wherein each of the C₁-C₂ alkyl moieties in the foregoing R⁴ and R⁸ groups may optionally contain one double or triple bond; and R⁸, when attached to a nitrogen atom, is selected from hydrogen and C₁-C₄ alkyl;

- R⁵ is substituted phenyl, naphthyl, pyridyl or pyrimidyl, wherein each of the foregoing R⁵ groups is substituted with from two to four substituents R¹³, wherein up to three of said
20 substituents may be selected, independently, from chloro, C₁-C₆ alkyl, -O(C₁-C₆ alkyl) and -(C₁-C₆ alkylene)O(C₁-C₆ alkyl), and wherein one of said substituents may be selected, independently, from bromo, iodo, formyl, cyano, trifluoromethyl, nitro, amino, -NH(C₁-C₄ alkyl), -N(C₁-C₂ alkyl)(C₁-C₆ alkyl), -C(=O)O(C₁-C₄ alkyl), -C(=O)(C₁-C₄ alkyl), -COOH, -SO₂NH(C₁-C₄ alkyl), -SO₂N(C₁-C₂ alkyl)(C₁-C₄ alkyl), -SO₂NH₂, -NHSO₂(C₁-C₄ alkyl), -(C₆-C₁alkylene)-S(C₁-C₂ alkyl), -(C₆-C₁alkylene)-SO-(C₁-C₂alkyl), -(C₆-C₁alkylene)-SO₂-(C₁-C₂alkyl) and -(C₁-C₄ alkylene)-OH, and wherein each of the C₁-C₄ alkyl and C₁-C₆ alkyl moieties in the foregoing R⁵ groups may optionally be substituted with one or two substituents independently selected from fluoro, hydroxy, amino, methylamino, dimethylamino and acetyl;

- R⁷ is hydrogen, methyl, halo (e.g., chloro, fluoro, iodo or bromo), hydroxy, methoxy, -C(=O)(C₁-C₂ alkyl), -C(=O)O(C₁-C₂ alkyl), hydroxymethyl, trifluoromethyl or formyl;

R¹⁰ is hydrogen, hydroxy, methoxy or fluoro; and

R¹¹ is hydrogen or C₁-C₄ alkyl;

with the proviso that in the ring containing D, E, K and G of formula I, there can not be two double bonds adjacent to each other.

- 35 7. The composition of claim 1 wherein said CRF antagonist is selected from the group consisting of:

4-(1-ethyl-propoxy)-3,6-dimethyl-2-(2,4,6-trimethylphenoxy)-pyridine;

42
H

-62-

- (3,6-dimethyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-pyridin-4-yl)-(1-ethyl-propyl)-amine;
(3,6-dimethyl-2-(4-chloro-2,6-dimethyl-phenoxy)-pyridin-4-yl)-(1-ethyl-propyl)-amine;
5-(1-ethyl-propoxy)-7-methyl-1-(2,6-dimethyl-4-chlorophenyl)-1,4-dihydro-2H-3-oxa-
1,8-diazanaphthalene;
- 5 butyl-[2,5-dimethyl-7-(2,4,6-trimethylphenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-ethyl-amino;
4-(butyl-ethylamino)-2,5-dimethyl-7-(2,4,6-trimethylphenyl)-5,7-dihydro-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-one;
- 4-(1-ethylpropoxy)-2,5-dimethyl-6-(2,4,6-trimethylphenoxy)-pyrimidine;
- 10 N-butyl-N-ethyl-2,5-dimethyl-NN-(2,4,6-trimethylphenyl)-pyrimidine-4,6-diamine;
[4-(1-ethyl-propoxy)-3,6-dimethyl-pyridin-2-yl]-(2,4,6-trimethylphenyl)-amine;
6-(ethyl-propyl-amino)-2,7-dimethyl-9-(2,4,6-trimethylphenyl)-7,9-dihydro-purin-8-one;
3-((4-methyl-benzyl)-[3,6-dimethyl-1-(2,4,6-trimethylphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-amino)-propan-1-ol;
- 15 diethyl-[6-methyl-3-methylsulfanyl-1-(2,4,6-trichlorophenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-amine;
2-(butyl-[6-methyl-3-methylsulfanyl-1-(2,4,6-trichlorophenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-amino)-ethanol;
dibutyl-[6-methyl-3-methylsulfanyl-1-(2,4,6-trichlorophenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-amine;
- 20 butyl-ethyl-[6-methyl-3-methylsulfanyl-1-(2,4,6-trichlorophenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-amine;
butyl-ethyl-[6-methyl-3-methylsulfonyl-1-(2,4,6-trichlorophenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-amine;
- 25 butyl-cyclopropylmethyl-[6-methyl-3-methylsulfanyl-1-(2,4,6-trichlorophenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-amine;
di-1-propyl-[6-methyl-3-methylsulfanyl-1-(2,4,6-trichlorophenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-amine;
diallyl-[6-methyl-3-methylsulfanyl-1-(2,4,6-trichlorophenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-amine;
- 30 butyl-ethyl-[6-chloro-3-methylsulfanyl-1-(2,4,6-trichlorophenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-amine;
butyl-ethyl-[6-methoxy-3-methylsulfanyl-1-(2,4,6-trichlorophenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-amine;
- 35 propyl-ethyl-[3,6-dimethyl-1-(2,4,6-trimethylphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-amine;

- 4-(1-ethyl-propyl)-6-methyl-3-methylsulfanyl-1-(2,4,6-trimethylphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidine;
 n-butyl-ethyl-[2,5-dimethyl-7-(2,4,6-trimethylphenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]amine;
 5 dl-n-propyl-[2,5-dimethyl-7-(2,4,6-trimethylphenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]amine;
 ethyl-n-propyl-[2,5-dimethyl-7-(2,4,6-trimethylphenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]amine;
 diethyl-2,5-dimethyl-7-(2,4,6-trimethylphenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]amine;
 10 n-butyl-ethyl-[2,5,6-trimethyl-7-(2,4,6-trimethylphenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]amine;
 2-(N-n-butyl-N-[2,5-dimethyl-7-(2,4,6-trimethylphenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]amino)-ethanol;
 4-(1-ethyl-propyl)-2,5,6-trimethyl-7-(2,4,6-trimethylphenyl)-7H-pyrrolo[2,3-
 15 d]pyrimidine;
 n-butyl-ethyl-[2,5-dimethyl-7-(2,4-dimethylphenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]amine;
 2,5-dimethyl-7-(2,4,6-trimethylphenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-(1-ethyl-propyl)amine;
 20 butyl-[3,6-dimethyl-1-(2,4,6-trimethylphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-4-yl]-ethylamine;
 [3,6-dimethyl-1-(2,4,6-trimethylphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-4-yl]-(1-methoxymethylpropyl)-amine;
 4-(1-methoxymethylpropoxy)-3,6-dimethyl-1-(2,4,6-trimethylphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-
 25 b]pyridine;
 (1-ethylpropyl)-[3,5,6-trimethyl-1-(2,4,6-trimethylphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-4-yl]-amine;
 4-(1-ethylpropoxy)-2,5-dimethyl-7-(2,4,6-trimethylphenyl)-7H-pyrrolo[2,3-b]pyridine;
 4-(1-ethylpropoxy)-2,5,6-trimethyl-7-(2,4,6-trimethylphenyl)-7H-pyrrolo[2,3-b]pyridine;
 30 4-(1-ethylpropoxy)-2,5-dimethyl-7-(2,6-dimethyl-4-bromophenyl)-7H-pyrrolo[2,3-b]pyridine;
 2,5,6-trimethyl-7-(1-propylbutyl)-4-(2,4,6-trimethylphenoxy)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine;
 1-(1-ethylpropyl)-6-methyl-4-(2,4,6-trimethylphenylamino)-1,3-dihydro-imidazo[4,5-
 35 c]pyridin-2-one;
 9-(1-ethylpropyl)-2-methyl-8-(2,4,6-trimethylphenylamino)-7,9-dihydro-purin-8-one;

- 1-(1-ethylpropyl)-6-methyl-4-(2,4,6-trimethylphenoxy)-1,3-dihydro-imidazo[4,5-c]pyridin-2-one;
- 1-(1-ethylpropyl)-6-methyl-4-(2,4,6-trimethylphenoxy)-1H-imidazo[4,5-c]pyridine;
- 1-(1-ethylpropyl)-3,6-dimethyl-4-(2,4,6-trimethylphenoxy)-1,3-dihydro-imidazo[4,5-c]pyridin-2-one;
- 1-(1-ethylpropyl)-3,6-dimethyl-4-(2,4,6-trimethylphenylamino)-1,3-dihydro-imidazo[4,5-c]pyridin-2-one;
- 1-(1-ethyl-propyl)-4,7-dimethyl-5-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-1,4-dihydro-2H-pyrido[3,4-b]pyrazin-3-one;
- 1-(1-ethyl-propyl)-4,7-dimethyl-5-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-1,4-dihydro-2H-pyrido[3,4-b]pyrazin-3-one;
- 1-(1-ethyl-propyl)-4,7-dimethyl-5-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-1,2,3,4-tetrahydro-pyrido[3,4-b]pyrazine;
- 1-(1-ethyl-propyl)-7-methyl-5-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-1,2,3,4-tetrahydro-pyrido[3,4-b]pyrazine;
- 1-(1-ethyl-propyl)-7-methyl-2-oxo-5-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-1,2,3,4-tetrahydro-[1,6]naphthyridine-3-carboxylic acid methyl ester;
- 1-(1-ethyl-propyl)-7-methyl-2-oxo-5-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-1,2,3,4-tetrahydro-[1,6]naphthyridine-3-carboxylic acid isopropyl ester;
- 1-(1-ethyl-propyl)-7-methyl-5-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-3,4-dihydro-1H-[1,6]naphthyridin-2-one;
- 1-(1-ethyl-propyl)-7-methyl-5-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-1,2,3,4-tetrahydro-[1,6]naphthyridine;
- 1-(1-ethyl-propyl)-7-methyl-5-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-1,4-dihydro-2H-3-oxa-1,6-diaza-naphthalene;
- 1-(1-ethyl-propyl)-4,7-dimethyl-5-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-1,4-dihydro-2H-3-oxa-1,6-diaza-naphthalene;
- 1-(1-ethyl-propyl)-3,7-dimethyl-5-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-3,4-dihydro-1H-3-oxa-[1,6]-naphthyridin-2-one;
- 1-(1-ethyl-propyl)-3,3,6-trimethyl-4-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridine;
- 7-(1-ethyl-propoxy)-5-methyl-3-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-pyrazolo[1,5-a]pyrimidine;
- [2,5-dimethyl-3-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]-(1-ethyl-propyl)-amine;
- (1-ethyl-propyl)-[5-methyl-3-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]-amine;
- 7-(1-ethyl-propoxy)-2,5-dimethyl-3-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-pyrazolo[1,5-a]pyrimidine;

[2,5-dimethyl-3-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]-ethyl-propyl-amine;

[6-bromo-5-bromomethyl-3-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin-7-yl]-(1-ethyl-propyl)-amine;

5 (1-ethyl-propyl)-[5-methyl-3-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin-7-yl]-amine;

[6-bromo-5-methyl-3-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin-7-yl]-(1-ethyl-propyl)-methyl-amine;

10 7-(1-ethyl-propoxy)-5-methyl-3-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridine;

4-(1-ethyl-propoxy)-2,5-dimethyl-7-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-5H-pyrrolo[3,2-d]pyrimidine;

(+)-2,5-dimethyl-4-(tetrahydro-furan-3-yloxy)-7-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-5H-pyrrolo[3,2-d]pyrimidine;

15 2,5-dimethyl-4-(S)-(tetrahydro-furan-3-yloxy)-7-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-5H-pyrrolo[3,2-d]pyrimidine;

2,5-dimethyl-4-(1-propyl-butoxy)-7-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-5H-pyrrolo[3,2-d]pyrimidine;

20 4-sec-butylsulfanyl-2,5-dimethyl-7-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-5H-pyrrolo[3,2-d]pyrimidine;

4-(butyl-ethyl-amino)-2,6-dimethyl-8-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-5,8-dihydro-6H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one;

8-(1-ethyl-propoxy)-6-methyl-4-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrido[2,3-b]pyrazin-2-one;

25 8-(1-ethyl-propoxy)-6-methyl-4-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-pyrido[2,3-b]pyrazine;

4-(1-ethyl-propoxy)-2-methyl-8-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-quinoline;

5-(1-ethyl-propoxy)-7-methyl-1-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-1,4-dihydro-2H-3-oxa-1,8-diaza-naphthalene;

30 5-(1-ethyl-propoxy)-7-methyl-1-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-1,2-dihydro-3-oxa-1,8-diaza-naphthalen-4-one;

8-(1-ethyl-propoxy)-1,6-dimethyl-4-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-pyrido[2,3-b]pyrazine;

(1-ethyl-propyl)-[2-methyl-8-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-quinolin-4-yl]-amine;

35 4-(butyl-ethyl-amino)-2,6-dimethyl-8-(2,6-dimethyl-4-bromo-phenyl)-5,8-dihydro-6H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one;

44
H3

- 4-(butyl-ethyl-amino)-2-methyl-8-(2,6-dimethyl-4-bromo-phenyl)-5,8-dihydro-6H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one;
- 4-(1-ethyl-propoxy)-2-methyl-8-(2,6-dimethyl-4-bromo-phenyl)-5,8-dihydro-6H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one;
- 5 (butyl-ethyl)-[2-methyl-8-(2,6-dimethyl-4-bromo-phenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-amine;
- (propyl-ethyl)-[2-methyl-8-(2,6-dimethyl-4-bromo-phenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-amine;
- (diethyl)-[2-methyl-8-(2,6-dimethyl-4-bromo-phenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido
- 10 [2,3-d]pyrimidin-4-yl]-amine;
- (1-ethyl-propyl)-[2-methyl-8-(2,6-dimethyl-4-bromo-phenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-amine;
- (1-ethyl-propoxy)-2-methyl-8-(2,6-dimethyl-4-bromo-phenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[2,3-d]pyrimidine;
- 15 4-(butyl-ethyl-amino)-2-methyl-8-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-5,8-dihydro-6H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one;
- 4-(1-ethyl-propoxy)-2-methyl-8-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-5,8-dihydro-6H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one;
- (butyl-ethyl)-[2-methyl-8-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[2,3-d]
- 20 pyrimidin-4-yl]-amine;
- (propyl-ethyl)-[2-methyl-8-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-amine;
- (diethyl)-[2-methyl-8-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-amine;
- 25 (1-ethyl-propyl)-[2-methyl-8-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-amine;
- (1-ethyl-propoxy)-2-methyl-8-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[2,3-d]pyrimidine;
- 8-(1-ethyl-propoxy)-6-methyl-4-(2,6-dimethyl-4-bromo-phenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrido
- 30 [2,3-b]pyrazin-2-one;
- 8-(1-ethyl-propoxy)-6-methyl-4-(2,6-dimethyl-4-bromo-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-pyrido[2,3-b]pyrazine;
- 4-(1-ethyl-propoxy)-2-methyl-8-(2,6-dimethyl-4-bromo-phenyl)-quinoline;
- 5-(1-ethyl-propoxy)-7-methyl-1-(2,6-dimethyl-4-bromo-phenyl)-1,4-dihydro-2H-3-oxa-
- 35 1,8-diaza-naphthalene;
- 5-(1-ethyl-propoxy)-7-methyl-1-(2,6-dimethyl-4-bromo-phenyl)-1,2-dihydro-3-oxa-1,8-diaza-naphthalen-4-one;

- 8-(1-ethyl-propoxy)-1,6-dimethyl-4-(2,6-dimethyl-4-bromo-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-pyrido[2,3-b]pyrazine;
- (1-ethyl-propyl)-[2-methyl-8-(2,6-dimethyl-4-bromo-phenyl)-quinolin-4-yl]-amine;
- 4-(butyl-ethyl-amino)-2,6-dimethyl-8-(2,6-dimethyl-4-chloro-phenyl)-5,8-
- 5 dihydro-6H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one;
- 8-(1-ethyl-propoxy)-6-methyl-4-(2,6-dimethyl-4-chloro-phenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrido[2,3-b]pyrazin-2-one;
- 8-(1-ethyl-propoxy)-6-methyl-4-(2,6-dimethyl-4-chloro-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-pyrido[2,3-b]pyrazine;
- 10 4-(1-ethyl-propoxy)-2-methyl-8-(2,6-dimethyl-4-chloro-phenyl)-quinoline;
- 5-(1-ethyl-propoxy)-7-methyl-1-(2,6-dimethyl-4-chloro-phenyl)-1,4-dihydro-2H-3-oxa-1,8-diaza-naphthalene;
- 5-(1-ethyl-propoxy)-7-methyl-1-(2,6-dimethyl-4-chloro-phenyl)-1,2-dihydro-3-oxa-1,8-diaza-naphthalen-4-one;
- 15 8-(1-ethyl-propoxy)-1,6-dimethyl-4-(2,6-dimethyl-4-chloro-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-pyrido[2,3-b]pyrazine;
- (1-ethyl-propyl)-[2-methyl-8-(2,6-dimethyl-4-chloro-phenyl)-quinolin-4-yl]-amine;
- 8-(1-hydroxymethyl-propoxy)-6-methyl-4-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrido[2,3-b]pyrazin-2-one;
- 20 8-(1-hydroxymethyl-propylamino)-6-methyl-4-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrido[2,3-b]pyrazin-2-one;
- 8-(1-ethyl-propylamino)-6-methyl-4-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrido[2,3-b]pyrazin-2-one;
- 8-diethylamino-6-methyl-4-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrido[2,3-b]
- 25 pyrazin-2-one;
- 8-(ethyl-propyl-amino)-6-methyl-4-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrido[2,3-b]pyrazin-2-one
- 8-(butyl-ethyl-amino)-6-methyl-4-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrido[2,3-b]pyrazin-2-one;
- 30 8-(1-hydroxymethyl-propoxy)-6-methyl-4-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-pyrido[2,3-b]pyrazine;
- 8-(1-hydroxymethyl-propylamino)-6-methyl-4-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-pyrido[2,3-b]pyrazine;
- 8-(1-ethyl-propylamino)-6-methyl-4-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-pyrido[2,3-b]pyrazine;
- 35 8-diethylamino-6-methyl-4-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-pyrido[2,3-b]pyrazine;

- 8-(ethyl-propyl-amino)-6-methyl-4-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-pyrido[2,3-b]pyrazine;
- 8-(butyl-ethyl-amino)-6-methyl-4-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-pyrido[2,3-b]pyrazine;
- 5 4-(1-hydroxymethyl-propoxy)-2-methyl-8-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-quinoline;
- 4-(1-hydroxymethyl-propylamino)-2-methyl-8-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-quinoline;
- 4-(1-ethyl-propylamino)-2-methyl-8-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-quinoline;
- 4-diethylamino-2-methyl-8-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-quinoline;
- 4-(ethyl-propyl-amino)-2-methyl-8-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-quinoline;
- 10 4-(butyl-ethyl-amino)-2-methyl-8-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-quinoline;
- 5-(1-hydroxymethyl-propoxy)-7-methyl-1-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-1,4-dihydro-2H-3-oxa-1,8-diaza-naphthalene;
- 5-(1-hydroxymethyl-propylamino)-7-methyl-1-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-1,4-dihydro-2H-3-oxa-1,8-diaza-naphthalene;
- 15 5-(1-ethyl-propylamino)-7-methyl-1-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-1,4-dihydro-2H-3-oxa-1,8-diaza-naphthalene;
- 5-diethylamino-5-methyl-1-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-1,4-dihydro-2H-3-oxa-1,8-diaza-naphthalene;
- 5-(ethyl-propyl-amino)-7-methyl-1-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-1,4-dihydro-2H-3-oxa-1,8-diaza-naphthalene;
- 20 8-(butyl-ethyl-amino)-6-methyl-4-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-1,4-dihydro-2H-3-oxa-1,8-diaza-naphthalene;
- 4-(2,4-dichlorophenyl)-5-methyl-2-[N-(1-(methoxymethyl)-1-(naphth-2-yl)methyl)-N-propylamino]thiazole;
- 25 oxalate of 4-(2,4-dichlorophenyl)-5-methyl-2-[N-(6-methoxyisoquinol-5-yl)-N-propylamino]thiazole;
- oxalate of 4-(2-chloro-4-methoxyphenyl)-5-methyl-2-[N-(6-methylisoquinol-5-yl)-N-propylamino]thiazole;
- 4-(2-chloro-4-methoxyphenyl)-5-methyl-2-[N-(1-methoxycarbonylmethylindol-5-yl)-N-propylamino]thiazole;
- 30 oxalate of 4-(2-chloro-4-methoxyphenyl)-5-methyl-2-[N-(6-methoxyisoquinol-5-yl)-N-propylamino]thiazole;
- oxalate of 4-(2-chloro-4-methoxyphenyl)-5-methyl-2-[N-(6-chloroisoquinol-5-yl)-N-propylamino]thiazole;
- 35 oxalate of 4-(2-chloro-4-methoxyphenyl)-5-methyl-2-[N-(6-methoxyisoquinol-5-yl)-N-propylamino]thiazole;

- 4-(2-chloro-4-methoxyphenyl)-5-methyl-2-[N-1-methoxynaphth-2-yl)-N-propylamino]thiazole;
 oxalate of 4-(2-chloro-4-trifluoromethylphenyl)-5-methyl-2-[N-6-methoxyisoquinol-5-yl)-N-propylamino]thiazole;
 5 chlorhydrate of 4-(2-chloro-4-methoxyphenyl)-5-methyl-2-[N-(2-ethoxynaphth-1-yl)-N-propylamino]thiazole;
 chlorhydrate of 4-(2-chloro-4-methoxyphenyl)-5-methyl-2-[N-(2,3-dimethylnaphth-1-yl)-N-propylamino]thiazole;
 chlorhydrate de 4-(2-chloro-4-methoxyphenyl)-5-methyl-2-[N-(6-bromo-2-methoxynaphth-1-yl)-N-propylamino]thiazole;
 10 chlorhydrate of 4-(2-chloro-4-methoxyphenyl)-5-methyl-2-[N-(2,6-dimethylnaphth-1-yl)-N-propylamino]thiazole;
 chlorhydrate of 4-(2-chloro-4-methoxyphenyl)-5-methyl-2-[N-(1-(methoxymethyl)-1-(naphth-2-yl)methyl)-N-propylamino]thiazole;
 15 chlorhydrate of 4-(2-chloro-4-methoxyphenyl)-5-methyl-2-[N-(1-(cyclopropyl)-1-(naphth-2-yl)methyl)-N-propylamino]thiazole;
 3-(2,4-dichlorophenyl)-5-methyl-7-(N-propyl-N-cyclopropanemethylamino)-pyrazolo[2,3-a]pyrimidine;
 3-(2,4-dichlorophenyl)-5-methyl-7-(N-allyl-N-cyclopropanemethylamino)-
 20 pyrazolo[2,3-a]pyrimidine;
 2-methylthio-3-(2,4-dichlorophenyl)-5-methyl-7-(N,N-diallylamino)-pyrazolo[2,3-a]pyrimidine;
 2-methylthio-3-(2,4-dichlorophenyl)-5-methyl-7-(N-butyl-N-cyclopropanemethylamino)pyrazolo[2,3-a]pyrimidine; 2-methylthio-3-(2,4-dichlorophenyl)-5-methyl-7-(N-propyl-N-cyclopropanemethylamino) pyrazolo[2,3-a]pyrimidine;
 25 2-methyl-3-(4-chlorophenyl)-5-methyl-7-(N,N-dipropylamino)-pyrazolo[2,3-a]pyrimidine;
 3-[6-(dimethylamino)-3-pyridinyl]-2,5-dimethyl-N,N-dipropylpyrazolo[2,3-a]pyrimidin-7-amine;
 30 3-[6-(dimethylamino)-4-methyl-3-pyridinyl]-2,5-dimethyl-N,N-dipropyl-pyrazolo[2,3-a]pyrimidine-7-amine;
 3-(2,4-dimethoxyphenyl)-2,5-dimethyl-7-(N-propyl-N-methoxyethylamino)-pyrazolo(2,3-a)pyrimidine;
 7-(N-diethylamino)-2,5-dimethyl-3-(2-methyl-4-methoxyphenyl)-[1,5-a]-
 35 pyrazolopyrimidine;
 7-(N-(3-cyanopropyl)-N-propylamino-2,5-dimethyl-3-(2,4-dimethylphenyl)-[1,5-a]-pyrazolopyrimidine;

46


- [3,6-dimethyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-pyridin-4-yl]-(1-ethyl-propyl)-amine;
 [2-(4-chloro-2,6-dimethyl-phenoxy)-3,6-dimethyl-pyridin-4-yl]-(1-ethyl-propyl)-amine;
 cyclopropylmethyl-[3-(2,4-dimethyl-phenyl)-2,5-dimethyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]-propyl-amine;
 5 cyclopropylmethyl-[3-(2-methyl-4-chloro-phenyl)-2,5-dimethyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]-propyl-amine;
 cyclopropylmethyl-[3-(2,4-dichloro-phenyl)-2,5-dimethyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]-propyl-amine;
 [3-(2-methyl-4-chloro-phenyl)-2,5-dimethyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]-di-propyl-amine;
 10 amine;
 [2,5-dimethyl-3-(2,4-dimethyl-phenyl)-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]-(1-ethyl-propyl)-amine;
 [2,5-dimethyl-3-(2,4-dichloro-phenyl)-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]-(1-ethyl-propyl)-amine; and
 15 4-(1-Ethyl-propylamino)-6-methyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-nicotinic acid methyl ester.

8. The composition of claim 7, wherein the corticotropin releasing factor antagonist is selected from the group consisting of:

- 4-(1-ethyl-propoxy)-3,6-dimethyl-2-(2,4,6-trimethylphenoxy)-pyridine;
 20 (3,6-dimethyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-pyridin-4-yl)-(1-ethyl-propyl)-amine;
 (3,6-dimethyl-2-(4-chloro-2,6-dimethyl-phenoxy)-pyridin-4-yl)-(1-ethyl-propyl)-amine;
 and 5-(1-ethyl-propoxy)-7-methyl-1-(2,6-dimethyl-4-chlorophenyl)-1,4-dihydro-2H-3-oxa-1,8-diazanaphthalene.

9. The composition of claim 8, wherein the atypical antipsychotic is selected from the group consisting of ziprasidone and aripiprazole.

10. A method for treating mood disorders or conditions, psychotic disorders or conditions, or a combination thereof, in a mammal, the method comprising administering to a mammal in need of such treatment (a) an atypical antipsychotic, a prodrug thereof or a pharmaceutically acceptable salt of the atypical antipsychotic or prodrug thereof, and (b) a corticotropin releasing factor antagonist, a prodrug thereof, or pharmaceutically acceptable salt of said corticotropin releasing factor antagonist or prodrug thereof, wherein (a) and (b) are each optionally and independently administered together with a pharmaceutically acceptable vehicle, carrier or diluent.

11. The method of claim 10, wherein the corticotropin releasing factor antagonist is selected from the group consisting of:

- 4-(1-ethyl-propoxy)-3,6-dimethyl-2-(2,4,6-trimethylphenoxy)-pyridine;
 (3,6-dimethyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-pyridin-4-yl)-(1-ethyl-propyl)-amine;

(3,6-dimethyl-2-(4-chloro-2,6-dimethyl-phenoxy)-pyridin-4-yl)-(1-ethyl-propyl)-amine;
and 5-(1-ethyl-propoxy)-7-methyl-1-(2,6-dimethyl-4-chlorophenyl)-1,4-dihydro-2H-3-oxa-1,8-diazanaphthalene.

12. The method of claim 11, wherein the atypical antipsychotic is selected from
5 the group consisting of ziprasidone and asenapline.

13. The method of claim 10 wherein the atypical antipsychotic and the corticotropin releasing factor antagonist are administered simultaneously or in a specifically timed manner.

14. A method for treating a depressive symptom associated with mood disorders
10 or conditions, psychotic disorders or conditions, or a combination thereof, in a mammal, the method comprising administering to a mammal in need of such treatment (a) an atypical antipsychotic, a prodrug thereof or a pharmaceutically acceptable salt of the atypical antipsychotic or prodrug thereof, and (b) a corticotropin releasing factor antagonist, a prodrug thereof, or pharmaceutically acceptable salt of said corticotropin releasing factor antagonist or
15 prodrug thereof, wherein (a) and (b) are each optionally and independently administered together with a pharmaceutically acceptable vehicle, carrier or diluent, , wherein the symptom is selected from the group consisting of depressed mood, irritability, sad affect, and circadian rhythm alteration.

15. A kit comprising a pharmaceutical composition comprising a corticotropin
20 releasing factor antagonist, a prodrug thereof, or pharmaceutically acceptable salt of said corticotropin releasing factor antagonist or prodrug thereof, a package containing the composition, and a package insert that is optionally integral with the package, wherein it is stated on the package insert that the pharmaceutical composition is to be administered to the mammal simultaneously or in a specifically timed manner with a pharmaceutical composition
25 containing an atypical antipsychotic, a prodrug thereof, or pharmaceutically acceptable salt of said atypical antipsychotic or prodrug thereof.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

IB2005/000251

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K31/551 A61K31/496 A61K31/554 A61K31/40 A61K31/519
A61K31/55 A61K31/4178 A61K31/44 A61K31/4375 A61K31/505
A61K31/437 A61K31/4985 A61K45/06 A61K31/425 A61P25/18

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, PAJ, WPI Data, BIOSIS, EMBASE, CHEM ABS Data, SCISEARCH

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No
X	EP 1 082 960 A (PFIZER PRODUCTS INC) 14 March 2001 (2001-03-14)	1,4-8, 10,11, 13-15
A	the whole document in particular paragraphs '0010!, '0011!, '0013!	
X	EP 1 040 831 A (PFIZER PRODUCTS INC) 4 October 2000 (2000-10-04)	1,4-8, 10,11, 13-15
A	the whole document in particular paragraph '0013!	
Y	WO 95/33750 A (PFIZER INC; CHEN, YUHPYNG, L) 14 December 1995 (1995-12-14) cited in the application the whole document	1-15
	----- -/-	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C☒ Patent family members are listed in annex

* Special categories of cited documents

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
E earlier document but published on or after the international filing date
L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
X document of particular relevance, the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
Y document of particular relevance, the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
B document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

8 June 2005

Date of mailing of the international search report

19/07/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P B 5618 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Hornich, E

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

IB2005/000251

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No
Y	WO 98/08846 A (PFIZER INC; CHEN, YUHPYNG, LIANG) 5 March 1998 (1998-03-05) cited in the application the whole document	1-15
Y	EP 0 931 547 A (PFIZER PRODUCTS INC) 28 July 1999 (1999-07-28) the whole document	1-15
Y	US 4 145 434 A (VAN DER BURG ET AL) 20 March 1979 (1979-03-20) cited in the application the whole document	1-15
Y	"Martindale - The complete drug reference. Thirty-second edition" 1999, PHARMACEUTICAL PRESS, EDITED BY KATHLEEN PARFITT, XPO02331061 page 635, left-hand column	1,4-8, 10,11, 13-15

48
28**Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos. because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 10-14 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.: because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims, it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

IB2005/000251

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 1082960	A	14-03-2001	AU 776077 B2	26-08-2004
			AU 5364400 A	01-03-2001
			CA 2316662 A1	27-02-2001
			EP 1082960 A2	14-03-2001
			EP 1449532 A1	25-08-2004
			HU 0003386 A2	30-07-2001
			JP 2001097889 A	10-04-2001
			NZ 506562 A	27-09-2002
			US 2002156089 A1	24-10-2002
			US 6432989 B1	13-08-2002
			US 2004082597 A1	29-04-2004
			ZA 200004362 A	25-02-2002
EP 1040831	A	04-10-2000	AU 761694 B2	05-06-2003
			AU 2263400 A	05-10-2000
			CA 2303577 A1	02-10-2000
			EP 1040831 A2	04-10-2000
			HU 0001358 A2	29-01-2001
			JP 2000302693 A	31-10-2000
			NZ 503703 A	25-02-2005
			US 6384039 B1	07-05-2002
			ZA 200001610 A	01-10-2001
WO 9533750	A	14-12-1995	AT 196295 T	15-09-2000
			AU 692548 B2	11-06-1998
			AU 2453095 A	04-01-1996
			BR 9502708 A	30-04-1996
			CA 2192354 A1	14-12-1995
			CN 1150428 A ,C	21-05-1997
			CN 1246475 A ,C	08-03-2000
			CZ 9603608 A3	14-07-1999
			DE 69518841 D1	19-10-2000
			DE 69518841 T2	11-01-2001
			DK 764166 T3	09-10-2000
			EP 0764166 A1	26-03-1997
			ES 2150567 T3	01-12-2000
			FI 964894 A	05-12-1996
			FI 20040657 A	10-05-2004
			GR 3034765 T3	28-02-2001
			HK 1026423 A1	19-11-2004
			HR 950321 A1	28-02-1998
			HU 75774 A2	28-05-1997
			WO 9533750 A1	14-12-1995
			JP 2000001434 A	07-01-2000
			JP 3223169 B2	29-10-2001
			JP 11246411 A	14-09-1999
			JP 3193055 B2	30-07-2001
			JP 9507249 T	22-07-1997
			NO 965237 A	06-02-1997
			NO 2391 A	06-02-1997
			NZ 285442 A	27-05-1998
			PL 320631 A1	13-10-1997
			PT 764166 T	31-01-2001
			RU 2221799 C2	20-01-2004
			SK 155596 A3	11-12-2000
			TW 574214 B	01-02-2004
			TW 530047 B	01-05-2003
			UA 71535 C2	15-12-2004

INTERNATIONAL SEARCH REP RT

IB2005/000251

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9533750	A		US 5962479 A ZA 9504677 A	05-10-1999 09-12-1996
WO 9808846	A	05-03-1998	AP 1164 A AT 264327 T AU 726771 B2 AU 3355797 A BG 64316 B1 BG 103192 A BR 9711262 A CA 2263913 A1 CN 1367169 A CN 1228091 A ,C CZ 9900677 A3 DE 69728676 D1 DE 69728676 T2 DK 925298 T3 EA 2607 B1 EP 0925298 A1 ES 2216157 T3 HK 1019597 A1 HR 970452 A1 WO 9808846 A1 ID 18189 A IL 128049 A JP 2000502722 T KR 2000035898 A NO 990892 A NZ 333728 A OA 10980 A PL 331988 A1 PT 925298 T SI 925298 T1 SK 22599 A3 TR 9900408 T2 TW 477787 B UA 66345 C2 US 2003114671 A1 ZA 9707652 A	30-06-2003 15-04-2004 23-11-2000 19-03-1998 30-09-2004 30-09-1999 17-08-1999 05-03-1998 04-09-2002 08-09-1999 17-11-1999 19-05-2004 30-09-2004 09-08-2004 27-06-2002 30-06-1999 16-10-2004 27-08-2004 31-08-1998 05-03-1998 12-03-1998 15-12-2004 07-03-2000 26-06-2000 25-02-1999 24-11-2000 02-11-2001 16-08-1999 30-07-2004 31-08-2004 11-07-2000 21-05-1999 01-03-2002 15-08-2000 19-06-2003 26-02-1999
EP 0931547	A	28-07-1999	AT 231394 T AU 739472 B2 AU 9717098 A CA 2256227 A1 DE 69810889 D1 DE 69810889 T2 DK 931547 T3 EP 0931547 A1 ES 2190570 T3 HU 9802958 A1 IL 127497 A JP 11246409 A NZ 333436 A TW 520989 B US 6245766 B1 ZA 9811573 A	15-02-2003 11-10-2001 08-07-1999 18-06-1999 27-02-2003 15-05-2003 24-02-2003 28-07-1999 01-08-2003 28-03-2000 25-07-2002 14-09-1999 23-06-2000 21-02-2003 12-06-2001 19-06-2000
US 4145434	A	20-03-1979	NL 7605526 A	28-11-1977

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

IB2005/000251

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 4145434	A	AU 509073 B2	17-04-1980
		AU 2533177 A	23-11-1978
		BE 854915 A1	23-11-1977
		CA 1122976 A1	04-05-1982
		CH 637382 A5	29-07-1983
		CH 633536 A5	15-12-1982
		DE 2723209 A1	15-12-1977
		DE 2760372 C2	29-05-1991
		DK 227477 A ,B,	25-11-1977
		ES 459024 A1	01-11-1978
		ES 470407 A1	01-01-1979
		ES 470408 A1	01-01-1979
		FI 771635 A ,B,	25-11-1977
		FI 832085 A ,B,	09-06-1983
		FR 2352800 A1	23-12-1977
		GB 1567862 A	21-05-1980
		HU 173795 B	28-08-1979
		IE 45419 B1	25-08-1982
		JP 1432301 C	24-03-1988
		JP 61178965 A	11-08-1986
		JP 62038348 B	17-08-1987
		JP 1367795 C	11-03-1987
		JP 53002465 A	11-01-1978
		JP 61034426 B	07-08-1986
		LU 77387 A1	29-08-1977
		SE 436202 B	19-11-1984
		SE 7705957 A	25-11-1977
		US 4154836 A	15-05-1979
		US 4158059 A	12-06-1979
		US 4177275 A	04-12-1979
		US 4271177 A	02-06-1981
		US 4158058 A	12-06-1979
		US 4271178 A	02-06-1981
		US 4271179 A	02-06-1981
		ZA 7702752 A	26-04-1978

**COMBINACIONES TERAPÉUTICAS DE ANTIPSICÓTICOS ATÍPICOS CON
ANTAGONISTAS DEL FACTOR DE LIBERACIÓN DE CORTICOTROPINA**

CAMPO DE LA INVENCION

5 La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden combinaciones de un antipsicótico atípico o un profármaco del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del antipsicótico atípico o del profármaco del mismo y un antagonista del factor de liberación de corticotropina, un profármaco del mismo o una sal farmacéuticamente
10 aceptable de dicho antagonista del factor de liberación de corticotropina o del profármaco del mismo, a kits que contienen tales combinaciones y procedimientos de uso de tales combinaciones para tratar mamíferos, incluyendo seres humanos, que padecen trastornos de ansiedad resistentes al tratamiento, trastornos o afecciones psicóticas, trastornos o afecciones del
15 estado emocional o una combinación de los mismos. Esta invención también se refiere a combinaciones aditivas y sinérgicas de antipsicóticos atípicos, a un profármaco de los mismos o a una sal farmacéuticamente aceptable del antipsicótico atípico o profármaco del mismo, y a un antagonista del factor de liberación de corticotropina, un profármaco del mismo o una sal
20 farmacéuticamente aceptable de dicho antagonista del factor de liberación de corticotropina o del profármaco del mismo, por lo que las combinaciones aditivas y sinérgicas son útiles en el tratamiento de mamíferos, incluyendo seres humanos, que padecen trastornos de ansiedad resistentes al tratamiento, trastornos o afecciones psicóticas, trastornos o afecciones del
25 estado emocional o una combinación de los mismos.

SI
9

ANTECEDENTE DE LA INVENCION

Los antipsicóticos atípicos ofrecen varios beneficios clínicos sobre los antipsicóticos convencionales, que eran los sustentos principales de asistencia hasta la década pasada. El mecanismo principal subyacente a los muchos beneficios clínicos de los antipsicóticos atípicos es su capacidad para separar el efecto antipsicótico del efecto secundario extrapiramidal (EPS). Las distintas ventajas sobre las medicaciones antipsicóticas tradicionales incluyen una mayor mejora en los síntomas negativos y cognitivos, mejores efectos antidepresivos y estabilización del estado emocional, menor riesgo de efectos secundarios parkinsonianos y disquinesia tardía y mayor eficacia en otros pacientes refractorios o resistentes al tratamiento.

Las diferencias en el perfil clínico entre antipsicóticos atípicos y convencionales puede entenderse en términos de sus diferentes perfiles farmacológicos. Los antipsicóticos convencionales son antagonistas de los receptores de dopamina (D_2). Los antipsicóticos atípicos también tienen propiedades antagonistas de D_2 , pero poseen diferente cinética de unión a estos receptores y a la actividad en otros receptores, particularmente $5-HT_{2A}$, $5-HT_{2C}$ y $5-HT_{1D}$ (Schmidt B y col, Soc. Neurosci. Abstr 24: 2177, 1998). Por ejemplo, un antipsicótico atípico puede tener antagonismo dual de serotonina $5-HT_{2A}$ y dopamina D_2 .

Los ejemplos de antipsicóticos atípicos para uso en la presente invención son los compuestos descritos genérica y específicamente en los documentos US 4.831.301, particularmente ziprasidona (Geodon®), US 5.229.382, particularmente olanzapina (Zyprexa®), US 3.539.573, particularmente clozapina (Clozaril®), US 4.804.663, particularmente

S2
SF

risperidona (Risperdal®), US 4.710.500, particularmente sertindol, US 4.879.288, particularmente quetiapina (Seroquel®), US 4.734.416, particularmente aripiprazol (Abilify®) y US 4.401.822, particularmente amisulprida, o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

5 Cada una de las Patentes de Estados Unidos de cesión común con la presente N° 4.831.031, 4.883.795, 5.229.382 y 6,245,766, que se incorporan por la presente como referencia, describe que la ziprasidona tiene utilidad en el tratamiento de trastornos de ansiedad resistentes al tratamiento, trastornos psicóticos y trastornos del estado emocional.

10 Los trastornos o afecciones psicóticos, tales como trastorno esquizoafectivo, son trastornos mentales graves caracterizados por la pérdida de contacto con la realidad (psicosis), alucinaciones (falsas percepciones), delirios (falsas creencias), pensamiento anormal, afecto aplanado, poca motivación y alteración del trabajo y del funcionamiento social.

15 Los trastornos o afecciones del estado emocional, también conocidos como trastornos afectivos, son un grupo de enfermedades heterogéneas típicamente recurrentes que incluyen trastornos unipolares (depresivo) y bipolares (maniaco-depresivo), trastorno distímico y trastorno ciclotímico que se caracterizan por alteraciones generalizadas del estado emocional,
20 disfunción psicomotora y síntomas vegetativos. Los trastornos del estado emocional pueden afectar al 20% de las mujeres y al 12% de los hombres durante toda su vida. Son los trastornos psiquiátricos más extendidos, representado hasta el 65% de pacientes psiquiátricos externos y el 10% de todos los pacientes en escenarios médicos no psiquiátricos (The Merck
25 Manual, 17ª ed., Merck y Co. 1999, pág 1526). El litio, el patrón para el cuidado

S3
52

del trastorno del estado emocional, tiene una velocidad de respuesta de sólo el 50% y se asocia con efectos secundarios. Los agentes antipsicóticos también se usan clínicamente en esta población de pacientes.

La simplificación del régimen para el tratamiento de trastornos o
5 afecciones del estado emocional, tales como depresión psicótica, o de
trastornos o afecciones psicóticas, tales como trastornos esquizoafectivos,
puede conseguirse combinando dos agentes terapéuticos. El tratamiento
combinado reduce la oportunidad del incumplimiento del paciente y se produce
con una programación más rigurosa. Por consiguiente, se necesitan
10 combinaciones farmacéuticas y kits farmacéuticos que empleen antipsicóticos
atípicos y otros agentes terapéuticos eficaces para el tratamiento de afecciones
tales como trastornos o afecciones del estado emocional, trastornos o
afecciones psicóticas o una combinación de los mismos.

Los antagonistas del factor de liberación de corticotropina (CRF) son
15 otra clase de agentes terapéuticos que se han descrito como eficaces en el
tratamiento de ciertos trastornos o afecciones. Los antagonistas de CRF se
describen en las Patentes de Estados Unidos Nº 4.605.642 y 5.063.245. Otros
antagonistas de CTF se describen en las Publicaciones de Patente
Internacional WO 95/33750; WO 96/34563; WO 94/13661; WO 94/13644; WO
20 94/13643; WO 94/13676; WO 94/13677; WO 95/33727; WO 98/05661; WO
98/08847; WO 98/08846; y en las Publicaciones de patente europea EP
778277 y EP 773023. Otros antagonistas de CRF se describen en la siguientes
publicaciones de patente: EP 576350; EP 659747; EP 812831; WO 95/10506;
WO 96/35689; WO 96/39400; WO 97/00868; WO 97/14684; WO 97/29109;
25 WO 97/29110; WO 97/35539; WO 97/35580; WO 97/35846; WO 97/44038;

53

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; 5 WO 99/00373; WO 99/38868; WO 99/51597; WO 99/51599; WO 99/40089; WO 99/51598; y WO 99/51600. Se describen aún más antagonistas de CRF en las Patentes de Estados Unidos N° 5.109.111; 5.132.111; 5.245.009; 5.464.847; 5.493.006; 5.510.458; 5.644.057; 5.663.292; 5.668.145; 5.705.646; 5.712.303; y 5.723.608. Una visión general de la bibliografía de patentes sobre 10 los antagonistas de CRF se proporciona en T. E. Christos y A. Arvanitis, Exp. Opin. Ther. Patents (1998) 8 (2): 143-152. Muchas de las publicaciones citadas anteriormente incluyen información sobre cómo fabricar los antagonistas de CRF descritos en este documento. La importancia de los antagonistas de CRF también se muestra en, por ejemplo, P. Black, Scientific American: "Science & 15 Medicine," 1995, 2: 16-25; T. Lovenberg y col., Current Pharmaceutical Design, 1995, 1: 305-316; D. T. Chalmers y col., Trends in Pharmacological Sciences, abril de 1996, páginas 166-172; y en la Patente de Estados Unidos N° 5.063.245. Un perfil de las actividades que poseen los antagonistas de CRF se encuentra en M. J. Owens y col., 1991, Pharm. Rev., 43: 425-473.

20 En particular, los antagonistas de CRF se han descrito son eficaces en el tratamiento de, por ejemplo, enfermedades relacionadas con el estrés; trastornos del estado emocional tales como depresión, incluyendo, por ejemplo, depresión en pacientes con cáncer, depresión en pacientes con Parkinson, depresión después de sufrir un infarto de miocardio, depresión en 25 pacientes con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), depresión

sintomática subsindromal, depresión en mujeres infértiles, depresión pediátrica, depresión mayor, depresión de un solo episodio, depresión recurrente, depresión inducida por abusos infantiles, depresión postparto, depresión mayor DSM-IV, depresión mayor refractoria al tratamiento, depresión grave, depresión psicótica, depresión después de una apoplejía, dolor neuropático, enfermedad maniaco-depresiva, incluyendo enfermedad maniaco-depresiva con episodios mixtos y enfermedad maniaco-depresiva con episodios depresivos, trastorno afectivo estacional, depresión bipolar BP I, depresión bipolar BP II o depresión mayor con distimia; síndrome de fatiga crónica; distimia; percepción de dolor, tal como fibromialgia; enfermedades gastrointestinales; estrés hemorrágico; úlceras; episodios psicóticos inducidos por estrés; fiebre; diarrea; íleo postoperatorio; hipersensibilidad colónica; síndrome del intestino irritable; enfermedad de Chron; colon espástico; trastornos inflamatorios tales como artritis reumatoide y osteoartritis; dolor; asma; psoriasis; alergias, osteoporosis; parto prematuro; hipertensión; insuficiencia cardíaca congestiva; trastornos del sueño; enfermedades neurodegenerativas tales como enfermedad de Alzheimer, demencia senil del tipo de la del Alzheimer, demencia con infarto múltiple y enfermedad de Huntington; traumatismo craneal; lesión neuronal isquémica; lesión neuronal excitotóxica; epilepsia; apoplejía; traumatismo de la médula espinal; enanismo psicosocial; síndrome de enfermedad eutiroide; síndrome de hormona antidiurética inapropiada; obesidad; infertilidad; cáncer; espasmos musculares; incontinencia urinaria; hipoglucemia y disfunciones inmunes, incluyendo disfunciones inmunes inducidas por estrés, supresiones inmunes e infecciones por el virus de la inmunodeficiencia humana; infecciones inducidas por estrés; trastornos de ansiedad, incluyendo, por ejemplo, trastorno

de ansiedad generalizado, trastorno del pánico, trastorno de estrés post-traumático (PTSD) y trastorno de ansiedad social; fobias, incluyendo, por ejemplo, agorafobia, fobia social o fobias simples; trastornos de la alimentación, incluyendo, por ejemplo, anorexia nerviosa o bulimia nerviosa; dependencias y adicciones químicas, incluyendo, por ejemplo, adicciones al alcohol, la cocaína, las anfetaminas y otros psicoestimulantes, morfina, heroína y otros agonistas opioides, fenobarbital y otros barbituratos, nicotina y diazepam y otras benzodiazepinas; síntomas de abstinencia de fármacos y alcohol; enfermedades de Parkinson, incluyendo por ejemplo, demencia en la enfermedad de Parkinson, parkinsonismo inducido por neurolépticos o disquinesias tardías; y dolor de cabeza, incluyendo, por ejemplo, dolor de cabeza asociado con trastornos vasculares. Véase, por ejemplo, P. Black, Scientific American, 1995, 2:16-25; T. Lovenberg y col., Current Pharmaceutical Design, 1995, 1:305-316; D. T. Chalmers y col., Trends in Pharmacological Sciences, abril de 1996, páginas 166-172; M. J. Owens y col., Pharm. Rev., 1991, 43:425-473; y la Patente de Estados Unidos Nº 5.063.245.

La presente invención se refiere a composiciones, procedimientos y kits que cumplen con la necesidad de simplificación del tratamiento de trastornos o afecciones del estado emocional, trastornos o afecciones psicóticas, o una combinación de los mismos combinando dos agentes terapéuticos. En particular, las composiciones contienen antipsicóticos atípicos y antagonistas del factor de liberación de corticotropina para el tratamiento de trastornos o afecciones del estado emocional, trastornos o afecciones psicóticas o una combinación de los mismos.

La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas para tratar, por ejemplo, trastornos o afecciones del estado emocional, trastornos o afecciones psicóticas o una combinación de los mismos, en un mamífero tal como un ser humano, comprendiendo la composición (a) un antipsicótico atípico, un profármaco del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del antipsicótico atípico o del profármaco del mismo, (b) un antagonista del factor de liberación de corticotropina, un profármaco del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho antagonista del factor de liberación de corticotropina o del profármaco del mismo y opcionalmente (c) un vehículo, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable.

La presente invención también se refiere a:

un procedimiento para tratar uno o más trastornos o afecciones descritos en el párrafo anterior, comprendiendo el procedimiento administrar a un mamífero en necesidad de tal tratamiento los componentes (a) y (b) descritos en el párrafo anterior, donde cada uno de (a) y (b) se administra opcional e independientemente junto con un vehículo, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable;

una composición para tratar, por ejemplo, un síntoma depresivo asociado con uno o más trastornos o afecciones descritos en el párrafo anterior, comprendiendo la composición los componentes (a), (b) y opcionalmente (c) descritos en el párrafo anterior, donde el síntoma se selecciona entre el grupo compuesto por un estado emocional deprimido, irritabilidad, efecto de tristeza y alteración del ritmo cardíaco;

un procedimiento para tratar un síntoma depresivo asociado con uno o más trastornos o afecciones descritos en el párrafo anterior, comprendiendo el

procedimiento administrar a un mamífero en necesidad de tal tratamiento los componentes (a) y (b) descritos en el párrafo anterior, donde cada uno de (a) y (b) se administran opcional e independientemente junto con un vehículo, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable;

- 5 un kit que comprende un antipsicótico atípico, un profármaco del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho antipsicótico atípico o profármaco del mismo en una primera forma de dosificación unitaria; un antagonista del factor de liberación de corticotropina, un profármaco del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho antipsicótico atípico o
- 10 profármaco del mismo; en una segunda forma de dosificación unitaria; y un recipiente;

- un kit para conseguir, por ejemplo, un efecto terapéutico para uno o más trastornos o afecciones descritos en el párrafo anterior, comprendiendo el kit una composición farmacéutica que comprende un antagonista del factor de
- 15 liberación de corticotropina, un profármaco del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho antagonista del factor de liberación de corticotropina o profármaco del mismo, un envase que contiene la composición y un prospecto que está opcionalmente integrado con el envase, donde se establece en el prospecto que la composición farmacéutica se administrará al
- 20 mamífero simultáneamente o en un período de tiempo específicamente establecido con una composición farmacéutica que contiene un antipsicótico atípico, un profármaco del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho antipsicótico atípico o del profármaco del mismo; y

- un kit para conseguir, por ejemplo, un efecto terapéutico para uno o más
- 25 trastornos o afecciones descritos en el párrafo anterior, comprendiendo el kit

59
56
5

una composición farmacéutica que comprende un antipsicótico atípico, un profármaco del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho antipsicótico atípico, o profármaco del mismo, un envase que contiene la composición y un prospecto que es opcionalmente esencial con el envase, 5 donde se establece en el prospecto que la composición farmacéutica se administrará al mamífero simultáneamente o en un período de tiempo específicamente establecido con una composición farmacéutica que contiene un antagonista del factor de liberación de corticotropina, un profármaco del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho antagonista del factor 10 de liberación de corticotropina o del profármaco del mismo.

Otra característica de la presente invención es que la cantidad del antipsicótico atípico usada para tratar los trastornos o afecciones del estado emocional, trastornos o afecciones psicóticas o una combinación de los mismos es una cantidad menor que la cantidad de antipsicótico atípico usada 15 para tratar tales trastornos o afecciones cuando el antipsicótico atípico se usa en ausencia de otro agente terapéuticamente activo. La cantidad reducida del antipsicótico atípico permite un mejor manejo de la toxicidad relacionada con el fármaco y de los efectos secundarios. La cantidad del antipsicótico atípico en la composición de la invención que se usa para conseguir el mismo efecto 20 psicotrópico o similar que cuando se usa el antipsicótico atípico en ausencia de otro agente terapéuticamente activo es menor en aproximadamente el 25-90%, por ejemplo, aproximadamente el 40-80% y típicamente aproximadamente el 50-70%. La reducción de la cantidad del antipsicótico atípico requerida puede depender de la cantidad del antagonista del factor de liberación de 25 corticotropina.

El término "trastornos del estado emocional" se refiere a un grupo de enfermedades heterogéneas que incluyen trastornos unipolares (depresivo) y bipolares (maniaco-depresivo) que se caracterizan por alteraciones generalizadas del estado emocional, disfunción psicomotora y síntomas vegetativos. La depresión y la euforia son los principales componentes afectivos, pero la ansiedad y la irritabilidad son igualmente comunes, lo que explica la popularidad continuada de la rúbrica más amplia "trastornos afectivos", el nombre oficial anterior. Los tipos de depresión que pueden tratarse mediante las composiciones, procedimientos y kits de esta invención incluyen, entre otros: depresión en pacientes con cáncer, depresión en pacientes con Parkinson, depresión después de sufrir un infarto de miocardio, depresión en pacientes con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), depresión sintomática subsindromal, depresión en mujeres infértiles, depresión pediátrica, depresión mayor, depresión de un solo episodio, depresión recurrente, depresión inducida por abusos infantiles, depresión postparto, depresión mayor DSM-IV, depresión resistente al tratamiento, depresión mayor refractoria al tratamiento, depresión grave, depresión psicótica, depresión después de una apoplejía, dolor neuropático, enfermedad maniaco-depresiva, incluyendo enfermedad maniaco-depresiva con episodios mixtos y enfermedad maniaco-depresiva con episodios depresivos, trastorno afectivo estacional, depresión bipolar BP I, depresión bipolar BP II y depresión mayor con distimia. Los tipos de ansiedad que pueden tratarse mediante las composiciones, procedimientos y kits de esta invención incluyen, entre otros: trastorno de ansiedad generalizada, trastorno del pánico, trastorno de estrés post-traumático (PTSD), trastorno de ansiedad social, trastorno obsesivo-

compulsivo resistente al tratamiento, trastorno de ansiedad resistente al tratamiento, trastorno de ansiedad generalizada resistente al tratamiento y trastorno de estrés post-traumático resistente al tratamiento.

Los ejemplos de trastornos psicóticos que pueden tratarse de acuerdo con la presente invención incluyen, pero sin limitación, esquizofrenia, por ejemplo de tipo paranoide, desorganizada, catatónica, no diferenciada o residual; trastorno esquizofreniforme; trastorno esquizoafectivo; por ejemplo del tipo de delirios o del tipo depresivo; trastorno del delirio; trastorno psicótico breve; trastorno psicótico compartido; trastorno psicótico debido a una afección médica general; trastorno psicótico inducido por sustancias, por ejemplo psicosis inducida por alcohol, anfetaminas, cannabis, cocaína, alucinógenos, inhalantes, opioides o fenciclidina; trastornos de personalidad de tipo paranoide; trastornos de personalidad de tipo esquizoide; y trastornos psicóticos no especificados.

La esquizofrenia como se usa en este documento se refiere a un trastorno que dura al menos 6 meses e incluye al menos un mes de síntomas de fase activa (es decir, dos [o más] de los siguientes: delirios, alucinaciones, habla desorganizada, comportamiento catatónico o muy desorganizado, síntomas negativos) (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, DSM-IV-TR, 4ª ed., American Psychiatric Assoc., Washington, DC, 2002).

El trastorno esquizofreniforme se define como un trastorno caracterizado por una presentación sintomática que es equivalente a la esquizofrenia excepto por su duración (es decir, el trastorno dura de 1 a 6 meses) y por la ausencia de un requerimiento de que haya una disminución en la funcionalidad (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, DSM-IV-TR, 4ª ed.,

American Psychiatric Assoc, Washington, DC, 2002).

El trastorno esquizoafectivo se define como un patrón de vida de déficits social e interpersonal caracterizado por una incapacidad para formar relaciones interpersonales íntimas, comportamiento escéntrico y distorsiones perceptuales
5 leves.

Por ejemplo, "tratar la esquizofrenia, o trastorno esquizofreniforme o esquizoafectivo" como se usa en este documento también abarca tratar uno o más síntomas (positivos, negativos y otras características asociadas) de dichos trastornos, por ejemplo tratar los delirios y/o alucinaciones asociadas con los
10 mismos. Los ejemplos de síntomas de esquizofrenia y trastornos esquizofreniformes y esquizoafectivos también incluyen habla desorganizada, afecto aplanado, alogia, anhedonia, afecto inapropiado, estado emocional disfórico (en forma de, por ejemplo, depresión, ansiedad o ira) y algunas indicaciones de disfunción cognitiva.

15 El trastorno de delirio como se indica en este documento se caracteriza por al menos 1 mes de delirios no extraños sin otros síntomas de fase activa de esquizofrenia. (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, DSM-IV-TR, 4ª ed., American Psychiatric Assoc, Washington, DC, 2002).

El trastorno psicótico breve es un trastorno que dura más de 1 día y que
20 remite en 1 mes. (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, DSM-IV-TR, 4ª ed., American Psychiatric Assoc, Washington, DC, 2002).

El trastorno psicótico compartido se caracteriza por la presencia de un delirio en un individuo que está influenciado por otro que tiene un delirio de mayor duración con contenido similar (Diagnostic and Statistical Manual of
25 Mental Disorders, DSM-IV-TR, 4ª ed., American Psychiatric Assoc,

Washington, DC, 2002).

El trastorno psicótico debido a una afección médica general se caracteriza por síntomas psicóticos que se consideran que son una consecuencia fisiológica directa de una afección médica general. (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, DSM-IV-TR. 4ª ed., American Psychiatric Assoc, Washington, DC, 2002).

El trastorno psicótico sin especificado de otra forma es una presentación psicótica que no reúne los criterios de ninguno de los trastornos psicóticos específicos definidos en la DSM-IV-TR (American Psychiatric Assoc, Washington, DC, 2002).

La presente invención también es útil para tratar otros trastornos que pueden presentar síntomas psicóticos como características asociadas tales como demencia del tipo de la de Alzheimer; delirio inducido por sustancias; y trastorno depresivo mayor con características psicóticas.

Otros trastornos y afecciones que pueden tratarse con las composiciones, procedimientos y kits de esta invención incluyen, entre otros:

fobias, incluyendo agorafobia, fobia social y fobias simples;

disfunción sexual, incluyendo eyaculación precoz;

trastornos alimentarios, incluyendo anorexia nerviosa y bulimia nerviosa;

dependencias químicas, incluyendo adicciones al alcohol, la cocaína, la heroína, el fenobarbital, la nicotina y las benzodiazepinas;

trastornos de memoria, incluyendo demencia, trastornos amnésicos y deterioro cognitivo relacionado con la edad (ARCD);

enfermedades de Parkinson, incluyendo demencia en la enfermedad de Parkinson, parkinsonismo inducido por neurolépticos y disquinesias tardías;

ed
f3

trastornos endocrinos, incluyendo hiperprolactinemia;
vasoespasmo, incluyendo un vasoespasmo en la vasculatura cerebral;
trastornos del tracto gastrointestinal, incluyendo trastornos del tracto
gastrointestinal que implican cambios en la movilidad y secreción;

5 cáncer, incluyendo carcinoma pulmonar de células pequeñas; y

dolor de cabeza, incluyendo dolor de cabeza asociado con trastornos
vasculares. Las composiciones, procedimientos y kits de la presente invención
también pueden usarse para tratar o prevenir la osteoporosis o fragilidad
asociada con la edad o la obesidad, enfermedad cardiovascular o relacionada
10 con el corazón, en particular hipertensión, taquicardia e insuficiencia cardíaca
congestiva, aceleración de la reparación de fracturas óseas, atenuación de la
respuesta catabólica proteica después de una operación importante, reducción
de la caquexia y pérdida proteica debida a una enfermedad crónica,
aceleración de la curación de heridas, o aceleración de la recuperación de
15 pacientes con quemaduras o de pacientes que han sufrido una cirugía
importante.

Los significados atribuidos a los diferentes tipos y subtipos de trastornos
del estado emocional no definidos en este documento se indican en DSM-IV-
TR en trastornos depresivos ("depresión unipolar") y trastornos bipolares,
20 trastorno de ansiedad generalizada y trastornos de ansiedad más específicos
tales como agorafobia, trastorno del pánico y fobia social, trastorno obsesivo-
compulsivo y trastorno de estrés post-traumático (PTSD), cuyos contenidos se
incorporan en este documento como referencia. (Diagnostic and Statistical
Manual of Mental Disorders", 4ª ed., American Psychiatric Assoc, Washington,
25 DC, 2002, págs. 345-484). De igual forma, los significados atribuidos a los

65
TH

diferentes tipos y subtipos de trastornos psicóticos son como se indican en DSM-IV-TR.

Los procedimientos de esta invención también abarcan tratar las enfermedades o afecciones descritas en este documento mediante la co-
5 administración de dos composiciones farmacéuticas separadas. En esta última realización, una primera composición comprende un antagonista de CRF y una segunda composición comprende un antipsicótico atípico. Estas primera y segunda composiciones se co-administran preferiblemente simultáneamente o en un período de tiempo específicamente establecido.

10 El término "trastorno afectivo" como se usa en este documento es intercambiable con el término "trastornos del estado emocional" y se refiere a trastornos que se caracterizan por cambios en el estado emocional como primera manifestación clínica, por ejemplo, depresión.

El término "resistente al tratamiento" se usa en este documento para
15 definir una afección en la que un paciente que padece esa afección no responde al tratamiento con al menos un antidepresivo durante un período de tiempo de al menos seis semanas. Por ejemplo, el término "resistente al tratamiento" puede definir una afección en la que un paciente que padece esa afección no responde al tratamiento con dos o más antidepresivos durante un
20 período de tiempo de seis a ocho semanas.

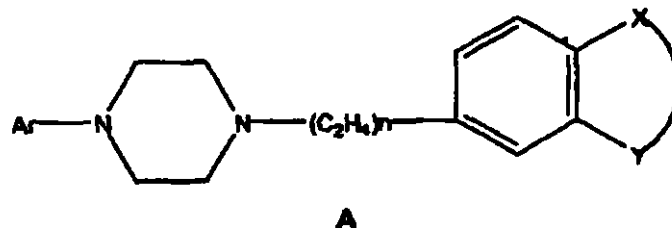
El término "profármaco" se refiere a compuestos que son precursores de fármacos que, después de la administración, liberan el fármaco in vivo mediante algún procedimiento químico o fisiológico (por ejemplo, un profármaco que se lleva al pH fisiológico se convierte en la forma de fármaco
25 deseada). Un profármaco de cualquiera o de todos los compuestos (es decir,

un antagonista de CRF, o un antipsicótico atípico) puede usarse en los procedimientos, kits y composiciones de la presente invención. En general, los profármacos son derivados funcionales de estos compuestos que se pueden convertir fácilmente in vivo. Los procedimientos convencionales para la
5 selección y preparación de derivados de profármacos adecuados se describen, por ejemplo, en Design of Prodrugs, ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985 y puede conseguirse usando procedimientos bien conocidos para los especialistas en la técnica. Todos estos profármacos están dentro del alcance de las combinaciones, composiciones farmacéuticas, procedimientos y kits de esta
10 invención.

Después de la escisión, los profármacos ilustrativos liberan el correspondiente ácido libre (cuando sean pertinentes) y tales residuos que forman éster hidrolizable de los profármacos de esta invención incluyen, pero sin limitación, sustituyentes de ácido carboxílico en los que el hidrógeno libre
15 se reemplaza con alquilo (C_1 - C_4), alcanoiilo (C_2 - C_{12})-metilo, 1-(alcanoiilo (C_4 - C_9))-etilo, 1-metil-1-(alcanoiilo)-etilo que tiene de 5 a 10 átomos de carbono, alcoxicarboniloximetilo que tiene de 3 a 6 átomos de carbono, 1-(alcoxicarboniloxi)etilo que tiene de 4 a 7 átomos de carbono, 1-metil-1-(alcoxicarboniloxi)etilo que tiene de 5 a 8 átomos de carbono, *N*-
20 (alcoxicarbonil)aminometilo que tiene de 3 a 9 átomos de carbono, 1-(*N*-(alcoxicarbonil)amino)etilo que tiene de 4 a 10 átomos de carbono, 3-ftalidilo, 4-crotonolactonilo, gamma-butirolacton-4-ilo, di-*N,N*-alquilamino (C_1 - C_2)-alquilo (C_2 - C_3) (tal como *N,N*-dimetilaminoetilo), carbamoil-alquilo (C_1 - C_2), *N,N*-di-alquil (C_1 - C_2)-carbamoil-alquilo (C_1 - C_2), piperidino-, pirrolidino- o morfolino-alquilo
25 (C_2 - C_3) y similares.

Otros profármacos ilustrativos (cuando sean pertinentes) son derivados de un alcohol de los compuestos usados en esta invención donde el hidrógeno libre de un sustituyente hidroxilo se reemplaza con alcanoiilo (C₁-C₆)-metilo, 1-(alcanoiilo (C₁-C₆))-etilo, 1-metil-1-(alcanoiilo (C₁-C₆))-etilo, alcoxi (C₁-C₆)-carboniloximetilo, *N*-alcoxi (C₁-C₆)-carbonilamino-metilo, succinoilo, alcanoiilo (C₁-C₆), α -amino-alcanoiilo (C₁-C₄), arilacetilo, α -aminoacilo, α -aminoacil- α -aminoacilo donde dichos restos α -aminoacilo son independientemente cualquiera de los L-aminoácidos naturales encontrados en las proteínas, --P(O)(OH)₂, --P(O)(O-alquilo (C₁-C₆))₂, glicosilo (el radical resultante de la separación del hidroxilo del hemiacetal de un carbohidrato), o similares.

Los antipsicóticos atípicos que pueden usarse en la presente invención incluyen olanazapina, clozapina, aripiprazol, quetiapina, amisulprida, risperidona, sertindol; los compuestos representados por la estructura A

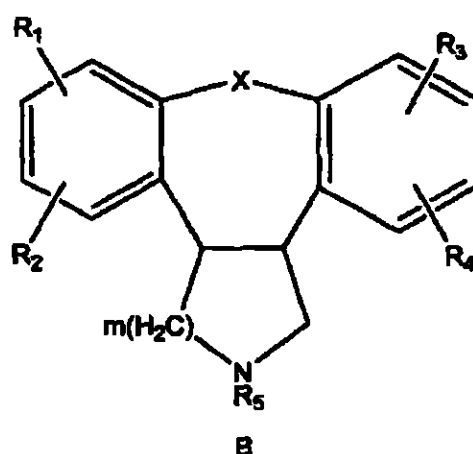


en la que Ar es benzoisotiazolilo o un óxido o dióxido del mismo, cada uno opcionalmente sustituido con un fluoro, cloro, trifluorometilo, metoxi, ciano o nitro;

n es 1 ó 2;

y X e Y junto con el fenilo al que están unidos forman benzotiazolilo; 2-aminobenzotiazolilo; benzoisotiazolilo; indazolilo; 2-hidroxiindazolilo; indolilo; oxindolilo opcionalmente sustituido con uno a tres de alquilo (C₁-C₃) o uno de cloro, fluoro o fenilo, estando dicho fenilo opcionalmente sustituido con un cloro

o fluoro; benzoxazolilo; 2-aminobenzoxazolilo; benzoxazonilo; 2-aminobenzoxazolinilo; benzotiazolonilo; bezoimidazonilo; o benzotriazolilo; y los compuestos representados por la estructura **B**:



- 5 o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, donde
- cada uno de R_1 , R_2 , R_3 y R_4 representa hidrógeno, hidroxilo, halógeno, un grupo alquilo C_1-C_6 , un grupo alcoxi o alquiltio donde el grupo alquilo contiene 1-6 átomos de carbono o un grupo trifluorometilo,
- R_5 representa hidrógeno, un grupo alquilo C_1-C_6 con átomos de carbono
- 10 o un grupo aralquilo con 7-10 átomos de carbono,
- m es 1 ó 2,
- X representa oxígeno, azufre, el grupo $-N(R_6)-$ o el grupo $-CH_2-$ y
- R_6 representa hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_4 .
- En una realización ilustrativa, las combinaciones y procedimientos
- 15 farmacéuticos de tratamiento incluyen ziprasidona como antipsicótico atípico de Estructura A. La ziprasidona (clorhidrato de 5-[2-[4-(1,2-benzoisotiazol-3-il)piperazin-1-il]etil]-6-cloroindolin-2-ona hidrato) es un antipsicótico atípico de tipo bencisotiazolil piperazina con actividad in vitro como agonista del receptor

09
f6

5-HT_{1A} e inhibidor de serotonina y de recaptación de norepinefrina (Véase por ejemplo la Patente de Estados Unidos Nº 4.831.031). El receptor de 5-HT_{1A} postsináptico ha estado implicado tanto en trastornos depresivos como de ansiedad (NM Barnes, T Sharp, 38 Neuropharmacology 1083-152, 1999). La
5 biodisponibilidad oral de ziprasidona tomada con la comida es de aproximadamente el 60%, la semi-vida es de aproximadamente 6-7 horas y la unión proteica es extensa.

La ziprasidona es eficaz para el tratamiento de pacientes con esquizofrenia y trastornos esquizofrénicos del estado emocional, esquizofrenia
10 refractoria, deterioro cognitivo en esquizofrenia, síntomas afectivos y de ansiedad asociados con el trastorno esquizoafectivo y el trastorno bipolar. La ziprasidona se considera un antipsicótico atípico seguro y eficaz (Charles Caley y Chandra Cooper, 36 Ann. Pharmacother. 839-51, 2002).

La presente invención es útil en el tratamiento de trastornos y
15 afecciones mentales, cuyo tratamiento se facilita mediante la administración de ziprasidona. De esta manera, la presente invención tiene aplicación cuando el uso de ziprasidona está indicado como, por ejemplo, en las Patente de Estados Unidos Nº 6.245.766; 6.245.765; 6.387.904; 5.312.925; 4.831.031; y documento europeo EP 0901789 publicado el 17 de marzo de 1999, todos los
20 cuales se incorporan en este documento como referencia.

En una realización ilustrativa, las combinaciones y procedimientos farmacéuticos de tratamiento incluyen *trans*-5-cloro-2-metil-2,3,3a,12b-tetrahidro-1*H*-dibenz[2,3:6,7]oxepino-[4,5-c]pirrol como el antipsicótico atípico de Estructura B. En este documento *Trans*-5-cloro-2-metil-2,3,3a,12b-
25 tetrahidro-1*H*-dibenz[2,3:6,7]oxepino-[4,5-c]pirrol también se denomina

20
fa
b

asenapina. La asenapina es describe, por ejemplo, en la Patente de Estados Unidos Nº 4.145.434. En la patente de Estados Unidos Nº 5.763.476 se describe un procedimiento para el tratamiento de trastornos mentales tales como psicosis y esquizofrenia. En el Esquema I presentado más adelante se muestra un procedimiento de síntesis de asenapina y su sal maleato.

Otros antipsicóticos atípicos que pueden usarse en la presente invención incluyen, pero sin limitación, los compuestos descritos en los siguientes párrafos.

La olanzapina, 2-metil-4-(4-metil-1-piperazinil)-10H-tieno[2,3-b][1,5]benzo-diazepina, es un compuesto conocido y se describe en la Patente de Estados Unidos Nº 5.229.382 como útil para el tratamiento de la esquizofrenia, trastorno esquizofreniforme, manía aguda, estados de ansiedad leves y psicosis.

La clozapina, 8-cloro-11-(4-metil-1-piperazinil)-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepina, se describe en la Patente de Estados Unidos Nº 3.539.573. Se describe la eficacia clínica en el tratamiento de la esquizofrenia (Hanes y col., Psychopharmacol. Bull., 24, 62 (1988)).

La risperidona, 3-[2-[4-(6-fluoro-1,2-benzoisoxazol-3-il)piperidino]etil]-2-metil-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido-[1,2-a]pirimidin-4-ona y su uso en el tratamiento de enfermedades psicóticas se describen en la Patente de Estados Unidos Nº 4.804.663.

El sertindol, 1-[2-[4-[5-cloro-1-(4-fluorofenil)-1H-indol-3-il]-1-piperidinil]etil]imidazolidin-2-ona, se describe en la Patente de Estados Unidos Nº 4.710.500. Su uso en el tratamiento de la esquizofrenia se describe en las Patentes de Estados Unidos Nº 5.112.838 y 5.238.945.

71

La quetiapina, 5-[2-(4-dibenzo[b,f][1,4]tiazepin-11-ilo-1-piperazinil)etoxi]etanol y su actividad en ensayos que muestran utilidad en el tratamiento de la esquizofrenia se describen en la Patente de Estados Unidos Nº 4.879.288. La quetiapina se administra típicamente como su sal (E)-2-

5 butenodioato (2:1).

El aripiprazol, 7-{4-[4-(2,3-diclorofenil)-1-piperazinil]-butoxi}-3,4-dihidrocarboestirilo o 7-{4-[4-(2,3-diclorofenil)-1-piperazinil]-butoxi}-3,4-dihidro-2(1H)-quinolinona, es un agente antipsicótico atípico usado para el tratamiento de la esquizofrenia y se describe en la Patente de Estados Unidos Nº

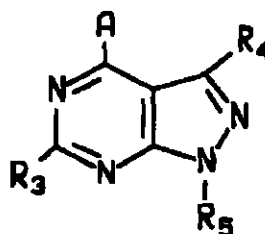
10 4.734.416 y en la Patente de Estados Unidos Nº 5.006.528.

La amisulprida es un agente antipsicótico atípico descrito en la Patente de Estados Unidos Nº 4.401.822.

El antagonista de CRF puede ser, por ejemplo,

I. un compuesto de la siguiente fórmula, descrito en el documento

15 WO 94/13677:



y las sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables del mismo, donde

A es NR_1R_2 , $\text{CR}_1\text{R}_2\text{R}_{11}$ o $\text{C}(=\text{CR}_1\text{R}_{12})\text{R}_2$, $\text{NHCR}_1\text{R}_2\text{R}_{11}$, $\text{OCR}_1\text{R}_2\text{R}_{11}$, $\text{SCR}_1\text{R}_2\text{R}_{11}$, NHNHR_1R_2 , $\text{CR}_2\text{R}_{11}\text{NHR}_1$, $\text{CR}_2\text{R}_{11}\text{OR}_1$, $\text{CR}_2\text{R}_{11}\text{SR}_1$ o C(O)R_2 ;

20

R_1 es hidrógeno o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_8$ que puede estar sustituido con uno o dos sustituyentes R_8 seleccionados independientemente entre el grupo

72

compuesto por hidroxilo, fluoro, cloro, bromo, yodo, alcoxi C_1-C_6 , $O-C(O)-(alquilo\ C_1-C_6)$, $O-C(O)-N-(alquil\ C_1-C_4)-(alquilo\ C_1-C_2)$; amino, $NH-(alquilo\ C_1-C_4)$, $S-(alquilo\ C_1-C_6)$, $OC(O)NH-(alquilo\ C_1-C_4)$, $N-(alquil\ C_1-C_2)C(O)(alquilo\ C_1-C_4)$, $NHC(O)-(alquilo\ C_1-C_4)$, $COOH$, $CO-(alquilo\ C_1-C_4)$, $C(O)NH-(alquilo\ C_1-C_4)$,
 5 $C(O)N-(alquil\ C_1-C_4)-(alquilo\ C_1-C_2)$, SH , CN , NO_2 , $SO-(alquilo\ C_1-C_4)$; $SO_2(alquilo\ C_1-C_4)$, $SO_2NH-(alquilo\ C_1-C_4)$, $SO_2N-(alquil\ C_1-C_4)-(alquilo\ C_1-C_2)$ y dicho alquilo C_1-C_6 puede tener uno o dos dobles o triples enlaces;

R^2 es alquilo C_1-C_{12} , arilo o (alquilen C_1-C_{10})-arilo donde dicho arilo es fenilo, naftilo, tienilo, benzotienilo, piridilo, quinolilo, pirazinolilo, pirimidilo,
 10 imidazolilo, furanilo, benzofuranilo, benzotiazolilo, isotiazolilo, bencisotiazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, bencisoxazolilo, bencimidazolilo, triazolilo, pirazolilo, pirrolilo, indolilo, azaindolilo, oxazolilo o benzoxazolilo; cicloalquilo de 3 a 8 miembros o (alquilen C_1-C_6)-cicloalquilo, donde dicho cicloalquilo puede tener uno o dos de O, S o N-Z, donde Z es hidrógeno sustituido,
 15 independientemente, con uno o dos carbonos de dicho cicloalquilo, alquilo C_1-C_4 , bencilo o alcanolilo C_1-C_4 , donde R^2 puede estar independientemente sustituido con uno a tres de cloro, fluoro o alquilo C_1-C_4 o uno de hidroxilo, bromo, yodo, alcoxi C_1-C_6 , $OC(O)-(alquilo\ C_1-C_6)$, $O-C-N-(alquil\ C_1-C_4)-(alquilo\ C_1-C_2)$, $S-(alquilo\ C_1-C_6)$, NH_2 , $NH-(alquilo\ C_1-C_2)$, $N-(alquilo\ C_1-C_4)$, $C(O)-(alquilo\ C_1-C_4)$, $NHC(O)-(alquilo\ C_1-C_4)$, $COOH$, $C(O)O-(alquilo\ C_1-C_4)$,
 20 $C(O)NH-(alquilo\ C_1-C_4)$, $C(O)N-(alquil\ C_1-C_4)-(alquilo\ C_1-C_2)$, SH , CN , NO_2 , $SO-(alquilo\ C_1-C_4)$, $SO_2(alquilo\ C_1-C_4)$, $SO_2NH-(alquilo\ C_1-C_4)$, $SO_2N-(alquil\ C_1-C_4)-(alquilo\ C_1-C_2)$ y donde dicho alquilo C_1-C_{12} o alquilen C_1-C_{10} puede tener de uno a tres triples enlaces; o

25 NR_1R_2 o $CR_1R_2R_{11}$ pueden formar un anillo de 4 a 8 miembros que tiene

opcionalmente uno o dos dobles enlaces o uno o dos de O, S o N-Z donde Z es hidrógeno, alquilo C₁-C₄, bencilo o alcanoílo C₁-C₄;

R₃ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, fluoro, cloro, bromo, yodo, hidroxí, amino, O-(alquilo C₁-C₆), NH-(alquilo C₁-C₆), N-(alquil C₁-C₄)-(alquilo C₁-C₂),
5 SH, S-(alquilo C₁-C₄), SO-(alquilo C₁-C₄) o SO₂(alquilo C₁-C₄), donde dicho alquilo C₁-C₄ y alquilo C₁-C₆ pueden tener uno o dos dobles o triples enlaces y pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes R₇ seleccionados independientemente entre el grupo compuesto por hidroxí, amino, alcoxi C₁-C₃, dimetilamino, dietilamino, metilamino, etilamino, NHC(O)CH₃, fluoro, cloro o
10 tioalquilo C₁-C₃;

R₄ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, fluoro, cloro, bromo, yodo, alcoxi C₁-C₆, amino, NH-(alquilo C₁-C₆), N-(alquil C₁-C₆)-(alquilo C₁-C₂), SO_n(alquilo C₁-C₆), donde n es 0, 1 ó 2, ciano, hidroxí, carboxi o amido, donde dichos alquilos C₁-C₆ pueden estar sustituidos con uno a tres de hidroxí, amino, carboxi, amido,
15 NHC(O)-(alquilo C₁-C₄), NH-(alquilo C₁-C₄), N-(alquil C₁-C₄)-(alquilo C₁-C₂), C(O)O-(alquilo C₁-C₄), alcoxi C₁-C₃, tioalquilo C₁-C₃, fluoro, bromo, cloro, yodo, ciano o nitro;

R₅ es fenilo, naftilo, tienilo, benzotienilo, piridilo, quinolilo, pirazinolilo, pirimidilo, imidazolilo, furanilo, benzofuranilo, benzotiazolilo, isotiazolilo,
20 benzoisotiazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, benzoisoxazolilo, bencimidazolilo, triazolilo, pirazolilo, pirrolilo, indolilo, pirrolopiridilo benzoxazolilo, oxazolilo, pirrolidinilo, tiazolidinilo, piperazinilo, piperidinilo o tetrazolilo, donde cada uno de los grupos anteriores puede estar sustituido independientemente con uno a tres de fluoro, cloro, bromo, formilo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ o trifluorometilo
25 o uno de hidroxí, yodo, ciano, nitro, amino, ciclopropilo, NH-(alquilo C₁-C₄), N-

7d
3

(alquil C₁-C₄)-(alquilo C₁-C₂), COO-(alquilo C₁-C₄), CO-(alquilo C₁-C₄), SO₂NH-(alquilo C₁-C₄), SO₂N-(alquil C₁-C₄)-(alquilo C₁-C₂), SO₂NH₂, NHSO₂(alquilo C₁-C₄), S-(alquilo C₁-C₆), SO₂(alquilo C₁-C₆), donde dichos alquilo C₁-C₄ y alquilo C₁-C₆ pueden tener un doble o triple enlace y pueden estar sustituidos con uno o dos de fluoro, cloro, hidroxilo, amino, metilamino, dimetilamino o acetilo; con la

condición de que R₅ no sea fenilo no sustituido;

R₁₁ es hidrógeno, hidroxilo, fluoro, cloro, COO-(alquilo C₁-C₂), ciano o CO-(alquilo C₁-C₂); y

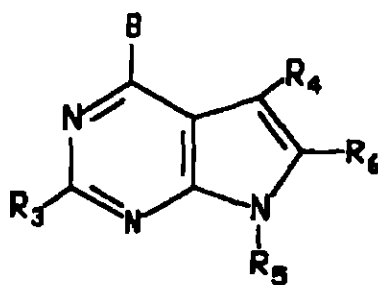
R₁₂ es hidrógeno o alquilo C₁-C₄;

(a) A no es alquilo C₁-C₁₂ de cadena lineal;

(b) cuando R₃ es hidrógeno, A es bencilo o fenetilo y R₄ es fluoro, cloro, bromo o yodo, entonces R₅ no es 5'-desoxi-ribofuranosilo o 5'-amino-5'-desoxi-ribofuranosilo; y

(c) cuando R⁵ es fenilo, dicho fenilo está sustituido con dos o tres sustituyentes.

II. La invención también se refiere al uso de un antagonista de CRF de la siguiente fórmula, descrito en el documento WO 94/13676:



y a sales de adición de ácidos del mismo, donde

B es XA donde X es (CH₂)_n donde n es 0, 1 ó 2, NH, O, S, N-(alquilo C₁-C₄);

75
7/11

A es NR_1R_2 , $\text{CR}_1\text{R}_2\text{R}_{11}$ o $\text{C}(=\text{CR}_2\text{R}_{12})\text{R}_1$;

R_1 es hidrógeno o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ que puede estar sustituido con uno o dos sustituyentes R_7 seleccionados independientemente entre el grupo compuesto por hidroxilo, fluoro, cloro, bromo, yodo, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$, O-C(=O)- (alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$), O-C(=O)NH- (alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$), O-C(=O)-N- (alquil $\text{C}_1\text{-C}_4$)-(alquilo $\text{C}_1\text{-C}_2$), amino, NH- (alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$), N- (alquil $\text{C}_1\text{-C}_2$)-(alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$), S- (alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$), N- (alquil $\text{C}_1\text{-C}_4$)- C(=O)- (alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$), NH- (alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$), COOH , C(=O)O- (alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$), C(=O)NH- (alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$), C(=O)N- (alquil $\text{C}_1\text{-C}_4$)-(alquilo $\text{C}_1\text{-C}_2$), SH , CN , NO_2 , SO- (alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$), SO_2 (alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$), $\text{SO}_2\text{NH-}$ (alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$), $\text{SO}_2\text{N-}$ (alquil $\text{C}_1\text{-C}_4$)-(alquilo $\text{C}_1\text{-C}_2$) y dicho alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ puede contener uno o dos dobles o triples enlaces;

R_2 es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{12}$, arilo o (alquilen $\text{C}_1\text{-C}_{10}$)-arilo donde dicho arilo es fenilo, naftilo, tienilo, benzotienilo, piridilo, quinolilo, pirazinilo, pirimidilo, imidazolilo, furanilo, benzofuranilo, benzotiazolilo, isotiazolilo, benzoisotiazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, bencisoxazolilo, bencimidazolilo, triazolilo, pirazolilo, pirrolilo, indolilo, pirrolopiridilo, oxazolilo o benzoxazolilo; cicloalquilo de 3 a 8 miembros o (alquilen $\text{C}_1\text{-C}_6$)-cicloalquilo, donde dicho cicloalquilo puede contener uno o dos de O, S o N-Z donde Z es hidrógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, bencilo o alcanilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, donde R_2 puede estar independientemente sustituido con uno a tres de cloro, fluoro o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, o uno de hidroxilo, bromo, yodo, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$, O-C(=O)- (alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$), O-C-N- (alquil $\text{C}_1\text{-C}_4$)-(alquilo $\text{C}_1\text{-C}_2$), S- (alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$), NH_2 , NH- (alquilo $\text{C}_1\text{-C}_2$), N- (alquil $\text{C}_1\text{-C}_2$)-(alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$), N- ($\text{C}_1\text{-C}_4$)- C(=O)- (alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$), NHC(=O)- ($\text{C}_1\text{-C}_4$), COOH , C(=O)O- (alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$), C(=O)NH- (alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$), C(=O)N- (alquil $\text{C}_1\text{-C}_4$)-(alquilo $\text{C}_1\text{-C}_2$), SH , CN , NO_2 , SO- (alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$), SO_2 (alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$), $\text{SO}_2\text{NH-}$ (alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$), $\text{SO}_2\text{N-}$ (alquil $\text{C}_1\text{-C}_4$)-(alquilo $\text{C}_1\text{-C}_2$) y dicho alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ puede contener uno o dos dobles o triples enlaces;

C₄)-(alquilo C₁-C₂) y donde dicho alquilo C₁-C₁₂ o alquilo C₁-C₁₀ puede contener de uno a tres dobles o triples enlaces; o

cuando A es NR₁R₂ o CR₁R₂R₁₁, entonces R₁ y R₂ tomados junto con el átomo al que están unidos pueden formar un compuesto saturado de 4 a 8 miembros que contiene opcionalmente uno o dos dobles enlaces o uno o dos de O, S o N-Z donde Z es hidrógeno, alquilo C₁-C₄ o alcanilo C₁-C₄;

R₃ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, fluoro, cloro, bromo, yodo, hidroxilo, amino, O-(alquilo C₁-C₆), NH-(alquilo C₁-C₆), N-(alquil C₁-C₄)-(alquilo C₁-C₂), SH, S-(alquilo C₁-C₄), SO-(alquilo C₁-C₄) o SO₂(alquilo C₁-C₄), donde dicho alquilo C₁-C₄ y alquilo C₁-C₆ pueden contener uno o dos dobles o triples enlaces y pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes R₈ seleccionados independientemente entre el grupo compuesto por hidroxilo, amino, alcoxi C₁-C₃, dimetilamino, dietilamino, metilamino, etilamino, NHCH₃, fluoro, cloro o tioalquilo C₁-C₃;

Cada uno de R₄ y R₆ es independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆, fluoro, cloro, bromo, yodo, alcoxi C₁-C₆, amino, NH-(alquilo C₁-C₆), N-(alquil C₁-C₆)-(alquilo C₁-C₂), SO_n(alquilo C₁-C₆), donde n es 0, 1 ó 2, ciano, hidroxilo, carboxi o amido, donde dichos alquilos C₁-C₆ pueden estar sustituidos con uno a tres de hidroxilo, amino, carboxi, amido, NHC(=O)-(alquilo C₁-C₄), NH-(alquilo C₁-C₄), N-(alquil C₁-C₄)-(alquilo C₁-C₂), C(=O)O-(alquilo C₁-C₄), alcoxi C₁-C₃, tioalquilo C₁-C₃, fluoro, bromo, cloro, yodo, ciano o nitro;

R₅ es fenilo, naftilo, tienilo, benzotienilo, piridilo, quinolilo, pirazinilo, pirimidilo, imidazolilo, furanilo, benzofuranilo, benzotiazolilo, isotiazolilo, bencisotiazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, bencisoxazolilo, bencimidazolilo, triazolilo, pirazolilo, pirrolilo, indolilo, azaindolilo, benzoxazolilo, oxazolilo, pirrolidinilo,

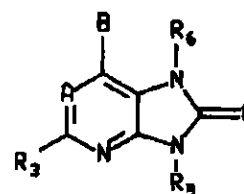
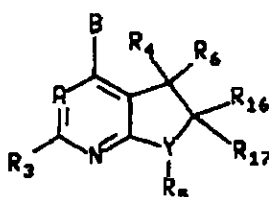
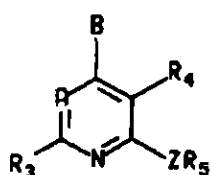
27
26

tiazolidinilo, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, tetrazolilo o cicloalquilo de 3 a 8 miembros o bicicloalquilo de 9 a 12 miembros, que contiene opcionalmente de uno a tres de O, S o N-Z donde Z es hidrógeno, alquilo C₁-C₄, alcanoilo C₁-C₄, fenilo o fenilmetilo, donde cada uno de los grupos anteriores puede estar
5 independientemente sustituido con uno a cuatro de fluoro, cloro, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ o trifluorometilo o uno de bromo, yodo, ciano, nitro, amino, NH-(alquilo C₁-C₄), N-(C₁-C₄)-(alquilo C₁-C₂), COO-(alquilo C₁-C₄), CO-(alquilo C₁-C₄), SO₂NH-(alquilo C₁-C₄), SO₂N-(alquil C₁-C₄)-(alquilo C₁-C₂), SO₂NH₂, NHSO₂(alquilo C₁-C₄), S-(alquilo C₁-C₆), SO₂(alquilo C₁-C₆), donde dichos
10 alquilo C₁-C₄ y alquilo C₁-C₆ pueden estar sustituidos con uno o dos de fluoro, cloro, hidroxilo, amino, metilamino, dimetilamino o acetilo; con la condición de que R₅ no sea fenilo no sustituido;

R₁₁ es hidrógeno, hidroxilo, fluoro, cloro, COO-(alquilo C₁-C₂), ciano o CO-(alquilo C₁-C₂); y

15 R₁₂ es hidrógeno o alquilo C₁-C₄; con la condición de que (1) cuando R₅ sea 4-bromofenilo, R₃ sea hidrógeno y R₄ y R₆ sean metilo, entonces B no sea metilamino o etilo y (2) cuando R₅ sea 4-bromofenilo y R₃, R₄ y R₆ sean metilo, entonces B no sea 2-hidroxietilamino.

III. También es posible emplear un antagonista de CRF que tenga
20 una estructura seleccionada entre el grupo mostrado más adelante y las sales y ésteres farmacéuticamente aceptables del mismo, como se describe en el documento WO 95/33750:

78
2

donde

A es CR₇ o N;

B es NR₁R₂, CR₁R₂R₁₁, C(=CR₂R₁₂)R₁, NHCHR₁R₂, OCHR₁R₂,

5 SCHR₁R₂, CHR₂OR₁₂, CHR₂SR₁₂, C(S)R₂ o C(O)R₂;

Y es CH o N;

Z es NH, O, S, N (alquilo C₁-C₂) o CR₁₃R₁₄, donde cada uno de R₁₃ y R₁₄ son independientemente hidrógeno, trifluorometilo o alquilo C₁-C₄ o uno de R₁₃ y R₁₄ puede ser ciano, cloro, bromo, yodo, fluoro, hidroxilo, O-(alquilo C₁-C₂),
10 amino, NH-(alquilo C₁-C₂) o CR₁₃R₁₄ puede ser C=O o ciclopropilo;

R₁ es alquilo C₁-C₆ que puede estar sustituido con uno o dos sustituyentes R₈ seleccionados independientemente entre el grupo compuesto por hidroxilo, fluoro, cloro, bromo, yodo, alcoxi C₁-C₄, O-CO-(alquilo C₁-C₄), O-CO-NH-(alquilo C₁-C₄), O-CO-N-(alquil C₁-C₄)-(alquilo C₁-C₂), NH-(alquilo C₁-C₄),
15 C₄), N(alquil C₁-C₂)-(alquilo C₁-C₄), S-(alquilo C₁-C₄), N(alquil C₁-C₄)-CO-(alquilo C₁-C₄), NHCO-(alquilo C₁-C₄), COO-(alquilo C₁-C₄), CONH-(alquilo C₁-C₄), CON-(alquil C₁-C₄)-(alquilo C₁-C₂), S-(alquilo C₁-C₄), CN, NO₂, SO-(alquilo C₁-C₄), SO₂(alquilo C₁-C₄) y dichos alquilo C₁-C₆ o alquilo C₁-C₄ pueden contener un doble o triple enlace;

20 R₂ es alquilo C₁-C₁₂, arilo o (alquilen C₁-C₄)-arilo donde dicho arilo es fenilo, naftilo, tienilo, benzotienilo, piridilo, quinolilo, pirazinilo, pirimidilo, imidazolilo, furanilo, benzofuranilo, benzotiazolilo, isotiazolilo, bencisotiazolilo,

bencisoxazolilo, bencimidazolilo, indolilo o benzoxazolilo; cicloalquilo de 3 a 8 miembros o (alquilen C₁-C₈)cicloalquilo, donde dicho cicloalquilo puede contener uno o dos de O, S o N-R₉ donde R₉ es hidrógeno, o alquilo C₁-C₄, donde el R₂ definido anteriormente puede estar sustituido independientemente con uno a tres de cloro, fluoro o alquilo C₁-C₄ o uno de bromo, yodo, alcoxi C₁-C₆, O-CO-(alquilo C₁-C₆), O-CO-N-(alquil C₁-C₄)-(alquilo C₁-C₂), S-(alquilo C₁-C₆), CN, NO₂, SO-(alquilo C₁-C₄) o SO₂(alquilo C₁-C₄) y donde dicho alquilo C₁-C₁₂ o alquilen C₁-C₄ pueden contener un doble o triple enlace; o

NR₁R₂ o CR₁R₂R₁₁ pueden formar un anillo carbocíclico de 5 a 8 miembros que puede contener uno o dos dobles enlaces o uno o dos de O o S;

R₃ es metilo, etilo, fluoro, cloro, bromo, yodo, ciano, metoxi, OCF₃, metiltio, metilsulfonilo, CH₂OH o CH₂OCH₃;

R₄ es hidrógeno, alquilo C₁-C₄, fluoro, cloro, bromo, yodo, alcoxi C₁-C₄, amino, nitro, NH-(alquilo C₁-C₄), N(alquil C₁-C₄)-(alquilo C₁-C₂), SO_n(alquilo C₁-C₄), donde n es 0, 1 ó 2, ciano, hidroxilo, CO-(alquilo C₁-C₄), CHO o COO-(alquilo C₁-C₄), donde dicho alquilo C₁-C₄ puede contener uno o dos dobles o triples enlaces y puede estar sustituido con uno o dos de hidroxilo, amino, carboxi, NHCOCH₃, NH-(alquilo C₁-C₂), N(alquilo C₁-C₂)₂, COO-(alquilo C₁-C₄), CO-(alquilo C₁-C₄), alcoxi C₁-C₃, tioalquilo C₁-C₃, fluoro, cloro, ciano o nitro;

R₅ es fenilo, naftilo, tienilo, benzotienilo, piridilo, quinolilo, pirazinilo, pirimidilo, furanilo, benzofuranilo, benzotiazolilo o indolilo, donde cada uno de los grupos anteriores R₅ está independientemente sustituido con uno a tres de fluoro, cloro, alquilo C₁-C₆ o alcoxi C₁-C₆ o uno de hidroxilo, yodo, bromo, formilo, ciano, nitro, trifluorometilo, amino, NH-(alquilo C₁-C₄), N(C₁-C₆)-(alquilo C₁-C₂), COOH, COO-(alquilo C₁-C₄), CO-(alquilo C₁-C₄), SO₂NH-(alquilo C₁-C₄), SO₂N-

80
79

(alquil C₁-C₄)-(alquilo C₁-C₂), SO₂NH₂, NHSO₂(alquilo C₁-C₄), S-(alquilo C₁-C₆) o SO₂(alquilo C₁-C₆), donde dichos alquilo C₁-C₄ y alquilo C₁-C₆ pueden estar sustituidos con uno o dos de fluoro, hidroxilo, amino, metilamino, dimetilamino o acetilo;

5 R₆ es hidrógeno o alquilo C₁-C₆, donde dicho alquilo C₁-C₆ puede estar sustituido con un hidroxilo, metoxi, etoxi o fluoro;

R₇ es hidrógeno, alquilo C₁-C₄, fluoro, cloro, bromo, yodo, ciano, hidroxilo, O-(alquilo C₁-C₄), C(O)-(alquilo C₁-C₄) o C(O)O-(alquilo C₁-C₄), donde los grupos alquilo C₁-C₄ pueden estar sustituidos con un hidroxilo, cloro o bromo o

10 de uno a tres fluoro;

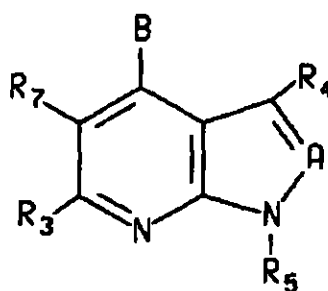
R₁₁ es hidrógeno, hidroxilo, fluoro o metoxi;

R₁₂ es hidrógeno o alquilo C₁-C₄; y

Cada uno de R₁₆ y R₁₇ son independientemente hidrógeno, hidroxilo, metilo, etilo, metoxi o etoxi, con la excepción de que ambos no son metoxi o etoxi y cada uno de CR₄R₆ y CR₁₆R₁₇ pueden ser independientemente C=O.

15

IV. También es posible emplear un antagonista de CRF de la siguiente fórmula, descrita en el documento WO 95/34563:



y las sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables del mismo,

20 donde

A es N o CR₆;

81

B es $-NR_1R_2$, $-CR_1R_2R_{11}$, $-C(=CR_2R_{12})R_1$, $-NHCHR_1R_2$, $-OCHR_1R_2$, $-SCHR_1R_2$, $-CHR_2OR_{12}$, $-CHR_2SR_{12}$, $-C(S)R_1$ o $-C(O)R_1$;

R_1 es alquilo C_1-C_8 que puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo compuesto por hidroxilo, fluoro, cloro, bromo, yodo, alcoxi C_1-C_4 , $-O-CO-(alquilo\ C_1-C_4)$, $-O-CO-NH-(alquilo\ C_1-C_4)$, $-O-CO-N-(alquil\ C_1-C_4)-(alquilo\ C_1-C_2)$, $-NH-(alquilo\ C_1-C_4)$, $-N-(alquil\ C_1-C_2)-(alquilo\ C_1-C_4)$, $-S-(alquilo\ C_1-C_4)$, $-N-(alquil\ C_1-C_4)-CO-(alquilo\ C_1-C_4)$, $-NHCO-(alquilo\ C_1-C_4)$, $-COO-(alquilo\ C_1-C_4)$, $-CONH-(alquilo\ C_1-C_4)$, $-CON-(alquil\ C_1-C_4)-(alquilo\ C_1-C_2)$, CN , NO_2 , $-SO-(alquilo\ C_1-C_4)$, $-SO_2(alquilo\ C_1-C_4)$ y donde cualquiera de los grupos alquilo C_1-C_4 y alquilo C_1-C_8 anteriores puede contener opcionalmente un doble o triple enlace carbono-carbono;

R_2 es alquilo C_1-C_{12} , arilo, $-(alquilen\ C_1-C_4)-arilo$ donde dicho arilo es fenilo, naftilo, tienilo, benzotienilo, piridilo, quinolilo, pirazinilo, pirimidilo, imidazolilo, furanilo, benzofuranilo, benzotiazolilo, isotiazolilo, bencisotiazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, bencisoxazolilo, bencimidazolilo, triazolilo, pirazolilo, pirrolilo, indolilo, oxazolilo o benzoxazolilo; o cicloalquilo de 3 a 8 miembros o $-(alquilen\ C_1-C_6)-cicloalquilo$, donde uno o dos de los dos carbonos del anillo de dicho cicloalquilo que tiene al menos 4 miembros en el anillo y el resto cicloalquilo de dicho $-(alquilen\ C_1-C_6)-cicloalquilo$ que tiene al menos 4 miembros en el anillo pueden reemplazarse opcionalmente con un átomo de oxígeno o azufre o con N-Z donde Z es hidrógeno; o alquilo C_1-C_4 y donde cada uno de dichos grupos R_2 puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre cloro, fluoro y alquilo C_1-C_4 o con un sustituyente seleccionado entre bromo, yodo, alcoxi C_1-

82

C₆, -O-CO-(alquilo C₁-C₆), -S-(alquilo C₁-C₆), -COO-(alquilo C₁-C₄), CN, NO₂, -SO-(alquilo C₁-C₄) y -SO₂(alquilo C₁-C₄) y donde dicho alquilo C₁-C₁₂ y el resto alquilen C₁-C₄ de dicho -(alquilen C₁-C₄)-anilo pueden contener opcionalmente un doble o triple enlace carbono-carbono;

- 5 o -NR₁R₂ puede formar un anillo heterocíclico saturado de 5 a 8 miembros o -CHR₁R₂ puede formar un anillo carbocíclico saturado de 5 a 8 miembros, donde cada uno de estos anillos puede contener opcionalmente uno o dos dobles enlaces carbono-carbono y donde uno o dos de los átomos de carbono de cada uno de estos anillos puede reemplazarse opcionalmente con
- 10 un átomo de azufre u oxígeno;

R₃ es alquilo C₁-C₄, fluoro, cloro, bromo, yodo, -CH₂OH, -CH₂OCH₃, -O-(alquilo C₁-C₃), -S-(alquilo C₁-C₃) o -SO₂(alquilo C₁-C₃), donde dicho alquilo C₁-C₃ puede contener opcionalmente un doble o triple enlace carbono-carbono;

- R₄ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, fluoro, cloro, bromo, yodo, alcoxi C₁-C₄, amino, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -CH₂OH, -CH₂OCH₃ o -SO_n(alquilo C₁-C₄), donde n
- 15 es 0, 1 ó 2, ciano, hidroxilo, -CO-(alquilo C₁-C₄), -CHO o -COO-(alquilo C₁-C₄) donde los restos alquilo C₁-C₄ en los grupos R₄ anteriores pueden contener opcionalmente un doble o triple enlace carbono-carbono;

- R₅ es fenilo, naftilo, tienilo, benzotienilo, pirídilo, pirimidilo, benzofuranilo, pirazinilo o benzotiazolilo, donde cada uno de dichos grupos R₅ puede estar
- 20 opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre fluoro, cloro, alquilo C₁-C₆ y alcoxi C₁-C₆ o con un sustituyente seleccionado entre yodo, hidroxilo, bromo, formilo, ciano, nitro, amino, trifluorometilo, -NH-(alquilo C₁-C₄), -N-(C₁-C₆)-(alquilo C₁-C₂), -COO-
- 25 (alquilo C₁-C₄), -CO-(alquilo C₁-C₄), -COOH, -SO₂NH-(alquilo C₁-C₄), -SO₂N-

(alquil C₁-C₄)-(alquilo C₁-C₂), -SO₂NH₂, -NHSO-(alquilo C₁-C₄), -S-(alquilo C₁-C₆) y -SO₂(alquilo C₁-C₆), donde cada uno de dichos restos alquilo C₁-C₄ y alquilo C₁-C₆ en los grupos R⁵ anteriores puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres átomos de flúor;

5 R₆ es hidrógeno, alquilo C₁-C₄, fluoro, cloro, bromo, yodo, -CH₂OH, -CH₂OCH₃ o alcoxi C₁-C₄;

 R₇ es hidrógeno, alquilo C₁-C₄, fluoro, cloro, bromo, yodo, -O-(alquilo C₁-C₄), ciano, -CH₂OH, -CH₂O-(alquilo C₁-C₂), -CO-(alquilo C₁-C₂) o -COO-(alquilo C₁-C₂);

10 R₁₁ es hidrógeno, hidroxilo, fluoro o metoxi; y

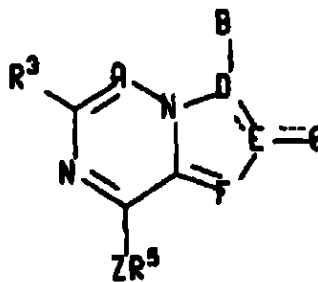
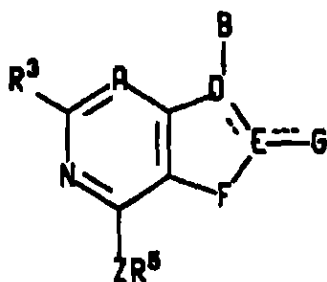
 R₁₂ es hidrógeno o alquilo C₁-C₄;

 con la condición de que cuando A sea N, entonces: (a) B no sea alquilo no sustituido; (b) R₅ no sea fenilo no sustituido o fenilo monosustituido; y (c) R₃ no sea alquilo no sustituido;

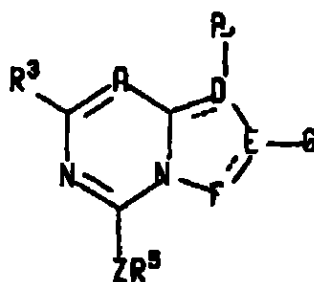
15 o una sal farmacéuticamente aceptable de tal compuesto.

V. En otra realización, el antagonista de CRF es de la siguiente fórmula, descrita en el documento EP 778277:

84



o



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde

las líneas discontinuas representan dobles enlaces opcionales;

A es nitrógeno o CR⁷;

- 5 B es -NR¹R², -CR¹R²R¹⁰, -C(=CR²R¹¹)R¹, -NHCR¹R²R¹⁰, -OCR¹R²R¹⁰, -SCR¹R²R¹⁰, -CR²R¹⁰NHR¹, -CR²R¹⁰OR¹, -CR²R¹⁰SR¹ o -COR²;

- D es nitrógeno y se une de forma sencilla a todos los átomos a los que se une, o D es carbono y se une doblemente a E en las fórmulas I y II o se une doblemente al átomo de carbono adyacente a ambos anillos condensados en la fórmula III o D es CH y se une de forma sencilla a E en las fórmulas I y II;
- 10

E es nitrógeno, CH o carbono;

F es oxígeno, azufre, CHR^4 o NR^4 cuando se une de forma sencilla a E y F es nitrógeno o CR^4 cuando se une doblemente a E;

G, cuando se une de forma sencilla a E, es hidrógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, -S- (alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$), -O-(alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$), NH_2 , -NH-(alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$) o -N(alquil $\text{C}_1\text{-C}_2$)-(alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$), donde cada uno de los grupos $\text{C}_1\text{-C}_4$ de G puede estar opcionalmente sustituido con un grupo hidroxilo, -O-(alquilo $\text{C}_1\text{-C}_2$) o fluoro; G, cuando se une doblemente a E, es oxígeno, azufre o NH; y G, cuando E es nitrógeno y se une doblemente a D o F, está ausente;

10 R^1 es hidrógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_8$ opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes R^8 seleccionados independientemente entre hidroxilo, fluoro, cloro, bromo, yodo, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_4$, CF_3 , -C(=O)O-alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$), -OC(=O)-(alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$), -OC(=O)N-(alquil $\text{C}_1\text{-C}_4$)-(alquilo $\text{C}_1\text{-C}_2$), -NHCO-(alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$), -COOH, -COO-(alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$), -CONH-(alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$), -CON-(alquil $\text{C}_1\text{-C}_4$)-(alquilo $\text{C}_1\text{-C}_2$), -S-(alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$), -CN, -NO₂, -SO-(alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$), -SO₂(alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$), -SO₂NH-(alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$) y -SO₂N-(alquil $\text{C}_1\text{-C}_4$)-(alquilo $\text{C}_1\text{-C}_2$), donde cada uno de los grupos alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ en los grupos R^1 anteriores puede contener opcionalmente uno o dos dobles o triples enlaces;

20 R^2 es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ que puede contener opcionalmente de uno a tres dobles o triples enlaces, arilo o (alquilen $\text{C}_1\text{-C}_4$)-arilo, donde dicho arilo y el resto arilo de dicho (alquilen $\text{C}_1\text{-C}_4$)-arilo se selecciona entre fenilo, naftilo, tienilo, benzotienilo, piridilo, quinolilo, pirazinilo, pirimidinilo, imidazolilo, furanilo, benzofuranilo, benzotiazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, pirrolilo, indolilo, pirrolopiridilo, oxazolilo y benzoxazolilo; cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_8$ o (alquilen $\text{C}_1\text{-C}_6$)-(cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_8$), donde uno o dos de los átomos de carbono de dicho

86

cicloalquilo y los restos cicloalquilo de 5 a 8 miembros de dicho (alquilen C₁-C₆)-(cicloalquilo C₃-C₈) pueden reemplazarse opcional e independientemente con un átomo de oxígeno o azufre o con NZ² donde Z² se selecciona entre hidrógeno, alquilo C₁-C₄, bencilo y alcanoilo C₁-C₄ y donde cada uno de los

5 grupos R² anteriores puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre cloro, fluoro, hidroxí y alquilo C₁-C₄ o con un sustituyente seleccionado entre bromo, yodo, alcoxi C₁-C₆, -OC(=O)-(alquilo C₁-C₆), -OC(=O)N-(alquil C₁-C₄)-(alquilo C₁-C₂), -S-(alquilo C₁-C₆), amino, -NH-(alquilo C₁-C₂), -N(alquil C₁-C₂)-(alquilo C₁-C₄), -N-(alquil

10 C₁-C₄)-CO-(alquilo C₁-C₄), -NHCO-(alquilo C₁-C₄), -COOH, -COO-(alquilo C₁-C₄), -CONH-(alquilo C₁-C₄), -CON-(alquil C₁-C₄)-(alquilo C₁-C₂), -SH, -CN, -NO₂, -SO-(alquilo C₁-C₄), -SO₂(alquilo C₁-C₄), -SO₂NH-(alquilo C₁-C₄) y -SO₂N-(alquil C₁-C₄)-(alquilo C₁-C₂);

-NR¹R² o CR¹R²R¹⁰ pueden formar un anillo carbocíclico saturado de 3 a

15 8 miembros que puede contener opcionalmente de uno a tres dobles enlaces y donde uno o dos de los átomos de carbono en el anillo de tales anillos de 5 a 8 miembros pueden reemplazarse opcional e independientemente con un átomo de oxígeno o azufre o con NZ³ donde Z³ es hidrógeno, alquilo C₁-C₄, bencilo o alcanoilo C₁-C₄;

20 R³ es hidrógeno, alquilo C₁-C₄, -O-(alquilo C₁-C₄), cloro, fluoro, bromo, yodo, -CN, -S-(alquilo C₁-C₄) o -SO₂(alquilo C₁-C₄) donde cada uno de los restos (alquilo C₁-C₄) en los grupos R³ anteriores puede estar opcionalmente sustituido con un sustituyente R⁹ seleccionado entre hidroxí, fluoro y (alcoxi C₁-C₂);

25 cada R⁴ es, independientemente, hidrógeno, (alquilo C₁-C₆), fluoro,

87
88

- cloro, bromo, yodo, hidroxilo, ciano, amino, nitro, -O-(alquilo C₁-C₄), -N-(alquil C₁-C₄)-(alquilo C₁-C₂), -S-(alquilo C₁-C₄), -SO-(alquilo C₁-C₄), -SO₂(alquilo C₁-C₄), -CO-(alquilo C₁-C₄), -C(=O)H o -C(=O)O-(alquilo C₁-C₄), donde cada uno de los restos (alquilo C₁-C₈) y (alquilo C₁-C₄) en los grupos R⁴ anteriores pueden
- 5 contener opcionalmente uno o dos dobles o triples enlaces y pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxilo, amino, alcoxi C₁-C₃, dimetilamino, metilamino, etilamino, -NHC(=O)CH₃, fluoro, cloro, tioalquilo C₁-C₃, -CN, -COOH, -C(=O)O-(alquilo C₁-C₄), -C(=O)-(alquilo C₁-C₄) y -NO₂;
- 10 R⁵ es fenilo, naftilo, tienilo, benzotienilo, piridilo, quinolilo, pirazinilo, furanilo, benzofuranilo, benzotiazolilo, bencisotiazolilo, bencisoxazolilo, bencimidazolilo, indolilo, benzoxazolilo o cicloalquilo C₃-C₈ donde uno o dos de los átomos de carbono de dichos anillos cicloalquilo que contienen al menos 5 miembros en el anillo pueden reemplazarse opcional e independientemente
- 15 con un átomo de oxígeno o azufre o con NZ⁴ donde Z⁴ es hidrógeno, alquilo C₁-C₄ o bencilo; y donde cada uno de los grupos R⁵ anteriores está sustituido con uno a cuatro sustituyentes R¹² donde de uno a tres de dichos sustituyentes pueden seleccionarse, independientemente, entre cloro, alquilo C₁-C₈ y -O-(alquilo C₁-C₈) y uno de dichos sustituyentes puede seleccionarse entre bromo,
- 20 yodo, formilo, -CN, -CF₃, -NO₂, -NH₂, -NH-(alquilo C₁-C₄), -N(alquil C₁-C₂)-(alquilo C₁-C₈), -C(=O)O-(alquilo C₁-C₄), -C(=O)-(alquilo C₁-C₄), -COOH, -SO₂NH-(alquilo C₁-C₄), -SO₂N(alquil C₁-C₂)-(alquilo C₁-C₄), -SO₂NH₂, -NHSO₂(alquilo C₁-C₄), -S-(alquilo C₁-C₈) y -SO₂(alquilo C₁-C₈) y donde cada uno de los restos alquilo C₁-C₄ y alquilo C₁-C₈ en los grupos R⁵ anteriores
- 25 puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes

seleccionados independientemente entre fluoro, hidroxilo, amino, metilamino, dimetilamino y acetilo;

R^7 es hidrógeno, alquilo C_1-C_4 , halo, ciano, hidroxilo, $-O-(alquilo\ C_1-C_4)$ - $C(=O)-(alquilo\ C_1-C_4)$, $-C(=O)O-(alquilo\ C_1-C_4)$, $-OCF_3$, $-CF_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2O-$
5 (alquilo C_1-C_4);

R^{10} es hidrógeno, hidroxilo, metoxi o fluoro;

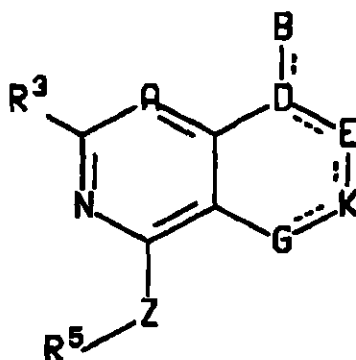
R^{11} es hidrógeno o alquilo C_1-C_4 ; y

Z es NH , oxígeno, azufre, $-N-(alquilo\ C_1-C_4)$, $-NC(=O)-(alquilo\ C_1-C_2)$, $NC(=O)O-(alquilo\ C_1-C_2)$ o $CR^{13}R^{14}$ donde R^{13} y R^{14} se seleccionan
10 independientemente entre hidrógeno, trifluorometilo y metilo con la excepción de que uno de R^{13} y R^{14} puede ser ciano;

con la condición de que: (a) en los anillos de cinco miembros de estructuras I, II y III, no puede haber dos dobles enlaces adyacentes entre sí; y (b) cuando R^4 se une a nitrógeno, no sea halo, ciano o nitro.

15 o una sal farmacéuticamente aceptable de tal compuesto.

VI. El antagonista de CRF también puede ser de la siguiente fórmula, descrita en el documento WO 98/05661:



en la que las líneas discontinuas representan dobles enlaces opcionales;

20 A es nitrógeno o CR^7 ;

89

B es $-NR^1R^2$, $-CR^1R^2R^{10}$, $-C(=CR^2R^{11})R^1$, $-NHCR^1R^2R^{10}$, $-OCR^1R^2R^{10}$, $-SCR^1R^2R^{10}$, $-CR^2R^{10}NHR^1$, $-CR^2R^{10}OR^1$, $-CR^2R^{10}SR^1$ o $-COR^2$ y se une de forma sencilla a D; o B es $-CR^1R^2$ y se une doblemente a D y D es carbono;

D es nitrógeno o CR^4 y se une de forma sencilla a todos los átomos a los que se une o D es carbono y se une doblemente a E o se une doblemente a B;

E es oxígeno, nitrógeno, azufre, $C=O$, $C=S$, CR^6R^{12} , NR^6 o CR^6 ; o E es un espaciador de dos átomos, donde uno de los átomos es oxígeno, nitrógeno, azufre, $C=O$, $C=S$, CR^6R^{12} , NR^6 o CR^6 y el otro es CR^6R^{12} o CR^6 ;

10 cada uno de K y G es, independientemente, $C=O$, $C=S$, azufre, oxígeno, CHR^6 o NR^6 cuando se une de forma sencilla a ambos átomos adyacentes en el anillo, o nitrógeno o CR^6 cuando se une doblemente a un átomo adyacente en el anillo;

15 el anillo de 6 ó 7 miembros que contiene D, E, K y G puede contener de uno a tres dobles enlaces, de cero a dos heteroátomos seleccionados entre oxígeno, nitrógeno y azufre y de cero a dos grupos $C=O$ o $C=S$, donde los átomos de carbono de tales grupos son parte del anillo y los átomos de oxígeno y azufre son sustituyentes sobre el anillo;

20 R^1 es alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con uno a dos sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxilo, fluoro, cloro, bromo, yodo, alcoxi C_1-C_4 , CF_3 , $-C(=O)-(alquilo\ C_1-C_4)$, $-C(=O)-O-alquilo\ (C_1-C_4)$, $-OC(=O)-(alquilo\ C_1-C_4)$, $-OC(=O)N-(alquil\ C_1-C_4)-(alquilo\ C_1-C_2)$, $-NHCO-(alquilo\ C_1-C_4)$, $-COOH$, $-COO-(alquilo\ C_1-C_4)$, $-CONH-(alquilo\ C_1-C_4)$, $-CON-(alquil\ C_1-C_4)-(alquilo\ C_1-C_2)$, $-S-(alquilo\ C_1-C_4)$, $-CN$, $-NO_2$, $-SO-(alquilo\ C_1-C_4)$,
25 $-SO_2(alquilo\ C_1-C_4)$, $-SO_2NH-(alquilo\ C_1-C_4)$ y $-SO_2N-(alquil\ C_1-C_4)-(alquilo\ C_1-$

C₂), donde cada uno de los grupos alquilo C₁-C₄ en los grupos R¹ anteriores puede contener opcionalmente uno o dos dobles o triples enlaces;

R² es alquilo C₁-C₁₂ que puede contener opcionalmente de uno a tres dobles o triples enlaces, arilo o (alquilen C₁-C₄)-arilo, donde dicho arilo y el
 5 resto arilo de dicho (alquilen C₁-C₄)-arilo se selecciona entre fenilo, naftilo, tienilo, benzotienilo, piridilo, quinolilo, pirazinilo, pirimidinilo, imidazolilo, furanilo, benzofuranilo, benzotiazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, pirrolilo, indolilo, pirrolopiridilo, oxazolilo y benzoxazolilo; cicloalquilo C₃-C₈ o (alquilen C₁-C₆)-(cicloalquilo C₃-C₈), donde uno o dos de los átomos de carbono de dicho
 10 cicloalquilo y los restos cicloalquilo de 5 a 8 miembros de dicho (alquilen C₁-C₆)-(cicloalquilo C₃-C₈) pueden reemplazarse opcional e independientemente con un oxígeno o azufre y donde cada uno de los grupos R² anteriores puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre cloro, fluoro, hidroxil y alquilo C₁-C₄ o con un
 15 sustituyente seleccionado entre alcoxi C₁-C₆, -OC(=O)-(alquilo C₁-C₆), -OC(=O)N-(alquil C₁-C₄)-(alquilo C₁-C₂), -S-(alquilo C₁-C₆), amino, -NH-(alquilo C₁-C₂), -N-(alquil C₁-C₂)-(alquilo C₁-C₄), -N-(alquil C₁-C₄)-CO-(alquilo C₁-C₄), -NHCO-(alquilo C₁-C₄), -COOH, -COO-(alquilo C₁-C₄), -CONH-(alquilo C₁-C₄), -CON-(alquil C₁-C₄)-(alquilo C₁-C₂), -SH, -CN, -NO₂, -SO-(alquilo C₁-C₄), -
 20 SO₂(alquilo C₁-C₄), -SO₂NH-(alquilo C₁-C₄) y -SO₂N-(alquil C₁-C₄)-(alquilo C₁-C₂),

-NR¹R² o CR¹R²R¹⁰ pueden formar un anillo seleccionado entre anillos saturados de 3 a 8 miembros, donde los anillos de 5 a 8 miembros pueden contener opcionalmente uno o dos dobles enlaces y donde uno o dos de los
 25 átomos de carbono en el anillo de tales anillos de 5 a 8 miembros pueden

al
#0

reemplazarse opcional e independientemente con un átomo de oxígeno o azufre o con NZ^3 donde Z^3 es hidrógeno o alquilo C_1-C_4 ;

R^3 es hidrógeno, alquilo C_1-C_4 , $-O-(\text{alquilo } C_1-C_4)$, cloro, fluoro, bromo, yodo, $-S-(\text{alquilo } C_1-C_4)$ o $-SO_2(\text{alquilo } C_1-C_4)$;

5 R^4 es hidrógeno, alquilo C_1-C_2 , hidroxilo o fluoro;

cada R^6 , R^8 y R^9 que se une a un átomo de carbono se selecciona, independientemente, entre hidrógeno, alquilo C_1-C_2 , fluoro, cloro, bromo, yodo, hidroxilo, hidroximetilo, formilo, trifluorometilo, ciano, amino, nitro, $-O-(\text{alquilo } C_1-C_2)$, $-N-(\text{alquil } C_1-C_2)-(\text{alquilo } C_1-C_2)$, $-S-(\text{alquilo } C_1-C_2)$, $-CO-(\text{alquilo } C_1-C_2)$, $-C(=O)H$ o $-C(=O)O-(\text{alquilo } C_1-C_2)$, donde cada uno de los restos alquilo C_1-C_2 en los grupos R^6 , R^8 y R^9 anteriores puede contener opcionalmente un doble o triple enlace; y cada R^6 , R^8 y R^9 que se une a un átomo de nitrógeno se selecciona, independientemente, entre hidrógeno y alquilo C_1-C_4 ;

R^5 es fenilo, naftilo, piridilo o pirimidilo sustituido, donde cada uno de los grupos R^5 anteriores está sustituido con dos a cuatro sustituyentes R^{15} , donde pueden seleccionarse, independientemente, de uno a tres de dichos sustituyentes entre cloro, alquilo C_1-C_6 , $-O-(\text{alquil } C_1-C_6)$ y $-(\text{alquilen } C_1-C_6)-O-(\text{alquilo } C_1-C_6)$ y donde uno de dichos sustituyentes puede seleccionarse, independientemente, entre bromo, yodo, formilo, ciano, trifluorometilo, nitro, amino, $-NH-(\text{alquilo } C_1-C_4)$, $-N-(\text{alquil } C_1-C_2)-(\text{alquilo } C_1-C_6)$, $-C(=O)O-(\text{alquilo } C_1-C_4)$, $-C(=O)-(\text{alquilo } C_1-C_4)$, $-COOH$, $-SO_2NH-(\text{alquilo } C_1-C_4)$, $-SO_2N-(\text{alquil } C_1-C_2)-(\text{alquilo } C_1-C_4)$, $-SO_2NH_2$, $-NHSO_2-(\text{alquilo } C_1-C_4)$, $-S-(\text{alquilo } C_1-C_6)$ y $-SO_2(\text{alquilo } C_1-C_6)$ y donde cada uno de los restos alquilo C_1-C_4 y alquilo C_1-C_6 en los grupos R^5 anteriores puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre fluoro, hidroxilo,

amino, metilamino, dimetilamino y acetilo;

R^7 es hidrógeno, metilo, halo (por ejemplo, cloro, fluoro, yodo o bromo), hidroxilo, metoxi, $-C(=O)-$ (alquilo C_1-C_2), $-C(=O)O-$ (alquilo C_1-C_2), trifluorometoxi, hidroximetilo, trifluorometilo o formilo;

5 R^{10} es hidrógeno, hidroxilo, metoxi o fluoro;

R^{11} es hidrógeno o alquilo C_1-C_4 ;

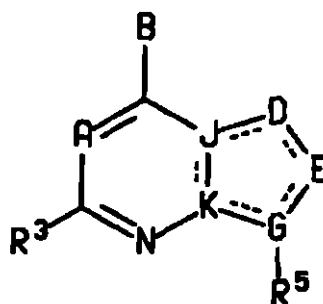
R^{12} es hidrógeno o metilo; y

Z es NH , oxígeno, azufre, $-N-$ (alquilo C_1-C_4) o $CR^{13}R^{14}$ donde R^{13} y R^{14} se seleccionan independientemente entre hidrógeno y metilo con la excepción
10 de que uno de R^{13} y R^{14} puede ser opcionalmente ciano;

con la condición de que: (a) en los anillos de seis o siete miembros de estructuras en fórmula I, no puede haber dos dobles enlaces adyacentes uno a otro; y (b) cuando D sea carbono y se una doblemente a B , entonces B sea CR^1R^2 ;

15 o una sal farmacéuticamente aceptable de tal compuesto.

VII. El antagonista de CRF también puede ser de la siguiente fórmula, descrita en el documento WO 98/08847:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde

20 las líneas discontinuas representan dobles enlaces opcionales;

A es nitrógeno o CR^7 ;

93
fl

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

cada uno de J y K son independientemente nitrógeno o carbono y J y K no son nitrógenos;

- 5 cada uno de D y E se selecciona, independientemente, entre nitrógeno, CR^4 , $C=O$, $C=S$, azufre, oxígeno, CR^4R^8 y NR^8 ;

G es nitrógeno o carbono;

- el anillo que contiene D, E, G, K y J en la fórmula I puede ser un anillo de 5 miembros saturado o insaturado y puede contener opcionalmente uno o dos dobles enlaces y puede contener opcionalmente de uno a tres heteroátomos en el anillo y puede tener opcionalmente uno o dos grupos $C=O$ o $C=S$;

- R^1 es alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxilo, fluoro, cloro, bromo, yodo, $-O$ -(alquilo C_1-C_4), CF_3 , $-C(=O)O$ -(alquilo C_1-C_4), $-OC(=O)$ -(alquilo C_1-C_4), $-OC(=O)N$ -(alquil C_1-C_4)-(alquilo C_1-C_2), $-NHCO$ -(alquilo C_1-C_4), $-COOH$, $-COO$ -(alquilo C_1-C_4), $-CONH$ -(alquilo C_1-C_4), $-CON$ -(alquil C_1-C_4)-(alquilo C_1-C_2), $-S$ -(alquilo C_1-C_4), $-CN$, $-NO_2$, $-SO$ -(alquilo C_1-C_4), $-SO_2$ -(alquilo C_1-C_4), $-SO_2NH$ -(alquilo C_1-C_4) y $-SO_2N$ -(alquil C_1-C_4)-(alquilo C_1-C_2), donde cada uno de los grupos alquilo C_1-C_4 en los grupos R^1 anteriores puede contener opcionalmente uno o dos dobles o triples enlaces;

- R^2 es alquilo C_1-C_{12} que puede contener opcionalmente de uno a tres dobles o triples enlaces, arilo o (alquilen C_1-C_4)-arilo, donde dicho arilo y el resto arilo de dicho (alquilen C_1-C_4)-arilo se seleccionan entre fenilo, naftilo, tienilo, benzotienilo, piridilo, quinolilo, pirazinilo, pirimidinilo, imidazolilo, furanilo,

99
63

benzofuranilo, benzotiazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, pirrolilo, indolilo, pirrolopiridilo, oxazolilo y benzoxazolilo; cicloalquilo C₃-C₈ o (alquilen C₁-C₈)-(cicloalquilo C₃-C₈), donde uno o dos de los átomos de carbono de dicho cicloalquilo y los restos cicloalquilo de 5 a 8 miembros de dicho (alquilen C₁-C₈)-(cicloalquilo C₃-C₈) pueden reemplazarse opcional e independientemente con un átomo de oxígeno o azufre o con NZ² donde Z² se selecciona entre hidrógeno, alquilo C₁-C₄, bencilo y alcanoílo C₁-C₄ y donde cada uno de los grupos R² anteriores puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre cloro, fluoro, hidroxilo y alquilo C₁-C₄ o con un sustituyente seleccionado entre bromo, yodo, alcoxi C₁-C₆, -OC(=O)-(alquilo C₁-C₆), -OC(=O)-N-(alquil C₁-C₄)-(alquilo C₁-C₂), -S-(alquilo C₁-C₆), amino, -NH-(alquilo C₁-C₂), -N-(alquil C₁-C₂)-(alquilo C₁-C₄), -N-(alquil C₁-C₄)-CO-(alquilo C₁-C₄), -NHCO-(alquilo C₁-C₄), -COOH, -COO-(alquilo C₁-C₄), -CONH(alquilo C₁-C₄), -CON-(alquil C₁-C₄)-(alquilo C₁-C₂), -SH, -CN, -NO₂, -SO-(alquilo C₁-C₄), -SO₂(alquilo C₁-C₄), -SO₂NH-(alquilo C₁-C₄) y -SO₂N-(alquil C₁-C₄)-(alquilo C₁-C₂);

-NR¹R² o CR¹R²R¹⁰ pueden formar un anillo carbocíclico saturado de 3 a 8 miembros que puede contener opcionalmente de uno a tres dobles enlaces y donde uno o dos de los átomos de carbono del anillo de tales anillos de 5 a 8 miembros pueden reemplazarse opcional e independientemente con un átomo de oxígeno o azufre o con NZ³ donde Z³ es hidrógeno, alquilo C₁-C₄, bencilo o alcanoílo C₁-C₄;

R³ es hidrógeno, alquilo C₁-C₄, -O-(alquilo C₁-C₄), cloro, fluoro, bromo, yodo, (alquilen C₁-C₂)-O-(alquilo C₁-C₂), (alquilen C₁-C₂)-OH o -S-(alquilo C₁-C₄);

CS


cada R^4 es, independientemente, hidrógeno, (alquilo C_1-C_6), fluoro, cloro, bromo, yodo, hidroxí, ciano, amino, (alquilen C_1-C_2)-OH, CF_3 , CH_2SCH_3 , nitro, -O-(alquilo C_1-C_4), -N-(alquil C_1-C_4)-(alquilo C_1-C_2), -S-(alquilo C_1-C_4), -CO-(alquilo C_1-C_4), -C(=O)H o -C(=O)O-(alquilo C_1-C_4);

5 R^6 es hidrógeno, metilo o etilo;

R^6 es hidrógeno o alquilo C_1-C_4 ;

R^5 es fenilo, piridilo, pirazinilo, pirimidilo, piridazinilo y donde cada uno de los grupos R^5 anteriores está sustituido con uno a cuatro sustituyentes R^{13} donde pueden seleccionarse, independientemente, de uno a tres de dicho

10 sustituyentes entre fluoro, cloro, alquilo C_1-C_6 y -O-(alquilo C_1-C_6) y uno de dichos sustituyentes puede seleccionarse entre bromo, yodo, formilo, OH, (alquilen C_1-C_4)-OH, (alquilen C_1-C_4)-O-(alquilo C_1-C_2), -CN, - CF_3 , - NO_2 , - NH_2 , -NH-(alquilo C_1-C_4), -N-(alquil C_1-C_2)-(alquilo C_1-C_6), -OCO-(alquilo C_1-C_4), (alquilen C_1-C_4)-O-(alquilo C_1-C_4), -S-(alquilo C_1-C_6), (alquilen C_1-C_4)-S-(alquilo

15 C_1-C_4), -C(=O)O-(alquilo C_1-C_4), -C(=O)-(alquilo C_1-C_4), -COOH, - SO_2NH -(alquilo C_1-C_4), - SO_2N -(alquil C_1-C_2)-(alquilo C_1-C_4), - SO_2NH_2 , - $NHSO_2$ (alquilo C_1-C_4), -S-(alquilo C_1-C_6) y - SO_2 (alquilo C_1-C_6) y donde cada uno de los restos alquilo C_1-C_4 y alquilo C_1-C_6 en los grupos R^5 anteriores puede tener opcionalmente uno o dos dobles enlaces;

20 R^7 es hidrógeno, alquilo C_1-C_4 , halo (por ejemplo, cloro, fluoro, yodo o bromo), hidroxí, -O-(alquilo C_1-C_4), -C(=O)-(alquilo C_1-C_4), -C(=O)O-(alquilo C_1-C_4), - OCF_3 , - CF_3 , - CH_2OH o - CH_2O -(alquilo C_1-C_2);

R^{10} es hidrógeno, hidroxí, metoxi o fluoro;

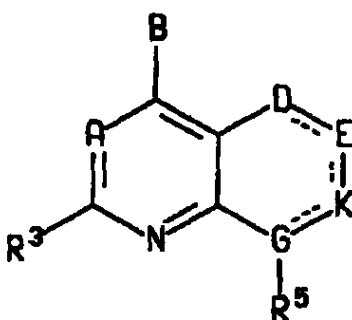
R^{11} es hidrógeno o alquilo C_1-C_4 ; y

25 con la condición de que: a) cuando J y K sean carbonos y D sea OR^4 y

E sea nitrógeno, entonces G no pueda ser nitrógeno; (b) cuando J y K sean carbonos y D y G sean nitrógenos, entonces E no pueda ser OR^4 o $O=O$ o $C=S$; (c) cuando tanto J como K sean carbonos y D y E sean carbonos, entonces G no pueda ser nitrógeno; (d) cuando G sea carbono, debe unirse
5 doblemente a E; y (e) en el anillo que contiene J, K, D, E y G, no pueda haber dos dobles enlaces adyacentes entre sí;

y las sales farmacéuticamente aceptables de tales compuestos.

VIII. Otros antagonistas de CRF útiles son de la siguiente fórmula, descrita en el documento WO 98/08846:



10

donde las líneas discontinuas representan dobles enlaces opcionales;

A es nitrógeno o OR^7 ;

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

15

G es nitrógeno o CR^4 y se une de forma sencilla a todos los átomos a los que se une o G es carbono y se une doblemente a K;

K es nitrógeno o CR^6 cuando se une doblemente a G o E o K es oxígeno, azufre, $C=O$, $C=S$, CR^6R^{12} o NR^8 cuando se une de forma sencilla a ambos átomos del anillo adyacentes o K es un espaciador de dos átomos,

20

donde uno de los dos átomos del anillo del espaciador es oxígeno, nitrógeno,

97
10

azufre, C=O, C=S, CR⁶R¹², NR⁶ o CR⁶ y el otro es CR⁶R¹² o CR⁶;

5 cada uno de D y E son, independientemente, C=O, C=S, azufre, oxígeno, CR⁴R⁶ o NR⁶ cuando se une de forma sencilla a ambos átomos adyacentes en el anillo o nitrógeno o CR⁴ cuando se une doblemente a un átomo adyacente en el anillo;

10 el anillo de 6 ó 7 miembros que contiene D, E, K y G puede contener de uno a tres dobles enlaces, de cero a dos heteroátomos seleccionados entre oxígeno, nitrógeno y azufre y de cero a dos grupos C=O o C=S, donde los átomos de carbono de tales grupos son parte del anillo y los átomos de oxígeno y azufre son sustituyentes en el anillo;

15 R¹ es alquilo C₁-C₈ opcionalmente sustituido con uno a dos sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxí, fluoro, cloro, bromo, yodo, alcoxi C₁-C₄, CF₃, -C(=O)(alquilo C₁-C₄), -C(=O)-O-alquilo (C₁-C₄), -OC(=O)-(alquilo C₁-C₄), -OC(=O)-N(alquil C₁-C₄)-(alquilo C₁-C₂), -NHCO-(alquilo C₁-C₄), -COOH, -COO-(alquilo C₁-C₄), -CONH-(alquilo C₁-C₄), -CON-(alquil C₁-C₄)-(alquilo C₁-C₂), -S-(alquilo C₁-C₄), -CN, -NO₂, -SO-(alquilo C₁-C₄), -SO₂(alquilo C₁-C₄), -SO₂NH-(alquilo C₁-C₄) y -SO₂N-(alquil C₁-C₄)-(alquilo C₁-C₂), donde cada uno de los grupos alquilo C₁-C₄ en los grupos R¹ anteriores puede contener opcionalmente uno o dos dobles o triples enlaces;

20 R² es alquilo C₁-C₁₂ que puede contener opcionalmente de uno a tres dobles o triples enlaces, arilo o (alquilen C₁-C₄)-arilo, donde dicho arilo y el resto arilo de dicho (alquilen C₁-C₄)-arilo se selecciona entre fenilo, naftilo, tienilo, benzotienilo, prídilo, quinolilo, pirazinilo, pirimidinilo, imidazolilo, furanilo, benzofuranilo, benzotiazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, pirrolilo, indolilo, 25 pirrolopirídilo, oxazolilo y benzoxazolilo; cicloalquilo C₃-C₈ o (alquilen C₁-C₆)-

(cicloalquilo C₃-C₈), donde uno o dos de los átomos de carbono de dicho cicloalquilo y los restos cicloalquilo de 5 a 8 miembros de dicho (alquilen C₁-C₈)-(cicloalquilo C₃-C₈) pueden reemplazarse opcional e independientemente con un átomo de oxígeno o azufre o con NZ donde Z es hidrógeno, alquilo C₁-C₄ o bencilo y donde cada uno de los grupos R² anteriores puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre cloro, fluoro, hidroxil y alquilo C₁-C₄ o con un sustituyente seleccionado entre alcoxi C₁-C₆, -OC(=O)-(alquilo C₁-C₆), -OC(=O)-N-(alquil C₁-C₄)-(alquilo C₁-C₂), -S-(alquilo C₁-C₆), amino, -NH-(alquilo C₁-C₂), -N-(alquil C₁-C₂)-(alquilo C₁-C₄), -N-(alquil C₁-C₄)-CO-(alquilo C₁-C₄), -NHCO-(alquilo C₁-C₄), -COOH, -COO-(alquilo C₁-C₄), -CONH-(alquilo C₁-C₄), -CON(alquil C₁-C₄)-(alquilo C₁-C₂), -SH, -CN, -NO₂, -SO-(alquilo C₁-C₄), -SO₂(alquilo C₁-C₄), -SO₂NH-(alquilo C₁-C₄) y -SO₂N-(alquil C₁-C₄)-(alquilo C₁-C₂);

-NR¹R² o CR¹R²R¹⁰ pueden formar un anillo seleccionado entre anillos saturados de 3 a 8 miembros, cuyos anillos de 5 a 8 miembros pueden contener opcionalmente uno o dos dobles enlaces y donde uno o dos de los átomos de carbono del anillo de tales anillos de 5 a 8 miembros pueden reemplazarse opcional e independientemente con un átomo de oxígeno o azufre o con NZ² donde Z² es hidrógeno, bencilo o alquilo C₁-C₄;

R³ es hidrógeno, alquilo C₁-C₄, -O-(alquilo C₁-C₄), cloro, fluoro, bromo, yodo, -S-(alquilo C₁-C₄) o -SO₂(alquilo C₁-C₄);

cada R⁸, R⁹ y R¹² se selecciona, independientemente, entre hidrógeno y alquilo C₁-C₂;

cada R⁴ y R⁶ que se une a un átomo de carbono se selecciona,

independientemente, entre hidrógeno y alquilo C₁-C₆, fluoro, cloro, bromo, yodo, hidroxilo, hidroxilo (alquilo C₁-C₂), trifluorometilo, ciano, amino, nitro, -O- (alquilo C₁-C₄), -N-(alquil C₁-C₄)-(alquilo C₁-C₂), -CH₂SCH₃, -S-(alquilo C₁-C₄), -CO-(alquilo C₁-C₄), -C(=O)H o -C(=O)O-(alquilo C₁-C₄), donde cada uno de los
5 restos alquilo C₁-C₂ en los grupos R⁴ y R⁶ anteriores puede contener opcionalmente un doble o triple enlace; y R⁶, cuando se une a un átomo de nitrógeno, se selecciona entre hidrógeno y alquilo C₁-C₄;

R⁵ es fenilo sustituido, naftilo, piridilo o pirimidilo, donde cada uno de los grupos R⁵ anteriores está sustituido con dos a cuatro sustituyentes R¹³, donde
10 pueden seleccionarse, independientemente, hasta tres de dichos sustituyentes entre cloro, alquilo C₁-C₆, -O-(alquilo C₁-C₆) y -(alquilen C₁-C₆)-O-(alquilo C₁-C₆) y donde uno de dichos sustituyentes puede seleccionarse, independientemente, entre bromo, yodo, formilo, ciano, trifluorometilo, nitro, amino, -NH-(alquilo C₁-C₄), -N(alquil C₁-C₂)-(alquilo C₁-C₆), -C(=O)O-(alquilo
15 C₁-C₄), -C(=O)-(alquilo C₁-C₄), -COOH, -SO₂NH-(alquilo C₁-C₄), -SO₂N(alquil C₁-C₂)-(alquilo C₁-C₄), -SO₂NH₂, -NHSO₂(alquilo C₁-C₄), -(alquilen C₀-C₁)-(alquilo C₁-C₂), -(alquilen C₀-C₁)-SO-(alquilo C₁-C₂), -(alquilen C₀-C₁)-(alquilo C₁-C₂) y -(alquilen C₁-C₄)-OH y donde cada uno de los restos alquilo C₁-C₄ y alquilo C₁-C₆ en los grupos R⁵ anteriores puede estar sustituido con uno o dos
20 sustituyentes seleccionados independientemente entre fluoro, hidroxilo, amino, metilamino, dimetilamino y acetilo;

R⁷ es hidrógeno, metilo, halo (por ejemplo, cloro, fluoro, yodo o bromo), hidroxilo, metoxi, -C(=O)-(alquilo C₁-C₂), -C(=O)O-(alquilo C₁-C₂), hidroximetilo, trifluorometilo o formilo;

25 R¹⁰ es hidrógeno, hidroxilo, metoxi o fluoro; y

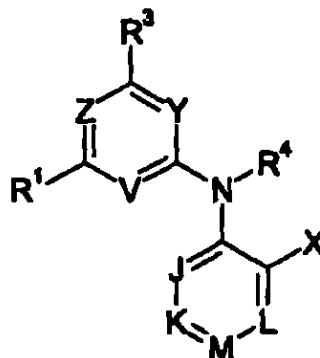
100
JH

R^{11} es hidrógeno o alquilo C_1-C_4 ;

con la condición de que en el anillo que contiene D, E, K y G de fórmula I, no puede haber dos dobles enlaces adyacentes entre sí;

y las sales farmacéuticamente aceptables de tales compuestos.

- 5 **IX.** El antagonista de CRF también puede ser de la siguiente fórmula, descrita en el documento WO 95/10506:



o una sal o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, donde Y es CR^{3a} , N o CR^{2a} ;

- 10 cuando Y es CR^{33} o N:

R^1 se selecciona independientemente en cada caso entre el grupo compuesto por alquilo C_1-C_4 , alquenilo C_2-C_4 , alquinilo C_2-C_4 , halógeno, haloalquilo C_1-C_2 , NR^6R^7 , OR^8 y $S(O)_nR^8$; R^3 es alquilo C_1-C_4 , arilo, cicloalquilo C_3-C_6 , haloalquilo C_1-C_2 , halógeno, nitro, NR^6R^7 , OR^8 , $S(O)_nR^8$, $C(=O)R^9$,
 15 $C(=O)NR^6R^7$, $C(=S)NR^6R^7$, $-(CHR^{16})_kNR^6R^7$, $(CH_2)_kOR^8$, $C(=O)NR^{10}CH(R^{11})CO_2R^{12}$, $-C(OH)(R^{25})(R^{25a})$, $-(CH_2)_pS(O)_n$ -alquilo, $-(CHR^{16})R^{25}$, $-C(CN)(R^{25})(R^{16})$ con la condición de que R^{25} no sean anillos que contengan $-NH-$, $-C(=O)R^{25}$, $-CH(CO_2R^{16})_2$, $NR^{10}C(=O)CH(R^{11})NR^{10}R^{12}$, $NR^{10}CH(R^{11})CO_2R^{12}$; alquilo C_1-C_4 sustituido, alquenilo C_2-C_4 sustituido,

pl
fbb

alquinilo C₂-C₄ sustituido, alcoxi C₁-C₄ sustituido, aril-alquilo (C₁-C₄ sustituido),
 aril-alcoxi (C₁-C₄ sustituido), cicloalquilo C₃-C₈ sustituido, amino-alquilo (C₁-C₄
 sustituido), alquilamino C₁-C₄ sustituido, donde la sustitución con R²⁷ puede
 realizarse sobre cualquier sustituyente que contenga carbono; 2-piridinilo,
 5 imidazolilo, 3-piridinilo, 4-piridinilo, 2-metil-3-piridinilo, 4-metil-3-piridinilo,
 furanilo, 5-metil-2-furanilo, 2,5-dimetil-3-furanilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 5-metil-2-
 tienilo, 2-feno-tiazinilo, 4-pirazinilo, azetidino, fenilo, 1H-indazolilo, 2-
 pirrolidonilo, 2H,6H-1,5,2-ditiazinilo, 2H-pirrolilo, 3H-indolilo, 4-piperidonilo,
 4aH-carbazolilo, 4H-quinolizinilo, 6H-1,2,5-tiadiazinilo, acridinilo, azocinilo,
 10 azepinilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, carbazolilo, cromanilo, cromenilo,
 cinnolinilo, decahidroquinolinilo, furazanilo, imidazolidinilo, indolinilo,
 indolizinilo, indolilo, isobenzofuranilo, isocromanilo, isoindolinilo, isoindolilo,
 isoquinolinilo, bencimidazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, morfolinilo, naftiridinilo,
 octahidroisoquinolinilo, oxazolidinilo, oxazolilo, fenantridinilo, fenantrolinilo,
 15 fenazinilo, fenoxathiinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, piperazinilo, piperidinilo,
 ptendinilo, purinilo, piranilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirazolilo, piridazinilo,
 pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo,
 quinoxalinilo, quinuclidinilo, β-carbolinilo, tetrahidrofuranilo,
 tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, tetrazolilo, tiantrenilo, tiazolilo,
 20 tiofenilo, triazinilo, xantenilo; o 1-tetrahidroquinolinilo o 2-tetrahidroisoquinolinilo
 cualquiera de los cuales puede estar sustituido con 0-3 grupos seleccionados
 entre ceto y alquilo C₁-C₄; J, K y L se seleccionan independientemente en cada
 caso entre el grupo de N, CH y CX';

M es CR⁵ o N;

25 V es CR^{1a} o N;

10112

Z es CR^2 o N;

R^{1a} , R^2 y R^{3a} se seleccionan independientemente en cada caso entre el grupo compuesto por hidrógeno, halo, halometilo, alquilo C_1-C_3 y ciano;

R^4 es $(CH_2)_mOR^{16}$, alquilo C_1-C_4 , alilo, propargilo, $(CH_2)_mR^{13}$ o -
5 $(CH_2)_mOC(O)R^{16}$;

X es halógeno, arilo, heteroarilo, $S(O)_2R^8$, SR^8 , halometilo, $-(CH_2)_pOR^8$, ciano, $-(CHR^{16})_pNR^{14}R^{15}$, $-C(=O)R^8$, alquilo C_1-C_6 , cicloalquil C_4-C_{10} -alquilo, alquenilo C_1-C_{10} , alquinilo C_2-C_{10} , alcoxi C_2-C_{10} , aril-alquilo (C_2-C_{10}), cicloalquilo C_3-C_6 , aril-alcoxi (C_1-C_{10}), nitro, tio-alquilo (C_1-C_{10}), $-C(=NOR^{16})$ -alquilo C_1-C_4 , -
10 $C(=NOR^{16})H$ o $-C(=O)NR^{14}R^{15}$, donde la sustitución con R^{18} puede realizarse sobre cualquier sustituyente que contenga carbono;

X' se selecciona independientemente en cada caso entre el grupo compuesto por hidrógeno, halógeno, arilo, heteroarilo, $S(O)_nR^8$, halometilo, -
 $(CHR^{16})_pOR^8$, ciano, $-(CHR^{16})_pNR^{14}R^{15}$, $C(=O)R^8$, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-
15 C_{10} , alquinilo C_2-C_{10} , alcoxi C_1-C_{10} , aril-alquilo (C_1-C_{10}), cicloalquilo C_3-C_6 , aril-alcoxi (C_1-C_{10}), nitro, tio-alquilo (C_1-C_{10}), $-C(=NOR^{16})$ -alquilo C_1-C_4 , -
 $C(=NOR^{16})H$ y $-C(=O)NR^{14}R^{15}$, donde la sustitución con R^{16} puede producirse sobre cualquier sustituyente que contenga carbono;

R^5 es halo, $-C(=NOR^{16})$ -alquilo C_1-C_4 , alquilo C_1-C_4 , haloalquilo C_1-C_3 , -
20 $(CHR^{16})_pOR^8$, $-(CHR^{16})_pS(O)_nR^8$, $-(CHR^8)_pNR^{14}R^{15}$, cicloalquilo C_3-C_6 , alquenilo C_2-C_{10} , alquinilo C_2-C_{10} , aril-alquilo (C_2-C_{10}), aril-alcoxi (C_1-C_{10}), ciano, cicloalcoxi C_3-C_6 , nitro, amino-alquilo (C_2-C_{10}), tio-alquilo (C_2-C_{10}), $SO_n(R^8)$, $C(=O)R^8$ - $C(=NOR^{16})H$ o $-C(=O)NR^{14}R^{15}$, donde la sustitución con R^{18} puede realizarse sobre cualquier sustituyente que contenga carbono;

25 R^6 y R^7 se seleccionan independientemente en cada caso entre el grupo

103
102

compuesto por hidrógeno, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀, alcoxi C₁-C₆, cicloalquil (C₄-C₁₂)-alquilo, $-(CH_2)_k R^{13}$, $(CHR^{16})_p OR^8$, $-(alquil\ C_1-C_6)-arilo$, heteroarilo, $-S(O)_z-arilo$ o $-(alquil\ C_1-C_6)-heteroarilo$ o arilo, donde los grupos arilo o heteroarilo están opcionalmente sustituidos con 1-3 grupos
 5 seleccionados entre el grupo compuesto por hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, amino, $NHC(=O)-(alquilo\ C_1-C_6)$, $NH-(alquilo\ C_1-C_6)$, $N(alquilo\ C_1-C_6)_2$, nitro, carboxi, $CO_2(alquilo\ C_1-C_6)$, ciano y $S(O)_2(alquilo\ C_1-C_6)$; o pueden tomarse juntos para formar $-(CH_2)_p A(CH_2)_r-$, opcionalmente sustituido con 0-3 R¹⁷; o, cuando se considera que el nitrógeno se une comúnmente,
 10 pueden tomarse juntos para formar un heterociclo, estando dicho heterociclo sustituido sobre el carbono con 1-3 grupos compuestos por hidrógeno, alquilo C₁-C₆, hidroxilo o alcoxi C₁-C₆;

A es CH₂, O, NR²⁵, C(=O), S(O)_n, N(C(=O)R¹⁷), N(R¹⁸), C(H)(NR¹⁴R¹⁵), C(H)(OR²⁰), C(H)(C(=O)R²¹) o N(S(O)_nR²¹);

15 R⁸ se selecciona independientemente en cada caso entre el grupo compuesto por hidrógeno; alquilo C₁-C₆; -cicloalquil (C₄-C₁₂)-alquilo; $(CH_2)_t R^{22}$; cicloalquilo C₃-C₁₀; -NR⁶R⁷; arilo; heteroarilo; -NR¹⁸(CH₂)_nR⁶R⁷; $-(CH_2)_k R^{25}$; y $(CH_2)_l heteroarilo$ o $(CH_2)_l arilo$, cada uno de los cuales puede estar sustituido con 1-3 grupos seleccionados entre el grupo compuesto por hidrógeno,
 20 halógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, amino, $NHC(=O)-(alquilo\ C_1-C_6)$, $NH-(alquilo\ C_1-C_6)$, $N-(alquilo\ C_1-C_6)_2$, nitro, carboxi, $CO_2(alquilo\ C_1-C_6)$, ciano y $S(O)_2(alquilo\ C_1-C_6)$;

R⁹ se selecciona independientemente en cada caso entre R¹⁰, hidroxilo, alcoxi C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, alquenilo C₂-C₄, arilo sustituido con 0-3 R¹⁸ y -
 25 $(alquil\ C_1-C_6)-arilo$ sustituido con 0-3 R¹⁸;

104
103

R^{10} , R^{16} , R^{24} y R^2 se seleccionan independientemente en cada caso entre hidrógeno o alquilo C_1-C_4 ;

R^{11} es alquilo C_1-C_4 sustituido con 0-3 grupos seleccionados entre los siguientes: ceto, amino, sulfhidrilo, hidroxilo, guanidinilo, *p*-hidroxifenilo, imidazolilo, fenilo, indolilo e indolinilo, o, cuando se toman junto con un R^{10} adyacente, son $(CH_2)_t$;

R^{12} es hidrógeno o un grupo protector de amina apropiado para nitrógeno o un grupo protector de ácido carboxílico apropiado para carboxilo;

R^{13} se selecciona independientemente en cada caso entre el grupo compuesto por CN, OR^{19} , SR^{19} y cicloalquilo C_3-C_6 ;

R^{14} y R^{15} se seleccionan independientemente en cada caso entre el grupo compuesto por hidrógeno, cicloalquil C_4-C_{10} -alquilo y R_{19} ;

R^{17} se selecciona independientemente en cada caso entre el grupo compuesto por R^{10} , alcoxi C_1-C_4 , halo, OR^{23} , SR^{23} , $NR^{23}R^{24}$ y alquil (C_1-C_6) -alcoxi (C_1-C_4) ;

R_{18} se selecciona independientemente en cada caso entre el grupo compuesto por R^{10} , hidroxilo, halógeno, haloalquilo C_1-C_2 , alcoxi C_1-C_4 , $C(=O)R^{24}$ y ciano;

R^{19} se selecciona independientemente en cada caso entre el grupo compuesto por alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , $(CH_2)_wR^{22}$ y arilo sustituido con 0-3 R^{16} ;

R^{20} se selecciona independientemente en cada caso entre el grupo compuesto por R^{10} , $C(=O)R^{31}$ y alquenilo C_2-C_4 ;

R^{21} se selecciona independientemente en cada caso entre el grupo compuesto por R^{10} , alcoxi C_1-C_4 , $NR^{23}R^{24}$ e hidroxilo;

105
104

R^{22} se selecciona independientemente en cada caso entre el grupo compuesto por ciano, OR^{24} , SR^{24} , $NR^{23}R^{24}$, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , $-S(O)_nR^{31}$ y $-C(=O)R^{25}$;

R^{25} , que puede estar opcionalmente sustituido con 0-3 R^{17} , se
 5 selecciona independientemente en cada caso entre el grupo compuesto por
 fenilo, pirazolilo, imidazolilo, 2-metil-3-piridinilo, 4-metil-3-piridinilo, furanilo, 5-
 metil-2-furanilo, 2,5-dimetil-3-furanilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 5-metil-2-tienilo, 2-
 feno-tiazinilo, 4-pirazinilo, azetidino, 1H-indazolilo, 2-pirrolidonilo, 2H,6H-1,5,2-
 ditiazinilo, 2H-pirrolilo, 3H-indolilo, 4-piperidonilo, 4aH-carbazolilo, 4H-
 10 quinolizino, 6H-1,2,5-tiadiazinilo, acridinilo, azocinilo, azepinilo, benzofuranilo,
 benzotiofenilo, carbazolilo, cromanilo, cromenilo, cinnolinilo,
 decahidroquinolinilo, furazanilo, indolinilo, indolizino, indolilo, isobenzofuranilo,
 isocromanilo, isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo benzimidazolilo, isotiazolilo,
 isoxazolilo, morfolinilo, naftiridinilo, octahidroisoquinolinilo, oxazolidinilo,
 15 oxazolilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxatiinilo,
 fenoxazinilo, ftalazinilo, piperazinilo, piperidinilo, pteridinilo, purinilo, piranilo,
 pirazolidinilo, piridazinilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, pirrolilo,
 quinazolinilo, quinolinilo, quinoxalinilo, quinuclidinilo, B-carbolinilo,
 tetrahidrofuranilo, tetrazolilo, tiantrenilo, tiazolilo, tiofenilo, triazinilo, xantenilo; y
 20 1-tetrahidroquinolinilo o 2-tetrahidroisoquinolinilo, cada uno de los cuales
 puede estar sustituido con 0-3 grupos seleccionados entre ceto y alquilo C_1-C_4 ;

R^{25a} , que puede estar opcionalmente sustituido con 0-3 R^{17} , se
 selecciona independientemente en cada caso entre el grupo compuesto por H
 y R^{25} ;

25 R^{27} se selecciona independientemente en cada caso entre el grupo

106
106

compuesto por alquilo C₁-C₃, alquenilo C₂-C₄, alquinilo C₂-C₄, alcoxi C₂-C₄, arilo, nitro, ciano, halógeno, ariloxi y heterociclo opcionalmente unido a O;

R³¹ se selecciona independientemente en cada caso entre el grupo compuesto por alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₇, cicloalquil C₄-C₁₀-alquilo y aril-

5 alquilo (C₁-C₄);

k, m y r se seleccionan independientemente en cada caso entre 1-4;

n se selecciona independientemente en cada caso entre 0-2;

p, q y z se seleccionan independientemente en cada caso entre 0-3;

t y w se seleccionan independientemente en cada caso entre 1-6,

10 con la condición de que cuando J es CX' y K y L es ambos CH y M es CR⁵, entonces

(A) cuando V e Y son N y Z es CH y R¹ y R³ son metilo,

(1) y R⁴ es metilo, entonces

(a) R⁵ no puede ser metilo cuando X es OH y X' es H;

15 (b) R⁵ no puede ser -NHCH₃ o -N(CH₃)₂ cuando X y X' son -OCH₃; y

(c) R⁵ no puede ser -N(CH₃)₂ cuando X y X' son -OCH₂CH₃;

(2) y R⁴ es etilo, entonces

20 (a) R⁵ no puede ser metilamina cuando X y X' son -OCH₃;

(b) R⁵ no puede ser OH cuando X es Br y X' es OH; y

(c) R⁵ no puede ser -CH₂OH o -CH₂N(CH₃)₂ cuando X es -SCH₃ y X' es H;

25 (B) cuando V e Y son N, Z es CH, R⁴ es etilo, R⁵ es *iso*-propilo, X es

107
106

Br, X' es H y

- (1) R^1 es CH_3 , entonces
- (a) R^3 no puede ser OH, piperazin-1-ilo, $-CH_2$ -piperidin-1-ilo, $-CH_2$ -(N-4-metilpiperazin-1-ilo), $-C(O)NH$ -fenilo, $-CO_2H$, $-CH_2O$ -(4-piridilo), $-C(O)NH_2$, 2-indolilo, $-CH_2O$ -(4-carboxifenilo), $-N(CH_2CH_3)(2-bromo-4-isopropilfenilo)$;
- (2) R^2 es $-CH_2CH_2CH_3$ entonces R^3 no puede ser $-CH_2CH_2CH_3$
- (C) cuando V, Y y Z son N, R^4 es etilo, y
- (1) R^5 es *iso*-propilo, X es bromo y X' es H, entonces
- (a) R^3 no puede ser OH o $-OCH_2CN$ cuando R^1 es CH_3 y R^3 no puede ser $-N(CH_3)_2$ cuando R^1 es $-N(CH_3)_2$;
- (2) R^5 es $-OCH_3$, X es $-OCH_3$ y X' es H, entonces R^3 y R^1 no pueden ser ambos cloro; además con la condición de que cuando J, K y L son todos CH y M es CR^5 , entonces
- (D) al menos uno de V, Y y Z debe ser N;
- (E) cuando V es CR^{1a} , Z e Y no pueden ser N;
- (F) cuando Y es CR^{3a} , Z y V no pueden ser N;
- (G) cuando Z es CR^2 , V e Y deben ser ambos N;
- (H) Z puede ser N sólo cuando tanto V como Y son N o cuando V es CR^{1a} e Y es CR^{3a} ;
- (I) cuando V e Y son N, Z es CR^2 y R^2 es H o alquilo C_1-C_3 y R^4 es alquilo C_1-C_3 , R^3 no puede ser 2-piridinilo, indolilo, indolinilo, imidazolilo, 3-piridinilo, 4-piridinilo, 2-metil-3-piridinilo, 4-metil-3-

108
107

piridinilo, furanilo, 5-metil-2-furanilo, 2,5-dimetil-3-furanilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 5-metil-2-tienilo, 2-fenotiazinilo o 4-pirazinilo;

(J) cuando V e Y son N; Z es CR²; R² es H o alquilo C₁-C₃; R⁴ es alquilo C₁-C₄, R⁵, X y/o X' son OH, halo, CF₃, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, alquiltio C₁-C₄, ciano, amino, carbamoilo o alcanóilo C₁-C₄; y R¹ es alquilo C₁-C₄, entonces R⁴ no puede ser -NH-(fenilo sustituido) o -N-(alquil C₁-C₄)-(fenilo sustituido);

y donde, cuando Y es CR²⁹:

J, K, L, M, Z, A, k, m, n, p, q, r, t, w, R³, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁶, R¹⁸, R¹⁹, R²¹, R²³, R²⁴, R²⁵ y R²⁷ son como se han definido anteriormente y R^{25a}, además de ser como se ha definido anteriormente, también puede ser alquilo C₁-C₄, pero

V es N;

R¹ es alquilo C₁-C₂, alquenilo C₂-C₄, alquinilo C₂-C₄, alcoxi C₂-C₄, halógeno, amino, metilamino, dimetilamino, aminometilo o N-metilaminometilo;

R² se selecciona independientemente en cada caso entre el grupo compuesto por hidrógeno, halo, alquilo C₁-C₃, nitro, amino y -CO₂R¹⁰;

R₄ se toma junto con R²⁹ para formar un anillo de 5 miembros y es -C(R²⁸) = o -N= cuando R²⁹ es -C(R³⁰)= o -N= o -CH(R²⁸)- cuando R²⁹ es CH(R³⁰);

X es Cl, Br, I, S(O)_nR⁸, OR⁸, halometilo, -(CHR¹⁶)_pOR⁸, ciano, -(CHR¹⁶)_pNR¹⁴R¹⁵, C(=O)R⁸, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₁₀, alquinilo C₂-C₁₀, alcoxi C₁-C₁₀, aril-alquilo (C₁-C₁₀), cicloalquilo C₃-C₆, aril-alcoxi (C₁-C₁₀), nitro, tio-alquilo (C₁-C₁₀), -C(=NOR¹⁶)-alquilo C₁-C₄, -C(=NOR¹⁶)H o C(=O)NR¹⁴R¹⁵ donde la sustitución con R¹⁸ puede realizarse sobre cualquier sustituyente que

contenga carbono;

X' es hidrógeno, Cl, Br, I, $S(O)_nR^8$, $-(CHR^{16})_pOR^8$, halometilo, ciano, -
 $(CHR^{16})_pNR^{14}R^{15}$, $C(=O)R^8$, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_{10} , alquinilo C_2-C_{10} ,
 alcoxi C_1-C_{10} , aril-alquilo (C_1-C_{10}), cicloalquilo C_3-C_6 , aril-alcoxi (C_2-C_{10}), nitro,
 5 tio-alquilo (C_2-C_{10}), $-C(=NOR^{16})$ -alquilo C_1-C_4 , $-C(=NOR^{16})H$ o $C(=O)NR^8R^{15}$
 donde la sustitución con R^{18} puede realizarse sobre cualquier sustituyente que
 contenga carbono;

R^5 es halo, $-C(=NOR^{16})$ -alquilo C_1-C_4 , alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_3 ,
 alcoxi C_1-C_6 , $(CHR^{16})_pOR^5$, $(CHR^{16})_pS(O)_nR^8$, $(CHR^{16})_pNR^{14}R^{15}$, cicloalquilo C_3 -
 10 C_6 , alquenilo C_2-C_{10} , alquinilo C_2-C_{10} , aril-alquilo (C_2-C_{10}), aril-alcoxi (C_1-C_{10}),
 ciano, cicloalcoxi C_3-C_6 , nitro, amino-alquilo (C_1-C_{10}), tio-alquilo (C_1-C_{10}),
 $SO_n(R^8)$, $C(=O)R^8$, $-C(=NOR^{16})H$ o $C(=O)NR^8R^{15}$ donde la sustitución con R^{18}
 puede realizarse sobre cualquier sustituyente que contenga carbono;

R^6 y R^7 se seleccionan independientemente en cada caso entre el grupo
 15 compuesto por hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_{10} , $-(CH_2)_kR^{13}$,
 cicloalquil (C_4-C_{12})-alquilo, alcoxi C_1-C_6 , $-(alquil\ C_1-C_6)$ -arilo, heteroarilo, arilo, -
 $S(O)_2$ -arilo o $-(alquil\ C_1-C_6)$ -heteroarilo o arilo donde los grupos arilo o
 heteroarilo están opcionalmente sustituidos con 1-3 grupos seleccionados
 entre hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , amino, $NHC(=O)$ -
 20 $(alquilo\ C_1-C_6)$, $NH-(alquilo\ C_1-C_6)$, $N-(alquilo\ C_1-C_6)_2$, nitro, carboxi, $CO_2(alquilo\ C_1-C_6)$
 y ciano; o pueden tomarse juntos para formar $-(CH_2)_qA(CH_2)_r$,
 opcionalmente sustituido con 0-3 R^{17} ; o, cuando se tiene en cuenta con el
 nitrógeno comúnmente unido, pueden tomarse juntos para formar un
 heterociclo, estando dicho heterociclo sustituido sobre el carbono con 1-3
 25 grupos compuestos por hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , hidroxí o alcoxi C_1-C_6 ;

110
100

R^8 se selecciona independientemente en cada caso entre el grupo compuesto por hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , cicloalquil (C_4-C_{12})-alquilo, $(CH_2)_tR^{22}$, cicloalquilo C_3-C_{10} , -(alquil C_1-C_6)-arilo, heteroarilo, $-NR^{16}$, $-N(CH_2)_nNR^6R^7$; - $(CH_2)_kR^{25}$, -(alquil C_1-C_6)-heteroarilo o arilo opcionalmente sustituido con 1-3
5 grupos seleccionados entre hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , amino, $NHC(=O)$ -(alquilo C_1-C_6), NH -(alquilo C_1-C_6), N -(alquil C_1-C_6)₂, nitro, carboxi, CO_2 (alquilo C_1-C_6) y ciano;

R^9 se selecciona independientemente en cada caso entre R^{10} , hidroxí, alcoxi C_1-C_4 , cicloalquilo C_3-C_6 , alquénilo C_2-C_4 y arilo sustituido con 0-3 R^{18} ;

10 R^{14} y R^{15} se seleccionan independientemente en cada caso entre el grupo compuesto por hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , $(CH_2)_tR^{22}$ y arilo sustituido con 0-3 R^{18} ;

R^{17} se selecciona independientemente en cada caso entre el grupo compuesto por R^{10} , alcoxi C_1-C_4 , halo, OR^{23} , SR^{23} y $NR^{23}R^{24}$;

15 R^{20} se selecciona independientemente en cada caso entre el grupo compuesto por R^{10} y $C(=O)R^{31}$;

R^{22} se selecciona independientemente en cada caso entre el grupo compuesto por ciano, OR^{24} , SR^{24} , $NR^{23}R^{24}$, cicloalquilo C_3-C_6 , $-S(O)_nR^{31}$ y $-C(=O)R^{25}$;

20 R^{26} es hidrógeno o halógeno;

R^{28} es alquilo C_1-C_2 , alquénilo C_2-C_4 , alquínilo C_2-C_4 , hidrógeno, alcoxi C_1-C_2 , halógeno o alquilamino C_2-C_4 ;

R^{29} se toma junto con R^4 para formar un anillo de cinco miembros y es: - $CH(R^{30})$ - cuando R^4 es $-CH(R^{28})$ -, $-C(R^{30})=$ o $-N=$ cuando R^4 es $-C(R^{28})=$ o $-N=$;

25 R^{30} es hidrógeno, ciano, alquilo C_1-C_2 , alcoxi C_1-C_2 , halógeno, C_1-C_2

111
170

alquenilo, nitro, amido, carboxi o amino;

R^{31} es alquilo C_1-C_4 , cicloalquilo C_3-C_7 o aril-alquilo (C_1-C_4); con la condición de que cuando J, K y L sean todos CH, M sea CR^5 , Z sea CH, R^3 sea CH_3 , R^{28} sea H, R^5 sea isopropilo, X sea Br, X' sea H y R^1 sea CH_3 , entonces
5 R^{30} no pueda ser H, $-CO_2H$ o $-CH_2NH_2$; y además con la condición de que cuando J, K y L sean todos CH; M sea CR^5 ; Z sea N; y

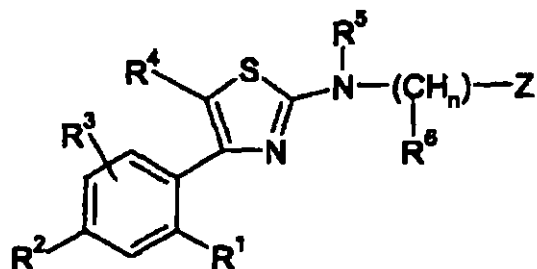
- (A) R^{29} sea $-C(R^{30})=$; entonces uno de R^{28} o R^{30} sea hidrógeno;
- (B) R^{29} sea N; entonces R^3 no sea halo, NK_2 , NO_2 , CF_3 , CO_2H , CO_2^- -alquilo, alquilo, acilo, alcoxi, OH o $-(CH_2)_mO$ -alquilo;
- 10 (C) R^{29} sea N; entonces R^{28} no sea metilo si X o X' son bromo o metilo y R^5 es nitro; o
- (D) R^{29} sea N; y R^1 sea CH_3 ; y R^3 sea amino; entonces R^5 no sea halógeno o metilo.

Los compuestos preferidos de este grupo incluyen aquellos en los que:

- 15 i) V es N, R^1 es metilo; y R^3 es arilo, NR^6R^7 o OR^8 ;
- ii) V es N, R^1 es metilo; R^3 es arilo, NR^6R^7 o OR^8 ; y R^4 es metilo o etilo;
- iii) V es N, R^1 es metilo; R^3 es arilo, NR^6R^7 o OR^8 ; R^4 es metilo o etilo; y X es O-(alquilo C_1-C_4), Br o alquilo C_1-C_4 ;
- 20 iv) V es N, R^1 es metilo; R^3 es arilo, NR^6R^7 o OR^8 ; R^4 es metilo, etilo; X es OMe, Br o (alquilo C_1-C_4), M es alquilo C_1-C_4 , Br, Cl u O-(alquilo C_1-C_4); y
- v) V es N, R^1 es metilo; R^3 es arilo, NR^6R^7 , OR^8 ; o R^4 es metilo, etilo; X es OMe, Br o alquilo C_1-C_4 , M es alquilo C_1-C_4 , Br, Cl u O-(alquilo C_1-C_4); y L es CH o N.

25 X. La invención también abarca el uso de derivados de aminotiazol

de la siguiente fórmula, descrita en el documento WO 97/00868:

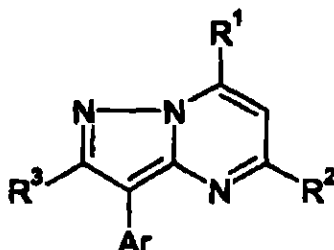


donde cada uno de R^1 y R^2 es independientemente un átomo de halógeno; un radical hidroxalquilo C_1-C_5 ; alquilo C_1-C_5 ; aralquilo C_7-C_{10} ; alcoxi C_1-C_5 ; trifluorometilo; nitro; nitrilo; un grupo $-SR$ en el que R es hidrógeno, un radical alquilo C_1-C_5 o un radical aralquilo C_7-C_{10} ; un grupo $S-CO-R$ en el que R es un radical alquilo C_1-C_5 o aralquilo donde la porción arilo es C_6-C_8 y la porción alquilo es C_1-C_4 ; un grupo $-COOR'$ en el que R' es hidrógeno o alquilo C_1-C_5 ; un grupo $-CONR'R''$ donde R' y R'' son como se han definido anteriormente para R' ; un grupo $-NR'R''$ en el que R' y R'' son como se han definido previamente para R' ; un grupo $-CONRaRb$ o $NRaRb$, en el que Ra y Rb , tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros; o un grupo $-NHCO-NR'R''$, en el que R' y R'' son como se han definido anteriormente para R' ; R^3 es hidrógeno o como se ha definido para R^1 y R^2 es un átomo de hidrógeno; alquilo C_1-C_5 ; halógeno; un grupo hidroximetilo; o un grupo formilo; R^5 es alquilo C_1-C_5 ; un grupo cicloalquilo C_3-C_7 ; un grupo cicloalquilalquilo en el que la porción cicloalquilo es C_3-C_7 y la porción alquilo es C_1-C_5 ; o alquenilo C_5-C_6 ; n es 0 ó 1; R^6 es alquilo C_1-C_5 ; alcóxialquilo donde las porciones alquilo son C_1-C_5 ; cicloalquilo C_3-C_7 ; un grupo cicloalquilalquilo en el que la porción cicloalquilo es C_3-C_7 y la porción alquilo es C_1-C_5 ; un radical cicloalquiloxialquilo en el que el cicloalquilo es C_3-

113
112

C₇ y el alquilo es C₁-C₄; aun radical hidroxialquiloalquilo en el que los alquilo son C₂-C₁₀; o un radical alcoxialquiloalquilo en el que los alquilo son C₃-C₁₂; y Z es un grupo aromático o heteroaromático bi- o tricíclico opcionalmente sustituido; y los estereoisómeros y/o sales de adición de los mismos.

- 5 **XI.** También pueden emplearse los antagonistas de CRF de la siguiente fórmula, descrita en el documento WO 97/29109:



incluyendo los estereoisómeros y las formas de sal de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables de los mismos, donde

- 10 R¹ es NR⁴R⁵ o OR⁵;
 R² es alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ o alquilo C₁-C₆,
 R³ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alquilsulfonilo C₁-C₆, alquilsulfoxi C₁-C₆ o alquilo C₁-C₆;
 R⁴ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, mono- o di-cicloalquilmetilo (C₃-C₆),
 15 cicloalquilo C₃-C₆, alqueno C₃-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, alquilcarbonilo C₁-C₆-alquilo C₁-C₆ o alquilo C₁-C₆-alquilo C₁-C₆;
 R⁵ es alquilo C₁-C₆, mono- o di-(cicloalquil C₃-C₆)-metilo, Ar¹CH₂, alqueno C₃-C₆, alquilo C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, tienilmetilo, furanilmetilo, alquilo C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, morfolinilo, mono- o di-(alquil C₁-C₆)-
 20 aminoalquilo C₁-C₆, di-(alquil C₁-C₆)-amino, alquilcarbonil C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ sustituido con imidazolilo; o un radical de fórmula -Alk-O-CO-Ar¹;
 o R⁴ y R⁵ tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos

119
7/12

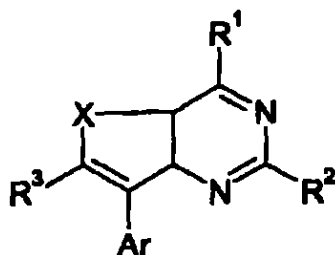
pueden formar un grupo pirrolidinilo, piperidinilo, homopiperidinilo o morfolinilo, opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₆ o alquilo C₁-C₆-alquilo C₁-C₆; y

Ar es fenilo; fenilo sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo C₁-C₆, trifluorometilo, hidroxilo, ciano, alquilo C₁-C₆, benciloxi, alquilo C₁-C₆, nitro, amino y mono- o di-(alquil C₁-C₆)-amino; piridinilo; piridinilo sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo C₁-C₆, trifluorometilo, hidroxilo, ciano, alquilo C₁-C₆, benciloxi, alquilo C₁-C₆, nitro, amino, mono- o di-(alquil C₁-C₆)-amino y piperidinilo; y donde dicho fenilo sustituido puede estar
10 opcionalmente sustituido con uno o más halógenos;

Ar¹ es fenilo; fenilo sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente entre halo, alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆, di-(alquil C₁-C₆)-amino-alquilo C₁-C₆, trifluorometilo y alquilo C₁-C₆ sustituido con morfolinilo; o piridinilo; y Alk es alcanodiilo C₁-C₆; con la condición de que no se
15 incluyan 5-metil-3-fenil-7-(fenilmetoxi)-pirazolo[1,5-a]-pirimidina y 2,5-dimetil-7-(metilamino)-3-fenil-pirazolo[1,5-a]pirimidina.

Los compuestos preferidos de esta fórmula son aquellos en los que R² es metilo; R³ es hidrógeno o alquilo C₁-C₆; y Ar es fenilo sustituido o 3-piridilo.

XII. También pueden emplearse los antagonistas de CRF de la
20 siguiente fórmula, descrita en el documento WO 97/29110:



115
H/M

incluyendo los estereoisómeros y formas de sal de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables de los mismos, donde

X es S, SO o SO₂;

R¹ es NR⁴R⁵ o OR⁵;

5 R² es alquilo C₁-C₆, alquiloxi C₁-C₆ o alquiltio C₁-C₆;

R³ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alquilsulfonilo C₁-C₆, alquilsulfoniloxi C₁-C₆ o alquiltio C₁-C₆;

10 R⁴ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, mono- o di-(cicloalquil C₃-C₆)-metilo, cicloalquilo C₃-C₆, alquenilo C₃-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, alquilcarboniloxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆ o alquiloxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆;

15 R⁵ es alquilo C₁-C₆, mono- o di-(cicloalquil C₃-C₆)-metilo, Ar¹CH₂, alquenilo C₃-C₆, alquiloxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, hidroxi-alquilo C₁-C₆, tienilmetilo, furanilmetilo, alquiltio C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, morfolinilo, mono- o di-(alquil C₁-C₆)-amino-alquilo C₁-C₆, di-(alquil C₁-C₆)-amino, alquilcarbonil C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ sustituido con imidazolilo; o un radical de fórmula -Alk-O-CO-Ar I; o R⁴ y R⁵ tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden formar un grupo pirrolidinilo, piperidinilo, homopiperidinilo o morfolinilo, opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₆ o alquiloxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆;

20 Ar es fenilo; fenilo sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo C₁-C₆, trifluorometilo, hidroxi, ciano, alquiloxi C₁-C₆, benciloxi, alquiltio C₁-C₆, nitro, amino y mono- o di-(alquil C₁-C₆)-amino; piridinilo; piridinilo sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo C₁-C₆, trifluorometilo, hidroxi, ciano, alquiloxi C₁-C₆, benciloxi, alquiltio C₁-C₆, nitro, amino, mono- o 25 di-(alquil C₁-C₆)-amino y piperidinilo; y donde dicho fenilo sustituido puede estar

116
HS

opcionalmente sustituido con uno o más halógenos;

Ar¹ es fenilo; fenilo sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes cada uno
seleccionado independientemente entre halo, alquilo C₁-C₆, alquiloxi C₁-C₆, di-
(alquil C₁-C₆)-amino-alquilo C₁-C₆, trifluorometilo y alquilo C₁-C₆ sustituido con
5 morfolinilo; o piridinilo; y

Alk es alcanodiilo C₁-C₆.

Los compuestos preferidos de este grupo incluyen aquellos en los que:

- i) R² es metilo;
- ii) R² es metilo; y Ar es fenilo sustituido o 3-piridilo;
- 10 iii) R² es metilo; R³ es metilo; y Ar es fenilo sustituido o 3-piridilo.

Los antagonistas de CRF específicos útiles en la práctica de la
invención incluyen, sin limitación, los siguientes compuestos:

4-(1-etil-propoxi)-3,6-dimetil-2-(2,4,6-trimetilfenoxi)-piridina;

(3,6-dimetil-2-(2,4,6-trimetil-fenoxi)-piridin-4-il)-(1-etil-propil)-amina;

15 (3,6-dimetil-2-(4-cloro-2,6-dimetil-fenoxi)-piridin-4-il)-(1-etil-propil)-amina;

5-(1-etil-propoxi)-7-metil-1-(2,6-dimetil-4-clorofenil)-1-4-dihidro-2H-3-oxa-1,8-
diazanaftaleno;

butil-[2,5-dimetil-7-(2,4,6-trimetilfenil)-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-
d]pirimidin-4-il]-etil-amino;

20 4-(butil-etilamino)-2,5-dimetil-7-(2,4,6-trimetilfenil)-5,7-dihidro-pirrol[2,3-
d]pirimidin-6-ona;

4-(1-etilpropoxi)-2,5-dimetil-6-(2,4,6-trimetilfenoxi)-pirimidina;

N-butil-N-etil-2,5-dimetil-N,N-(2,4,6-trimetilfenil)-pirimidina-4,6-diamina;

[4-(1-etil-propoxi)-3,6-dimetil-piridin-2-il]-(2,4,6-trimetilfenil)-amina;

25 6-(etil-propil-amino)-2,7-dimetil-9-(2,4,6-trimetilfenil)-7,9-dihidro-purin-8-

ona;

3-[(4-metil-bencil)-[3,6-dimetil-1-(2,4,6-trimetilfenil)-1 *H*-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il]-amino}-propan-1-ol;

5 dietil-[6-metil-3-metilsulfanil-1-(2,4,6-triclorofenil)-1 *H*-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il]-amina;

2-[butil-[6-metil-3-metilsulfanil-1-(2,4,6-triclorofenil)-1 *H*-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il]-amino}-etanol;

dibutil-[6-metil-3-metilsulfanil-1-(2,4,6-triclorofenil)-1 *H*-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il]-amina;

10 butil-etil-[6-metil-3-metilsulfanil-1-(2,4,6-triclorofenil)-1 *H*-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il]-amina;

butil-etil-[6-metil-3-metilsulfonil-1-(2,4,6-triclorofenil)-1 *H*-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il]-amina;

15 butil-ciclopropilmetil-[6-metil-3-metilsulfanil-1-(2,4,6-triclorofenil)-1 *H*-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il]-amina;

di-1-propil-[6-metil-3-metilsulfanil-1-(2,4,6-triclorofenil)-1 *H*-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il]-amina;

dialil-[6-metil-3-metilsulfanil-1-(2,4,6-triclorofenil)-1 *H*-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il]-amina;

20 butil-etil-[6-cloro-3-metilsulfanil-1-(2,4,6-triclorofenil)-1 *H*-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il]-amina;

butil-etil-[6-metoksi-3-metilsulfanil-1-(2,4,6-triclorofenil)-1 *H*-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il]-amina;

25 propil-etil-[3,6-dimetil-1-(2,4,6-trimetilfenil)-1 *H*-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il]-amina;

118
7/7

4-(1-etil-propil)-6-metil-3-metilsulfanil-1-(2,4,6-trimetilfenil)-1*H*-
pirazolo[3,4-d]pirimidina;

n-butil-etil-[2,5-dimetil-7-(2,4,6-trimetilfenil)-7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-
il]amina;

5 di-*n*-propil-[2,5-dimetil-7-(2,4,6-trimetilfenil)-7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-
il]amina;

etil-*n*-propil-[2,5-dimetil-7-(2,4,6-trimetilfenil)-7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-
il]amina;

10 dietil-2,5-dimetil-7-(2,4,6-trimetilfenil)-7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-
il]amina;

n-butil-etil-[2,5,6-trimetil-7-(2,4,6-trimetilfenil)-7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-
il]amina;

2-(*N-n*-butil-*N*-[2,5-dimetil-7-(2,4,6-trimetilfenil)-7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-
4-il]amino)-etanol;

15 4-(1-etil-propil)-2,5,6-trimetil-7-(2,4,6-trimetilfenil)-7*H*-pirrolo[2,3-
d]pirimidina;

n-butil-etil-[2,5-dimetil-7-(2,4-dimetilfenil)-7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-
il]amina;

20 2,5-dimetil-7-(2,4,6-trimetilfenil)-7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidil-4-il)-(1-etil-
propil)amina;

butil-[3,6-dimetil-1-(2,4,6-trimetilfenil)-1*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il]-
etilamina;

[3,6-dimetil-1-(2,4,6-trimetilfenil)-1*H*-pirazolo[3,4,b]piridin-4-il]-(1-
metoximetilpropil)-amina;

25 4-(1-metoximetilpropoxi)-3,6-dimetil-1-(2,4,6-trimetilfenil)-1*H*-

119
118

- pirazolo[3,4-b]piridina;
 (1-etilpropil)-[3,5,6-trimetil-1-(2,4,6-trimetilfenil)-1*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il]-amina;
 4-(1-etilpropoxi)-2,5-dimetil-7-(2,4,6-trimetilfenil)-7*H*-pirrolo[2,3-b]piridina;
 5 4-(1-etilpropoxi)-2,5,6-trimetil-7-(2,4,6-trimetilfenil)-7*H*-pirrolo[2,3-b]piridina;
 4-(1-etilpropoxi)-2,5-dimetil-7-(2,6-dimetil-4-bromotienil)-7*H*-pirrolo[2,3-b]piridina;
 2,5,6-trimetil-7-(1-propilbutil)-4-(2,4,6-trimetilfenoxi)-7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidina;
 10 1-(1-etilpropil)-6-metil-4-(2,4,6-trimetilfenilamino)-1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]piridin-2-ona;
 9-(1-etilpropil)-2-metil-6-(2,4,6-trimetilfenilamino)-7,9-dihidro-purin-8-ona;
 1-(1-etilpropil)-6-metil-4-(2,4,6-trimetilfenoxi)-1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]piridin-2-ona;
 15 1-(1-etilpropil)-6-metil-4-(2,4,6-trimetilfenoxi)-1*H*-imidazo[4,5-c]piridina;
 1-(1-etilpropil)-3,6-dimetil-4-(2,4,6-trimetilfenoxi)-1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]piridin-2-ona;
 1-(1-etilpropil)-3,6-dimetil-4-(2,4,6-trimetilfenilamino)-1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]piridin-2-ona;
 20 1-(1-etil-propil)-4,7-dimetil-5-(2,4,6-trimetil-fenoxi)-1,4-dihidro-2*H*-pirido[3,4-b]pirazin-3-ona;
 1-(1-etil-propil)-4,7-dimetil-5-(2,4,6-trimetil-fenoxi)-1,4-dihidro-2*H*-pirido[3,4-b]pirazin-3-ona;
 25 1-(1-etil-propil)-4,7-dimetil-5-(2,4,6-trimetil-fenoxi)-1,2,3,4-tetrahidro-

120
119

pirido[3,4-b]pirazina;

1-(1-etil-propil)-7-metil-5-(2,4,6-trimetil-fenoxi)-1,2,3,4-tetrahydro-

pirido[3,4-b]pirazina;

éster metílico del ácido 1-(1-etil-propil)-7-metil-2-oxo-5-(2,4,6-trimetil-
5 fenoxi)-1,2,3,4-tetrahydro-[1,6]naftiridina-3-carboxílico;

éster isopropílico del ácido 1-(1-etil-propil)-7-metil-2-oxo-5-(2,4,6-trimetil-
fenoxi)-1,2,3,4-tetrahydro-[1,6]naftiridina-3-carboxílico;

1-(1-etil-propil)-7-metil-5-(2,4,6-trimetil-fenoxi)-3,4-dihidro-1H-
[1,6]naftiridin-2-ona;

10 1-(1-etil-propil)-7-metil-5-(2,4,6-trimetil-fenoxi)-1,2,3,4-tetrahydro-
[1,6]naftiridina;

1-(1-etil-propil)-7-metil-5-(2,4,6-trimetil-fenoxi)-1,4-dihidro-2H-3-oxa-1,6-
diaz-naftaleno;

1-(1-etil-propil)-4,7-dimetil-5-(2,4,6-trimetil-fenoxi)-1,4-dihidro-2H-3-oxa-
15 1,6-diaz-naftaleno;

1-(1-etil-propil)-3,7-dimetil-5-(2,4,6-trimetil-fenoxi)-3,4-dihidro-1H-3-oxa-
[1,6]-naftiridin-2-ona;

1-(1-etil-propil)-3,3,6-trimetil-4-(2,4,6-trimetil-fenoxi)-2,3-dihidro-1H-
pirrolo[3,2-c]piridina;

20 7-(1-etil-propoxi)-5-metil-3-(2,4,6-trimetil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pinmidina;
[2,5-dimetil-3-(2,4,6-trimetil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-(1-etil-
propil)-amina;

(1-etil-propil)-[5-metil-3-(2,4,6-trimetil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-
amina;

25 7-(1-etil-propoxi)-2,5-dimetil-3-(2,4,6-trimetil-fenil)-pirazolo[1,5-

121
120

- a]pirimidina;
[2,5-dimetil-3-(2,4,6-trimetil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-etil-propil-
amina;
[6-bromo-5-bromometil-3-(2,4,6-trimetil-fenil)-3*H*[1,2,3]triazolo[4,5-
- 5 b]piridin-7-il]-(1-etil-propil)-amina;
(1-etil-propil)-[5-metil-3-(2,4,6-trimetil-fenil)-3*H*[1,2,3]triazolo[4,5-
b]piridin-7-il]-amina;
[6-bromo-5-metil-3-(2,4,6-trimetil-fenil)-3*H*[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-7-
il]-(1-etil-propil)-metil-amina;
- 10 7-(1-etil-propoxi)-5-metil-3-(2,4,6-trimetil-fenil)-3*H*[1,2,3]triazolo[4,5-
b]piridina;
4-(1-etil-propoxi)-2,5-dimetil-7-(2,4,6-trimetil-fenil)-5*H*-pirrolo[3,2-
d]pirimidina;
(±)-2,5-dimetil-4-(tetrahidro-furan-3-iloxi)-7-(2,4,6-trimetil-fenil)-5*H*-
- 15 pirrolo-[3,2-d]pirimidina;
2,5-dimetil-4-(*S*)-(tetrahidro-furan-3-iloxi)-7-(2,4,6-trimetil-fenil)-5*H*-
pirrolo-[3,2-d]pirimidina;
2,5-dimetil-4-(1-propil-butoxi)-7-(2,4,6-trimetil-fenil)-5*H*-pirrolo[3,2-
d]pirimidina;
- 20 4-sec-butilsulfanil-2,5-dimetil-7-(2,4,6-trimetil-fenil)-5*H*-pirrolo[3,2-
d]pirimidina;
4-(butil-etil-amino)-2,6-dimetil-8-(2,4,6-trimetil-fenil)-5,8-dihidro-6*H*-
pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona;
- 25 8-(1-etil-propoxi)-6-metil-4-(2,4,6-trimetil-fenil)-3,4-dihidro-1*H*-pirido[2,3-
b]pirazin-2-ona;

22
21

- 8-(1-etil-propoxi)-6-metil-4-(2,4,6-trimetil-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-
pirido[2,3-b]pirazina;
- 4-(1-etil-propoxi)-2-metil-8-(2,4,6-trimetil-fenil)-quinolina;
- 5-(1-etil-propoxi)-7-metil-1-(2,4,6-trimetil-fenil)-1,4-dihidro-2H-3-oxa-1,8-
5 diaza-naftaleno;
- 5-(1-etil-propoxi)-7-metil-1-(2,4,6-trimetil-fenil)-1,2-dihidro-3-oxa-1,8-
diaz-naftalen-4-ona;
- 8-(1-etil-propoxi)-1,6-dimetil-4-(2,4,6-trimetil-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-
pirido[2,3-b]pirazina;
- 10 (1-etil-propil)-[2-metil-8-(2,4,6-trimetil-fenil)-quinolin-4-il]-amina;
- 4-(butil-etil-amino)-2,6-dimetil-8-(2,6-dimetil-4-bromo-fenil)-5,8-dihidro-
6H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona;
- 4-(butil-etil-amino)-2-metil-8-(2,6-dimetil-4-bromo-fenil)-5,8-dihidro-6H-
pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona;
- 15 4-(1-etil-propoxi)-2-metil-8-(2,6-dimetil-4-bromo-fenil)-5,8-dihidro-6H-
pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona;
- (butil-etil)-[2-metil-8-(2,6-dimetil-4-bromo-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-
pirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-amina;
- (propil-etil)-[2-metil-8-(2,6-dimetil-4-bromo-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-
20 pirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-amina;
- (dietil)-[2-metil-8-(2,6-dimetil-4-bromo-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[2,3-
d]pirimidin-4-il]-amina;
- (1-etil-propil)-[2-metil-8-(2,6-dimetil-4-bromo-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-
pirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-amina;
- 25 (1-etil-propoxi)-2-metil-8-(2,6-dimetil-4-bromo-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-

123
122

pirido[2,3-d]pirimidina;

4-(butil-etil-amino)-2-metil-8-(2,4,6-trimetil-fenil)-5,8-dihidro-6H-

pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona;

4-(1-etil-propoxi)-2-metil-8-(2,4,6-trimetil-fenil)-5,8-dihidro-6H-pirido[2,3-

5 d]pirimidin-7-ona;

(butil-etil)-[2-metil-8-(2,4,6-trimetil-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[2,3-

d]pirimidin-4-il]-amina;

(propil-etil)-[2-metil-8-(2,4,6-trimetil-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[2,3-

d]pirimidin-4-il]-amina;

10 (dietil)-[2-metil-8-(2,4,6-trimetil-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[2,3-

d]pirimidin-4-il]-amina;

(1-etil-propil)-[2-metil-8-(2,4,6-trimetil-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[2,3-

d]pirimidin-4-il]-amina;

(1-etil-propoxi)-2-metil-8-(2,4,6-trimetil-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[2,3-

15 d]pirimidina;

8-(1-etil-propoxi)-6-metil-4-(2,6-dimetil-4-bromo-fenil)-3,4-dihidro-1H-

pirido[2,3-b]pirazin-2-ona;

8-(1-etil-propoxi)-6-metil-4-(2,6-dimetil-4-bromo-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-

pirido[2,3-b]pirazina;

20 4-(1-etil-propoxi)-2-metil-8-(2,6-dimetil-4-bromo-fenil)-quinolina;

5-(1-etil-propoxi)-7-metil-1-(2,6-dimetil-4-bromo-fenil)-1,4-dihidro-2H-3-

oxa-1,8-diaza-naftaleno;

5-(1-etil-propoxi)-7-metil-1-(2,6-dimetil-4-bromo-fenil)-1,2-dihidro-3-oxa-

1,8-diaza-naftalen-4-ona;

25 8-(1-etil-propoxi)-1,6-dimetil-4-(2,6-dimetil-4-bromo-fenil)-1,2,3,4-

124
123

- tetrahidro-pirido[2,3-b]pirazina;
 (1-etil-propil)-[2-metil-8-(2,6-dimetil-4-bromo-fenil)-quinolin-4-il]-amina;
 4-(butil-etil-amino)-2,6-dimetil-8-(2,6-dimetil-4-cloro-fenil)-5,8-dihidro-6H-
 pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona;
 5 8-(1-etil-propoxi)-6-metil-4-(2,6-dimetil-4-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-
 pirido[2,3-b]pirazin-2-ona;
 8-(1-etil-propoxi)-6-metil-4-(2,6-dimetil-4-cloro-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-
 pirido[2,3-b]pirazina;
 4-(1-etil-propoxi)-2-metil-8-(2,6-dimetil-4-cloro-fenil)-quinolina;
 10 5-(1-etil-propoxi)-7-metil-1-(2,6-dimetil-4-cloro-fenil)-1,4-dihidro-2H-3-
 oxa-1,8-diaza-naftaleno;
 5-(1-etil-propoxi)-7-metil-1-(2,6-dimetil-4-cloro-fenil)-1,2-dihidro-3-oxa-
 1,8-diaza-naftalen-4-ona;
 8-(1-etil-propoxi)-1,6-dimetil-4-(2,6-dimetil-4-cloro-fenil)-1,2,3,4-
 15 tetrahidro-pirido[2,3-b]pirazina;
 (1-etil-propil)-[2-metil-8-(2,6-dimetil-4-cloro-fenil)-quinolin-4-il]-amina;
 8-(1-hidroximetil-propoxi)-6-metil-4-(2,4,6-trimetil-fenil)-3,4-dihidro-1H-
 pirido[2,3-b]pirazin-2-ona;
 8-(1-hidroximetil-propilamino)-6-metil-4-(2,4,6-trimetil-fenil)-3,4-dihidro-
 20 1H-pirido[2,3-b]pirazin-2-ona;
 8-(1-etil-propilamino)-6-metil-4-(2,4,6-trimetil-fenil)-3,4-dihidro-1H-
 pirido[2,3-b]pirazin-2-ona;
 8-dietilamino-6-metil-4-(2,4,6-trimetil-fenil)-3,4-dihidro-1H-pirido[2,3-
 b]pirazin-2-ona;
 25 8-(etil-propil-amino)-6-metil-4-(2,4,6-trimetil-fenil)-3,4-dihidro-1H-

125
TCH

- pirido[2,3-b]pirazin-2-ona;
 8-(butil-etil-amino)-6-metil-4-(2,4,6-trimetil-fenil)-3,4-dihidro-1H-
 pirido[2,3-b]pirazin-2-ona;
 8-(1-hidroximetil-propoxi)-6-metil-4-(2,4,6-trimetil-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-
 5 pirido[2,3-b]pirazina;
 8-(1-hidroximetil-propilamino)-6-metil-4-(2,4,6-trimetil-fenil)-1,2,3,4-
 tetrahidro-pirido[2,3-b]pirazina;
 8-(1-etil-propilamino)-6-metil-4-(2,4,6-trimetil-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-
 pirido[2,3-b]pirazina;
 10 8-dietilamino-6-metil-4-(2,4,6-trimetil-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-pirido[2,3-
 b]pirazina;
 8-(etil-propil-amino)-6-metil-4-(2,4,6-trimetil-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-
 pirido[2,3-b]pirazina;
 8-(butil-etil-amino)-6-metil-4-(2,4,6-trimetil-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-
 15 pirido[2,3-b]pirazina;
 4-(1-hidroximetil-propoxi)-2-metil-8-(2,4,6-trimetil-fenil)-quinolina;
 4-(1-hidroximetil-propilamino)-2-metil-8-(2,4,6-trimetil-fenil)-quinolina;
 4-(1-etil-propilamino)-2-metil-8-(2,4,6-trimetil-fenil)-quinolina;
 4-dietilamino-2-metil-8-(2,4,6-trimetil-fenil)-quinolina;
 20 4-(etil-propil-amino)-2-metil-8-(2,4,6-trimetil-fenil)-quinolina;
 4-(butil-etil-amino)-2-metil-8-(2,4,6-trimetil-fenil)-quinolina;
 5-(1-hidroximetil-propoxi)-7-metil-1-(2,4,6-trimetil-fenil)-1,4-dihidro-2H-3-
 oxa-1,8-diaza-naftaleno;
 5-(1-hidroximetil-propilamino)-7-metil-1-(2,4,6-trimetil-fenil)-1,4-dihidro-
 25 2H-3-oxa-1,8-diaza-naftaleno;

126
TVS

5-(1-etil-propilamino)-7-metil-1-(2,4,6-trimetil-fenil)-1,4-dihidro-2H-3-oxa-1,8-diaza-naftaleno;

5-dietilamino-5-metil-1-(2,4,6-trimetil-fenil)-1,4-dihidro-2H-3-oxa-1,8-diaza-naftaleno;

5 5-(etil-propil-amino)-7-metil-1-(2,4,6-trimetil-fenil)-1,4-dihidro-2H-3-oxa-1,8-diaza-naftaleno;

8-(butil-etil-amino)-6-metil-4-(2,4,6-trimetil-fenil)-1,4-dihidro-2H-3-oxa-1,8-diaza-naftaleno;

10 4-(2,4-diclorofenil)-5-metil-2-[N-(1-(metoximetil)-1-(naft-2-il)metil)-N-propilamino]tiazol;

oxalato de 4-(2,4-diclorofenil)-5-metil-2-[N-(6-metoxiisoquinol-5-il)-N-propilamino]tiazol;

oxalato de 4-(2-cloro-4-metoxifenil)-5-metil-2-[N-(6-metilisoquinol-5-il)-N-propilamino]tiazol;

15 4-(2-cloro-4-metoxifenil)-5-metil-2-[N-(1-metoxicarbonilmetilindol-5-il)-N-propilamino]tiazol;

oxalato de 4-(2-cloro-4-metoxifenil)-5-metil-2-[N-(6-metoxiisoquinol-5-il)-N-propilamino]tiazol;

20 oxalato de 4-(2-cloro-4-metoxifenil)-5-metil-2-[N-(6-cloroisoquinolin-5-il)-N-propilamino]tiazol;

oxalato de 4-(2-cloro-4-metoxifenil)-5-metil-2-[N-(6-metoxiisoquinolin-5-il)-N-propilamino]tiazol;

oxalato de 4-(2-cloro-4-trifluorometilfenil)-5-metil-2-[N-(6-metoxiisoquinol-5-il)-N-propilamino]tiazol;

25 clorhidrato de 4-(2-cloro-4-metoxifenil)-5-metil-2-[N-(2-etoxinaft-1-il)-N-

127
98

propilamino]tiazol;

clorhidrato de 4-(2-cloro-4-metoxifenil)-5-metil-2-[*N*-(2,3-dimetilnaft-1-il)-*N*-propilamino]tiazol;

clorhidrato de 4-(2-cloro-4-metoxifenil)-5-metil-2-[*N*-(6-bromo-2-
5 metoxinaft-1-il)-*N*-propilamino]tiazol;

clorhidrato de 4-(2-cloro-4-metoxifenil)-5-metil-2-[*N*-(2,6-dimetilnaft-1-il)-*N*-propilamino]tiazol;

clorhidrato de 4-(2-cloro-4-metoxifenil)-5-metil-2-[*N*-(1-(metoximetil)-1-(naft-2-il)metil)-*N*-propilamino]tiazol;

10 clorhidrato de 4-(2-cloro-4-metoxifenil)-5-metil-2-[*N*-(1-(ciclopropil)-1-(naft-2-il)metil)-*N*-propilamino]tiazol;

3-(2,4-diclorofenil)-5-metil-7-(*N*-propil-*N*-ciclopropanometilamino)-pirazolo[2,3-*a*]pirimidina;

3-(2,4-diclorofenil)-5-metil-7-(*N*-alil-*N*-ciclopropanometilamino)-
15 pirazolo[2,3-*a*]pirimidina;

2-metiltio-3-(2,4-diclorofenil)-5-metil-7-(*N,N*-dialilamino)-pirazolo[2,3-*a*]pirimidina;

2-metiltio-3-(2,4-diclorofenil)-5-metil-7-(*N*-butil-*N*-ciclopropanometil-amino)pirazolo[2,3-*a*]pirimidina;

20 2-metiltio-3-(2,4-diclorofenil)-5-metil-7-(*N*-propil-*N*-ciclopropanometil-amino)pirazolo[2,3-*a*]pirimidina;

2-metil-3-(4-clorofenil)-5-metil-7-(*N,N*-dipropilamino)-pirazolo[2,3-*a*]pirimidina;

3-[6-(dimetilamino)-3-piridinil-2,5-dimetil-*N,N*-dipropilpirazolo[2,3-
25 *a*]pirimidin-7-amina;

128
109

3-[6-(dimetilamino)-4-metil-3-piridinil]-2,5-dimetil-*N,N*-dipropil-
pirazolo[2,3-*a*]pirimidina-7-amina;

3-(2,4-dimetoxifenil)-2,5-dimetil-7-(*N*-propil-*N*-metiloxietilamino)-
pirazolo(2,3-*a*)pirimidina;

5 7-(*N*-dietilamino)-2,5-dimetil-3-(2-metil-4-metoxifenil-[1,5-*a*]-
pirazolopirimidina;

7-(*N*-(3-cianopropil)-*N*-propilamino-2,5-dimetil-3-(2,4-dimetilfenil)-[1,5-*a*]-
pirazolopirimidina;

[3,6-dimetil-2-(2,4,6-trimetil-fenoxi)-piridin-4-il]-(1-etil-propil)-amina;
10 [2-(4-cloro-2,6-dimetil-fenoxi)-3,6-dimetil-piridin-4-il]-(1-etil-propil)-amina;
ciclopropilmetil-[3-(2,4-dimetil-fenil)-2,5-dimetil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-
il]-propil-amina;

ciclopropilmetil-[3-(2-metil-4-cloro-fenil)-2,5-dimetil-pirazolo[1,5-
a]pirimidin-7-il]-propil-amina;

15 ciclopropilmetil-[3-(2,4-di-cloro-fenil)-2,5-dimetil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-
7-il]-propil-amina;

[3-(2-metil-4-cloro-fenil)-2,5-dimetil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il]-di-propil-
amina;

[2,5-dimetil-3-(2,4-dimetil-fenil)-pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il]-(1-etil-propil)-
20 amina;

[2,5-dimetil-3-(2,4-dicloro-fenil)-pirazolo[1,5-*a*]pinmidin-7-il]-(1-etil-propil)-
amina; y

éster metílico del ácido 4-(1-etil-propilamino)-6-metil-2-(2,4,6-trimetil-
fenoxi)-nicotínico.

25 Los procedimientos para fabricar los antagonistas de CRF descritos

129
128

anteriormente se describen en la publicación de patente internacional WO 95/33750 incorporada en este documento como referencia.

Se prefieren particularmente aquellas composiciones, procedimientos y kits que contienen uno de los siguientes antagonistas de CRF:

- 5 4-(1-etil-propoxi)-3,6-dimetil-2-(2,4,6-trimetilfenoxi)-piridina;
 (3,6-dimetil-2-(2,4,6-trimetil-fenoxi)-piridin-4-il)-(1-etil-propil)-amina:
 (3,6-dimetil-2-(4-cloro-2,6-dimetil-fenoxi)-piridin-4-il)-(1-etil-propil)-amina:

o

- 5-(1-etil-propoxi)-7-metil-1-(2,6-dimetil-4-clorofenil)-1-4-dihidro-2H-3-oxa-
 10 1,8-diazanaftaleno;

y uno de los siguientes antipsicóticos atípicos: olanazapina, clozapina, ziprasidona o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

- En los kits preferidos de la presente invención, la composición farmacéutica que comprende un antagonista de CRF es una composición
 15 farmacéutica que comprende uno de los antagonistas de CRF particularmente preferidos que se han definido anteriormente, y la composición farmacéutica que comprende un antipsicótico atípico es una composición farmacéutica que comprende uno de los antipsicóticos atípicos particularmente preferidos que se han definido anteriormente.

- 20 Los procedimientos preferidos para el tratamiento de la presente invención son aquellos procedimientos que emplean un antagonista de CRF particularmente preferido y un antipsicótico atípico particularmente preferido que se han definido anteriormente.

- 25 También se prefieren los procedimientos que emplean un antagonista de CRF particularmente preferido y un antipsicótico atípico particularmente

130
779

preferido o una composición(es) farmacéuticamente aceptable(s) de la presente invención, como se ha definido anteriormente, para tratar la osteoporosis o la fragilidad asociada con la edad o la obesidad, enfermedad cardiovascular o relacionada con el corazón, en particular hipertensión, taquicardia e insuficiencia cardíaca congestiva, aceleración de la reparación de fracturas óseas, atenuación de la respuesta catabólica a proteínas después de una operación importante, reducción de caquexia y pérdida proteica debida a una enfermedad crónica, aceleración de la curación de heridas o aceleración de la recuperación de pacientes con quemaduras o de pacientes que han sufrido una cirugía importante.

Los compuestos usados en la presente invención pueden tener centros ópticos y por lo tanto pueden producirse en diferentes configuraciones enantioméricas. Los compuestos usados en la presente invención incluyen todos los enantiómeros, diastereómeros y otros estereoisómeros de los compuestos, así como compuestos racémicos y otras mezclas de los mismos. Los isómeros individuales pueden obtenerse mediante procedimientos conocidos, tales como resolución óptica, reacción ópticamente selectiva o separación cromatográfica en la preparación del producto final o de su intermedio.

Preferiblemente, las combinaciones de compuestos farmacéuticamente activos de la presente invención muestran un efecto sinérgico y/o muestran menos efectos secundarios, en comparación con los compuestos individuales, cuando se trata un mamífero, preferiblemente un ser humano. De esta manera, en el tratamiento de una enfermedad particular, a un nivel de dosificación específico, las combinaciones de compuestos farmacéuticamente activos de la

131
190

presente invención muestran una mejor actividad que la actividad que podría esperarse cuando se administran los compuestos individuales, menos efectos secundarios o efectos secundarios menos graves que los que podrían esperarse cuando se administran los compuestos individuales, o una
5 combinación de una actividad mejor y de menos efectos secundarios o de efectos secundarios menos graves que los que podrían esperarse cuando se administran los compuestos individuales.

La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" incluye tanto las sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables como las sales
10 catiónicas farmacéuticamente aceptables. La expresión "sales catiónicas farmacéuticamente aceptables" pretende definir, pero sin limitación, sales tales como sales de metales alcalinos (por ejemplo, sodio o potasio), sales de metales alcalinotérreos (por ejemplo, calcio y magnesio), sales de aluminio, sales amónicas y sales con aminas orgánicas tales como benzatina (*N,N'*-
15 dibenciletilendiamina), colina, dietanolamina, etilendiamina, meglumina (*N*-metilglucamina), benetamina (*N*-bencilfenetilamina), dietilamina, piperazina, trometamina (2-amino-2-hidroximetil-1,3-propanodiol) y procaína. La expresión "sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables" pretende definir, pero sin limitación, sales tales como las sales clorhidrato, bromhidrato, sulfato,
20 hidrogenosulfato, fosfato, hidrogenofosfato, dihidrogenofosfato, acetato, succinato, citrato, metanosulfonato (mesilato) y *p*-toluenosulfonato (tosilato).

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Las composiciones y combinaciones de esta invención pueden administrarse por vías de administración oral, parenteral (por ejemplo,
25 intramuscular, intraperitoneal, intravenosa o inyección subcutánea o a través

de un implante), nasal, vaginal, rectal, sublingual o tópica y pueden formularse con excipientes, vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables para proporcionar formas de dosificación apropiadas para cada vía de administración.

5 Las formas de dosificación sólidas para administración oral incluyen cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos, gránulos y similares, y para mamíferos no humanos (los gatos y los perros son los mamíferos no humanos actualmente preferidos) las formas de dosificación sólidas pueden incluir mezclas con comida y formas masticables. En tales formas de dosificación
10 sólidas, los compuestos son combinaciones de esta invención pueden mezclarse con al menos un vehículo inerte farmacéuticamente aceptable tal como sacarosa, lactosa, almidón o similares. Tales formas de dosificación también pueden comprender, ya que es una práctica normal, sustancias adicionales distintas de tales diluyentes inertes, por ejemplo, agentes
15 lubricantes tales como estearato de magnesio. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, las formas de dosificación también pueden comprender agentes tamponantes. Los comprimidos y píldoras pueden prepararse además con recubrimientos entéricos. En el caso de formas masticables, la forma de dosificación puede comprender agentes
20 aromatizantes y agentes perfumantes.

Las formas de dosificación líquidas para administración oral incluyen emulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables que contienen diluyentes inertes usados comúnmente en la práctica, tales como agua. Además de tales diluyentes inertes, las
25 composiciones también pueden incluir adyuvantes (tales como agentes

13
132

humectantes), agentes emulsionantes y de suspensión, agentes edulcorantes, aromatizantes, agentes perfumantes y similares. Las formulaciones de ziprazidona en forma de una suspensión se describen en la Solicitud de Patente de Estados Unidos con N° de serie 60/42195, presentada el 25 de octubre de 2002 e incorporada en este documento como referencia en su totalidad. Las nuevas formulaciones en depósito inyectables de ziprasidona se describen en la Solicitud de Patente de Estados Unidos con N° de serie 60/421473, presentada el 25 de octubre de 2002 e incorporada en este documento como referencia en su totalidad.

Las preparaciones de acuerdo con esta invención para administración parenteral incluyen soluciones acuosas o no acuosas estériles, suspensiones, emulsiones y similares. Son ejemplos de disolventes o vehículos no acuosos propilenglicol, polietilenglicol, aceites vegetales tales como aceite de oliva y aceite de maíz, gelatina y ésteres orgánicos inyectables tales como oleato de etilo. Tales formas de dosificación también pueden contener adyuvantes tales como agentes conservantes, humectantes, emulsionantes y dispersantes. Pueden esterilizarse, por ejemplo, por filtración a través de un filtro de retención de bacterias, incorporando agentes esterilizantes en las composiciones, irradiando las composiciones o calentando las composiciones. También pueden fabricarse en forma de composiciones sólidas estériles que pueden disolverse en agua estéril o en algún otro medio inyectable estéril inmediatamente antes del uso.

Las composiciones para administración rectal o vaginal son preferiblemente supositorios que pueden contener, además de la sustancia activa, excipientes tales como manteca de cacao o una cera para supositorio.

134
[7]

Las composiciones para administración nasal o sublingual también se preparan con excipientes convencionales bien conocidos en la técnica.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden constar de una combinación de características de liberación inmediata y de liberación controlada. Tales composiciones pueden tomar la forma de combinaciones de los ingredientes activos que varían en tamaño de nanopartículas a micropartículas o en la forma de una multitud de gránulos con diferentes velocidades de liberación. La composición en comprimido o cápsula de la presente invención puede contener un antipsicótico atípico en forma de liberación sostenida o controlada y el antagonista de CRF en una forma de liberación inmediata. Como alternativa, el antipsicótico atípico puede estar en forma de liberación inmediata y el antagonista de CRF puede estar en forma de liberación sostenida o controlada.

Los procedimientos para preparar diversas composiciones farmacéuticas con una cierta cantidad de ingrediente activo se conocen, o serán evidentes a la luz de esta descripción, para los especialistas en la técnica. Para ejemplos, los procedimientos para preparar los gránulos se describen en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 19ª edición (1995). Los sedimentos de liberación prolongada se preparan recubriendo gránulos de liberación inmediata o mediante sistemas de matriz. El recubrimiento puede realizarse, por ejemplo, en recipientes de recubrimiento o en secadores de recubrimiento de lecho fluido. La extrusión y la posterior esferonización es un procedimiento muy conocido para la preparación de gránulos farmacéuticos (J. W. Conine y col., Drug & Cosmetics Ind. 106, 38-41 (1970)). Sin embargo, pueden utilizarse

135
B7A

- otros procedimientos tales como granulación. Las partículas pueden aglomerarse en forma de gránulos o sedimentos esféricos, en un granulador mezclador de alta velocidad, o en un aglomerador de lecho fluido rotatorio. Estos procedimientos los describen K. W. Olson y A. M. Mehta, Int. J. Pharm. Tech & Prod. Mfr. 6 18-24, 1985. Los sedimentos también pueden prepararse por extrusión de masas húmedas o fundidas seguido de esferonización, por ejemplo como se describe en C. Vervaet, L. Baert y J. P. Remon Int. J. Pharm. 116 (1995) 131-146. Los excipientes usados son típicamente aquellos con calidades plásticas tales como celulosa microcristalina, pero también manitol.
- 10 Generalmente se añaden pequeñas cantidades de aglutinante polimérico. También pueden incorporarse tensioactivos tales como dodecilsulfato sódico para dar una extrusión más sencilla.

Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención pueden contener el 0,1%-95% de los agentes terapéuticos de esta invención, preferiblemente el 1%-70%. En cualquier caso, la composición o formulación a 15 administrar contendrá una cantidad de agente(s) terapéutico(s) de acuerdo con la invención en una cantidad eficaz para tratar la afección o enfermedad del sujeto a tratar.

Los dos ingredientes activos de la composición de esta invención 20 pueden co-administrarse simultánea o secuencialmente en cualquier orden, o en forma de una composición farmacéutica unitaria.

Las composiciones farmacéuticas de uso en la presente invención comprenden preferiblemente uno o ambos compuesto(s) activo(s) conjuntamente con un vehículo farmacéuticamente aceptable. Preferiblemente, 25 estas composiciones están en formas de dosificación unitarias tales como

136
137

comprimidos, píldoras, cápsulas, polvos, gránulos, soluciones o suspensiones parenterales estériles, aerosoles medidos o pulverizadores líquidos, gotas, ampollas, dispositivos auto-inyectores o supositorios; para administración oral, parenteral, intranasal, sublingual o rectal, o para administración oral, 5 parenteral, intranasal, sublingual o rectal, o para administración por inhalación o insuflación. Para preparar composiciones sólidas tales como comprimidos, los ingredientes activos principales se mezclan con un vehículo farmacéutico, por ejemplo, los ingredientes de compresión convencionales tales como almidón de maíz, lactosa, sacarosa, sorbitol, talco, ácido esteárico, estearato 10 de magnesio, fosfato dicálcico o gomas, y otros diluyentes farmacéuticos, por ejemplo, agua, para formar una composición de preformulación sólida que contiene una mezcla homogénea de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Cuando se hace referencia a estas composiciones de preformulación 15 como homogéneas, se entiende que los ingredientes activos se dispersan regularmente a lo largo de la composición de forma que la composición pueda subdividirse fácilmente en formas de dosificación unitarias igualmente eficaces tales como comprimidos, píldoras y cápsulas. Después, esta composición de preformulación sólida se subdivide en formas de dosificación unitarias del tipo 20 descrito anteriormente que contiene de 0,1 a aproximadamente 2000 mg de cada uno de los ingredientes activos de la presente invención. Las formas de dosificación unitarias típicas contienen de 1 a 300 mg, por ejemplo 1, 2, 5, 10, 25, 50 ó 100 mg, del ingrediente activo. Los comprimidos o píldoras de la nueva composición pueden recubrirse o estar compuestos de otra manera para 25 proporcionar una forma de dosificación que proporcione la ventaja de acción

137
176

prolongada. Por ejemplo, el comprimido o píldora puede comprender una dosificación interna y un componente de dosificación externa, estando este último en forma de una envuelta sobre el primero. Los dos componentes pueden separarse mediante una capa entérica que sirva para resistir la
5 disgregación en el estómago y permita al componente interno pasar intacto al duodeno o retrasarse en la liberación. Pueden usarse diversos materiales para tales capas o recubrimientos entéricos, incluyendo tales materiales varios ácidos poliméricos y mezclas de ácidos poliméricos con materiales tales como goma laca, alcohol cetílico y acetato de celulosa.

10 La dosificación de ingredientes activos en las composiciones y procedimientos de esta invención puede variarse; sin embargo, es necesario que la cantidad de los ingredientes activos en tales composiciones sea tal que se obtenga una forma de dosificación adecuada. La dosificación seleccionada depende del efecto terapéutico deseado, de la vía de administración, de los
15 compuestos particulares administrados, de la duración del tratamiento y de otros factores. Todos los intervalos de dosificación y niveles de dosificación mencionados en este documento se refieren a cada compuesto farmacéuticamente activo presente en las composiciones farmacéuticas y kits de la presente invención, así como a los usados en los procedimientos de la
20 presente invención. Generalmente, los niveles de dosificación de entre 0,0001 y 100 mg/kg de peso corporal al día se administran a seres humanos y a otros animales, por ejemplo, mamíferos. Un intervalo de dosificación preferido en seres humanos es de 0,1 a 5,0 mg/kg de peso corporal al día que puede administrarse en forma de una dosis unitaria o dividirse en múltiples dosis. Un
25 intervalo de dosificación preferido en mamíferos distintos de seres humanos es

de 0,01 a 10,0 mg/kg de peso corporal al día que puede administrarse en forma de una dosis unitaria o dividirse en múltiples dosis. Un intervalo de dosificación más preferido en mamíferos distintos de seres humanos es de 0,1 a 5,0 mg/kg de peso corporal al día que puede administrarse en forma de una
5 dosis unitaria o dividirse en múltiples dosis.

En general, las composiciones farmacéuticas, procedimientos y kits de esta invención se administrarán en dosificaciones de una cantidad terapéuticamente eficaz del primer y del segundo agente terapéutico en dosis unitarias o divididas. El término "cantidad terapéuticamente eficaz" como se
10 usa en este documento se refiere a una cantidad suficiente del compuesto para tratar trastornos del estado emocional y trastornos o afecciones psicóticas a una relación de beneficio/riesgo razonable aplicable a cualquier tratamiento médico.

El nivel de dosis específico terapéuticamente eficaz para cualquier
15 paciente particular dependerá de diversos de factores incluyendo el trastorno a tratar y la gravedad del trastorno; la actividad del compuesto específico empleado; la composición específica empleada; la edad. Sin embargo, se producirá necesariamente alguna variación en la dosificación dependiendo de la afección del sujeto a tratar. La persona responsable de la administración
20 determinará, en cualquier caso, la dosis apropiada para el sujeto individual.

Las siguientes cantidades de dosificación y otras cantidades de dosificación se indican en otro sitio en esta descripción y en las reivindicaciones adjuntas para un sujeto humano medio que tiene un peso de aproximadamente 65 kg a aproximadamente 70 kg. El médico especialista
25 podrá determinar fácilmente la cantidad de dosificación requerida para un

139
138

sujeto cuyo peso esté fuera de intervalo de 65 kg a 70 kg, basándose en el historial médico del sujeto. Todas las dosis indicadas en este documento, y en las reivindicaciones adjuntas, son dosis diarias.

La formulación exacta, vía de administración y dosificación las puede
5 elegir el médico en vista de la afección del paciente. La cantidad de dosificación y el intervalo pueden ajustarse individualmente para proporcionar niveles en plasma del resto activo que sean suficientes para mantener los efectos terapéuticos.

Más particularmente, las dosificaciones pueden ser como se describen
10 en los pacientes indicados en este documento para ziprasidona, olanzapina, clozapina, risperidona, sertindol, quetiapina o The Physicians' Desk Reference, 57ª ed., Thompson, 2003 que se incorporan expresamente en este documento como referencia. Deseablemente, cuando se selecciona ziprasidona como agente activo, la dosis diaria en la composición de la invención contiene de
15 aproximadamente 5 mg a aproximadamente 460 mg. Más particularmente, cada dosis del primero componente contiene de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 320 mg de la ziprasidona, y aún más preferiblemente, cada dosis contiene de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 160 mg de ziprasidona. Las dosificaciones pediátricas pueden ser menores. Esta forma de
20 dosificación permite que se administre la dosificación diaria total en una o dos dosis orales, por ejemplo.

En este documento se proporcionan perfiles generales de las dosificaciones para los antipsicóticos atípicos y algunas dosis preferidas. Esta lista no pretende estar completa sino que es simplemente una directriz para
25 cualquiera de las combinaciones deseadas de la presente invención.

180
179

Olanzapina: de aproximadamente 0,25 a aproximadamente 100 mg, una vez al día; preferiblemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 30 mg, una vez al día; y más preferiblemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 25 mg una vez al día;

- 5 Clozapina: de aproximadamente 12,5 a aproximadamente 900 mg al día; preferiblemente de aproximadamente 150 a aproximadamente 450 mg al día;

Risperidona: de aproximadamente 0,25 a aproximadamente 16 mg al día; preferiblemente aproximadamente 2-8 mg al día;

- 10 Sertindol: de aproximadamente 0,0001 a aproximadamente 1,0 mg/kg al día;

Quetiapina: de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 40 mg/kg dados una vez al día o en dosis divididas.

- En términos más generales, uno crearía una combinación de fármacos de la presente invención seleccionado una dosificación del primer y segundo compuesto componente de acuerdo con el espíritu de la directriz anterior.
- 15

La dosificación preferida para los antagonistas de CRF en la composición de la invención es de aproximadamente 0,01-100 mg/kg del paciente.

- 20 Cuando se administran en combinación, en forma de composición(es) farmacéutica(s) separada(s), el antipsicótico atípico y el antagonista de CRF se presentan en una relación que es coherente con la manifestación del efecto deseado. En particular, la relación en peso entre ziprasidona y el antagonista de CRF estará adecuadamente entre 0,001 y 1 y 1000 y 1, y especialmente
- 25 entre 0,01 y 1 y 100 y 1.

141
THO

Las combinaciones farmacéuticas pueden administrarse en un régimen de hasta 6 veces al día, preferiblemente de 1 a 4 veces al día, especialmente 2 veces al día, y más especialmente una vez al día.

La presente invención también abarca el tratamiento con una
5 combinación de ingredientes activos que pueden administrarse por separado. Por consiguiente, al invención también se refiere a combinar composiciones farmacéuticas separadas en forma de un kit. De esta manera, en una realización, el kit comprende dos composiciones farmacéuticas separadas: un antagonista del factor de liberación de corticotropina, un profármaco del mismo,
10 o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho antagonista del factor de liberación de corticotropina o de dicho profármaco; y un antipsicótico atípico, un profármaco del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho antipsicótico atípico o de dicho profármaco. El kit también comprende un recipiente para contener las composiciones separadas tales como un frasco
15 dividido o un envase de lámina dividido, sin embargo, las composiciones separadas también pueden estar contenidas en un único recipiente no dividido. Típicamente, el kit comprende instrucciones para la administración de los componentes separados. La forma del kit es particularmente ventajosa cuando los componentes separados se administran preferiblemente en formas de
20 dosificación separadas (por ejemplo, oral y parenteral), cuando se administran a diferentes intervalos de dosificación, o cuando el médico que prescribe desea la titulación de los componentes individuales de la combinación.

Un ejemplo de tal kit es el denominado blíster. Los blísters se conocen bien en la industria del envasado y se usan mucho para el envasado de formas
25 de dosificación unitarias farmacéuticas (comprimidos, cápsulas y similares).

182
M

Los blíster constan de una lámina de material relativamente rígido recubierta con capa de un material preferiblemente plástico transparente. Durante el proceso de envasado, se forman cavidades en la capa plástico. Las cavidades tienen el tamaño y forma de los comprimidos o cápsulas a envasar. Después, los comprimidos o cápsulas se ponen en las cavidades y la lámina de material relativamente rígido se cierra herméticamente contra la capa de plástico por el lado de la capa que está en lado contrario a la dirección en la que se han formado las cavidades. Como resultado, los comprimidos o cápsulas se cierran herméticamente en las cavidades entre la capa de plástico y la lámina. Preferiblemente, la resistencia de la lámina es tal que los comprimidos o cápsulas pueden retirarse del blíster aplicando manualmente presión en las cavidades mediante lo cual se forma una abertura en la lámina en el lugar del hueco. Después, el comprimido o cápsula se retira mediante dicha abertura.

Puede desearse proporcionar un sistema recordatorio en el kit, por ejemplo, en forma de números cerca de los comprimidos o cápsulas que corresponden con los días del régimen en los que debe ingerirse la forma de dosificación especificada. Otro ejemplo de tal sistema recordatorio es un calendario impreso en la tarjeta, por ejemplo, como se indica a continuación "Primera Semana, Lunes, Martes, ... etc... Segunda Semana, Lunes, Martes...", etc. Otras variaciones de sistemas recordatorios serán fácilmente evidentes. Una "dosis diaria" puede ser un comprimido o cápsula unitaria o varios comprimidos o cápsulas para tomarse en un día dado. Además, una dosis diaria de un antagonista del factor de liberación de corticotropina, un profármaco del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho antagonista del factor de liberación de corticotropina o de dicho profármaco

143
142

puede constar de un comprimido o cápsula, mientras que una dosis diaria del antipsicótico atípico, un profármaco del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho antipsicótico atípico o de dicho profármaco puede constar de varios comprimidos o cápsulas y viceversa. El sistema recordatorio debe
5 reflejar esto.

En otra realización preferida de la invención, se proporciona un dispensador diseñado para dispensar las dosis diarias de una en una en el orden de su uso deseado. Preferiblemente, el dispensador está equipado con un sistema recordatorio para facilitar la conformidad con el régimen. Un
10 ejemplo de tal sistema recordatorio es un contador mecánico que indica el número de dosis diarias que se han administrado. Otro ejemplo de tal sistema recordatorio es un sistema de memoria con un micro-chip que funciona con pilas unido a una pantalla de cristal líquido, o una señal recordatoria audible que, por ejemplo, muestra la fecha en la que se ha tomado la última dosis
15 diaria y/o recuerda cuándo debe tomarse la siguiente dosis.

En otra realización, la presente invención comprende kits que comprenden una composición farmacéutica, un envase y un prospecto. La composición farmacéutica de estos kits contiene un antagonista del factor de liberación de corticotropina o un antipsicótico atípico. Los kits de la presente
20 invención que contienen una composición farmacéutica que contiene un antagonista del factor de liberación de corticotropina difieren de los kits conocidos que contienen una composición farmacéutica que contiene un antagonista del factor de liberación de corticotropina en el que en el envase y/o en el prospecto de los kits se establece que la composición farmacéutica se va
25 a administrar junto con una composición farmacéutica que contiene un

104
113

antipsicótico atípico. Los kits de la presente invención que contienen una composición farmacéutica que contiene un antipsicótico atípico difieren de los kits que contienen una composición farmacéutica que contiene un antipsicótico atípico en el que en el envase y/o en el prospecto de los kits se establece que

5 la composición farmacéutica se va a administrar junto con una composición farmacéutica que contiene un antagonista del factor de liberación de corticotropina.

El término "junto con" como se usa en este documento en el párrafo anterior pretende abarcar la administración simultánea de las dos

10 composiciones farmacéuticas (por ejemplo, un comprimido que contiene una composición farmacéutica se va a administrar por vía oral mientras que la otra composición farmacéutica se administra mediante infusión, se tragarán juntos dos comprimidos o cápsulas, etc.). El término "junto con" también pretende incluir la administración de las dos composiciones farmacéuticas de un período

15 de tiempo específicamente establecido, es decir, se administrará una composición farmacéutica en un cierto período de tiempo después de la administración de la otra composición farmacéutica. El período de tiempo en el que se administrarán las dos composiciones farmacéuticas debe ser lo suficientemente corto para que el antagonista del factor de liberación de

20 corticotropina y el antipsicótico atípico muestren su actividad contemporáneamente, preferiblemente de manera sinérgica. El período de tiempo exacto depende de los compuestos específicos de las composiciones farmacéuticas, la vía de aplicación, el tipo y gravedad de la enfermedad a tratar, el tipo, la edad y la afección del paciente a tratar, etc., y puede

25 determinarlo un médico usando procedimientos conocidos en combinación con

105
THH

la descripción de la presente invención. Generalmente, las dos composiciones se administrarán en un día, preferiblemente en 5 horas, más preferiblemente en 2 horas y incluso más preferiblemente en una hora. Más preferiblemente, las dos composiciones se administrarán a la vez o una inmediatamente
5 después de la otra.

Los procedimientos que pueden usarse para determinar la actividad del antagonista de CRF de los compuestos empleados para practicar la presente invención son como se describen en, por ejemplo, Wynn y col., *Endocrinology*, 116: 1653-59 (1985) y Grigoriadis y col., *Peptides*, 10: 179-88 (1989). Los
10 procedimientos que pueden usarse para determinar la actividad inhibidora de la proteína de unión a CRF de los compuestos empleados para practicar la presente invención se describen en Smith y col., *Brain Research*, 745 (1,2): 248-56 (1997). Estos procedimientos determinan la afinidad de unión de un compuesto de ensayo para un receptor de CRF, que se relaciona altamente
15 con su actividad esperada como antagonista de CRF.

La eficacia de las combinaciones de esta invención, es decir, un antagonista del factor de liberación de corticotropina y un antipsicótico atípico, puede ensayarse con respecto a trastornos o afecciones del estado emocional y pueden demostrarse trastornos o afecciones psicóticas, por ejemplo,
20 midiendo marcadores tales como Escala de Síndrome Positivo o Negativo (PANSS) y Escalas para la Evaluación de Síntomas Negativos (SANS) o puntuaciones BPRS (Kay y col., 13 Schizophrenia Bulletin, 261-276; (1987)) o en varios modelos animales tales como PCT o ensayo locomotor inducido por metanfetamina o el ensayo de respuesta evitada condicionada.

25 Los productos de la presente invención tienen la ventaja de que

146
H/S

proporcionan sorprendentemente alivio de los trastornos del estado emocional o del trastorno psicótico más rápidamente que lo que se esperaría de la administración del compuesto solo.

La invención se ilustra adicionalmente mediante, pero sin limitación, los siguientes ejemplos.

EJEMPLO 1

Una composición farmacéutica se prepara combinando ziprasidona con un antagonista de CRF que es (a) 4-(1-etil-propoxi)-3,6-dimetil-2-(2,4,6-trimetilfenoxi)-piridina, (b) (3,6-dimetil-2-(2,4,6-trimetil-fenoxi)-piridin-4-il)-(1-etil-propil)-amina, (c) (3,6-dimetil-2-(4-cloro-2,6-dimetil-fenoxi)-piridin-4-il)-(1-etil-propil)-amina o (d) 5-(1-etil-propoxi)-7-metil-1-(2,6-dimetil-4-clorofenil)-1,4-dihidro-2H-3-oxa-1,8-diazanaftaleno; en un vehículo farmacéuticamente aceptable. La composición contiene cantidades respectivas de ziprasidona y del antagonista de CRF para administrar diariamente entre aproximadamente 20 mg y aproximadamente 160 mg de ziprasidona y entre aproximadamente 0,1 y 100 mg del antagonista de CRF. La composición se administra a un paciente para el tratamiento de la esquizofrenia diariamente, dos veces al día, tres veces al día o cuatro veces al día.

EJEMPLO 2

Administración de ziprasidona junto con antagonistas de CRF.

Se realiza un estudio multicentro prospectivo, de etiqueta descubierta, aleatorio y de dosis flexible comparando la eficacia de ziprasidona IM con y sin un antagonista de CRF en las dosificaciones del antagonista de CRF descritas en el Ejemplo 1 en la mejora de la agitación y psicopatología en pacientes con trastornos psicóticos. Se administra ziprasidona IM a una dosis de 10 ó 20 mg,

147
726

con una dosis diaria adicional si se necesita de hasta un máximo de 40 mg.

Aproximadamente la mitad de los pacientes tratados con ziprasidona reciben al menos una dosis de un antagonista de CRF del Ejemplo 1 durante la terapia con IM. Los resultados de eficacia primaria significan cambios de la
5 medición inicial en la escala breve de valoración psiquiátrica (BPRS), CGI-S y puntuaciones de mejoría de CGI (CGI-I). BPRS, CGI-S y CGI-I se valoran como medición inicial, una vez cada 24 horas durante el tratamiento con IM y al final del tercer día.

Debe entenderse que la invención no se limita a las realizaciones
10 particulares descritas en este documento, sino que pueden realizarse diversos cambios y modificaciones sin apartarse del espíritu y alcance de este nuevo concepto modelo definido mediante las siguientes reivindicaciones.

148
17/7

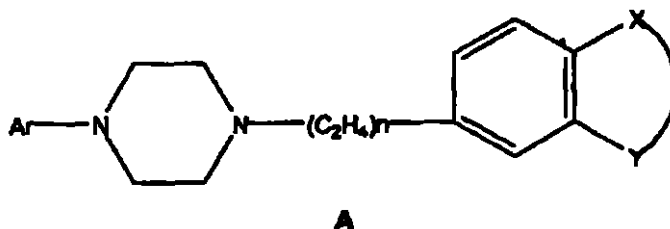
Habiendo descrito la invención como antecede, se declara como propiedad lo contenido en las siguientes,

REIVINDICACIONES

5

1. Una composición farmacéutica que comprende (a) un antipsicótico atípico, un profármaco del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho antipsicótico atípico o del profármaco del mismo, (b) un antagonista del factor de liberación de corticotropina, un profármaco del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho antagonista del factor de liberación de corticotropina o del profármaco del mismo, y opcionalmente (c) un vehículo, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable.

2. La composición de la reivindicación 1, en la que el antipsicótico atípico es un compuesto representado por la fórmula A



en la que Ar es benzoisotiazolilo o un óxido o dióxido del mismo cada uno opcionalmente sustituido con un fluoro, cloro, trifluorometilo, metoxi, ciano o nitro;

20

n es 1 ó 2;

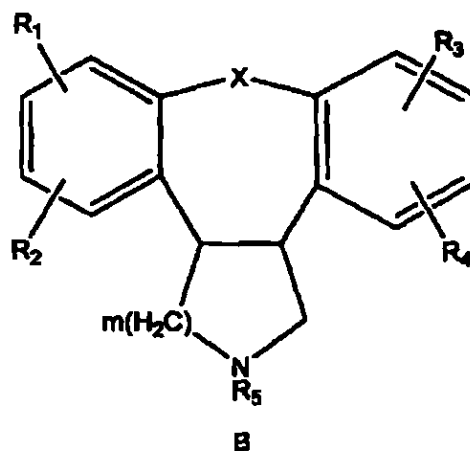
y X e Y junto con el fenilo al que están unidos forman benzotiazolilo; 2-aminobenzotiazolilo; benzoisotiazolilo; indazolilo; 2-hidroxiindazolilo; indolilo;

149
148

oxindolilo opcionalmente sustituido con uno a tres de (alquilo C₁-C₃) o uno de cloro, fluoro o fenilo, estando dicho fenilo opcionalmente sustituido con un cloro o fluoro; benzoxazolilo; 2-aminobenzoxazolilo; benzoxazonilo; 2-aminobenzoxazolinilo; benzotiazolonilo; bezoimidazonilo; o benzotriazolilo.

5

3. La composición de la reivindicación 1, en la que el antipsicótico atípico es un compuesto representado por la fórmula B



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde

10 cada uno de R₁, R₂, R₃ y R₄ representa hidrógeno, hidroxilo, halógeno, un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo alcoxi o alquiltio donde el grupo alquilo contiene 1-6 átomos de carbono, o un grupo trifluorometilo,

R₅ representa hidrógeno, un grupo alquilo C₁-C₆ o un grupo aralquilo con 7-10 átomos de carbono,

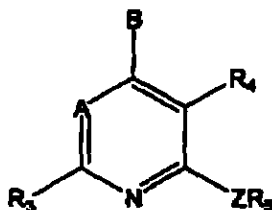
15 m es 1 ó 2,

X representa oxígeno, azufre, el grupo -N(R₆)- o el grupo -CH₂-, y

R₆ representa hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₄.

150
+100

4. La composición de la reivindicación 1, en la que el antipsicótico atípico se selecciona entre el grupo compuesto por olanazapina, clozapina, aripiprazol, quetiapina, amisulprida, risperidona, sertindol, asenapina y ziprasidona.
5. La composición de la reivindicación 1, en la que dicho antagonista del factor de liberación de corticotropina es un compuesto de fórmula



en la que

A es CR_7 o N;

- 10 B es 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} , $C(S)R_2$ o $C(O)R_2$;

- Z es NH, O, S, N (alquilo C_1-C_2) o $CR_{13}R_{14}$, donde cada uno de R_{13} y R_{14} son independientemente hidrógeno, trifluorometilo o alquilo C_1-C_4 o uno de R_{13} y R_{14} puede ser ciano, cloro, bromo, yodo, fluoro, hidroxilo, O-(alquilo C_1-C_2), amino, NH-(alquilo C_1-C_2) o $CR_{13}R_{14}$ puede ser $C=O$ o ciclopropilo;

- 20 R_1 es alquilo C_1-C_8 que puede estar sustituido con uno o dos sustituyentes R_8 seleccionados independientemente entre el grupo compuesto por hidroxilo, fluoro, cloro, bromo, yodo, alcoxi C_1-C_4 , O-CO-(alquilo C_1-C_4), O-CO-NH-(alquilo C_1-C_4), O-CO-N-(alquil C_1-C_4)-(alquilo C_1-C_2), NH-(alquilo C_1-C_4), N-(alquil C_1-C_2)-(alquilo C_1-C_4), S-(alquilo C_1-C_4), N(alquil C_1-C_4)-CO-(alquilo C_1-C_4), NHCO-(alquilo C_1-C_4), COO-(alquilo C_1-C_4), CONH(alquilo C_1-C_4), CON-(alquil C_1-C_4)-(alquilo C_1-C_2), S-(alquilo C_1-C_4), CN, NO_2 , SO-(alquilo

151
150

C₁-C₄), SO₂(alquilo C₁-C₄) y dicho alquilo C₁-C₆ o alquilo C₁-C₄ puede contener un doble o triple enlace;

R₂ es alquilo C₁-C₁₂, arilo o (alquilen C₁-C₄)-arilo donde dicho arilo es fenilo, naftilo, tienilo, benzotienilo, piridilo, quinolilo, pirazinilo, pirimidilo, imidazolilo, furanilo, benzofuranilo, benzotiazolilo, isotiazolilo, bencisotiazolilo, bencisoxazolilo, bencimidazolilo, indolilo o benzoxazolilo; cicloalquilo de 3 a 8 miembros o (alquilen C₁-C₆)-cicloalquilo, donde dicho cicloalquilo puede contener uno o dos de O, S o N-R₉ donde R₉ es hidrógeno o alquilo C₁-C₄, donde el R₂ definido anteriormente puede estar sustituido independientemente con uno a tres de cloro, fluoro o alquilo C₁-C₄ o uno de bromo, yodo, alcoxi C₁-C₆, O-CO-(alquilo C₁-C₆), O-CO-N-(alquil C₁-C₄)-(alquilo C₁-C₂), S-(alquilo C₁-C₆), CN, NO₂, SO-(alquilo C₁-C₄) o SO₂(alquilo C₁-C₄) y donde dicho alquilo C₁-C₁₂ o alquilen C₁-C₄ puede contener un doble o triple enlace; o

NR₁R₂ o CR₁R₂R₁₁ pueden formar un anillo carbocíclico saturado de 5 a 8 miembros que puede contener uno o dos dobles enlaces o uno o dos de O o S;

R₃ es metilo, etilo, fluoro, cloro, bromo, yodo, ciano, metoxi, OCF₃, metiltio, metilsulfonilo, CH₂OH o CH₂OCH₃;

R₄ es hidrógeno, alquilo C₁-C₄, fluoro, cloro, bromo, yodo, alcoxi C₁-C₄, amino, nitro, NH-(alquilo C₁-C₄), N-(alquil C₁-C₄)-(alquilo C₁-C₂), SO_n(alquilo C₁-C₄), donde n es 0, 1 ó 2, ciano, hidroxilo, CO-(alquilo C₁-C₄), CHO o COO-(alquilo C₁-C₄), donde dicho alquilo C₁-C₄ puede contener uno o dos dobles o triples enlaces y puede estar sustituido con uno o dos de hidroxilo, amino, carboxi, NHCOCH₃, NH-(alquilo C₁-C₂), N(alquil C₁-C₂)₂, COO-(alquilo C₁-C₄), CO-(alquilo C₁-C₄), alcoxi C₁-C₃, tioalquilo C₁-C₃, fluoro, cloro, ciano o nitro;

132
AS

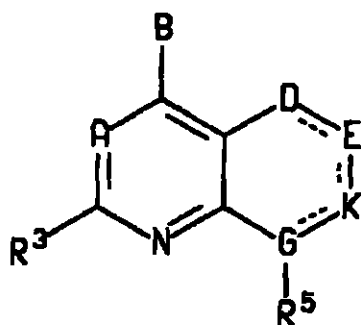
R_5 es fenilo, naftilo, tienilo, benzotienilo, piridilo, quinolilo, pirazinilo, pirimidilo, furanilo, benzofuranilo, benzotiazolilo o indolilo, donde cada uno de los grupos anteriores R_5 está independientemente sustituido con uno a tres de fluoro, cloro, alquilo C_1-C_6 o alcoxi C_1-C_6 o uno de hidroxilo, yodo, bromo, formilo, ciano, nitro, trifluorometilo, amino, $NH-(alquilo\ C_1-C_4)$, $N(alquilo\ C_1-C_6)-(alquilo\ C_1-C_2)$, $COOH$, $COO-(alquilo\ C_1-C_4)$, $CO-(alquilo\ C_1-C_4)$, $SO_2NH-(alquilo\ C_1-C_4)$, $SO_2N-(alquilo\ C_1-C_4)-(alquilo\ C_1-C_2)$, SO_2NH_2 , $NHSO_2(alquilo\ C_1-C_4)$, $S-(alquilo\ C_1-C_6)$ o $SO_2(alquilo\ C_1-C_6)$, donde dicho alquilo C_1-C_4 y alquilo C_1-C_6 puede estar sustituido con uno o dos de fluoro, hidroxilo, amino, metilamino, dimetilamino o acetilo;

R_7 es hidrógeno, alquilo C_1-C_4 , fluoro, cloro, bromo, yodo, ciano, hidroxilo, $O-(alquilo\ C_1-C_4)$, $C(O)-(alquilo\ C_1-C_4)$ o $C(O)O-(alquilo\ C_1-C_4)$, donde los grupos alquilo C_1-C_4 pueden estar sustituidos con un hidroxilo, cloro o bromo o de uno a tres fluoro;

R_{11} es hidrógeno, hidroxilo, fluoro o metoxi; y

R_{12} es hidrógeno o alquilo C_1-C_4 .

6. La composición de la reivindicación 1, en la que dicho antagonista del factor de liberación de corticotropina es un compuesto de fórmula



153
AS

en la que las líneas discontinuas representan dobles enlaces opcionales;

A es nitrógeno o CR¹;

B es -NR¹R², -CR¹R²R¹⁰, -C(=CR²R¹¹)R¹, -NHCR¹R²R¹⁰, -OCR¹R²R¹⁰, -SCR¹R²R¹⁰, -CR²R¹⁰NHR¹, -CR²R¹⁰OR¹, -CR²R¹⁰SR¹ o -COR²;

- 5 G es nitrógeno o CR⁴ y se une de forma sencilla a todos los átomos a los que se une o G es carbono y se une doblemente a K;

- K es nitrógeno o CR⁶ cuando se une doblemente a G o E o K es oxígeno, azufre, C=O, C=S, CR⁶R¹² o NR⁸ cuando se une de forma sencilla a ambos átomos adyacentes en el anillo o K es un espaciador de dos átomos,
10 donde uno de los dos átomos del espaciador es oxígeno, nitrógeno, azufre, C=O, C=S, CR⁶R¹², NR⁸ o CR⁶ y el otro es CR⁶R¹² o CR⁶;

- cada uno de D y E es, independientemente, C=O, C=S, azufre, oxígeno, CR⁴R⁶ o NR⁸ cuando se une de forma sencilla a ambos átomos adyacentes en el anillo o nitrógeno o CR⁴ cuando se une doblemente a un átomo adyacente
15 en el anillo;

- el anillo de 6 ó 7 miembros que contiene D, E, K y G puede contener de uno a tres dobles enlaces, de cero a dos heteroátomos seleccionados entre oxígeno, nitrógeno y azufre y de cero a dos grupos C=O o C=S, donde los átomos de carbono de tales grupos son parte del anillo y los átomos de
20 oxígeno y azufre son sustituyentes en el anillo;

- R¹ es alquilo C₁-C₈ opcionalmente sustituido con uno a dos sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxilo, fluoro, cloro, bromo, yodo, alcoxi C₁-C₄, CF₃, -C(=O)(alquilo C₁-C₄), -C(=O)-O-alquilo (C₁-C₄), -OC(=O)-(alquilo C₁-C₄), -OC(=O)N-(alquil C₁-C₄)-(alquilo C₁-C₂), -NHCO-(alquilo C₁-C₄), -COOH, -COO-(alquilo C₁-C₄), -CONH-(alquilo C₁-C₄), CON-
25

ISA
153

(alquil C₁-C₄)-(alquilo C₁-C₂), -S-(alquilo C₁-C₄), -CN, NO₂, -SO-(alquilo C₁-C₄), -SO₂(alquilo C₁-C₄), -SO₂NH-(alquilo C₁-C₄) y -SO₂N-(alquil C₁-C₄)-(alquilo C₁-C₂), donde cada uno de los grupos alquilo C₁-C₄ en los grupos R¹ anteriores puede contener uno o dos dobles o triples enlaces;

- 5 R² es alquilo C₁-C₁₂ que puede contener opcionalmente de uno a tres dobles o triples enlaces, arilo o (alquilen C₁-C₄)-arilo, donde dicho arilo y el resto arilo de dicho (alquilen C₁-C₄)-arilo se selecciona entre fenilo, naftilo, tienilo, benzotienilo, piridilo, quinolilo, pirazinilo, pirimidinilo, imidazolilo, furanilo, benzofuranilo, benzotiazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, pirrolilo, indolilo,
- 10 pirrolopiridilo, oxazolilo y benzoxazolilo; cicloalquilo C₃-C₈ o (alquilen C₁-C₆)-(cicloalquilo C₃-C₈), donde uno o dos de los átomos de carbono de dicho cicloalquilo y los restos cicloalquilo de 5 a 8 miembros de dicho (alquilen C₁-C₆)-(cicloalquilo C₃-C₈) pueden reemplazarse opcional e independientemente con un oxígeno o azufre y donde cada uno de los grupos R² anteriores puede
- 15 estar opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre cloro, fluoro, hidroxilo y alquilo C₁-C₄ o con un sustituyente seleccionado entre alcoxi C₁-C₆, -OC(=O)-(alquilo C₁-C₆), -OC(=O)N-(alquil C₁-C₄)-(alquilo C₁-C₂), -S-(alquilo C₁-C₆), amino, -NH-(alquilo C₁-C₂), -N-(alquil C₁-C₂)-(alquilo C₁-C₄), -N-(alquil C₁-C₄)-CO-(alquilo C₁-C₄), -
- 20 NHCO-(alquilo C₁-C₄), -COOH, -COO-(alquilo C₁-C₄), -CONH-(alquilo C₁-C₄), -CON-(alquil C₁-C₄)-(alquilo C₁-C₂), -SH, -CN, -NO₂, -SO-(alquilo C₁-C₄), -SO₂(alquilo C₁-C₄), -SO₂NH-(alquilo C₁-C₄) y -SO₂N-(alquil C₁-C₄)-(alquilo C₁-C₂),

- NR¹R² o CR¹R²R¹⁰ pueden formar un anillo seleccionado entre anillos
- 25 saturados de 3 a 8 miembros, donde los anillos de 5 a 8 miembros pueden

155
TSH

contener opcionalmente uno o dos dobles enlaces y donde uno o dos de los átomos de carbono del anillo de tales anillos de 5 a 8 miembros pueden reemplazarse opcional e independientemente con un átomo de oxígeno o azufre o con NZ^2 donde Z^2 es hidrógeno o alquilo C_1-C_4 ;

5 R^3 es hidrógeno, alquilo C_1-C_4 , -O-(alquilo C_1-C_4), cloro, fluoro, bromo, yodo, -S-(alquilo C_1-C_4) o -SO₂(alquilo C_1-C_4);

R^4 es hidrógeno, alquilo C_1-C_2 , hidroxilo o fluoro;

cada R^8 , R^9 y R^{12} se selecciona, independientemente, entre hidrógeno y alquilo C_1-C_2 ;

10 cada R^4 y R^6 que se une a un átomo de carbono se selecciona, independientemente, entre hidrógeno y alquilo C_1-C_6 , fluoro, cloro, bromo, yodo, hidroxilo, hidroxilo (alquilo C_1-C_2), trifluorometilo, ciano, amino, nitro, -O-(alquilo C_1-C_4), -N-(alquil C_1-C_4)-(alquilo C_1-C_2), -CH₂SCH₃, -S-(alquilo C_1-C_4), -OO-(alquilo C_1-C_4), -C(=O)H o -C(=O)O-(alquilo C_1-C_4), donde cada uno de los
15 restos alquilo C_1-C_2 en los grupos R^4 y R^6 anteriores puede contener opcionalmente un doble o triple enlace; y R^6 , cuando se une a un átomo de nitrógeno, se selecciona entre hidrógeno y alquilo C_1-C_4 ;

R^5 es fenilo sustituido, naftilo, piridilo o pirimidilo, donde cada uno de los grupos R^5 anteriores está sustituido con de uno a cuatro sustituyentes R^{13} ,
20 donde hasta tres de dichos sustituyentes pueden seleccionarse, independientemente, entre cloro, alquilo C_1-C_6 , -O-(alquilo C_1-C_6) y -(alquilen C_1-C_6)-O-(alquilo C_1-C_6) y donde uno de dichos sustituyentes puede seleccionarse, independientemente, entre bromo, yodo, formilo, ciano, trifluorometilo, nitro, amino, -NH-(alquilo C_1-C_4), -N-(alquil C_1-C_2)-(alquilo C_1-
25 C_6), -C(=O)O-(alquilo C_1-C_4), -C(=O)-(alquilo C_1-C_4), -COOH, -SO₂NH-(alquilo

156
AGG

C₁-C₄), -SO₂N-(alquil C₁-C₂)-(alquilo C₁-C₄), -SO₂NH₂, -NHSO₂(alquilo C₁-C₄), -(alquilen C₀-C₁)-(alquilo C₁-C₂), -(alquilen C₀-C₁)-SO-(alquilo C₁-C₂), -(alquilen C₀-C₁)-(alquilo C₁-C₂) y -(alquilen C₁-C₄)-OH y donde cada uno de los restos alquilo C₁-C₄ y alquilo C₁-C₆ en los grupos R⁵ anteriores puede estar sustituido
 5 con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre fluoro, hidroxilo, amino, metilamino, dimetilamino y acetilo;

R⁷ es hidrógeno, metilo, halo (por ejemplo, cloro, fluoro, yodo o bromo), hidroxilo, metoxi, -C(=O)-(alquilo C₁-C₂), -C(=O)O-(alquilo C₁-C₂), hidroximetilo, trifluorometilo o formilo;

10 R¹⁰ es hidrógeno, hidroxilo, metoxi o fluoro; y

R¹¹ es hidrógeno o alquilo C₁-C₄;

con la condición de que en el anillo que contiene D, E, K y G de fórmula I, no puede haber dos dobles enlaces adyacentes entre sí;

15 7. La composición de la reivindicación 1, en la que dicho antagonista de CRF se selecciona entre el grupo compuesto por

4-(1-etil-propoxi)-3,6-dimetil-2-(2,4,6-trimetilfenoxi)-piridina;

(3,6-dimetil-2-(2,4,6-trimetil-fenoxi)-piridin-4-il)-(1-etil-propil)-amina;

(3,6-dimetil-2-(4-cloro-2,6-dimetil-fenoxi)-piridin-4-il)-(1-etil-propil)-amina;

20 5-(1-etil-propoxi)-7-metil-1-(2,6-dimetil-4-clorofenil)-1-4-dihidro-2H-3-oxa-1,8-diazanaftaleno;

butil-[2,5-dimetil-7-(2,4,6-trimetilfenil)-6,7-dihidro-5H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-4-il]-etil-amino;

25 4-(butil-etilamino)-2,5-dimetil-7-(2,4,6-trimetilfenil)-5,7-dihidro-pirrololo[2,3-d]pirimidin-6-ona;

157
156

- 4-(1-etilpropoxi)-2,5-dimetil-6-(2,4,6-trimetilfenoxi)-pirimidina;
N-butil-*N*-etil-2,5-dimetil-*N,N*-(2,4,6-trimetilfenil)-pirimidina-4,6-diamina;
 [4-(1-etil-propoxi)-3,6-dimetil-piridin-2-il]-(2,4,6-trimetilfenil)-amina;
 6-(etil-propil-amino)-2,7-dimetil-9-(2,4,6-trimetilfenil)-7,9-dihidro-purin-8-
 5 ona;
 3-[(4-metil-bencil)-[3,6-dimetil-1-(2,4,6-trimetilfenil)-1*H*-pirazolo[3,4-
 d]pirimidin-4-il]-amino]-propan-1-ol;
 dietil-[6-metil-3-metilsulfanil-1-(2,4,6-triclorofenil)-1*H*-pirazolo[3,4-
 d]pirimidin-4-il]-amina;
 10 2-[butil-[6-metil-3-metilsulfanil-1-(2,4,6-triclorofenil)-1*H*-pirazolo[3,4-
 d]pirimidin-4-il]-amino]-etanol;
 dibutil-[6-metil-3-metilsulfanil-1-(2,4,6-triclorofenil)-1*H*-pirazolo[3,4-
 d]pirimidin-4-il]-amina;
 butil-etil-[6-metil-3-metilsulfanil-1-(2,4,6-triclorofenil)-1*H*-pirazolo[3,4-
 15 d]pirimidin-4-il]-amina;
 butil-etil-[6-metil-3-metilsulfonil-1-(2,4,6-triclorofenil)-1*H*-pirazolo[3,4-
 d]pirimidin-4-il]-amina;
 butil-ciclopropilmetil-[6-metil-3-metilsulfanil-1-(2,4,6-triclorofenil)-1*H*-
 pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il]-amina;
 20 di-1-propil-[6-metil-3-metilsulfanil-1-(2,4,6-triclorofenil)-1*H*-pirazolo[3,4-
 d]pirimidin-4-il]-amina;
 dialil-[6-metil-3-metilsulfanil-1-(2,4,6-triclorofenil)-1*H*-pirazolo[3,4-
 d]pirimidin-4-il]-amina;
 butil-etil-[6-cloro-3-metilsulfanil-1-(2,4,6-triclorofenil)-1*H*-pirazolo[3,4-
 25 d]pirimidin-4-il]-amina;

158
f59

butil-etil-[6-metoksi-3-metilsulfanil-1-(2,4,6-triclorofenil)-1 *H*-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il]-amina;

propil-etil-[3,6-dimetil-1-(2,4,6-trimetilfenil)-1 *H*-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il]-amina;

5 4-(1-etil-propil)-6-metil-3-metilsulfanil-1-(2,4,6-trimetilfenil)-1 *H*-pirazolo[3,4-d]pirimidina;

n-butil-etil-[2,5-dimetil-7-(2,4,6-trimetilfenil)-7 *H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amina;

10 di-*n*-propil-[2,5-dimetil-7-(2,4,6-trimetilfenil)-7 *H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amina;

etil-*n*-propil-[2,5-dimetil-7-(2,4,6-trimetilfenil)-7 *H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amina;

dietil-2,5-dimetil-7-(2,4,6-trimetilfenil)-7 *H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amina;

15 *n*-butil-etil-[2,5,6-trimetil-7-(2,4,6-trimetilfenil)-7 *H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amina;

2-{*N-n*-butil-*N*-(2,5-dimetil-7-(2,4,6-trimetilfenil)-7 *H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino)-etanol;

20 4-(1-etil-propil)-2,5,6-trimetil-7-(2,4,6-trimetilfenil)-7 *H*-pirrolo[2,3-d]pirimidina;

n-butil-etil-[2,5-dimetil-7-(2,4-dimetilfenil)-7 *H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amina;

2,5-dimetil-7-(2,4,6-trimetilfenil)-7 *H*-pirrolo[2,3-d]pirimidil-4-il)-(1-etil-propil)amina;

25 butil-[3,6-dimetil-1-(2,4,6-trimetilfenil)-1 *H*-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il]-

159
150

etilamina;

[3,6-dimetil-1-(2,4,6-trimetilfenil)-1*H*-pirazolo[3,4,b]piridin-4-il]-(1-

metoximetilpropil)-amina;

4-(1-metoximetilpropoxi)-3,6-dimetil-1-(2,4,6-trimetilfenil)-1*H*-

5 pirazolo[3,4-b]piridina;

(1-etilpropil)-[3,5,6-trimetil-1-(2,4,6-trimetilfenil)-1*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-

4-il]-amina;

4-(1-etilpropoxi)-2,5-dimetil-7-(2,4,6-trimetilfenil)-7*H*-pirrolo[2,3-b]piridina;

4-(1-etilpropoxi)-2,5,6-trimetil-7-(2,4,6-trimetilfenil)-7*H*-pirrolo[2,3-

10 b]piridina;

4-(1-etilpropoxi)-2,5-dimetil-7-(2,6-dimetil-4-bromotienil)-7*H*-pirrolo[2,3-

b]piridina;

2,5,6-trimetil-7-(1-propilbutil)-4-(2,4,6-trimetilfenoxi)-7*H*-pirrolo[2,3-

d]pinmidina;

15 1-(1-etilpropil)-6-metil-4-(2,4,6-trimetilfenilamino)-1,3-dihidro-imidazo[4,5-
c]piridin-2-ona;

9-(1-etilpropil)-2-metil-6-(2,4,6-trimetilfenilamino)-7,9-dihidro-purin-8-ona;

1-(1-etilpropil)-6-metil-4-(2,4,6-trimetilfenoxi)-1,3-dihidro-imidazo[4,5-

c]piridin-2-ona;

20 1-(1-etilpropil)-6-metil-4-(2,4,6-trimetilfenoxi)-1*H*-imidazo[4,5-c]piridina;

1-(1-etilpropil)-3,6-dimetil-4-(2,4,6-trimetilfenoxi)-1,3-dihidro-imidazo[4,5-

c]piridin-2-ona;

1-(1-etilpropil)-3,6-dimetil-4-(2,4,6-trimetilfenilamino)-1,3-dihidro-

imidazo[4,5-c]piridin-2-ona;

25 1-(1-etil-propil)-4,7-dimetil-5-(2,4,6-trimetil-fenoxi)-1,4-dihidro-2*H*-

160
159

pirido[3,4-b]pirazin-3-ona;

1-(1-etil-propil)-4,7-dimetil-5-(2,4,6-trimetil-fenoxi)-1,4-dihidro-2H-

pirido[3,4-b]pirazin-3-ona;

1-(1-etil-propil)-4,7-dimetil-5-(2,4,6-trimetil-fenoxi)-1,2,3,4-tetrahidro-

5 pirido[3,4-b]pirazina;

1-(1-etil-propil)-7-metil-5-(2,4,6-trimetil-fenoxi)-1,2,3,4-tetrahidro-

pirido[3,4-b]pirazina;

éster metílico del ácido 1-(1-etil-propil)-7-metil-2-oxo-5-(2,4,6-trimetil-fenoxi)-1,2,3,4-tetrahidro-[1,6]naftiridina-3-carboxílico;

10 éster isopropílico del ácido 1-(1-etil-propil)-7-metil-2-oxo-5-(2,4,6-trimetil-fenoxi)-1,2,3,4-tetrahidro-[1,6]naftiridina-3-carboxílico;

1-(1-etil-propil)-7-metil-5-(2,4,6-trimetil-fenoxi)-3,4-dihidro-1H-

[1,6]naftiridin-2-ona;

1-(1-etil-propil)-7-metil-5-(2,4,6-trimetil-fenoxi)-1,2,3,4-tetrahidro-

15 [1,6]naftiridina;

1-(1-etil-propil)-7-metil-5-(2,4,6-trimetil-fenoxi)-1,4-dihidro-2H-3-oxa-1,6-diaza-naftaleno;

1-(1-etil-propil)-4,7-dimetil-5-(2,4,6-trimetil-fenoxi)-1,4-dihidro-2H-3-oxa-1,6-diaza-naftaleno;

20 1-(1-etil-propil)-3,7-dimetil-5-(2,4,6-trimetil-fenoxi)-3,4-dihidro-1H-3-oxa-[1,6]-naftiridin-2-ona;

1-(1-etil-propil)-3,3,6-trimetil-4-(2,4,6-trimetil-fenoxi)-2,3-dihidro-1H-

pirrolo[3,2-c]piridina;

7-(1-etil-propoxi)-5-metil-3-(2,4,6-trimetil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina;

25 [2,5-dimetil-3-(2,4,6-trimetil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-(1-etil-

161
160

- propil)-amina;
- (1-etil-propil)-[5-metil-3-(2,4,6-trimetil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-
- amina;
- 7-(1-etil-propoxi)-2,5-dimetil-3-(2,4,6-trimetil-fenil)-pirazolo[1,5-
- 5 a]pirimidina;
- [2,5-dimetil-3-(2,4,6-trimetil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-etil-propil-
- amina;
- [6-bromo-5-bromometil-3-(2,4,6-trimetil-fenil)-3*H*[1,2,3]triazolo[4,5-
- b]piridin-7-il]-(1-etil-propil)-amina;
- 10 (1-etil-propil)-[5-metil-3-(2,4,6-trimetil-fenil)-3*H*[1,2,3]triazolo[4,5-
- b]piridin-7-il]-amina;
- [6-bromo-5-metil-3-(2,4,6-trimetil-fenil)-3*H*[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-7-
- il]-(1-etil-propil)-metil-amina;
- 7-(1-etil-propoxi)-5-metil-3-(2,4,6-trimetil-fenil)-3*H*[1,2,3]triazolo[4,5-
- 15 b]piridina;
- 4-(1-etil-propoxi)-2,5-dimetil-7-(2,4,6-trimetil-fenil)-5*H*-pirrolo[3,2-
- d]pirimidina;
- (±)-2,5-dimetil-4-(tetrahidro-furan-3-iloxi)-7-(2,4,6-trimetil-fenil)-5*H*-
- pirrolo-[3,2-d]pirimidina;
- 20 2,5-dimetil-4-(*S*)-(tetrahidro-furan-3-iloxi)-7-(2,4,6-trimetil-fenil)-5*H*-
- pirrolo-[3,2-d]pirimidina;
- 2,5-dimetil-4-(1-propil-butoxi)-7-(2,4,6-trimetil-fenil)-5*H*-pirrolo[3,2-
- d]pinimidina;
- 4-*sec*-butilsulfanil-2,5-dimetil-7-(2,4,6-trimetil-fenil)-5*H*-pirrolo[3,2-
- 25 d]pinimidina;

162
961

- 4-(butil-etil-amino)-2,6-dimetil-8-(2,4,6-trimetil-fenil)-5,8-dihidro-6H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona;
- 8-(1-etil-propoxi)-6-metil-4-(2,4,6-trimetil-fenil)-3,4-dihidro-1H-pirido[2,3-b]pirazin-2-ona;
- 5 8-(1-etil-propoxi)-6-metil-4-(2,4,6-trimetil-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-pirido[2,3-b]pirazina;
- 4-(1-etil-propoxi)-2-metil-8-(2,4,6-trimetil-fenil)-quinolina;
- 5-(1-etil-propoxi)-7-metil-1-(2,4,6-trimetil-fenil)-1,4-dihidro-2H-3-oxa-1,8-diaza-naftaleno;
- 10 5-(1-etil-propoxi)-7-metil-1-(2,4,6-trimetil-fenil)-1,2-dihidro-3-oxa-1,8-diaza-naftalen-4-ona;
- 8-(1-etil-propoxi)-1,6-dimetil-4-(2,4,6-trimetil-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-pirido[2,3-b]pirazina;
- (1-etil-propil)-[2-metil-8-(2,4,6-trimetil-fenil)-quinolin-4-il]-amina;
- 15 4-(butil-etil-amino)-2,6-dimetil-8-(2,6-dimetil-4-bromo-fenil)-5,8-dihidro-6H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona;
- 4-(butil-etil-amino)-2-metil-8-(2,6-dimetil-4-bromo-fenil)-5,8-dihidro-6H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona;
- 4-(1-etil-propoxi)-2-metil-8-(2,6-dimetil-4-bromo-fenil)-5,8-dihidro-6H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona;
- 20 (butil-etil)-[2-metil-8-(2,6-dimetil-4-bromo-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-amina;
- (propil-etil)-[2-metil-8-(2,6-dimetil-4-bromo-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-amina;
- 25 (dietil)-[2-metil-8-(2,6-dimetil-4-bromo-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[2,3-

K63
762

- d]pirimidin-4-il]-amina;
 (1-etil-propil)-[2-metil-8-(2,6-dimetil-4-bromo-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-
 pirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-amina;
 (1-etil-propoxi)-2-metil-8-(2,6-dimetil-4-bromo-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-
 5 pirido[2,3-d]pirimidina;
 4-(butil-etil-amino)-2-metil-8-(2,4,6-trimetil-fenil)-5,8-dihidro-6H-
 pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona;
 4-(1-etil-propoxi)-2-metil-8-(2,4,6-trimetil-fenil)-5,8-dihidro-6H-pirido[2,3-
 d]pirimidin-7-ona;
 10 (butil-etil)-[2-metil-8-(2,4,6-trimetil-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[2,3-
 d]pirimidin-4-il]-amina;
 (propil-etil)-[2-metil-8-(2,4,6-trimetil-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[2,3-
 d]pirimidin-4-il]-amina;
 (dietil)-[2-metil-8-(2,4,6-trimetil-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[2,3-
 15 d]pirimidin-4-il]-amina;
 (1-etil-propil)-[2-metil-8-(2,4,6-trimetil-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[2,3-
 d]pirimidin-4-il]-amina;
 (1-etil-propoxi)-2-metil-8-(2,4,6-trimetil-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[2,3-
 d]pirimidina;
 20 8-(1-etil-propoxi)-6-metil-4-(2,6-dimetil-4-bromo-fenil)-3,4-dihidro-1H-
 pirido[2,3-b]pirazin-2-ona;
 8-(1-etil-propoxi)-6-metil-4-(2,6-dimetil-4-bromo-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-
 pirido[2,3-b]pirazina;
 4-(1-etil-propoxi)-2-metil-8-(2,6-dimetil-4-bromo-fenil)-quinolina;
 25 5-(1-etil-propoxi)-7-metil-1-(2,6-dimetil-4-bromo-fenil)-1,4-dihidro-2H-3-

164
163

oxa-1,8-diaza-naftaleno;

5-(1-etil-propoxi)-7-metil-1-(2,6-dimetil-4-bromo-fenil)-1,2-dihidro-3-oxa-1,8-diaza-naftalen-4-ona;

8-(1-etil-propoxi)-1,6-dimetil-4-(2,6-dimetil-4-bromo-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-pirido[2,3-b]pirazina;

(1-etil-propil)-[2-metil-8-(2,6-dimetil-4-bromo-fenil)-quinolin-4-il]-amina;

4-(butil-etil-amino)-2,6-dimetil-8-(2,6-dimetil-4-cloro-fenil)-5,8-dihidro-6H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona;

8-(1-etil-propoxi)-6-metil-4-(2,6-dimetil-4-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-pirido[2,3-b]pirazin-2-ona;

8-(1-etil-propoxi)-6-metil-4-(2,6-dimetil-4-cloro-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-pirido[2,3-b]pirazina;

4-(1-etil-propoxi)-2-metil-8-(2,6-dimetil-4-cloro-fenil)-quinolina;

5-(1-etil-propoxi)-7-metil-1-(2,6-dimetil-4-cloro-fenil)-1,4-dihidro-2H-3-oxa-1,8-diaza-naftaleno;

5-(1-etil-propoxi)-7-metil-1-(2,6-dimetil-4-cloro-fenil)-1,2-dihidro-3-oxa-1,8-diaza-naftalen-4-ona;

8-(1-etil-propoxi)-1,6-dimetil-4-(2,6-dimetil-4-cloro-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-pirido[2,3-b]pirazina;

(1-etil-propil)-[2-metil-8-(2,6-dimetil-4-cloro-fenil)-quinolin-4-il]-amina;

8-(1-hidroximetil-propoxi)-6-metil-4-(2,4,6-trimetil-fenil)-3,4-dihidro-1H-pirido[2,3-b]pirazin-2-ona;

8-(1-hidroximetil-propilamino)-6-metil-4-(2,4,6-trimetil-fenil)-3,4-dihidro-1H-pirido[2,3-b]pirazin-2-ona;

8-(1-etil-propilamino)-6-metil-4-(2,4,6-trimetil-fenil)-3,4-dihidro-1H-

165
164

- pirido[2,3-b]pirazin-2-ona;
 8-dietilamino-6-metil-4-(2,4,6-trimetil-fenil)-3,4-dihidro-1 *H*-pirido[2,3-b]pirazin-2-ona;
 8-(etil-propil-amino)-6-metil-4-(2,4,6-trimetil-fenil)-3,4-dihidro-1 *H*-
- 5 pirido[2,3-b]pirazin-2-ona;
 8-(butil-etil-amino)-6-metil-4-(2,4,6-trimetil-fenil)-3,4-dihidro-1 *H*-
 pirido[2,3-b]pirazin-2-ona;
 8-(1-hidroximetil-propoxi)-6-metil-4-(2,4,6-trimetil-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-
 pirido[2,3-b]pirazina;
- 10 8-(1-hidroximetil-propilamino)-6-metil-4-(2,4,6-trimetil-fenil)-1,2,3,4-
 tetrahidro-pirido[2,3-b]pirazina;
 8-(1-etil-propilamino)-6-metil-4-(2,4,6-trimetil-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-
 pirido[2,3-b]pirazina;
 8-dietilamino-6-metil-4-(2,4,6-trimetil-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-pirido[2,3-
 15 b]pirazina;
 8-(etil-propil-amino)-6-metil-4-(2,4,6-trimetil-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-
 pirido[2,3-b]pirazina;
 8-(butil-etil-amino)-6-metil-4-(2,4,6-trimetil-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-
 pirido[2,3-b]pirazina;
- 20 4-(1-hidroximetil-propoxi)-2-metil-8-(2,4,6-trimetil-fenil)-quinolina;
 4-(1-hidroximetil-propilamino)-2-metil-8-(2,4,6-trimetil-fenil)-quinolina;
 4-(1-etil-propilamino)-2-metil-8-(2,4,6-trimetil-fenil)-quinolina;
 4-dietilamino-2-metil-8-(2,4,6-trimetil-fenil)-quinolina;
 4-(etil-propil-amino)-2-metil-8-(2,4,6-trimetil-fenil)-quinolina;
- 25 4-(butil-etil-amino)-2-metil-8-(2,4,6-trimetil-fenil)-quinolina;

K6
165

5-(1-hidroximetil-propoxi)-7-metil-1-(2,4,6-trimetil-fenil)-1,4-dihidro-2H-3-oxa-1,8-diaza-naftaleno;

5-(1-hidroximetil-propilamino)-7-metil-1-(2,4,6-trimetil-fenil)-1,4-dihidro-2H-3-oxa-1,8-diaza-naftaleno;

5 5-(1-etil-propilamino)-7-metil-1-(2,4,6-trimetil-fenil)-1,4-dihidro-2H-3-oxa-1,8-diaza-naftaleno;

5-dietilamino-5-metil-1-(2,4,6-trimetil-fenil)-1,4-dihidro-2H-3-oxa-1,8-diaza-naftaleno;

10 5-(etil-propil-amino)-7-metil-1-(2,4,6-trimetil-fenil)-1,4-dihidro-2H-3-oxa-1,8-diaza-naftaleno;

8-(butil-etil-amino)-6-metil-4-(2,4,6-trimetil-fenil)-1,4-dihidro-2H-3-oxa-1,8-diaza-naftaleno;

4-(2,4-diclorofenil)-5-metil-2-[N-(1-(metoximetil)-1-(naft-2-il)metil)-N-propilamino]tiazol;

15 oxalato de 4-(2,4-diclorofenil)-5-metil-2-[N-(6-metoxiisoquinol-5-il)-N-propilamino]tiazol;

oxalato de 4-(2-cloro-4-metoxifenil)-5-metil-2-[N-(6-metilisoquinol-5-il)-N-propilamino]tiazol;

20 4-(2-cloro-4-metoxifenil)-5-metil-2-[N-(1-metoxycarbonilmetilindol-5-il)-N-propilamino]tiazol;

oxalato de 4-(2-cloro-4-metoxifenil)-5-metil-2-[N-(6-metoxiisoquinol-5-il)-N-propilamino]tiazol;

oxalato de 4-(2-cloro-4-metoxifenil)-5-metil-2-[N-(6-cloroisoquinolin-5-il)-N-propilamino]tiazol;

25 oxalato de 4-(2-cloro-4-metoxifenil)-5-metil-2-[N-(6-metoxiisoquinolin-5-

167
168

- il)-*N*-propilamino]tiazol;
 oxalato de 4-(2-cloro-4-trifluorometilfenil)-5-metil-2-[*N*-6-metoxiisoquinol-
 5-il)-*N*-propilamino]tiazol;
 clorhidrato de 4-(2-cloro-4-metoxifenil)-5-metil-2-[*N*-(2-etoxinaft-1-il)-*N*-
 5 propilamino]tiazol;
 clorhidrato de 4-(2-cloro-4-metoxifenil)-5-metil-2-[*N*-(2,3-dimetilnaft-1-il)-
N-propilamino]tiazol;
 clorhidrato de 4-(2-cloro-4-metoxifenil)-5-metil-2-[*N*-(6-bromo-2-
 metoxinaft-1-il)-*N*-propilamino]tiazol;
 10 clorhidrato de 4-(2-cloro-4-metoxifenil)-5-metil-2-[*N*-(2,6-dimetilnaft-1-il)-
N-propilamino]tiazol;
 clorhidrato de 4-(2-cloro-4-metoxifenil)-5-metil-2-[*N*-(1-(metoximetil)-1-
 (naft-2-il)metil)-*N*-propilamino]tiazol;
 clorhidrato de 4-(2-cloro-4-metoxifenil)-5-metil-2-[*N*-(1-(ciclopropil)-1-
 15 (naft-2-il)metil)-*N*-propilamino]tiazol;
 3-(2,4-diclorofenil)-5-metil-7-(*N*-propil-*N*-ciclopropanometilamino)-
 pirazolo[2,3-*a*]pirimidina;
 3-(2,4-diclorofenil)-5-metil-7-(*N*-alil-*N*-ciclopropanometilamino)-
 pirazolo[2,3-*a*]pirimidina;
 20 2-metiltio-3-(2,4-diclorofenil)-5-metil-7-(*N*,*N*-dialilamino)-pirazolo[2,3-
a]pirimidina;
 2-metiltio-3-(2,4-diclorofenil)-5-metil-7-(*N*-butil-*N*-ciclopropanometil-
 amino)pirazolo[2,3-*a*]pirimidina;
 2-metiltio-3-(2,4-diclorofenil)-5-metil-7-(*N*-propil-*N*-ciclopropanometil-
 25 amino)pirazolo[2,3-*a*]pirimidina;

168
169

2-metil-3-(4-clorofenil)-5-metil-7-(*N,N*-dipropilamino)-pirazolo[2,3-
a]pirimidina;

3-[6-(dimetilamino)-3-piridinil-2,5-dimetil-*N,N*-dipropilpirazolo[2,3-
a]pirimidin-7-amina;

5 3-[6-(dimetilamino)-4-metil-3-piridinil]-2,5-dimetil-*N,N*-dipropil-
pirazolo[2,3-a]pirimidina-7-amina;

3-(2,4-dimetoxifenil)-2,5-dimetil-7-(*N*-propil-*N*-metiloxietilamino)-
pirazolo(2,3-a)pirimidina;

10 7-(*N*-dietilamino)-2,5-dimetil-3-(2-metil-4-metoxifenil-[1,5-a]-
pirazolopirimidina;

7-(*N*-(3-cianopropil)-*N*-propilamino-2,5-dimetil-3-(2,4-dimetilfenil)-[1,5-a]-
pirazolopirimidina;

[3,6-dimetil-2-(2,4,6-trimetil-fenoksi)-piridin-4-il]-(1-etil-propil)-amina;

[2-(4-cloro-2,6-dimetil-fenoksi)-3,6-dimetil-piridin-4-il]-(1-etil-propil)-amina;

15 ciclopropilmetil-[3-(2,4-dimetil-fenil)-2,5-dimetil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-
il]-propil-amina;

ciclopropilmetil-[3-(2-metil-4-cloro-fenil)-2,5-dimetil-pirazolo[1,5-
a]pirimidin-7-il]-propil-amina;

20 ciclopropilmetil-[3-(2,4-di-cloro-fenil)-2,5-dimetil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-
7-il]-propil-amina;

[3-(2-metil-4-cloro-fenil)-2,5-dimetil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-di-propil-
amina;

[2,5-dimetil-3-(2,4-dimetil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-(1-etil-propil)-
amina;

25 [2,5-dimetil-3-(2,4-dicloro-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-(1-etil-propil)-

169
168

amina; y

éster metílico del ácido 4-(1-etil-propilamino)-6-metil-2-(2,4,6-trimetil-fenoxi)-nicotínico.

- 5 8. La composición de reivindicación 7, en la que el antagonista del factor de liberación de corticotropina se selecciona entre el grupo compuesto por:

4-(1-etil-propoxi)-3,6-dimetil-2-(2,4,6-trimetilfenoxi)-piridina

(3,6-dimetil-2-(2,4,6-trimetil-fenoxi)-piridin-4-il)-(1-etil-propil)-amina:

(3,6-dimetil-2-(4-cloro-2,6-dimetil-fenoxi)-piridin-4-il)-(1-etil-propil)-amina:

- 10 y 5-(1-etil-propoxi)-7-metil-1-(2,6-dimetil-4-clorofenil)-1-4-dihidro-2H-3-oxa-1,8-diazanaftaleno;

9. La composición de la reivindicación 8, en la que el antipsicótico atípico se selecciona entre el grupo compuesto por ziprasidona y asenapina.

15

10. Un procedimiento para tratar trastornos o afecciones del estado emocional, trastornos o afecciones psicóticas, o una combinación de los mismos, en un mamífero, comprendiendo el procedimiento administrar a un mamífero en necesidad de tal tratamiento (a) un antipsicótico atípico, un
20 profármaco del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del antipsicótico atípico o del profármaco del mismo, y (b) un antagonista del factor de liberación de corticotropina, un profármaco del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho antagonista del factor de liberación de corticotropina o del profármaco del mismo, donde cada uno de (a) y (b) se administra opcional e
25 independientemente junto con un vehículo, excipiente o diluyente

120
769

farmacéuticamente aceptable.

11. El procedimiento de la reivindicación 10, en el que el antagonista del factor de liberación de corticotropina se selecciona entre el grupo compuesto

5 por:

4-(1-etil-propoxi)-3,6-dimetil-2-(2,4,6-trimetilfenoxi)-piridina

(3,6-dimetil-2-(2,4,6-trimetil-fenoxi)-piridin-4-il)-(1-etil-propil)-amina:

(3,6-dimetil-2-(4-cloro-2,6-dimetil-fenoxi)-piridin-4-il)-(1-etil-propil)-amina:

y 5-(1-etil-propoxi)-7-metil-1-(2,6-dimetil-4-clorofenil)-1-4-dihidro-2H-3-

10 oxa-1,8-diazanaftaleno;

12. El procedimiento de la reivindicación 11, en el que el antipsicótico atípico se selecciona entre el grupo compuesto por ziprasidona y asenapina.

15 13. El procedimiento de la reivindicación 10, en el que el antipsicótico atípico y el antagonista del factor de liberación de corticotropina se administran simultáneamente o en un período de tiempo específicamente establecido.

14. Un procedimiento para tratar un síntoma depresivo asociado con
20 trastornos o afecciones del estado emocional, trastornos o afecciones psicóticas, o una combinación de los mismos, en un mamífero, comprendiendo el procedimiento administrar a un mamífero en necesidad de tal tratamiento (a) un antipsicótico atípico, un profármaco del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del antipsicótico atípico o del profármaco del mismo, y (b) un
25 antagonista del factor de liberación de corticotropina, un profármaco del mismo

171
170

o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho antagonista del factor de liberación de corticotropina o del profármaco del mismo, donde cada uno de (a) y (b) se administra opcional e independientemente junto con un vehículo, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable, donde el síntoma se
5 selecciona entre el grupo compuesto por estado emocional deprimido, irritabilidad, efecto de tristeza y alteración del ritmo cardíaco.

15. Un kit que comprende una composición farmacéutica que comprende un antagonista del factor de liberación de corticotropina, un profármaco del mismo,
10 o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho antagonista del factor de liberación de corticotropina o del profármaco del mismo, un envase que contiene la composición y un prospecto que está opcionalmente integrado con el envase, donde se establece en el prospecto que la composición farmacéutica se administrará al mamífero simultáneamente o en período de
15 tiempo específicamente establecido con una composición farmacéutica que contiene un antipsicótico atípico, un profármaco del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho antipsicótico atípico o del profármaco del mismo.

172
171RESUMEN

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica para tratar, por ejemplo, trastornos o afecciones del estado emocional, trastornos o afecciones psicóticas, o una combinación de los mismos, en un mamífero tal como un ser humano, comprendiendo la composición (a) un antipsicótico atípico, un profármaco del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del antipsicótico atípico o profármaco del mismo, (b) un antagonista del factor de liberación de corticotropina, un profármaco del mismo, o sal farmacéuticamente aceptable de dicho antagonista del factor de liberación de corticotropina o profármaco del mismo, y opcionalmente (c) un vehículo, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable. La presente invención también se refiere a un procedimiento para tratar uno o más trastornos o afecciones descritos en la frase anterior, comprendiendo el procedimiento administrar a un mamífero en necesidad de tal tratamiento los componentes (a) y (b) descritos en la frase anterior, donde cada uno de (a) y (b) se administra opcional e independientemente junto con un vehículo, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable.

133
492

TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES

PCT

**NOTIFICACIÓN DE TRANSMISIÓN DEL REPORTE DE EXAMEN
PRELIMINAR INTERNACIONAL DE PATENTABILIDAD**

(PCT Regla 71.1)

De: AUTORIDAD DE REVISIÓN PRELIMINAR INTERNACIONAL

Para.

FULLER, Grover, F., Jr.
C7o LAWRENCE, Jackie
PFIZER, Inc. MS 8260-1615
Eastern Point Road
Groton, CT 06340
Estados Unidos de América.

Sello de Recibido 27 de febrero de 2006, Departamento de patentes
Pfizer Inc.

Fecha de expedición: 22.02.2006

Referencia del expediente del solicitante o mandatario: PC25557A

Solicitud Internacional No.: PCT/IB2005/000251

Fecha de presentación internacional: 01.02.2005

Fecha de prioridad: 13.02.2004

Solicitante: PFIZER PRODUCTS INC et. al.

1. Se notifica al solicitante que la Administración Encargada del Examen Preliminar Internacional ha emitido el informe de examen preliminar internacional para la solicitud internacional y se lo transmite adjunto, acompañado, si procede, de sus anexos.
2. Se transmite una copia del presente informe y, si procede, de sus anexos, a la Oficina Internacional para comunicación a todas las Oficinas elegidas.
3. Si alguna Oficina elegida lo exige, la Oficina Internacional realizará una traducción en inglés del informe (con exclusión de sus anexos) y la transmitirá a las Oficinas interesadas.

4. RECORDATORIO

Para iniciar la fase nacional ante cada Oficina elegida, el solicitante debe cumplir ciertos actos (presentación de la traducción y pago de las tasas nacionales) en el plazo de 30 meses desde la fecha de prioridad (o más tarde por lo que respecta a ciertas oficinas) (Artículo 39 (1)) (véase también el recordatorio enviado por la Oficina Internacional en el formulario PCT/IB/301).

174
173

Cuando deba entregarse una traducción de la solicitud internacional o una oficina elegida, se incluirá la traducción de cualquier anexo de informe de Examen Preliminar Internacional. Corresponde al solicitante preparar la traducción en cuestión y entregarla directamente a cada Oficina elegida interesada

Para más amplios detalles en lo relativo a los plazos aplicables y las exigencias de las oficinas elegidas, véase el Volumen II de la guía del solicitante PCT.

Se llama la atención del solicitante sobre el Artículo 33(5) que prevé que los criterios de novedad, actividad inventiva y de aplicación industrial definidos en el Artículo 33(2) a (4) sólo servirán a los efectos del examen preliminar internacional, y que "todo Estado contratante puede aplicar criterios adicionales o diferentes al objeto de decidir, en ese Estado, si la invención es patentable o no" (véase también el Artículo 27(5)). Tales criterios adicionales pueden afectar, por ejemplo, a las excepciones de patentabilidad, requisitos específicos relativos a la divulgación, la claridad de las reivindicaciones.

Nombre y dirección postal de la Administración encargada del Examen Preliminar Internacional:

Oficina de Patentes Europea

D-80298 – Munich

Tel: +49-89 2399 - 0, Tx: 523656 epmu d

Fax: +49-89 2399 – 4465.

Funcionario Autorizado: Morancho Alcaine, N

Tel: + 49 89 2399-7462

175
174

TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES
PCT
INFORME PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD
(Capítulo II del Tratado de Cooperación en materia de Patentes)
(PCT Artículo 36 y Regla 70)

Referencia del expediente del solicitante o mandatario: PC25557A

Solicitud Internacional No.: PCT/IB2005/000251

Fecha de presentación internacional: 01.02.2005

Fecha de prioridad: 13.02.2004

Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o la vez clasificación nacional e IPC: A61K 31/551, A61K 31/496, A61K 31/554, A61K 31/40, A61K 31/519, A61K 31/55, A61K 31/4178, A61K 31/44, A61K 31/4375, A61K 31/505, A61K 31/437, A61K 31/4985, A61K 45/06, A61K 31/425, A61P 25/18, A61P 25/22.

Solicitante: PFIZER PRODCUTS INC et. al.

1. El reporte de examen preliminar internacional ha sido preparado por esta Autoridad de Revisión Preliminar Internacional bajo el Artículo 35 y es transmitido al solicitante según el Artículo 36.
2. Este REPORTE consta de un total de 7 hojas, incluida la presente hoja de portada.
3. Este informe también contiene ANEXOS, que comprenden.
 - a. ☐ (remitido al solicitante y a la oficina internacional) un total de hojas, descritas a continuación:
 - ☐ hojas de la descripción, las reivindicaciones y/o los dibujos que han sido modificadas y que sirven de base al presente informe, y/o de hojas que contienen rectificaciones autorizadas por esta Administración (véase la Regla 70.16 y la Instrucción Administrativa 607 del PCT).
 - ☐ hojas que reemplazan a otras hojas anteriores, pero que esta Administración considera que contienen modificaciones que se extienden más allá de la divulgación de la invención tal como fue originalmente presentada, según se indica en el punto 4 del Reglamento I y en el Recuadro Suplementario.
 - b. ☐ (remitido únicamente a la Oficina Internacional) un total de (indicar tipo y soporte(s) electrónico(s)) , que contienen una lista de secuencias y/o tabla(s) relativa(s), solo en formato legible por ordenador, como se indica en el Recuadro Suplementario relativo

a Listas de Secuencias (ver Instrucción Administrativa 802).

126
198

4. El presente informe contiene indicaciones relativas a los siguientes puntos:

- | | | |
|-------------------------------------|---------------|--|
| ☒ | Recuadro I | Base de este informe |
| ☐ | Recuadro II | Prioridad |
| ☒ | Recuadro III | Ninguna formulación de opinión sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicación industrial |
| ☐ | Recuadro IV | Falta de unidad de Invención |
| ☒ | Recuadro V | Declaración motivada según el Artículo 35(2) sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicación industrial, citas y explicaciones en apoyo de esta declaración |
| ☐ | Recuadro VI | Ciertos documentos citados |
| ☐ | Recuadro VII | Defectos en la Solicitud Internacional |
| ☐ | Recuadro VIII | Observaciones relativas a la solicitud internacional |

Fecha de radicación de la demanda: 21.02.2005

Fecha de elaboración de este reporte: 22.02.2006

Nombre y dirección postal de la Administración encargada del Examen Preliminar Internacional:

Oficina de Patentes Europea

D-80298 - Munich

Tel: +49-89 2399 - 0, Tx: 523656 epmu d

Fax: +49-89 2399 - 4465.

Funcionario Autorizado: Hornich, E.

Tel: + 49 89 2399-

127
~~126~~

☐ Este informe está basado en una traducción del idioma original al siguiente idioma _____, que es el de una traducción proporcionada a los fines de:

- ☐ búsqueda internacional (según Reglas 12.3 y 23.1 (b))
- ☐ publicación de la solicitud internacional (según Regla 12.4)
- ☐ examen preliminar internacional (según Reglas 55.2 y/o 55.3)

Descripción, Páginas

Reivindicaciones, Números

☐ una lista de secuencias y/o tabla(s) relativa(s) – ver Recuadro Suplementario relativo a Listas de Secuencias

☐ la descripción, páginas

☐ las reivindicaciones, Nos.

☐ los dibujos, hojas/fig.

☐ la lista de secuencias (especificar):

☐ tabla(s) relativa(s) a la lista de secuencias (especificar):

4. ☐ El presente informe ha sido establecido como si no se hubiesen presentado (algunas de) las modificaciones anexadas a este informe y listadas abajo, ya que se ha considerado que iban más allá de la divulgación de la invención tal como fue presentada, como se indica en el Recuadro Suplementario (Regla 70.2(c)).

- 178
197
- ☐ la descripción, páginas
 - ☐ las reivindicaciones, Nos.
 - ☐ los dibujos, hojas/fig.
 - ☐ la lista de secuencias (especificar):
 - ☐ tabla(s) relativa(s) a la lista de secuencias (especificar):

* Si se utiliza el punto 4, algunas o todas estas páginas pueden llevar el sello de "sustituida".

Recuadro No. III. Ninguna formulación de opinión sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicación industrial

1. Las preguntas con respecto a si el invento reivindicado parece ser novedoso, implica una actividad inventiva (no ser evidente), o ser susceptible de aplicación industrial, por lo que respecta.

- ☐ al conjunto de la solicitud internacional,
- ☒ a las reivindicaciones Nos. 10-14 (en relación con la aplicación industrial)

debido a que:

- ☒ la solicitud internacional, o las reivindicaciones Nos. 10-14 (con respecto a la aplicación industrial) en cuestión se refieren al objeto, respecto del cual no requiere examen preliminar internacional (especifique):

ver hoja separada

- ☐ a descripción, reivindicaciones, o los dibujos (indíquese cuales a continuación) o tales reivindicaciones Nos. en cuestión no son claras, de manera que no es posible formular una opinión significativa (especifique):
- ☐ las reivindicaciones, o las reivindicaciones Nos. en cuestión no son claras, de manera que no es posible formular una opinión significativa.
- ☐ no se ha emitido informe de búsqueda internacional para dichas reivindicaciones Nos.
- ☐ la lista de de secuencias nucleótidas y/o de aminoácidos no cumplen la norma estándar prevista en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas por que:

La lista en papel

- ☐ no se presentó
- ☐ no cumple con la norma estándar

179
178

La lista en formato legible por ordenador

- ☐ no se presentó
- ☐ no cumple con la norma estándar
- ☐ las tablas relativas a las listas de secuencias de nucleótidos y/o de aminoácidos, si únicamente se han presentado en formato legible por ordenador, no cumplen con los requisitos técnicos previstos en el Anexo C-bis de las Instrucciones Administrativas.
- ☐ Ver recuadro suplementario para más detalles.

Recuadro No. V Declaración razonada según el Artículo 35 (2)
con respecto a la novedad, nivel inventivo o aplicación industrial:
anterioridades y explicaciones que soportan tal declaración

1. Declaración

Novedad (N)	Si:	Reivindicaciones 1-9, 12, 15
	No:	Reivindicaciones 10, 11, 13, 14
Nivel Inventivo (NI)	Si:	Reivindicaciones
	No:	Reivindicaciones 1-15
Aplicación Industrial (AI)	Si:	Reivindicaciones 1-9, 15
	No:	Reivindicaciones

2. Citas y explicaciones (Regla 70.7)

ver hoja separada.

**REPORTE PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD
(HOJA ANEXA)**

Solicitud Internacional No. PCT/IB2005/000251

180
H

SECCION III.

1. Las reivindicaciones 10-14 relacionada con la materia considerada por esta Autoridad cubierta por las provisiones establecidas en la Regla 67.1 (iv) del PCT. Por lo tanto, no se formulará ninguna opinión con respecto a la aplicación industrial de la materia de estas reivindicaciones (Artículo 34(4)(a)(i) del PCT).

SECCION V

2. Referencias:

D1: EP-A-1 082 960
D2: EP-A-1 040 831
D3: WO 95/33750 A
D4: WO 98/08846 A
D5: EP-A-0 931 547
D6: US-A-4 145 434
D7: "Martindale - The complete drug reference. Third-second edition" 1999 PHARMACEUTICAL PRESS, edited by KATHLEEN PARFITT.

3. Novedad (Art. 33(2) del PCT)

D1 revela la utilidad de un antagonista del factor de liberación de corticotropina (CRF) opcionalmente combinados con un segundo compuesto el cual puede ser un compuesto tal como risperidona, para el tratamiento de la depresión.

El antagonista CRF puede ser un compuesto como se define en las presentes reivindicaciones 5-8. Sin embargo, el documento **D1** explícitamente no releva composiciones que comprenden un antagonista CRF y risperidona.

El documento D1 es considerado por anticiparse la materia de las reivindicaciones 10, 11, 13 y 14.

4. Nivel inventivo (Art. 33(3) del PCT).

- 4.1 El documento **D1** revela el uso combinado del antagonista del factor de liberación de corticotropina (CRF) de acuerdo con la presente solicitud como e.g. risperidona. Una composición que comprende ambos componentes puede por lo tanto no ser considerada como inventiva.

181
180

La materia de las reivindicaciones 1 y 4-8 se refieren a antagonistas CRF o en particular antagonistas CRF que son solo mencionados en el documento D1. Dichas reivindicaciones se refieren más allá del antipsicótico atípico en general o uno específico cantidad entre ellos risperidona.

Como el uso combinado del antagonista CRF de acuerdo con la presente solicitud y risperidona como un antipsicótico atípico ya se ha descubierto en el documento D1, un nivel inventivo de la materia de las reivindicaciones 1 y 4-8 que meramente relaciona a una composición que comprende ambos componentes no puede reconocerse.

- 4.2 Básicamente, el mismo razonamiento es hecho en base al documento D2 a la luz de que un nivel inventivo no puede conocerse para la materia de las reivindicaciones 1 y 4-8, o:

El documento D2 revela que los antagonistas CRF son usados para prevenir la muerte súbita en los pacientes que padecen particularmente enfermedades cardiovasculares ó relacionadas con el corazón.

El documento además revela eso e.g. antipsicóticos atípicos (eg clorpromazina, risperidona) puede causar la dispersión de QT y/o la variabilidad de proporción de corazón. En semejante caso, puede ser también beneficioso administrar un antagonista CRF con el fin de normalizar parasimpático y simpático la influencia eléctrica en el corazón y mejora la dispersión de QT y variabilidad de proporción del corazón del paciente.

- 4.3 Además, se dirige la atención a lo siguiente:
D1, D3 y D4 revela la utilidad del antagonista del factor de liberación de corticotropina (CRF) definidos en la presente solicitud para el tratamiento de la depresión ó enfermedades sicóticos.
D5 a D7 revela la efectividad de un antipsicótico atípico de acuerdo con la presente solicitud en el tratamiento de las condiciones mencionadas anteriormente.
La sola combinación de clases de compuestos que son separadamente, ya conocido para ser eficaz en el tratamiento de una enfermedad particular habría sido así obvio para una persona experimentada
A la luz del razonamiento mencionado, un nivel inventivo no puede reconocerse para las reivindicaciones que parecen ser novedosas.

5. Aplicación Industrial (Art. 33(4) del PCT)

- 5.1. Los requerimientos de aplicación industrial se cumplen para la materia de las reivindicaciones 1-9 y 15.

- 182
181
- 5 2. Para la evaluación de las reivindicaciones 10-14 de la presente, sobre si son industrialmente aplicables, no existen criterios unificados en los Estados pertenecientes al PCT. La patentabilidad también puede depender de la formulación de las reivindicaciones. La EPO, por ejemplo, no reconoce como industrialmente aplicable aquella materia que reivindique el uso de un compuesto en tratamiento médico, pero permite, sin embargo, reivindicar sobre un compuesto conocido para primero uso en tratamiento médico y el uso de tal compuesto en la manufactura de un medicamento para un nuevo tratamiento médico.

PATENT COOPERATION TREATY

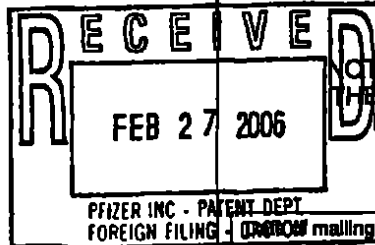
Hosley 183
J
182

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

PCT

To:

FULLER, Grover, F., Jr.
C/o LAWRENCE, Jackie
Pfizer Inc. MS 8280-1815
Eastern Point Road
Groton, CT 06340
ETATS-UNIS D'AMERIQUE



NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(PCT Rule 71.1)

(day/month/year)

22.02.2006

Applicant's or agent's file reference
PC25557A

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No
PCT/IB2005/000251

International filing date (day/month/year)
01.02.2005

Priority date (day/month/year)
13.02.2004

Applicant
PFIZER PRODUCTS INC. et al.

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary report on patentability and its annexes, if any, established on the international application.
2. A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.
3. Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices.

4 REMINDER

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices) (Article 39(1)) (see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB301).

Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary report on patentability. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned.

For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The applicant's attention is drawn to Article 33(5), which provides that the criteria of novelty, inventive step and industrial applicability described in Article 33(2) to (4) merely serve the purposes of international preliminary examination and that "any Contracting State may apply additional or different criteria for the purposes of deciding whether, in that State, the claimed inventions is patentable or not" (see also Article 27(5)). Such additional criteria may relate, for example, to exemptions from patentability, requirements for enabling disclosure, clarity and support for the claims

MAR - 8 2006

Name and mailing address of the international
preliminary examining authority:



European Patent Office
D-80288 Munich
Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523856 epmu d
Fax: +49 89 2399 - 4485

Authorized Officer

Patent Dept NYC

Morancho Alcaine, N

Tel +49 89 2399-7482



PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference PC25557A	FOR FURTHER ACTION See Form PCT/PEAA18	
International application No PCT/IB2005/000251	International filing date (day/month/year) 01.02.2005	Priority date (day/month/year) 13.02.2004
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61K31/551, A61K31/496, A61K31/554, A61K31/40, A61K31/519, A61K31/55, A61K31/4178, A61K31/44, A61K31/4375, A61K31/505, A61K31/437, A61K31/4985, A61K45/06, A61K31/425, A61P25/18, A61P25/22		
Applicant PFIZER PRODUCTS INC. et al.		
1. This report is the international preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 38. 2. This REPORT consists of a total of 7 sheets, including this cover sheet. 3. This report is also accompanied by ANNEXES, comprising: a ☐ sent to the applicant and to the International Bureau) a total of sheets, as follows: ☐ sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis of this report and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority (see Rule 70.16 and Section 807 of the Administrative Instructions). ☐ sheets which supersede earlier sheets, but which this Authority considers contain an amendment that goes beyond the disclosure in the international application as filed, as indicated in item 4 of Box No. I and the Supplemental Box. b. ☐ (sent to the International Bureau only) a total of (indicate type and number of electronic carrier(s)) , containing a sequence listing and/or tables related thereto, in computer readable form only, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see Section 802 of the Administrative Instructions).		
4 This report contains indications relating to the following items: ☒ Box No. I Basis of the opinion ☐ Box No. II Priority ☒ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability ☐ Box No. IV Lack of unity of invention ☒ Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement ☐ Box No. VI Certain documents cited ☐ Box No. VII Certain defects in the international application ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application		
Date of submission of the demand 21.02.2005	Date of completion of this report 22.02.2006	
Name and mailing address of the international preliminary examining authority  European Patent Office D-80288 Munich Tel. +49 89 2339 - 0 Tx: 523858 epmu d Fax: +49 89 2339 - 4465	Authorized Officer Hornich, E Telephone No. +49 89 2339- 	

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/IB2005/000251

185
TGA

Box No. I Basis of the report

1. With regard to the language, this report is based on the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.
- ☐ This report is based on translations from the original language into the following language, which is the language of a translation furnished for the purposes of:
- ☐ international search (under Rules 12.3 and 23.1(b))
 - ☐ publication of the international application (under Rule 12.4)
 - ☐ international preliminary examination (under Rules 55.2 and/or 55.3)
2. With regard to the elements* of the international application, this report is based on *(replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report)*

Description, Pages

1-58 as originally filed

Claims, Numbers

1-15 as originally filed

- ☐ a sequence listing and/or any related table(s) - see Supplemental Box Relating to Sequence Listing
- 3 ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:
- ☐ the description, pages
 - ☐ the claims, Nos.
 - ☐ the drawings, sheets/figs
 - ☐ the sequence listing *(specify)*:
 - ☐ any table(s) related to sequence listing *(specify)*:
4. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).
- ☐ the description, pages
 - ☐ the claims, Nos.
 - ☐ the drawings, sheets/figs
 - ☐ the sequence listing *(specify)*:
 - ☐ any table(s) related to sequence listing *(specify)*:
- * If item 4 applies, some or all of these sheets may be marked "superseded."

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No. **PCT/IB2005/000251**

Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

- 1 The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non-obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

- ☐ the entire international application,
☒ claims Nos. 10-14 (with regard to industrial applicability)

because:

- ☒ the said international application, or the said claims Nos. 10-14 (with regard to industrial applicability) relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (specify).

see separate sheet

- ☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):
☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.
☐ no international search report has been established for the said claims Nos.
☐ the nucleotide and/or amino acid sequence listing does not comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions in that:

the written form

- ☐ has not been furnished
☐ does not comply with the standard

the computer readable form

- ☐ has not been furnished
☐ does not comply with the standard

- ☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in computer readable form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions.
☐ See separate sheet for further details

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/IB2005/000251

187
180

Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	1-9,12,15
	No: Claims	10,11,13,14
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	1-15
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-9,15
	No: Claims	

2. Citations and explanations (Rule 70.7):

see separate sheet

188
102

SECTION III

1. Claims 10-14 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of these claims (Article 34(4)(a)(I) PCT).

SECTION V

2. References:

D1: EP-A-1 082 960

D2: EP-A-1 040 831

D3: WO 95/33750 A

D4: WO 98/08846 A

D5: EP-A-0 931 547

D6: US-A-4 145 434

D7: "Martindale - The complete drug reference. Thirty-second edition" 1999,
PHARMACEUTICAL PRESS, edited by KATHLEEN PARFITT.

3. Novelty (Art. 33(2) PCT)

D1 discloses the usefulness of a corticotropin-releasing factor (CRF) antagonist optionally combined with a second compound, which might be a compound such as risperidone, for the treatment of depression.

The CRF antagonist may be a compound as defined in the present claims 5-8.

However, D1 does not explicitly disclose *compositions* comprising a CRF antagonist and risperidone.

D1 is considered to *anticipate* the subject-matter of claims 10, 11, 13 and 14.

189
188

4. Inventive Step (Art. 33(3) PCT)

- 4.1 D1 discloses the *combined use* of corticotropin-releasing factor (CRF) antagonist according to the present application with e.g. *risperidone*. A composition comprising both components can therefore *not* be considered *inventive*.

The subject-matter of claims 1 and 4-8 refers to CRF antagonists or to particular CRF antagonists which are also mentioned in D1. Said claims further refer to atypical antipsychotics in general or to specific ones, among them *risperidone*.

As the combined use of the CRF antagonists according to the present application and *risperidone* as an atypical antipsychotic has already been disclosed in D1, an inventive step of the subject-matter of claims 1 and 4-8 which merely relates to a *composition* comprising both components *cannot* be *acknowledged*.

- 4.2 Basically the same reasoning is made on the basis of D2 in the light of which an inventive step *cannot* be *acknowledged* for the subject-matter of claims 1 and 4-8, either:

D2 discloses that CRF antagonists are useful to prevent sudden death in patients suffering particularly from cardiovascular or heart related diseases.

The document furthermore discloses that e.g. atypical antipsychotics (eg chlorpromazine, risperidone) '*can cause QT dispersion and/or heart rate variability. In such a case, it may also be beneficial to administer a CRF antagonist in order to normalize the parasympathetic and sympathetic electrical influence on the heart and improve the QT dispersion and heart rate variability of the patient.*'

- 4.3 Furthermore, attention is drawn to the following:

D1, D3 and D4 disclose the usefulness of the corticotropin-releasing factor (CRF) antagonists defined in the present application for the treatment of depression or psychotic disorders.

D5 to D7 disclose the effectiveness of atypical antipsychotics according to the present application in the treatment of the above-mentioned conditions.

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/IB2005/000251

190
184

The mere combination of classes of compounds which are, separately, already known to be effective in the treatment of a particular disease would thus have been obvious for the skilled person.

In the light of the aforementioned reasoning, an inventive step *cannot* be ***acknowledged*** for the claims which appear to be novel.

5. Industrial Applicability (Art. 33(4) PCT)

5.1 The requirements of industrial applicability are fulfilled for the subject-matter of claims 1-9 and 15.

5.2 For the assessment of the present claims 10-14 on the question whether they are industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as industrially applicable the subject-matter of claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow, however, claims to a known compound for first use in medical treatment and the use of such a compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment.

191
1910

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) N° de solicitud		(51) Int Cl	A61K 31/551, 31/496, 31/554, 31/40, 31/519, 31/55, 31/4178, 31/44, 31/4375, 31/505, 31/437, 31/4985, 45/06, 31/425
22) Fecha de solicitud		(71) Solicitante(s)	PFIZER PRODUCTS INC.
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País
.	60/544,731	13/02/04	US
		(72) Inventor(es)	STEVEN JOSEPH ROMANO
		(74) Apoderado.	CARLOS R. OLARTE
(85)	Fecha limite inicio fase nacional		
(86)	Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		
	Fecha de presentación de la solicitud 01/02/05		
	No de solicitud PCT/IB2005/000251		
(87)	Publicación internacional		
	Fecha 01/09/05		
	N° publicación WO 2005/079807		
(54) Título	COMBINACIONES TERAPEUTICAS DE ANTIPSICOTICOS ATIPICOS CON ANTAGONISTAS DEL FACTOR DE LIBERACION DE CORTICOTROPINA.		

Resumen - Reivindicación(es)

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica para tratar, por ejemplo, trastornos o afecciones del estado emocional, trastornos o afecciones psicóticas, o un combinación de los mismos, en un mamífero tal como un ser humano, comprendiendo la composición (a) un antipsicótico atípico, un profármaco del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del antipsicótico atípico o profármaco del mismo, (b) un antagonista del factor de liberación de corticotropina, un profármaco del mismo, o sal farmacéuticamente aceptable de dicho antagonista del factor de liberación de corticotropina o profármaco del mismo, y opcionalmente (c) un vehículo, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable. La presente invención también se refiere a un procedimiento para tratar uno o más trastornos o afecciones descritos en la frase anterior, comprendiendo el procedimiento administrar a un mamífero en necesidad de tal tratamiento los componentes (a) y (b) descritos en la frase anterior, donde cada uno de (a) y (b) se administra opcional e independientemente junto con un vehículo, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable.

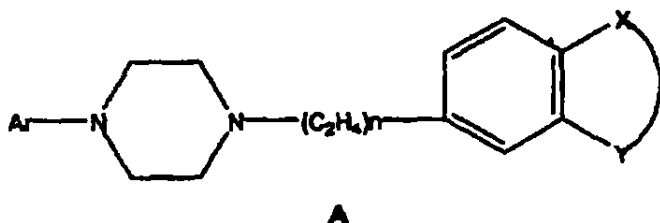
491 192
107

Habiendo descrito la invención como antecede, se declara como propiedad lo contenido en las siguientes,

REIVINDICACIONES

Una composición farmacéutica que comprende (a) un antipsicótico atípico, un profármaco del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho antipsicótico atípico o del profármaco del mismo, (b) un antagonista del factor de liberación de corticotropina, un profármaco del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho antagonista del factor de liberación de corticotropina o del profármaco del mismo, y opcionalmente (c) un vehículo, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable.

La composición de la reivindicación 1, en la que el antipsicótico atípico es un compuesto representado por la fórmula A



la que Ar es benzoisotiazolilo o un óxido o dióxido del mismo cada uno opcionalmente sustituido con un fluoro, cloro, trifluorometilo, metoxi, ciano o nitrato;

n es 1 ó 2;

y X e Y junto con el fenilo al que están unidos forman benzotiazolilo; 2-fenilobenzotiazolilo; benzoisotiazolilo; indazolilo; 2-hidroxiindazolilo; indolilo;



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-079135-00000-0000
Fec: 2006-08-11 12:24:04 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra. 11 PATENTEYII
Evo: 379 FASENACIONALII
Act 411 PRESENTACION Folio 180

191
142
193

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMIS

PCT

PATENTE DE INVENCION

☒

MODELO DE UTILIDAD ☐

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente ☒
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☒
- ◆ Descripción de la invención ☒
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes ☒
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☒

COMPLETA ☒

INCOMPLETA ☐

● DISEÑO INDUSTRIAL ☐

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial ☐
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

● ESQUEMA DE TRAZADO ☐

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado ☐
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

Firma Responsable

Fecha

Carrera 13 No 27-00 Piso 5, 7 y 10
Commutador 3 82 08 40
Fax 350 52 20
E-mail info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogota, D C , Colombia

192
194

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
OLARTE GARCIA CARLOS REINALDO
Apoderado(a) y/o Representante de
PFIZER PRODUCTS INC

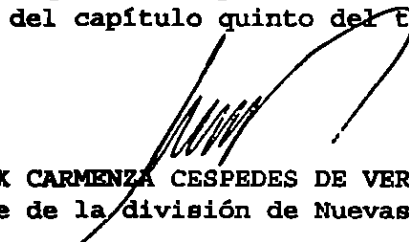
REFERENCIA	Radicación No.	6 79135
	Solicitud internacional	IB2005/000251
	Fecha inicio fase nacional	13/09/2006
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio No.	11217

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del Título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 06 OCT. 2006
a alvarado