

P.I



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

04002410

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

(P.C.T.)

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

04002410

54. TÍTULO

Compuestos Químicos

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

A 61 K 31/437.

71. SOLICITANTE

GLAXO GROUP Limited

DOMICILIO

Glaxo Wellcome House, Berkeley, Avenue, Greenford
Middlesex, UGB ONN.

74. APODERADO

Carlos F. OLARTE.

22. BOGOTÁ, D. C.,

16 Enero / 2004.

PETITORIO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

04 002410 00

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación: 04002410 00000000 Folios: 110
Fecha (MM): 2004-01-16 08:46:20
Trámite: 011 PCT-PRIENI 579 FASE NACI 411 PROCNAC
Dependencia: ESEB DIVISION DE NUEVAS CREACIONES acciónFORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

①

SOLICITUD DE :

☒

Patente de Invención

☐

Patente de Modelo de Utilidad

☐

Capítulo I.

☒

Capítulo II.

②

SOLICITANTE
(71)

Nombre: GLAXO GROUP LIMITED

Dirección: Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford,
Middlesex UB6 0NN

Nacionalidad o Domicilio:

Lugar de Constitución: INGLATERRA.

Teléfono:

Fax:

E-Mail

IDENTIFICACION

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

③

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE

Dirección: World Trade Center Torre C, Calle 100 No. 8A-55 Piso 10.

Teléfono: 6386200

Fax: 6386201

E-Mail: filings@olartecraisbeck.com

IDENTIFICACION

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número 79.782.747 Bta TP 74.295

④

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: ROMANO DI FABIO, FABRIZIO MICHELI, Y VES ST-DENIS,

Dirección: Via Alessandro Fleming, 2, I-37135 Verona, Italia.

Nacionalidad o Domicilio: ITALIANA, ITALIANA, CANADIENSE.

⑤ PCT (85)

Solicitud Internacional No. PCT/EP02/07865

Fecha Julio 15, 2002

Publicación Internacional No. WO 03/008412

Fecha Enero 30, 2003

⑥ Título (54)

COMPUESTOS QUIMICOS.

(Ver Folio 113)

⑦

Clasificación Internacional (51)

A61K31/437

⑧

Prioridad

SI

☒

NO

☐

(33) País de Origen

GB

(32) Fecha

Julio 17, 2001

(31) Número de Solicitud

0117396.2

⑨

Comprobante de pago No. 1,283, 58,820.

Fecha 01-08-04, 08-22-03.

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

10

ANEXOS

2

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☒ Poderes, si fuere el caso
- ☐ 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: BUSQUEDA INTERNACIONAL

11 FIGURA CARACTERISTICA

12 Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS B. OLARTE

FIRMA:

C.C. 74.782.747 de Bú T.P. 74.295

44
3

--- SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO ---
Radicacion : 01002410 00000000 Folios: 110
Fecha (AMD): 2004-01-16 08:46:28
Tramite : 011 PCI-PATENT 3/9 FASE MODI 411 PROSENIAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 - 1,263
FECHA : ENERO 8 DE 2004

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
FREDERICK TORRES	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	.050-00110-6	13594220	08/01/2004	930,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-03	CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	
12		MARCAS Y LENAS COMERCIALES	87,000.00
		TOTAL :	\$ 87,000.00

SON: OCHENTA Y SIETE MIL PESOS

RESPONSABLE :



RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

#34

NIT : 800176089-2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 04002410 00000000 Folios: 110
Fecha (MM): 2004-01-16 00:46:20
Tramite : 011 PCI-PATENT 379 FASE NUC3 411 PATENTING
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 03 - 59,620
FECHA : AGOSTO 22 DE 2003

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
JORGE LUIS BOMEZ	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	6127195	22/08/2003	12,950,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. CONTABILITICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	85 EXAMEN DE PATENTABILIDAD DE INVEN	335,000.
	TOTAL :	\$ 335,000.00

SOM: TRESCIENTOS TREINTA Y CINCO MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

**APOSTILLA EN PODER DE REPRESENTACIÓN DE
GLAXO GROUP LIMITED**

PODER DE REPRESENTACION

Bilingüe inglés- español otorgado en Brentford, Middlesex, Inglaterra el 13 de agosto de 2003 y firmado por Peter John Giddings, Apoderado y Funcionario autorizado.

Certificado de Notario De Pinna en español firmado por James Kerr Milligan

APOSTILLA

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

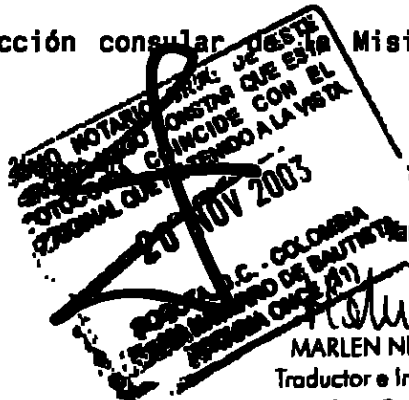
1. País: Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte
- Este documento Público
2. ha sido firmado por James Kerr Milligan
3. Quien ejerce funciones de Notario público
4. Lleva el sello del Notario público

CERTIFICADO

5. En Londres
6. El 14 agosto 2003
7. Por el Secretario de Estado Principal de su Majestad para Asuntos exteriores y de la Mancomunidad
8. No. G229474
9. Gran Sello de la Oficina de Asuntos exteriores y de la Mancomunidad
10. Firma legible de J. Garbrah- Por el Secretario de Estado

Si el documento se usa en un país que no pertenece a la Convención de la Haya del 5 de octubre de 1961 debe pasar por la sección consular de la Misión que representa el país.

Es traducción fiel del inglés, con copia archivo para confrontación. Bogotá



Marlén Neira C
MARLEN NEIRA CASTRO
Traductor e Intérprete Ofi.
Inglés - Español - Inglés
Resolución No. 2117 del 7 O.

Yo, el infrascrito **JAMES KERR MILLIGAN**, Notario Público de la Ciudad de Londres, Inglaterra, por la Autoridad Real debidamente admitido y juramentado,

CERTIFICO:

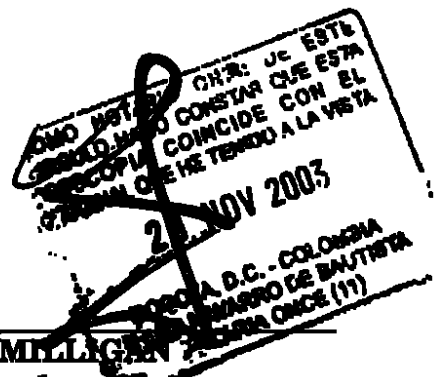
QUE es auténtica la firma suscrita al pie del adjunto Poder, por ser del puño y letra del Señor Don **PETER JOHN GIDDINGS**, cuya identidad me consta, Apoderado de la Sociedad inglesa denominada "**GLAXO GROUP LIMITED**", Sociedad legalmente constituida y existente de acuerdo con las leyes de Inglaterra, e inscrita en la Oficina de Registro de Sociedades bajo el número **305979**, con domicilio social en Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 ONN, Inglaterra;

QUE el citado Señor Don **PETER JOHN GIDDINGS** está debidamente autorizado para firmar documentos de esta clase en nombre y representación de dicha Sociedad en virtud de un Poder otorgado por la referida Sociedad fechado 3 de julio de 2002.

Y QUE los objetos para los cuales se otorgó dicho Poder se encuentran dentro de los objetos o actividades de la citada Sociedad, de acuerdo con la Escritura Constitutiva y los Estatutos Sociales, los cuales he tenido a la vista.

Y PARA QUE CONSTE donde y como convenga y fuere necesario expido el presente Certificado que firmo y sello en dicha Ciudad de Londres, el día de hoy vece de agosto del año dos mil tres.


JAMES KERR MILLIGAN
Notario Público de Londres, Inglaterra



APOSTILLE
(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

1. Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

This public document / Le présent acte public

2. Has been signed by James Kerr Milligan
a été signé par

3. Acting in the capacity of Notary Public
agissant en qualité de

4. Bears the seal/stamp of The Said Notary Public
est revêtu du sceau/timbre de

5. at London/Londres
6. the/le 14 August 2003

7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.

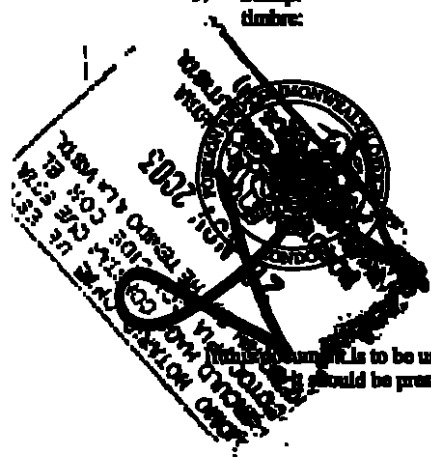
8. Number/sous No **G229474**

9. Stamp: timbre:
10. Signature: J. Garbrah



For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat

This stamp is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961.
Il doit être présenté à la section consulaire de la mission représentant ce pays.



OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER - TORRE C
CALLE 100 No. 8A-55 Piso 10
BOGOTÁ, COLOMBIA
TELEPHONE: +57-1 638-8200
Fax: +57-1 638-8201

www.olarteraisbeck.com

Power of Attorney

The undersigned,

domiciled in

Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 0NN, GB

by means of these presents hereby grants to **Carlos R. Olarte, J. Ian Raisbeck and Ana María Frieri** full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's Patents, Utility Models and Industrial Designs 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, appeals, 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.

Poder

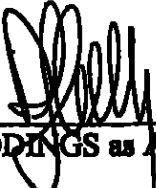
El suscrito,

Glaxo Group Limited

domiciliado en

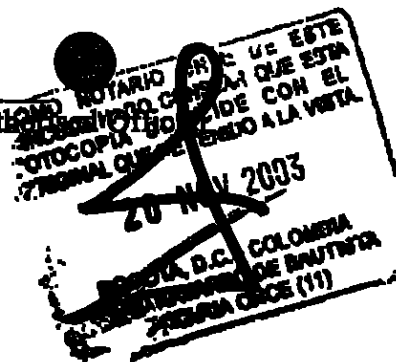
por medio del presente otorga a **Carlos R. Olarte, J. Ian Raisbeck y Ana María Frieri** poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de Patentes, Modelos de Utilidad y Diseños Industriales de la compañía en la República de Colombia, 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, apelaciones, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistír 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:


Peter John GIDDINGS as Attorney and Authorised Signatory

Date/Fecha: 13 August 2003

City/Country/Ciudad,País: Brentford, Middlesex, England



(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
30 January 2003 (30.01.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/008412 A2(51) International Patent Classification²: C07D 471/00

(21) International Application Number: PCT/EP02/07865

(22) International Filing Date: 15 July 2002 (15.07.2002)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
0117396.2 17 July 2001 (17.07.2001) GB(71) Applicant (for all designated States except US): GLAXO
GROUP LIMITED [GB/GB]; Glaxo Wellcome House,
Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 0NN (GB).

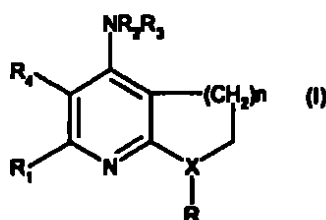
(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): DI FABIO, Ro-
mano [IT/IT]; GlaxoSmithKline SpA, Via Alessandro
Fleming, 2, I-37135 Verona (IT). MICHELLI, Fabrizio
[IT/IT]; GlaxoSmithKline SpA, Via Alessandro Fleming,
2, I-37135 Verona (IT). ST-DENIS, Yves [CA/IT]; Glaxo-
SmithKline SpA, Via Alessandro Fleming, 2, I-37135
Verona (IT).(74) Agent: MAURO, Marina, E.; Corporate Intellectual
Property, GlaxoSmithKline, 980 Great West Road, Brent-
ford, Middlesex TW8 9GS (GB).(81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH,
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,
MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG,
SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ,
VN, YU, ZA, ZM, ZW.(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GI, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW).
Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE,
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK,
TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— without international search report and to be republished
upon receipt of that reportFor 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: CHEMICAL COMPOUNDS

(57) Abstract: The present invention provides compounds of formula (I) including
stereoisomers, prodrugs and pharmaceutically acceptable salts or solvates thereof,
wherein R is aryl or heteroaryl, each of which may be substituted by 1 to 4 groups
selected from: halogen, C1-C6 alkyl, C1-C6 alkoxy, halo C1-C6 alkyl, C2-C6 alkenyl,
C2-C6 alkynyl, halo C1-C6 alkoxy, -C(O)R₅, nitro, -NR₆R₇, cyano, and a group R₄; R₁
is hydrogen, C1-C6 alkyl, C2-C6 alkenyl, C2-C6 alkynyl, halo C1-C6 alkyl, halo C1-C6
alkoxy, halogen, NR₆R₇ or cyano; R₂ is hydrogen, C3-C7 cycloalkyl, or a group R₉; R₃
is C3-C7 cycloalkyl, or a group R₉; or R₂ and R₃ together with N form a 5-14 membered
heterocycle, which may be substituted 1 to 3 R₁₀ groups; R₄ is hydrogen, C1-C6 alkyl,
halogen or halo C1-C6 alkyl; R₅ is a C1-C4 alkyl, -OR₆ or NR₆R₇; R₆ is hydrogen orC1-C6 alkyl; R₇ is hydrogen or C1-C6 alkyl; R₈ is a 5-6 membered heterocycle, which may be saturated or may contain one to three
double bonds, and which may be substituted by 1 or more R₁₁ groups; R₉ is a C1-C6 alkyl that may be substituted by one or more
groups selected from: C3-C7 cycloalkyl, C1-C6 alkoxy, halo C1-C6 alkoxy, hydroxy, halo C1-C6 alkyl; R₁₀ is a group R₉, C3-C7
cycloalkyl, C1-C6 alkyl, C1-C6 alkoxy, halo C1-C6 alkyl, C2-C6 alkenyl, C2-C6 alkynyl, halo C1-C6 alkoxy, hydroxy, halogen,
nitro, cyano, C(O)NR₆R₇, phenyl which may be substituted by 1 to 4 R₁₁ groups; R₁₁ is C3-C7 cycloalkyl, C1-C6 alkyl, C1-C6
alkoxy, halo C1-C6 alkyl, C2-C6 alkenyl, C2-C6 alkynyl, halo C1-C6 alkoxy, hydroxy, halogen, nitro, cyano, or C(O)NR₆R₇; X
is carbon or nitrogen; n is 1 or 2; to processes for their preparation, to pharmaceutical compositions containing them and to their
use in the treatment of conditions mediated by corticotropin-releasing factor (CRF).

4/9
9

Chemical Compounds

The present invention relates to bicyclic derivatives, to processes for their preparation, to pharmaceutical compositions containing them and to their use in therapy.

The first corticotropin-releasing factor (CRF) was isolated from ovine hypothalami and identified as a 41-amino acid peptide (Vale et al., Science 213: 1394-1397,1981).

CRF has been found to produce profound alterations in endocrine, nervous and immune system function. CRF is believed to be the major physiological regulator of the basal and stress-release of adrenocorticotrophic hormone ("ACTH"), Bendorphin and other proopiomelanocortin ("POMC")-derived peptides from the anterior pituitary (Vale et al., Science 213: 1394-1397,1981).

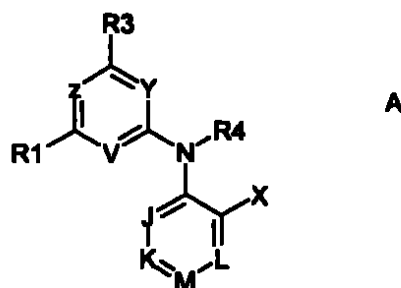
In addition to its role in stimulating the production of ACTH and POMC, CRF appears to be one of the pivotal central nervous system neurotransmitters and plays a crucial role in integrating the body's overall response to stress.

Administration of CRF directly to the brain elicits behavioral, physiological and endocrine responses identical to those observed for an animal exposed to a stressful environment.

Accordingly, clinical data suggests that CRF receptor antagonists may represent novel antidepressant and/or anxiolytic drugs that may be useful in the treatment of the neuropsychiatric disorders manifesting hypersecretion of CRF.

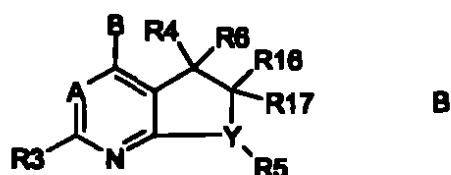
The first CRF receptor antagonists were peptides (see, e.g., Rivier et al., U.S. Patent No. 4,605,642; Rivier et al., Science 224: 889,1984). While these peptides established that CRF receptor antagonists can attenuate the pharmacological responses to CRF, peptide CRF receptor antagonists suffer from the usual drawbacks of peptide therapeutics including lack of stability and limited oral activity. More recently, small molecule CRF receptor antagonists have been reported.

WO 95/10506 describes inter alia compounds of general formula (A) with general CRF antagonist activity



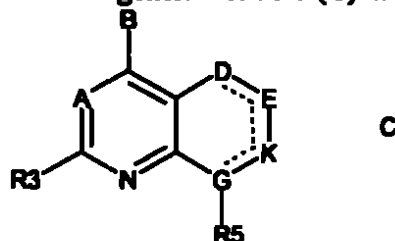
wherein Y may be CR29; V may be nitrogen, Z may be carbon, R3 may correspond to an amine derivative and R4 may be taken together with R29 to form a 5-membered ring and is -CH(R28) when R29 is -CH(R30). There are no specific disclosures of compounds corresponding to this definition.

WO 95/33750 also describes compounds of general formula (B) having CRF antagonistic activity,



in which A and Y may be nitrogen and carbon and B may correspond to an amine derivative. There are no specific disclosures of compounds corresponding to this definition.

- 5 WO 98/08846 describes compounds of general formula (C) having CRF antagonistic activity,



wherein A may be carbon, G may be nitrogen or carbon, B may be an amino derivative and the other groups have the meanings as defined.

- 10 Due to the physiological significance of CRF, the development of biologically-active small molecules having significant CRF receptor binding activity and which are capable of antagonizing the CRF receptor remains a desirable goal. Such CRF receptor antagonists would be useful in the treatment of endocrine, psychiatric and neurologic conditions or illnesses, including stress-related disorders in general.

15

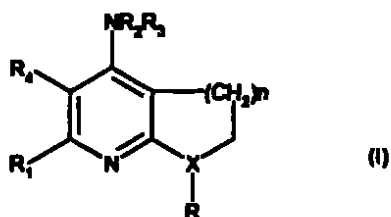
While significant strides have been made toward achieving CRF regulation through administration of CRF receptor antagonists, there remains a need in the art for effective small molecule CRF receptor antagonists. There is also a need for pharmaceutical compositions containing such CRF receptor antagonists, as well as methods relating to the use thereof to treat, for example, stress-related disorders. The present invention fulfills these needs, and provides other related advantages.

20

In particular the invention relates to novel compounds which are potent and specific antagonists of corticotropin-releasing factor (CRF) receptors.

25

The present invention provides compounds of formula (I) including stereoisomers, prodrugs and pharmaceutically acceptable salts or solvates thereof



30

wherein

R

is aryl or heteroaryl, each of which may be substituted by 1 to 4 groups selected from:

- halogen, C1-C6 alkyl, C1-C6 alkoxy, halo C1-C6 alkyl, C2-C6 alkenyl, C2-C6 alkynyl, halo C1-C6 alkoxy, -C(O)R₅, nitro, -NR₆R₇, cyano, and a group R₈;
- 5 R₁ is hydrogen, C1-C6 alkyl, C2-C6 alkenyl, C2-C6 alkynyl, halo C1-C6 alkyl, halo C1-C6 alkoxy, halogen, NR₆R₇ or cyano;
- R₂ is hydrogen, C3-C7 cycloalkyl, or a group R₉;
- R₃ is C3-C7 cycloalkyl, or a group R₉; or
- R₂ and R₃ together with N form a 5-14 membered heterocycle, which may be substituted by 1 to 3 R₁₀ groups;
- 10 R₄ is hydrogen, C1-C6 alkyl, halogen or halo C1-C6 alkyl;
- R₅ is a C1-C4 alkyl, -OR₆ or -NR₆R₇;
- R₆ is hydrogen or C1-C6 alkyl;
- R₇ is hydrogen or C1-C6 alkyl;
- R₈ is a 5-6 membered heterocycle, which may be saturated or may contain one to three double bonds, and which may be substituted by 1 or more R₁₁ groups;
- 15 R₉ is a C1-C6 alkyl that may be substituted by one or more groups selected from: C3-C7 cycloalkyl, C1-C6 alkoxy, haloC1-C6 alkoxy, hydroxy, haloC1-C6 alkyl;
- 20 R₁₀ is a group R₄, C3-C7 cycloalkyl, C1-C6 alkyl, C1-C6 alkoxy, halo C1-C6 alkyl, C2-C6 alkenyl, C2-C6 alkynyl, halo C1-C6 alkoxy, hydroxy, halogen, nitro, cyano, C(O)NR₆R₇, phenyl which may be substituted by 1 to 4 R₁₁ groups;
- 25 R₁₁ is C3-C7 cycloalkyl, C1-C6 alkyl, C1-C6 alkoxy, halo C1-C6 alkyl, C2-C6 alkenyl, C2-C6 alkynyl, halo C1-C6 alkoxy, hydroxy, halogen, nitro, cyano, or C(O)NR₆R₇;
- X is carbon or nitrogen;
- n is 1 or 2.

- 30 Acid addition salts of the free base amino compounds of the present invention may be prepared by methods well known in the art, and may be formed from organic and inorganic acids. Suitable organic acids include maleic, malic, fumaric, benzoic, ascorbic, succinic, methanesulfonic, p-toluensulfonic, acetic, oxalic, propionic, tartaric, salicylic, citric, gluconic, lactic, mandelic, cinnamic, aspartic, stearic, palmitic, glycolic, glutamic, and
- 35 benzenesulfonic acids. Suitable inorganic acids include hydrochloric, hydrobromic, sulfuric, phosphoric, and nitric acids. Thus, the term "pharmaceutically acceptable salt" of structure (I) is intended to encompass any and all acceptable salt forms.

- 40 The solvates may, for example, be hydrates.

References hereinafter to a compound according to the invention include both compounds of formula (I) and their pharmaceutically acceptable acid addition salts together with pharmaceutically acceptable solvates.

In addition, prodrugs are also included within the context of this invention. Prodrugs are any covalently bonded carriers that release a compound of structure (I) in vivo when such prodrug is administered to a patient. Prodrugs are generally prepared by modifying functional groups in a way such that the modification is cleaved, either by routine manipulation or in vivo, yielding the parent compound. Prodrugs include, for example, compounds of this invention wherein hydroxy, amine or sulfhydryl groups are bonded to any group that, when administered to a patient, cleaves to form the hydroxy, amine or sulfhydryl groups. Thus, representative examples of prodrugs include (but are not limited to) acetate, formate and benzoate derivatives of alcohol, sulfhydryl and amine functional groups of the compounds of structure (I). Further, in the case of a carboxylic acid (-COOH), esters may be employed, such as methyl esters, ethyl esters, and the like.

With regard to stereoisomers, the compounds of structure (I) may have chiral centers and may occur as recemates, racemic mixtures and as individual enantiomers or diastereomers. All such isomeric forms are included within the present invention, including mixtures thereof. Furthermore, some of the crystalline forms of the compounds of structure (I) may exist as polymorphs, which are included in the present invention.

The term C1-C6 alkyl as used herein as a group or a part of the group refers to a linear or branched alkyl group containing from 1 to 6 carbon atoms; examples of such groups include methyl, ethyl, propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, tert butyl, pentyl or hexyl.

The term C3-C7 cycloalkyl group means a non aromatic monocyclic hydrocarbon ring of 3 to 7 carbon atom such as, for example, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl or cycloheptyl; while unsaturated cycloalkyls include cyclopentenyl and cyclohexenyl, and the like.

The term halogen refers to a fluorine, chlorine, bromine or iodine atom.

The term halo C1-C6 alkyl, or halo C1-C2 alkyl means an alkyl group having one or more carbon atoms and wherein at least one hydrogen atom is replaced with halogen such as for example a trifluoromethyl group and the like.

The term C2-C6 alkenyl defines straight or branched chain hydrocarbon radicals containing one or more double bond and having from 2 to 6 carbon atoms such as, for example, ethenyl, 2-propenyl, 3-butenyl, 2-butenyl, 2-pentenyl, 3-pentenyl, 3-methyl-2-butenyl or 3-hexenyl and the like.

The term C1-C6 alkoxy group may be a linear or a branched chain alkoxy group, for example methoxy, ethoxy, propoxy, prop-2-oxy, butoxy, but-2-oxy or methylprop-2-oxy and the like.

The term halo C1-C6 alkoxy group may be a C1-C6 alkoxy group as defined before substituted with at least one halogen, preferably fluorine, such as OCHF₂, or OCF₃.

497
11

The term C2-C6 alkynyl defines straight or branched chain hydrocarbon radicals containing one or more triple bond and having from 2 to 6 carbon atoms including acetylenyl, propynyl, 1-butylnyl, 1-pentylnyl, 3-methyl-1-butylnyl and the like.

5 The term aryl means an aromatic carbocyclic moiety such as phenyl, biphenyl or naphthyl.

The term heteroaryl means an aromatic heterocycle ring of 5 to 10 members and having at least one heteroatom selected from nitrogen, oxygen and sulfur, and containing at least 1 carbon atom, including both mono-and bicyclic ring systems.

10

Representative heteroaryls include (but are not limited to) furyl, benzofuranyl, thiophenyl, benzothiophenyl, pyrrolyl, indolyl, isoindolyl, azaindolyl, pyridyl, quinoliny, isoquinoliny, oxazolyl, isooxazolyl, benzoxazolyl, pyrazolyl, imidazolyl, benzimidazolyl, thiazolyl, benzothiazolyl, isothiazolyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, triazinyl, cinnoliny, phthalazinyl, triazolyl, tetrazolyl, and quinazolinyl.

15

The term 5-14 membered heterocycle means a 5 to 7-membered monocyclic, or 7-to 14-membered polycyclic, heterocycle ring which is either saturated, unsaturated or aromatic, and which contains from 1 to 4 heteroatoms independently selected from nitrogen, oxygen and sulfur, and wherein the nitrogen and sulfur heteroatoms may be optionally oxidized, and the nitrogen heteroatom may be optionally quaternized, including bicyclic rings in which any of the above heterocycles are fused to a benzene ring as well as tricyclic (and higher) heterocyclic rings. The heterocycle may be attached via any heteroatom or carbon atom. Heterocycles include heteroaryls as defined above. Thus, in addition to the aromatic heteroaryls listed above, heterocycles also include (but are not limited to) morpholinyl, pyrrolidinonyl, pyrrolidinyl, piperidinyl, hydantoinyl, valerolactamyl, oxiranyl, oxetanyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, tetrahydropyridinyl, tetrahydropyrimidinyl, tetrahydrothiophenyl, tetrahydrothiopyranyl, tetrahydropyrimidinyl, tetrahydrothiophenyl, tetrahydrothiopyranyl, and the like.

20

25

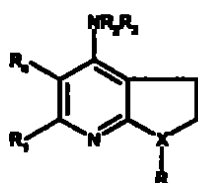
30

The term 5-6 membered heterocycle means, according to the above definition, a 5-6 monocyclic heterocyclic ring which is either saturated, unsaturated or aromatic, and which contains from 1 to 4 heteroatoms independently selected from nitrogen, oxygen and sulfur, and wherein the nitrogen and sulfur heteroatoms may be optionally oxidized, and the nitrogen heteroatom may be optionally quaternized. Heterocycles include heteroaryls as defined above. The heterocycle may be attached via any heteroatom or carbon atom. Thus, the term include (but are not limited to) morpholinyl, pyridinyl, pyrazinyl, pyrazolyl, thiazolyl, triazolyl, imidazolyl, oxadiazolyl, oxazolyl, pyrrolidinonyl, pyrrolidinyl, piperidinyl, hydantoinyl, valerolactamyl, oxiranyl, oxetanyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, tetrahydropyridinyl, tetrahydroprimidinyl, tetrahydrothiophenyl, tetrahydrothiopyranyl, tetrahydropyrimidinyl, tetrahydrothiophenyl, tetrahydrothiopyranyl, and the like.

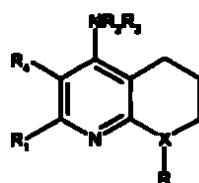
35

40

Representative compounds of this invention include the following structure (Ia) and (Ib)



(Ia)



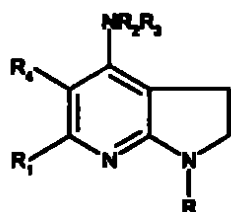
(Ib)

In one preferred embodiment in which n is 1, according to the definition of the compounds of formula (I) above, the CRF receptor antagonists of this invention have structure (Ia), and, when n is 2, then the CRF receptor antagonists of this invention have structure (Ib), wherein R, R₁, R₂ and R₃ are defined as above.

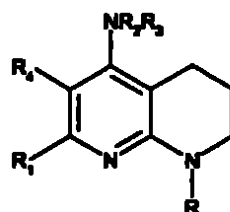
Further representative compounds of this invention include compounds of general formula (I) in which

R₂ and R₃ together with N form a 5-14 membered heterocyclic group, which may be substituted by 1 to 3 R₁₀ groups; such R₁₀ groups are defined as above.

Depending upon the choice of X, the CRF receptor antagonists of this invention include compounds of formula (IIa) and (IIb), in which the group NR₂R₃ represents a 5-6 membered heterocyclic group, which may be substituted by 1 to 3 R₄ groups.

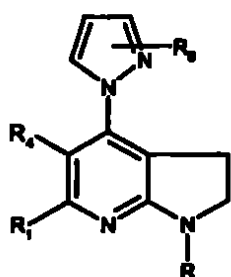


(IIa)

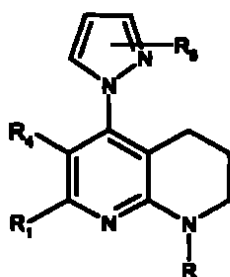


(IIb)

In particular compounds of formula (IIIa) and (IIIb) are included



(IIIa)



(IIIb)

in which R₁, R and R₄ have the meanings as defined before.

Examples of such compounds are reported in the Experimental Part.

4/12
12

Even more preferred embodiments of the invention include, but are not limited to, compounds of the formula (I), (Ia), (Ib), (IIa), (IIb), (IIIa), (IIIb):
wherein:

- 5 R_1 is C1-C3 alkyl group or halo C1-C3 alkyl group, preferably methyl or trifluoromethyl;
 R_2 is hydrogen; and
 R is an aryl group selected from: 2,4-dichlorophenyl, 2-chloro-4-methylphenyl, 2-chloro-4-trifluoromethyl, 2-chloro-4-methoxyphenyl, 2,4,5-trimethylphenyl, 2,4-dimethylphenyl, 2-methyl-4-methoxyphenyl, 2-methyl-4-chlorophenyl, 2-methyl-4-trifluoromethyl, 2,4-dimethoxyphenyl, 2-methoxy-4-trifluoromethylphenyl, 2-methoxy-4-chlorophenyl, 3-methoxy-4-chlorophenyl, 2,5-dimethoxy-4-chlorophenyl, 2-methoxy-4-isopropylphenyl, 2-methoxy-4-trifluoromethylphenyl, 2-methoxy-4-isopropylphenyl, 2-methoxy-4-methylphenyl, 2-trifluoromethyl-4-chlorophenyl, 2,4-trifluoromethylphenyl, 2-trifluoromethyl-4-methylphenyl, 2-trifluoromethyl-4-methoxyphenyl, 2-bromo-4-isopropylphenyl, 2-methyl-4-cyanophenyl, 2-chloro-4-cyanophenyl, 4-methyl-6-dimethylaminopyridin-3-yl, 3,5-dichloro-pyridin-2-yl, 2,6-bismethoxy-pyridin-3-yl and 3-chloro-5-trichloromethyl-pyridin-2-yl.
- 10
- 15
- 20 Preferred compounds according to the invention are:
1-(2,4-bis-trifluoromethyl-phenyl)-6-methyl-4-(3-thiazol-2-yl-pyrazol-1-yl)-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine;
1-(2,4-bis-trifluoromethyl-phenyl)-6-methyl-4-(3-thiazol-2-yl-pyrazol-1-yl)-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine;
25 3-methyl-4-[6-methyl-4-(3-thiazol-2-yl-pyrazol-1-yl)-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-1-yl]-benzonitrile;
4-[6-methyl-4-(3-thiazol-2-yl-pyrazol-1-yl)-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-1-yl]-3-trifluoromethyl-benzonitrile;
6-methyl-1-(2-methyl-4-trifluoromethoxy-phenyl)-4-(3-thiazol-2-yl-pyrazol-1-yl)-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine;
30 1-(2,4-bis-trifluoromethyl-phenyl)-7-methyl-5-(3-thiazol-2-yl-pyrazol-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydro-[1,8]naphthyridine;
1-(4-methoxy-2-methyl-phenyl)-6-methyl-4-(3-thiazol-2-yl-pyrazol-1-yl)-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine
35 1-(2,4-bis-trifluoromethyl-phenyl)-6-methyl-4-(3-morpholin-4-yl-pyrazol-1-yl)-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine
1-(2,4-bis-trifluoromethyl-phenyl)-6-methyl-4-(3-pyridin-2-yl-pyrazol-1-yl)-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine
4-[1,3']bipyrazolyl-1'-yl-1-(2,4-bis-trifluoromethyl-phenyl)-6-methyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine.
40

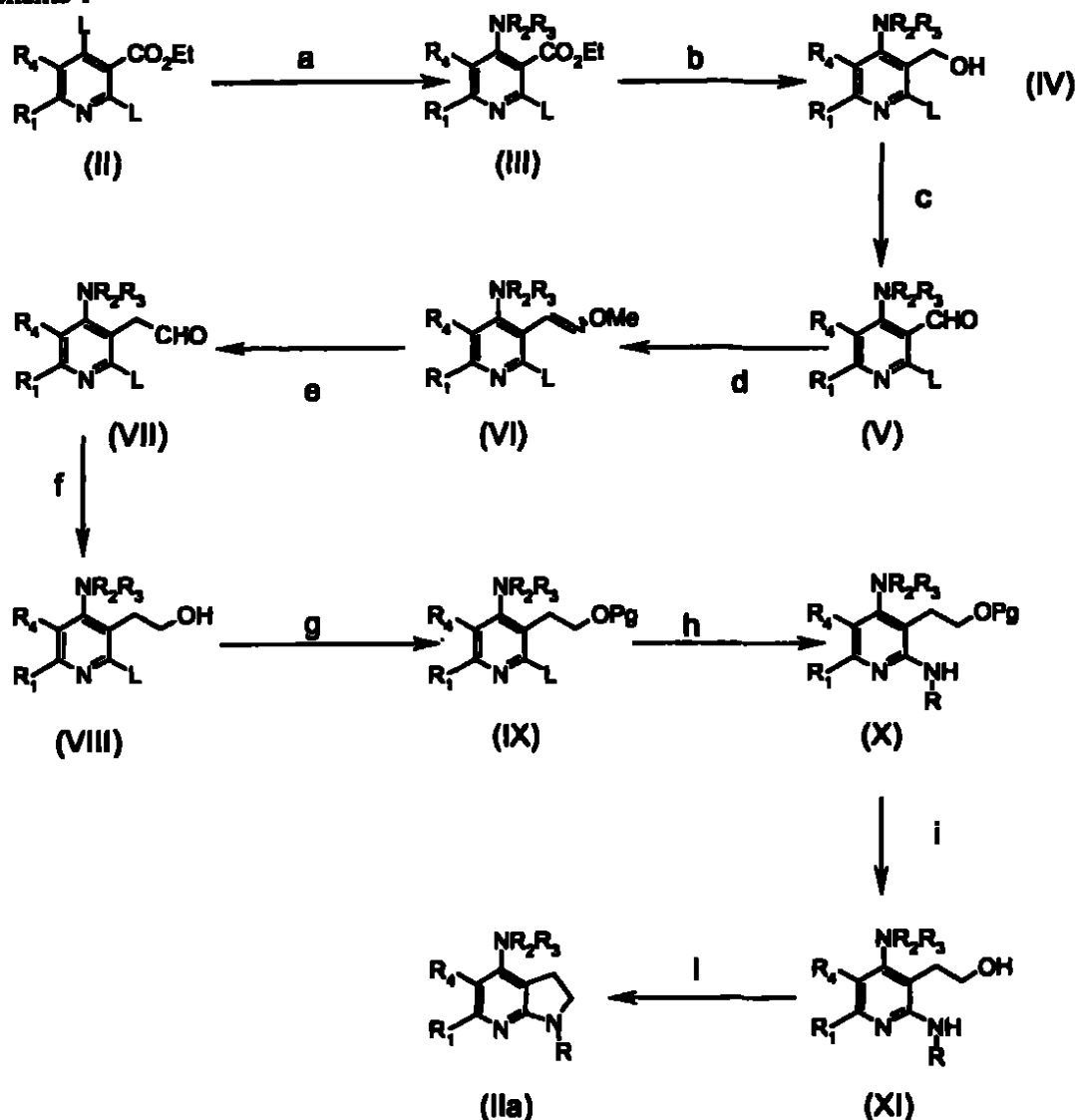
In general, the compounds of structure (I) may be made according to the organic synthesis techniques known to those skilled in this field, as well as by the representative methods set forth in the Examples.

Compounds of formula (I), and salts and solvates thereof, may be prepared by the general methods outlined hereinafter. In the following description, the groups R, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, and n have the meanings as previously defined for compounds of formula (I) unless otherwise stated.

5

Compounds of formula (IIa) may be conveniently prepared according to the following Scheme 1:

Scheme 1



10 in which

- step a stands for conversion of the leaving group L, selected in a group consisting from: halogen or reactive residue of sulphonic acid (e.g. mesylate, tosylate), preferably chloride, in the amino group of compounds (III), by reaction with the suitable amine NR₂R₃ in basic conditions;
- step b stands for reduction of the ester group with a suitable reducing agent (such as DIBAL-H) to hydroxy group of compounds (IV);
- step c stands for oxidation of the hydroxy group with a suitable oxidising agent (such as Dess-Martin periodinane) to aldehyde group of compound (V);

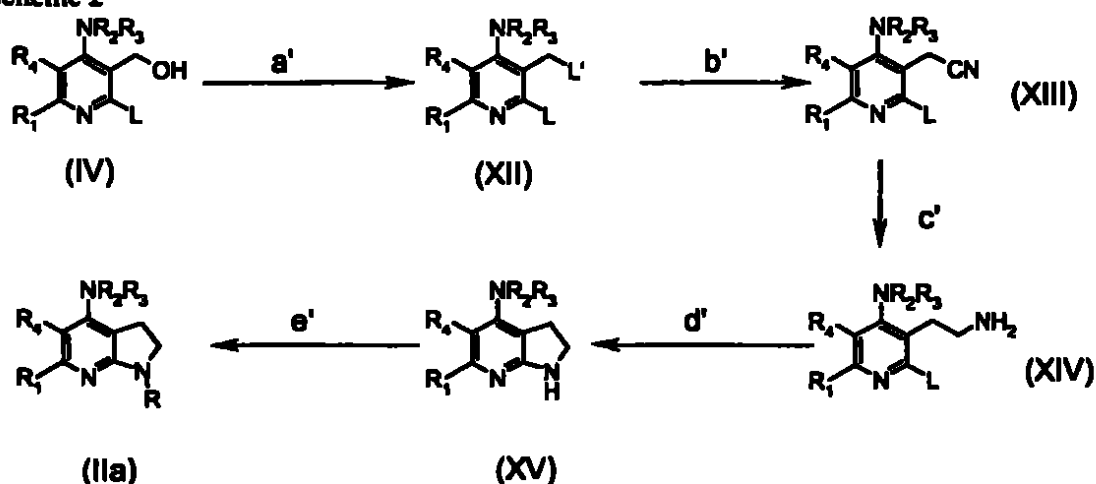
15

2/43
13

- step d stands for formation of the aldehyde group of compounds (VII) by Wittig reaction in the usual conditions, through formation of enol ether followed by acid hydrolysis (step e);
- step f stands for reduction of the aldehyde group with a suitable reducing agent (such as NaBH_4) to hydroxy group of compounds (VIII);
- step g stands for conversion of the hydroxy group in the suitable protecting group of compounds (IX) (such as TBS: *tert*-butyldimethylsilyl);
- step h stands for Buchwald reaction by coupling with the suitable amine RNH_2 ;
- step i stands for deprotection reaction to give the hydroxy group of compounds (XI);
- step l stands for intramolecular cyclisation by heating after conversion of the hydroxy group of compounds (XI) in a suitable leaving group (such as bromide, by reaction with CBr_4 and PPh_3) to give the final compounds (IIa).

Alternatively, compounds of formula (IIa) may be conveniently prepared according to the following Scheme 2:

Scheme 2

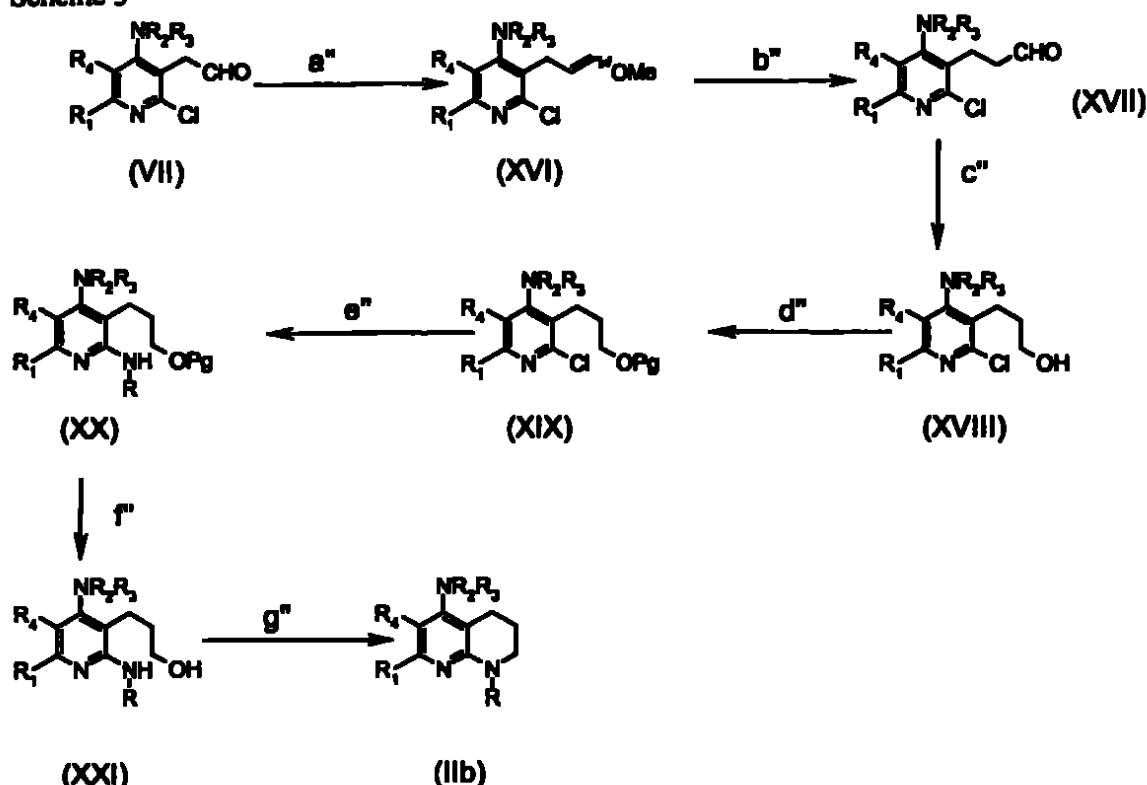


in which

- step a' stands for conversion of the hydroxy group in a suitable leaving group L' of compounds (XII), which, independently from L , has the same definition (e.g. mesylate, by reaction with MsCl in Et_3N);
- step b' stands for conversion of L' in the cyano derivative of compounds (XIII) by reaction with, e.g. KCN in an aprotic dipolar solvent, like DMF ;
- step c' stands for reduction of the cyano group with a suitable reducing agent (such as $\text{BH}_3\text{-THF}$) to the amino group of compound (XIV);
- step d' stands for intramolecular cyclisation of compounds (XIV) by heating in a suitable solvent (such as NMP) at high temperature;
- step e' stands for reduction of the aldehyde group with a suitable reducing agent (such as NaBH_4) to hydroxy group of compounds (VIII);
- step f' corresponds to previous step h.

Compounds of formula (IIb) may be conveniently prepared according to the following Scheme 3:

Scheme 3



5 in which:

- step a'' corresponds to previous step d;
- step b'' corresponds to previous step e;
- step c'' corresponds to previous step f;
- step d'' corresponds to previous step g;
- 10 step e'' corresponds to previous step h;
- step f'' corresponds to previous step i;
- step g'' corresponds to previous step l;

15 Compounds of formula (II) are known compounds or may be prepared according to known methods in the literature.

Compounds of formula (IIIa) and (IIIb) may be prepared according to the previous Schemes 1, 2 and 3, once prepared the heterocyclic reactive residue according to known methods to the skilled in the art.

20 Examples of suitable hydroxy protecting group include trihydrocarbyl silyl ethers such as the trimethylsilyl or t-butyldimethylsilyl ether. The hydroxyl protecting groups may be removed by well-known standard procedures (such as those described in Protective Groups in Organic Chemistry, pages 46-119, Edited by J F W McOmie (Plenum Press, 1973)). For example
25 when Pg is a t-butyldimethylsilyl group, this may be removed by treatment with triethylamine trihydrofluoride.

4/11
14

Pharmaceutical acceptable salts may also be prepared from other salts, including other pharmaceutically acceptable salts, of the compound of formula (I) using conventional methods.

- 5 The compounds of formula (I) may readily be isolated in association with solvent molecules by crystallisation or evaporation of an appropriate solvent to give the corresponding solvates.

When a specific enantiomer of a compound of general formula (I) is required, this may be obtained for example by resolution of a corresponding enantiomeric mixture of a compound
10 of formula (I) using conventional methods. Thus the required enantiomer may be obtained from the racemic compound of formula (I) by use of chiral HPLC procedure.

The subject invention also includes isotopically-labeled compounds, which are identical to those recited in formulas I and following, but for the fact that one or more atoms are replaced
15 by an atom having an atomic mass or mass number different from the atomic mass or mass number usually found in nature. Examples of isotopes that can be incorporated into compounds of the invention include isotopes of hydrogen, carbon, nitrogen, oxygen, phosphorous, fluorine, iodine, and chlorine, such as ^3H , ^{11}C , ^{14}C , ^{18}F , ^{123}I and ^{125}I .

Compounds of the present invention and pharmaceutically acceptable salts of said
20 compounds that contain the aforementioned isotopes and/or other isotopes of other atoms are within the scope of the present invention. Isotopically-labeled compounds of the present invention, for example those into which radioactive isotopes such as ^3H , ^{14}C are incorporated, are useful in drug and/or substrate tissue distribution assays. Tritiated, i.e., ^3H , and carbon-14, i.e., ^{14}C , isotopes are particularly preferred for their ease of preparation and detectability.
25 ^{11}C and ^{18}F isotopes are particularly useful in PET (positron emission tomography), and ^{123}I isotopes are particularly useful in SPECT (single photon emission computerized tomography), all useful in brain imaging. Further, substitution with heavier isotopes such as deuterium, i.e., ^2H , can afford certain therapeutic advantages resulting from greater metabolic stability, for example increased *in vivo* half-life or reduced dosage requirements and, hence,
30 may be preferred in some circumstances. Isotopically labeled compounds of formula I and following of this invention can generally be prepared by carrying out the procedures disclosed in the Schemes and/or in the Examples below, by substituting a readily available isotopically labeled reagent for a non-isotopically labeled reagent.

- 35 The CRF receptor antagonists of the present invention demonstrate activity at the CRF receptor site including CRF 1 and CRF 2 receptors and may be used in the treatment of conditions mediated by CRF or CRF receptors.

The effectiveness of a compound as a CRF receptor antagonist may be determined by various
40 assay methods. Suitable CRF antagonists of this invention are capable of inhibiting the specific binding of CRF to its receptor and antagonizing activities associated with CRF. A compound of structure (I) may be assessed for activity as a CRF antagonist by one or more generally accepted assays for this purpose, including (but not limited to) the assays disclosed by DeSouza et al. (J. Neuroscience 7: 88,1987) and Battaglia et al. (Synapse 1: 572,1987).

45

The CRF receptors-binding assay was performed by using the homogeneous technique of scintillation proximity (SPA). The ligand binds to recombinant membrane preparation expressing the CRF receptors which in turn bind to wheatgerm agglutinin coated SPA beads. In the Experimental Part will be disclosed the details of the experiments.

5

With reference to CRF receptor binding affinities, CRF receptor antagonists of this invention have a K_i less than 10 μM .

:

10

Compounds of the invention are useful in the treatment of central nervous system disorders where CRF receptors are involved. In particular in the treatment or prevention of major depressive disorders including bipolar depression, unipolar depression, single or recurrent major depressive episodes with or without psychotic features, catatonic features, melancholic features, atypical features or postpartum onset, the treatment of anxiety and the treatment of panic disorders. Other mood disorders encompassed within the term major depressive disorders include dysthymic disorder with early or late onset and with or without atypical features, neurotic depression, post traumatic stress disorders and social phobia; dementia of the Alzheimer's type, with early or late onset, with depressed mood; vascular dementia with depressed mood; mood disorders induced by alcohol, amphetamines, cocaine, hallucinogens, inhalants, opioids, phencyclidine, sedatives, hypnotics, anxiolytics and other substances; schizoaffective disorder of the depressed type; and adjustment disorder with depressed mood. Major depressive disorders may also result from a general medical condition including, but not limited to, myocardial infarction, diabetes, miscarriage or abortion, etc.

15

20

25

Compounds of the invention are also useful in the treatment or prevention of schizophrenic disorders including paranoid schizophrenia, disorganised schizophrenia, catatonic schizophrenia, undifferentiated schizophrenia, residual schizophrenia.

30

35

40

Compounds of the invention are useful as analgesics. In particular they are useful in the treatment of traumatic pain such as postoperative pain; traumatic avulsion pain such as brachial plexus; chronic pain such as arthritic pain such as occurring in osteo-, rheumatoid or psoriatic arthritis; neuropathic pain such as post-herpetic neuralgia, trigeminal neuralgia, segmental or intercostal neuralgia, fibromyalgia, causalgia, peripheral neuropathy, diabetic neuropathy, chemotherapy-induced neuropathy, AIDS related neuropathy, occipital neuralgia, geniculate neuralgia, glossopharyngeal neuralgia, reflex sympathetic dystrophy, phantom limb pain; various forms of headache such as migraine, acute or chronic tension headache, temporomandibular pain, maxillary sinus pain, cluster headache; odontalgia; cancer pain; pain of visceral origin; gastrointestinal pain; nerve entrapment pain; sport's injury pain; dysmenorrhoea; menstrual pain; meningitis; arachnoiditis; musculoskeletal pain; low back pain e.g. spinal stenosis; prolapsed disc; sciatica; angina; ankylosing spondylitis; gout; burns; scar pain; itch; and thalamic pain such as post stroke thalamic pain.

Compounds of the invention are also useful for the treatment of dysfunction of appetite and food intake and in circumstances such as anorexia, anorexia nervosa and bulimia.

4/15
15

Compounds of the invention are also useful in the treatment of sleep disorders including dysomnia, insomnia, sleep apnea, narcolepsy, and circadian rhythmic disorders.

5 Compounds of the invention are also useful in the treatment or prevention of cognitive disorders. Cognitive disorders include dementia, amnesic disorders and cognitive disorders not otherwise specified.

Furthermore compounds of the invention are also useful as memory and/or cognition enhancers in healthy humans with no cognitive and/or memory deficit. ∴

10

Compounds of the invention are also useful in the treatment of tolerance to and dependence on a number of substances. For example, they are useful in the treatment of dependence on nicotine, alcohol, caffeine, phencyclidine (phencyclidine like compounds), or in the treatment of tolerance to and dependence on opiates (e.g. cannabis, heroin, morphine) or benzodiazepines; in the treatment of cocaine, sedative hypnotic, amphetamine or amphetamine-related drugs (e.g. dextroamphetamine, methylamphetamine) addiction or a combination thereof.

15

20

Compounds of the invention are also useful as anti-inflammatory agents. In particular they are useful in the treatment of inflammation in asthma, influenza, chronic bronchitis and rheumatoid arthritis; in the treatment of inflammatory diseases of the gastrointestinal tract such as Crohn's disease, ulcerative colitis, inflammatory bowel disease (IBD) and non-steroidal anti-inflammatory drug induced damage; inflammatory diseases of the skin such as herpes and eczema; inflammatory diseases of the bladder such as cystitis and urge incontinence; and eye and dental inflammation.

25

Compounds of the invention are also useful in the treatment of allergic disorders, in particular allergic disorders of the skin such as urticaria, and allergic disorders of the airways such as rhinitis.

30

Compounds of the invention are also useful in the treatment of emesis, i.e. nausea, retching and vomiting. Emesis includes acute emesis, delayed emesis and anticipatory emesis. The compounds of the invention are useful in the treatment of emesis however induced. For example, emesis may be induced by drugs such as cancer chemotherapeutic agents such as alkylating agents, e.g. cyclophosphamide, carmustine, lomustine and chlorambucil; cytotoxic antibiotics, e.g. dactinomycin, doxorubicin, mitomycin-C and bleomycin; anti-metabolites, e.g. cytarabine, methotrexate and 5-fluorouracil; vinca alkaloids, e.g. etoposide, vinblastine and vincristine; and others such as cisplatin, dacarbazine, procarbazine and hydroxyurea; and combinations thereof; radiation sickness; radiation therapy, e.g. irradiation of the thorax or abdomen, such as in the treatment of cancer; poisons; toxins such as toxins caused by metabolic disorders or by infection, e.g. gastritis, or released during bacterial or viral gastrointestinal infection; pregnancy; vestibular disorders, such as motion sickness, vertigo, dizziness and Meniere's disease; post-operative sickness; gastrointestinal obstruction; reduced gastrointestinal motility; visceral pain, e.g. myocardial infarction or peritonitis; migraine; increased intracranial pressure; decreased intracranial pressure (e.g. altitude

35

40

45

sickness); opioid analgesics, such as morphine; and gastro-oesophageal reflux disease, acid indigestion, over-indulgence of food or drink, acid stomach, sour stomach, waterbrash/regurgitation, heartburn, such as episodic heartburn, nocturnal heartburn, and meal-induced heartburn and dyspepsia.

5

Compounds of the invention are of particular use in the treatment of gastrointestinal disorders such as irritable bowel syndrome (IBS); skin disorders such as psoriasis, pruritis and sunburn; vasospastic diseases such as angina, vascular headache and Reynaud's disease; cerebral ischaemia such as cerebral vasospasm following subarachnoid haemorrhage; fibrosing and collagen diseases such as scleroderma and eosinophilic fasciitis; disorders related to immune enhancement or suppression such as systemic lupus erythematosus and rheumatic diseases such as fibrositis; and cough.

10

Compounds of the invention are useful for the treatment of neurotoxic injury which follows cerebral stroke, thromboembolic stroke, hemorrhagic stroke, cerebral ischemia, cerebral vasospasm, hypoglycemia, hypoxia, anoxia, perinatal asphyxia cardiac arrest.

15

The invention therefore provides a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof for use in therapy, in particular in human medicine.

20

There is also provided as a further aspect of the invention the use of a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof in the preparation of a medicament for use in the treatment of conditions mediated by CRF.

25

In an alternative or further aspect there is provided a method for the treatment of a mammal, including man, in particular in the treatment of condition mediated by CRF, comprising administration of an effective amount of a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt or a solvate thereof.

30

It will be appreciated that reference to treatment is intended to include prophylaxis as well as the alleviation of established symptoms.

Compounds of formula (I) may be administered as the raw chemical but the active ingredient is preferably presented as a pharmaceutical formulation.

35

Accordingly, the invention also provides a pharmaceutical composition which comprises at least one compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof and formulated for administration by any convenient route. Such compositions are preferably in a form adapted for use in medicine, in particular human medicine, and can conveniently be formulated in a conventional manner using one or more pharmaceutically acceptable carriers or excipients.

40

Thus compounds of formula (I) may be formulated for oral, buccal, parenteral, topical (including ophthalmic and nasal), depot or rectal administration or in a form suitable for administration by inhalation or insufflation (either through the mouth or nose).

45

4/16
16

For oral administration, the pharmaceutical compositions may take the form of, for example, tablets or capsules prepared by conventional means with pharmaceutically acceptable excipients such as binding agents (e.g. pregelatinised maize starch, polyvinylpyrrolidone or hydroxypropyl methylcellulose); fillers (e.g. lactose, microcrystalline cellulose or calcium hydrogen phosphate); lubricants (e.g. magnesium stearate, talc or silica); disintegrants (e.g. potato starch or sodium starch glycolate); or wetting agents (e.g. sodium lauryl sulphate). The tablets may be coated by methods well known in the art. Liquid preparations for oral administration may take the form of, for example, solutions, syrups or suspensions, or they may be presented as a dry product for constitution with water or other suitable vehicle before use. Such liquid preparations may be prepared by conventional means with pharmaceutically acceptable additives such as suspending agents (e.g. sorbitol syrup, cellulose derivatives or hydrogenated edible fats); emulsifying agents (e.g. lecithin or acacia); non-aqueous vehicles (e.g. almond oil, oily esters, ethyl alcohol or fractionated vegetable oils); and preservatives (e.g. methyl or propyl-p-hydroxybenzoates or sorbic acid). The preparations may also contain buffer salts, flavouring, colouring and sweetening agents as appropriate.

Preparations for oral administration may be suitably formulated to give controlled release of the active compound.

For buccal administration the composition may take the form of tablets or formulated in conventional manner.

The compounds of the invention may be formulated for parenteral administration by bolus injection or continuous infusion. Formulations for injection may be presented in unit dosage form e.g. in ampoules or in multi-dose containers, with an added preservative. The compositions may take such forms as suspensions, solutions or emulsions in oily or aqueous vehicles, and may contain formulatory agents such as suspending, stabilising and/or dispersing agents. Alternatively, the active ingredient may be in powder form for constitution with a suitable vehicle, e.g. sterile pyrogen-free water, before use.

The compounds of the invention may be formulated for topical administration in the form of ointments, creams, gels, lotions, pessaries, aerosols or drops (e.g. eye, ear or nose drops). Ointments and creams may, for example, be formulated with an aqueous or oily base with the addition of suitable thickening and/or gelling agents. Ointments for administration to the eye may be manufactured in a sterile manner using sterilised components.

Lotions may be formulated with an aqueous or oily base and will in general also contain one or more emulsifying agents, stabilising agents, dispersing agents, suspending agents, thickening agents, or colouring agents. Drops may be formulated with an aqueous or non-aqueous base also comprising one or more dispersing agents, stabilising agents, solubilising agents or suspending agents. They may also contain a preservative.

The compounds of the invention may also be formulated in rectal compositions such as suppositories or retention enemas, e.g. containing conventional suppository bases such as cocoa butter or other glycerides.

The compounds of the invention may also be formulated as depot preparations. Such long acting formulations may be administered by implantation (for example subcutaneously or intramuscularly) or by intramuscular injection. Thus, for example, the compounds of the invention may be formulated with suitable polymeric or hydrophobic materials (for example as an emulsion in an acceptable oil) or ion exchange resins, or as sparingly soluble derivatives, for example, as a sparingly soluble salt.

For intranasal administration, the compounds of the invention may be formulated as solutions for administration via a suitable metered or unitary dose device or alternatively as a powder mix with a suitable carrier for administration using a suitable delivery device.

A proposed dose of the compounds of the invention is 1 to about 1000mg per day. It will be appreciated that it may be necessary to make routine variations to the dosage, depending on the age and condition of the patient and the precise dosage will be ultimately at the discretion of the attendant physician or veterinarian. The dosage will also depend on the route of administration and the particular compound selected.

Thus for parenteral administration a daily dose will typically be in the range of 1 to about 100 mg, preferably 1 to 80 mg per day. For oral administration a daily dose will typically be within the range 1 to 300 mg e.g. 1 to 100 mg.

EXAMPLES

In the Intermediates and Examples unless otherwise stated:

Melting points (m.p.) were determined on a Gallenkamp m.p. apparatus and are uncorrected. All temperatures refers to °C. Infrared spectra were measured on a FT-IR instrument. Proton Magnetic Resonance (¹H-NMR) spectra were recorded at 400 MHz, chemical shifts are reported in ppm downfield (δ) from Me₄Si, used as internal standard, and are assigned as singlets (s), doublets (d), doublets of doublets (dd), triplets (t), quartets (q) or multiplets (m). Column chromatography was carried out over silica gel (Merck AG Darmstadt, Germany). The following abbreviations are used in text: EtOAc = ethyl acetate, cHex = cyclohexane, CH₂Cl₂ = dichloromethane, Et₂O = diethyl ether, DMF = N,N'-dimethylformamide, DIPEA = N,N-diisopropylethylamine, DME = ethylene glycol dimethyl ether, MeOH = methanol, Et₃N = triethylamine, TFA = trifluoroacetic acid, THF = tetrahydrofuran, DIBAL-H = diisobutylaluminium hydride, DMAP = dimethylaminopyridine, LHMDs = lithiumhexamethyldisilazane; Tlc refers to thin layer chromatography on silica plates, and dried refers to a solution dried over anhydrous sodium sulphate; r.t. (RT) refers to room temperature.

Intermediate 1

2,4-Dichloro-6-methyl-nicotinic acid ethyl ester

The title compound was prepared according to an already published procedure: Mittelbach, Martin; *Synthesis*, 1988, 6, p.479-80.

4/47
17Intermediate 22-Chloro-6-methyl-4-(3-thiazol-2-yl-pyrazol-1-yl)-nicotinic acid ethyl ester

To a solution of 2-(1*H*-pyrazol-3-yl)-1,3-thiazole (7.71 g, 1.05 eq) in anh. DMF (61 mL), at 0°C, under N₂, was added NaH 60% in mineral oil (2.03 g, 1.05 eq) and the reaction mixture was stirred for 10 min. at 0°C and then for 1 hr at room temperature. Intermediate 1 (11.34 g, 48.0 mmol) was then added as a solution in anh. DMF (35 mL) at 0°C and the resulting solution was heated at 110°C for 3 hr. The reaction was then quenched with water, extracted with EtOAc, washed with brine, dried over anh. Na₂SO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by flash chromatography (silica gel, cHex/EtOAc 7:3) to give 7.02 g of the title compound as a white solid.

NMR (¹H, CDCl₃): δ 7.91 (d, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.18 (d, 1H), 4.50 (q, 2H), 2.78 (s, 3H), 1.25 (t, 3H).

MS (*m/z*): 349 [MH]⁺.

Intermediate 3[2-Chloro-6-methyl-4-(3-thiazol-2-yl-pyrazol-1-yl)-pyridin-3-yl]-methanol

To a solution of intermediate 2 (1.5 g, 4.3 mmol) in anh. CH₂Cl₂ (30 mL), at -78°C, under N₂, was added DIBAL-H 1.0 M in cyclohexane (12.9 mL, 3.0 eq). The reaction mixture was stirred for 1 hr at -78°C and then for 1 hr at room temperature. The reaction was then quenched with a saturated solution of Rochelle's salt, extracted with EtOAc, washed with brine, dried over anh. Na₂SO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by flash chromatography (silica gel, cHex/EtOAc 1:1) to give 1.02 g of the title compound as a white solid.

NMR (¹H, CDCl₃): δ 8.05 (d, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.10 (d, 1H), 4.65 (s, 2H), 4.0 (bs, 1H), 2.60 (s, 3H).

MS (*m/z*): 307 [M]⁺.

Intermediate 42-Chloro-6-methyl-4-(3-thiazol-2-yl-pyrazol-1-yl)-pyridine-3-carbaldehyde

To a solution of intermediate 3 (150 mg, 0.5 mmol) in anh. CH₂Cl₂ (5 mL), at room temperature, under N₂, was added the Dess Martin periodinane (237 mg, 1.12 eq) and the reaction mixture was stirred for 1 hr at room temperature. The reaction was then quenched with a solution of 0.5 g of sodium thiosulfate dissolved in a saturated solution of sodium bicarbonate, extracted with EtOAc, washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by flash chromatography (silica gel, cHex/EtOAc 1:1) to give 124 mg of the title compound as a white solid.

NMR (¹H, CDCl₃): δ 10.4 (s, 1H), 8.0-7.9 (2d, 2H), 7.40 (2d, 2H), 7.10 (s, 1H), 2.70 (s, 3H).

MS (*m/z*): 305 [MH]⁺.

Intermediate 52-Chloro-3-(2-methoxy-vinyl)-6-methyl-4-(3-thiazol-2-yl-pyrazol-1-yl)-pyridine

To a solution of (methoxymethyl)-triphenylphosphonium chloride (4.24 g, 3 eq) in anh. THF (20 mL), at 0 °C, under N₂, was added *n*-BuLi 1.6 M in cyclohexane (7.73 ml, 12.37 mmol) and the reaction mixture was brought to room temperature and then stirred for 15 min. A solution of intermediate 4 (1.25 g, 4.1 mmol) in anh. THF (15 mL) was then added and the

reaction was stirred at room temperature for 1.5 hr. The reaction was then quenched with water, extracted with EtOAc, washed with brine, dried over anh. Na₂SO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by flash chromatography (silica gel, cHex/EtOAc 4:1) to give 961 mg of the title compound as a white solid (E:Z = 3:2 mixture, used as such in the next step).

NMR (¹H, CDCl₃) principal E product : δ 7.90 (m, 1H), 7.83 (m, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.05 (m, 1H), 7.00 (m, 1H), 6.51 (d, 1H), 5.63 (d, 1H), 3.64 (s, 3H), 2.60 (s, 3H).

MS (m/z): 333 [MH]⁺.

10 Intermediate 6

[2-Chloro-6-methyl-4-(3-thiazol-2-yl-pyrazol-1-yl)-pyridin-3-yl]-acetaldehyde

To a solution of intermediate 5 (936 mg, 2.8 mmol) in anh. THF (15 mL) was added 6N HCl (21 ml, 45 eq) and the reaction mixture was stirred at room temperature for 15 hr. The reaction was then quenched with sat. aq. NaHCO₃ until pH=7, extracted with EtOAc, washed with brine, dried over anh. Na₂SO₄, filtered and concentrated *in vacuo* to give 893 mg of the title compound as a white solid, which was used in the next step without further purification.

NMR (¹H, CDCl₃): δ 9.80 (s, 1H), 7.90-7.80 (2d, 2H), 7.70 (d, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.0 (s, 1H), 4.25 (s, 2H), 2.70 (s, 3H).

MS (m/z): 319 [MH]⁺.

20

Intermediate 7

2-[2-Chloro-6-methyl-4-(3-thiazol-2-yl-pyrazol-1-yl)-pyridin-3-yl]-ethanol

To a solution of intermediate 6 (903 mg, 2.84 mmol) in anh. MeOH (10 mL) were added CeCl₃ (700 mg, 1 eq) and NaBH₄ (107 mg, 1 eq) and the reaction mixture was stirred at room temperature for 5 min. The reaction was then quenched with water, extracted with ethyl acetate, washed with brine, dried over anh. Na₂SO₄, filtered and concentrated *in vacuo* to give 848 mg of the title compound as a white solid, which was used in the next step without further purification.

NMR (¹H, CDCl₃): δ 8.00 (m, 2H), 7.50 (d, 1H), 7.20 (m, 2H), 4.25 (t, 2H), 3.20 (t, 2H), 2.70 (s, 3H).

MS (m/z): 321 [MH]⁺.

30

Intermediate 8

3-[2-(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-ethyl]-2-chloro-6-methyl-4-(3-thiazol-2-yl-pyrazol-1-yl)-pyridine

To a solution of intermediate 7 (840 mg, 2.6 mmol) in anh. CH₂Cl₂ (10 mL) were added 2,6-lutidine (0.67 ml, 2.2 eq) and *tert*-butyldimethylsilyl triflate (0.89 ml, 1.5 eq) and the reaction mixture was stirred at room temperature for 15 hr. The reaction was then quenched with an aqueous solution of saturated NH₄Cl, extracted with EtOAc, washed with brine, dried over anh. Na₂SO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The product was purified by flash chromatography (silica gel, cHex/EtOAc 3:2) to give 950 mg of the title compound as a colorless oil.

NMR (¹H, CDCl₃): δ 8.20 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.00 (m, 2H), 4.00 (t, 2H), 3.05 (t, 2H), 2.55 (s, 3H), 0.80 (s, 9H), -0.10 (s, 6H).

MS (m/z): 435 [MH]⁺.

45

478
18Intermediate 9

(2,4-Bis-trifluoromethyl-phenyl)-[3-[2-(*tert*-butyl-dimethyl-silanyloxy)-ethyl]-6-methyl-4-(3-thiazol-2-yl-pyrazol-1-yl)-pyridin-2-yl]-amine

- 5 To a solution of intermediate 8 (240 mg, 0.553mmol) in anh. DME (1 mL) were added Pd₂(dba)₃ (51 mg, 0.1 eq), 2-(dicyclohexylphosphino)-2'-methylbiphenyl (60 mg, 0.3 eq), K₃PO₄ (317 mg, 3 eq) and 2,4-bis(trifluoromethyl) aniline (0.17 ml, 2 eq) and the reaction mixture was submitted to microwave irradiation (150W, 100°C, 60 psi) for 20 min. The reaction was then quenched with an aqueous solution of saturated NH₄Cl, extracted with EtOAc, washed with brine, dried over anh. Na₂SO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The product was purified by flash chromatography (silica gel, cHex/EtOAc 9:1) to give 180 mg of the title compound as a colorless oil.

10 NMR (¹H, CDCl₃): δ 8.55 (d, 1H), 8.20 (bs, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.80 (m, 2H), 7.65 (dd, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.05 (d, 1H), 6.85 (s, 1H), 4.20 (t, 2H), 2.90 (t, 2H), 2.60 (s, 3H), 0.80 (s, 9H), 0.10 (s, 6H).

15 MS (*m/z*): 628 [MH]⁺.

Intermediate 10

2-[2-(2,4-Bis-trifluoromethyl-phenylamino)-6-methyl-4-(3-thiazol-2-yl-pyrazol-1-yl)-pyridin-3-yl]-ethanol

- 20 To a solution of intermediate 9 (240 mg, 0.38 mmol) in anh. THF (5 mL) was added Et₃N·3HF (0.187 ml, 3 eq) and the reaction mixture was stirred for 15 hr at room temperature. The reaction was then quenched with an aqueous solution of saturated NH₄Cl, extracted with EtOAc, washed with brine, dried over anh. Na₂SO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The product was purified by flash chromatography (silica gel, cHex/EtOAc 1:1) to give 180 mg of the title compound as a colorless oil.

25 NMR (¹H, CDCl₃): δ 8.45 (bs, 1H), 8.20 (d, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.85 (2d, 2H), 7.65 (dd, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.05 (d, 1H), 6.85 (s, 1H), 4.20 (t, 2H), 2.85 (t, 2H), 2.50 (s, 3H).

30 MS (*m/z*): 514 [MH]⁺.

Intermediate 11

Methanesulfonic acid 2-chloro-6-methyl-4-(3-thiazol-2-yl-pyrazol-1-yl)-pyridin-3-ylmethyl ester

- 35 To a solution of intermediate 3 (308 mg, 1.01 mmol) in anh. CH₂Cl₂ (2.5 mL), at -25°C, under N₂, was added Et₃N (280 μL, 2 eq) and CH₃SO₂Cl (120 μL, 1.5 eq). The reaction mixture was stirred at -25°C for 2 hr and then at -5°C for another 2 hr. The reaction mixture was diluted with water and extracted with CH₂Cl₂. The combined organic extracts were dried over anh. Na₂SO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by flash chromatography (silica gel, cHex/EtOAc 6:4 → 1:1) to give 88 mg of the title compound as a colourless oil.

40 NMR (¹H, CDCl₃): δ 7.90 (d, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.14 (d, 1H), 5.5 (s, 2H), 3.0 (s, 3H), 2.78 (s, 3H).

MS (*m/z*): 385 [MH]⁺, Cl

- 45 Intermediate 12

[2-Chloro-6-methyl-4-(3-thiazol-2-yl-pyrazol-1-yl)-pyridin-3-yl]-acetonitrile

To a solution of **intermediate 11** (88 mg, 0.229 mmol) in anh. DMF (2.5 mL), at 0°C, under N₂, was added KCN (15 mg, 1 eq). The reaction mixture was stirred at room temperature for 5 hr. The reaction mixture was diluted with water and 1M NaOH and extracted with Et₂O. The combined organic extracts were dried over anh. Na₂SO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The title compound was obtained as a yellow solid (60 mg) and was used in the next step without further purification.

NMR (¹H, CDCl₃): δ 7.92 (d, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.18 (d, 1H), 3.99 (s, 2H), 2.78 (s, 3H).

MS (*m/z*): 316 [MH]⁺, Cl

Intermediate 13**2-[2-Chloro-6-methyl-4-(3-thiazol-2-yl-pyrazol-1-yl)-pyridin-3-yl]-ethylamine**

To a solution of **intermediate 12** (810 mg, 2.571 mmol) in anh. THF (6 mL), at r.t., under N₂, was added BH₃·THF (10.3 mL, 4 eq). The reaction mixture was stirred at reflux temperature for 2 hr. The reaction mixture was concentrated *in vacuo* and diluted with MeOH. 1M HCl in Et₂O (7.7 μL, 3 eq) was added at r.t. and the solution was stirred at reflux for 2 hr. The reaction mixture was diluted with water and basified with 1M NaOH to pH= 12. The crude product was purified by flash chromatography (silica gel CH₂Cl₂/MeOH 6:4). The title compound was obtained as a pale yellow solid (690 mg).

NMR (¹H, CDCl₃): δ 8.42 (d, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.07(d, 1H), 2.81 (m, 4H), 2.51 (s, 3H), 2.0 (bs, 2H).

MS (*m/z*): 320 [MH]⁺, Cl

Intermediate 14**6-Methyl-4-(3-thiazol-2-yl-pyrazol-1-yl)-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine**

To a solution of **intermediate 13** (640 mg, 2.01 mmol) in dry N-methylpyrrolidinone (13 mL), at r.t., under N₂, was added Et₃N (1.12 mL, 4 eq). The reaction mixture was stirred at 110°C for 7 hr. The reaction mixture was diluted with water and extracted with EtOAc. The combined organic extracts were dried over anh. Na₂SO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by flash chromatography (silica gel, CH₂Cl₂/MeOH 98:2). The title compound was obtained as white solid (187 mg).

NMR (¹H, CDCl₃): δ 7.98 (d, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.06 (d, 1H), 4.65 (bs, 1H), 3.72 (t, 2H), 3.48 (t, 2H), 2.42 (s, 3H)

MS (*m/z*): 284 [MH]⁺

Intermediate 15**2-Chloro-3-(3-methoxy-allyl)-6-methyl-4-(3-thiazol-2-yl-pyrazol-1-yl)-pyridine**

To a stirred suspension of (methoxy-methyl) triphenylphosphonium chloride (833 mg, 3eq.) in anh. THF (4 mL) was added dropwise, at 0°C, under N₂, *n*-BuLi in hexanes 1.6 M (1.50 ml, 3 eq). The reaction mixture was stirred at r.t. for 15 min before a solution of **intermediate 6** (258 mg, 1 eq) in anh. THF (3 ml) was added. The reaction mixture was stirred for 1.5 hr. The mixture was quenched with water and extracted with EtOAc. The combined organic extracts were dried over anh. Na₂SO₄, filtered and concentrated to dryness *in vacuo*. The crude product was purified by flash chromatography (silica gel, cHex/EtOAc 8:2) to give 220

4/10
19

mg of the title compound as an unseparable mixture of *trans* and *cis* (60/40) vinyl ether (yellow oil, 78%)

NMR (¹H, CDCl₃): δ 7.88 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.08 (d, 1H), 6.31 (d, 1H), 4.90 (m, 1H), 3.44 (d, 2H), 3.48 (s, 3H), 2.57 (s, 3H).

5 MS (*m/z*): 347 [MH]⁺, 1 Cl

Intermediate 16

3-[2-Chloro-6-methyl-4-(3-thiazol-2-yl-pyrazol-1-yl)-pyridin-3-yl]-propionaldehyde

10 To a solution of intermediate 15 (370 mg, 1.07 mmol) in THF (5 mL) was added HCl 6 N (12 mL, 67.5 eq) and the reaction mixture was stirred for 13 hr at r.t.. A solution of NaHCO₃ was added to the reaction mixture until pH=7 was reached and the aqueous phase was extracted with EtOAc. The combined organic extracts were dried over anhyd. Na₂SO₄, filtered and concentrated to dryness *in vacuo*. The crude title compound (335 mg) was used in the following step without further purification.

15 NMR (¹H, CDCl₃): δ 9.84 (s, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.06 (d, 1H), 7.05 (s, 1H), 3.10–3.30 (m, 4 H), 2.55 (s, 3H).

MS (*m/z*): 333 [M+1]⁺, 1 Cl

Intermediate 17

3-[2-Chloro-6-methyl-4-(3-thiazol-2-yl-pyrazol-1-yl)-pyridin-3-yl]-propan-1-ol

20 To a solution of intermediate 16 (335 mg, 1 mmol) in anhyd. CH₃OH (5 mL) were added CeCl₃ (247 mg, 1 eq) and NaBH₄ (38 mg, 1 eq) at r.t., under N₂. The reaction mixture was stirred for 20 min. The solvent was removed *in vacuo* and the residue was redissolved in EtOAc/H₂O and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with EtOAc, and the
25 combined organic extracts were dried over anhyd. Na₂SO₄, filtered, and concentrated *in vacuo*. Purification (silica gel, cHex/EtOAc 8:2) of the crude afforded 277.4 mg of the title compound as a clear oil.

NMR (¹H, CDCl₃): δ 7.90 (d, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.07 (d, 1H), 3.70 (m, 2H), 2.90 (t, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.20 (bt, 1H), 2.04 (m, 2H).

30 MS (*m/z*): 335 [M+1]⁺, 1 Cl

Intermediate 18

3-[3-(*tert*-Butyl-dimethyl-silyloxy)-propyl]-2-chloro-6-methyl-4-(3-thiazol-2-yl-pyrazol-1-yl)-pyridine

35 To a solution of intermediate 17 (277.4 mg, 0.83 mmol) in anhyd. DMF (7 mL) was added imidazole (621 mg, 11 eq), *tert*-butyldimethylsilyl chloride (350 mg, 2.8 eq) and a catalytic amount of DMAP at 0°C under N₂. The reaction mixture was stirred at room temperature for 2 hr. Then a saturated aqueous solution of NH₄Cl was added to the reaction mixture and it
40 was extracted with EtOAc. The combined organic extracts were dried over anhyd. Na₂SO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by flash chromatography (silica gel, cHex/EtOAc 7:3) to give 347 mg of the title compound as a yellow oil.

NMR (¹H, CDCl₃): δ 7.89 (d, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.08 (d, 1H), 3.66 (t, 2H), 2.86 (m, 2H), 2.57 (s, 3H), 1.89 (m, 2H), 0.86 (s, 9H),

45 -0.006 (s, 6H).

MS (*m/z*): 449 [M]⁺, 1Cl

Intermediate 19

(2,4-Bis-trifluoromethyl-phenyl)-[3-[3-(*tert*-butyl-dimethyl-silanyloxy)-propyl]-6-methyl-4-(3-thiazol-2-yl-pyrazol-1-yl)-pyridin-2-yl]-amine

To a vial containing Pd(dba)₃ (17 mg, 0.1 eq), 2-(Dicyclohexylphosphino)-2'-methylbiphenyl (20 mg, 0.3 eq) and K₃PO₄ (103 mg, 2.7 eq), at r.t., under N₂, were added a solution of intermediate 18 (80 mg, 0.18 mmol) in anh. DME (0.5 mL) and a solution of 2,4-bis(trifluoromethyl)aniline (82 mg, 2 eq) in dry DME (0.5 mL). The reaction mixture was submitted to microwave irradiation five times (3x10 min + 30 min + 60 min) with these observed parameters: P=110 W; T=100 °C, p=18 psi. The solution was diluted with water and extracted with EtOAc. The combined organic extracts were dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered and concentrated to dryness *in vacuo*. The crude product was purified by flash chromatography (silica gel, cHex/Et₂O 7:3) to give 49 mg of the title compound as a yellow oil.

NMR (¹H, CDCl₃): δ 8.58 (d, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.77 (dd, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.23 (bs, 1H), 7.08 (d, 1H), 6.86 (s, 1H), 3.67 (t, 2H), 2.69 (m, 2H), 2.3 (s, 3H), 1.90 (m, 2H), 0.8 (s, 9H), -0.02 (s, 6H).

MS (*m/z*): 642 [M+1]⁺

Intermediate 20

3-[2-(2,4-Bis-trifluoromethyl-phenylamino)-6-methyl-4-(3-thiazol-2-yl-pyrazol-1-yl)-pyridin-3-yl]-propan-1-ol

To a solution of intermediate 19 (60 mg, 0.094 mmol) in anh. THF (2 mL) was added TEA·3HF (0.046 mL, 3 eq). The reaction mixture was stirred at room temperature for 12 hr. Then a saturated solution of NH₄Cl was added to the reaction mixture and it was extracted with EtOAc. The combined organic extracts were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by flash chromatography (silica gel, cHex/EtOAc 1:1) to give 34.6 mg of the title compound as a white solid.

NMR (¹H, CDCl₃): δ 8.62 (d, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.85 (bs, 1H), 7.76 (dd, 1H), 7.7 (d, 1H), 7.37 (bs, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.07 (d, 1H), 6.83 (s, 1H), 3.73 (t, 2H), 2.73 (t, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.04 (m, 2H).

MS (*m/z*): 528 [M+1]⁺

Intermediate 21

2,4-Bis-trifluoromethyl-phenyl)-[3-(3-bromo-propyl)-6-methyl-4-(3-thiazol-2-yl-pyrazol-1-yl)-pyridin-2-yl]-amine

To a solution of intermediate 20 (34.6 mg, 0.066 mmol) in anh. CH₂Cl₂ (1 mL) was added CBr₄ (44 mg, 2 eq) and PPh₃ (34 mg, 2 eq). The reaction mixture was stirred at room temperature for 1 hr. Then a saturated aqueous solution of NaHCO₃ was added to the reaction mixture and it was extracted with EtOAc. The combined organic extracts were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by flash chromatography (silica gel, cHex/EtOAc 7:3) to give 25.7 mg of the title compound as a white solid.

4/20
20

NMR (¹H, CDCl₃): δ 8.6 (d, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.77 (m, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.15 (bs, 1H), 7.10 (d, 1H), 6.84 (s, 1H), 3.47 (t, 2H), 2.78 (m, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.3 (m, 2H).

MS (m/z): 590 [M]⁺, 1Br; 510 [M-Br]⁺

5 Intermediate 22

4-[3-[2-(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-ethyl]-6-methyl-4-(3-thiazol-2-yl-pyrazol-1-yl)-pyridin-2-ylamino]-3-methyl-benzonitrile

To a solution of intermediate 8 (186 mg, 0.43mmol) in anh. DME (1 mL) were added Pd₂(dba)₃ (39 mg, 0.1 eq), 2-(dicyclohexylphosphino)-2'-methylbiphenyl (47 mg, 0.3 eq),
10 K₃PO₄ (246 mg, 2.6 eq) and 3-methyl-4-amino benzonitrile (113 mg, 2 eq) and the reaction mixture was submitted to microwave irradiation (150W, 100°C, 60 psi) for 20 min. The reaction was then quenched with an aqueous solution of saturated NH₄Cl, extracted with EtOAc, washed with brine, dried over anh. Na₂SO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by flash chromatography (silica gel, cHex/EtOAc 8:2) to give 61
15 mg of the title compound as a white solid.

NMR (¹H, CDCl₃): δ 8.30 (d, 1H), 8.06 (bs, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.46 (dd, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.09 (d, 1H), 6.81 (s, 1H), 4.34 (m, 2H), 2.82 (t, 2H), 2.56 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 0.85 (s, 9H), 0.02 (s, 6H).

MS (m/z): 531 [MH]⁺.

20

Intermediate 23

4-[3-(2-Hydroxy-ethyl)-6-methyl-4-(3-thiazol-2-yl-pyrazol-1-yl)-pyridin-2-ylamino]-3-methyl-benzonitrile

To a solution of intermediate 22 (61 mg, 0.115 mmol) in anh. THF (2 mL) was added Et₃N·3HF (0.056 ml, 3 eq) and the reaction mixture was stirred for 15 hr at room
25 temperature. The reaction was then quenched with an aqueous solution of saturated NH₄Cl, extracted with EtOAc, washed with brine, dried over anh. Na₂SO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The product was purified by flash chromatography (silica gel, cHex/EtOAc 1:1) to give 46 mg of the title compound as a white solid.

30 NMR (¹H, CDCl₃): δ 8.39 (bs, 1H), 8.14 (d, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.46 (m, 2H), 7.36 (d, 1H), 7.09 (d, 1H), 6.82 (s, 1H), 4.34 (m, 2H), 2.83 (t, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.34 (s, 3H).

MS (m/z): 417 [MH]⁺.

Intermediate 24

35 4-[3-(2-Hydroxy-ethyl)-6-methyl-4-(3-thiazol-2-yl-pyrazol-1-yl)-pyridin-2-ylamino]-3-trifluoromethyl-benzonitrile

To a solution of intermediate 8 (106 mg, 0.244mmol) in anh. DME (1 mL) were added Pd₂(dba)₃ (22 mg, 0.1 eq), 2-(dicyclohexylphosphino)-2'-methylbiphenyl (27 mg, 0.3 eq),
40 K₃PO₄ (140 mg, 2.7 eq) and 3- trifluoromethyl-4-amino benzonitrile (91 mg, 2 eq) and the reaction mixture was submitted to microwave irradiation (150W, 100°C, 60 psi) for 20 min. The reaction was then quenched with an aqueous solution of saturated NH₄Cl, extracted with EtOAc, washed with brine, dried over anh. Na₂SO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The product was purified by flash chromatography (silica gel, cHex/EtOAc 8:2) and the isolated product containing some unreacted aniline was used in the next step without further
45 purification.

To a solution of the mixture obtained above (120 mg) in anh. THF (5 mL) was added Et₃N·3HF (0.063 ml, 3 eq) and the reaction was stirred for 15 hr at room temperature. The reaction was then quenched with an aqueous solution of saturated NH₄Cl, extracted with EtOAc, washed with brine, dried over anh. Na₂SO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The product was purified by flash chromatography (silica gel, cHex/EtOAc 1:1). to give 40 mg of the title compound as a white solid.

NMR (¹H, CDCl₃): δ 8.81 (bs, 1H), 8.22 (d, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.68 (dd, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.17 (d, 1H), 6.92 (s, 1H), 4.26 (q, 2H), 2.87 (t, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.63 (t, 1H).

MS (*m/z*): 471 [MH]⁺.

Intermediate 25

[3-[2-(*tert*-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-ethyl]-6-methyl-4-(3-thiazol-2-yl-pyrazol-1-yl)-pyridin-2-yl]-(2-methyl-4-trifluoromethoxy-phenyl)-amine

To a solution of intermediate 8 (110 mg, 0.253mmol) in anh. DME (1 mL), at r.t., under N₂, were added Pd₂(dba)₃ (23 mg, 0.1 eq), 2-(dicyclohexylphosphino)-2'-methylbiphenyl (28 mg, 0.3 eq), K₃PO₄ (145 mg, 2.7 eq) and 2-methyl-4-trifluoromethyl aniline (97 mg, 2 eq) and the reaction mixture was submitted to microwave irradiation(150W, 100°C, 60 psi) for 20 min. The reaction was then quenched with an aqueous solution of saturated NH₄Cl, extracted with EtOAc, washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The product was purified by flash chromatography (silica gel, cHex/EtOAc 7:3) to give 80 mg of the title compound as a yellow oil.

NMR (¹H, CDCl₃): δ 8.05 (d, 1H), 7.83 (bs, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.7 (d, 1H), 7.46 (dd, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.09 (d, 1H), 6.81 (s, 1H), 4.34 (m, 2H), 2.82 (t, 2H), 2.56 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 0.85 (s, 9H), 0.023 (s, 6H).

MS (*m/z*): 590 [MH]⁺.

Intermediate 26

2-[6-Methyl-2-(2-methyl-4-trifluoromethoxy-phenylamino)-4-(3-thiazol-2-yl-pyrazol-1-yl)-pyridin-3-yl]-ethanol

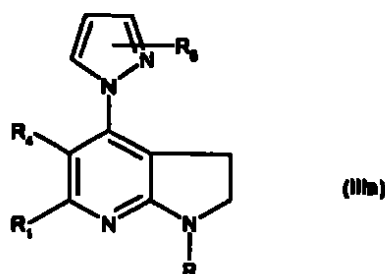
To a solution of intermediate 25 (80 mg, 0.135 mmol) in anh. THF (2 mL) was added Et₃N·3HF (66 μL, 8 eq) and the reaction mixture was stirred for 15 hr at room temperature. The reaction was then quenched with an aqueous solution of saturated NH₄Cl, extracted with EtOAc, washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The product was purified by flash chromatography (silica gel, cHex/EtOAc 1:1) to give 48 mg of the title compound as a colorless oil.

NMR (¹H, CDCl₃): δ 7.91 (bs, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.7 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.15-6.95 (m, 3H), 6.65 (s, 1H), 4.34 (m, 2H), 2.83 (t, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.34 (s, 3H).

EXAMPLE 1

Synthesis of representative compounds of structure (IIIa)

1/21
21



Example 1-1

5 1-(2,4-Bis-trifluoromethyl-phenyl)-6-methyl-4-(3-thiazol-2-yl-pyrazol-1-yl)-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine

To a solution of intermediate 10 (40 mg, 0.078 mmol) in anh. CH₂Cl₂ (2 mL), at r.t., under N₂, were added CBr₄ (52 mg, 2 eq) and PPh₃ (41 mg, 2 eq) and the reaction mixture was stirred for 3 hr. The reaction was then quenched with an aqueous solution of saturated NaHCO₃, extracted with EtOAc, washed with brine, dried over anh. Na₂SO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The product was purified by flash chromatography (silica gel, cHex/EtOAc 2:1) to give 18 mg of the title compound as a white solid.

Alternatively:

15 Example 1-1

1-(2,4-Bis-trifluoromethyl-phenyl)-6-methyl-4-(3-thiazol-2-yl-pyrazol-1-yl)-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine

To a mixture of tris(dibenzylidenacetone)palladium(0) (3.2 mg, 0.1 eq), 2-(dicyclohexylphosphino)-2'-methylbiphenyl (3.8 mg, 0.3 eq) and K₃PO₄ (20 mg, 2.8 eq) in a crimp cap microwave vial was added a solution of intermediate 14 (10 mg, 0.035 mmol) and 2,4-bis(trifluoromethyl)-bromobenzene (6 µL, 1 eq) in anh. DME (1 mL), under N₂. The reaction mixture was submitted to microwave irradiation for two cycles (2x10 min) with these observed parameters: P=150 W; T=100 °C, p=60 psi. Then water (1 mL) was added and the product was extracted with EtOAc. The combined organic extracts were washed with sat. aq. NaCl (5 mL) and dried over anh. Na₂SO₄. The solids were filtered and the solvent evaporated to give a crude product, which was purified by flash chromatography (silica gel, cHex/EtOAc 7:3). The title compound was obtained as a colourless oil (1 mg, 0.002 mmol).

30 Example 1-2

3-Methyl-4-[6-methyl-4-(3-thiazol-2-yl-pyrazol-1-yl)-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-1-yl]-benzonitrile

To a solution of intermediate 23 (44 mg, 0.106 mmol) in anh. CH₂Cl₂ (2 mL) were added CBr₄ (71 mg, 2 eq) and PPh₃ (60 mg, 2 eq) and the reaction mixture was stirred for 3 hr at room temperature. The reaction was then quenched with an aqueous solution of saturated NaHCO₃, extracted with EtOAc, washed with brine, dried over anh. Na₂SO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The product was purified by flash chromatography (silica gel, cHex/EtOAc 4:1) to give 18 mg of the title compound as a white solid.

Example 1-3**4-[6-Methyl-4-(3-thiazol-2-yl-pyrazol-1-yl)-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-1-yl]-3-trifluoromethyl-benzonitrile**

To a solution of intermediate 24 (40 mg, 0.085 mmol) in anh. CH₂Cl₂ (2 mL) were added CBr₄ (56 mg, 2 eq) and PPh₃ (45 mg, 2 eq) and the reaction mixture was stirred for 3 hr at room temperature. The reaction was then quenched with an aqueous solution of saturated NaHCO₃, extracted with EtOAc, washed with brine, dried over anh. Na₂SO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The product was purified by flash chromatography (silica gel, cHex/EtOAc 2:1) to give 13 mg of the title compound as a white solid.

Example 1-4**6-Methyl-1-(2-methyl-4-trifluoromethoxy-phenyl)-4-(3-thiazol-2-yl-pyrazol-1-yl)-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine**

To a solution of intermediate 26 (48 mg, 0.101 mmol) in anh. CH₂Cl₂ (2 mL) were added CBr₄ (66 mg, 2 eq) and PPh₃ (53 mg, 2 eq) and the reaction mixture was stirred for 3 hr at room temperature. The reaction was then quenched with an aqueous solution of saturated NaHCO₃, extracted with EtOAc, washed with brine, dried over anh. Na₂SO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The product was purified by flash chromatography (silica gel, cHex/EtOAc 8:2) to give 10 mg of the title compound as a white solid.

Example 1-5**1-(4-Methoxy-2-methyl-phenyl)-6-methyl-4-(3-thiazol-2-yl-pyrazol-1-yl)-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine**

To a solution of intermediate 28 (31 mg, 0.075 mmol, 1 eq.) in DCM dry (5 ml), was added CBr₄ (53 mg, 0.16 mmol, 2.1 eq.) and triphenylphosphine (42 mg, 0.16 mmol, 2.1 eq.) under N₂. The reaction mixture was stirred at RT for 15 hrs. Then water (10 ml) was added and the aqueous phase was extracted with EtOAc (20 ml). The organic layer was dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The crude was purified by flash chromatography (Eluents: cyclohexane/ ethyl acetate 7:3) to give 5.2 mg of VSAF/6274/4/1 as a colorless oil.

Example 1-6**1-(2,4-Bis-trifluoromethyl-phenyl)-6-methyl-4-(3-morpholin-4-yl-pyrazol-1-yl)-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine**

Prepared analogously to example 1-1 using 4-(1H-pyrazol-3-yl)-morpholine (*J.Org.Chem.*, 1984, 269-276) instead of 2-(1H-pyrazol-3-yl)-thiazole in the preparation of intermediate 2.

Example 1-7**1-(2,4-Bis-trifluoromethyl-phenyl)-6-methyl-4-(3-pyridin-2-yl-pyrazol-1-yl)-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine**

Prepared analogously to example 1-1 using 2-(1H-Pyrazol-3-yl)-pyridine (commercially available) instead of 2-(1H-pyrazol-3-yl)-thiazole in the preparation of intermediate 2.

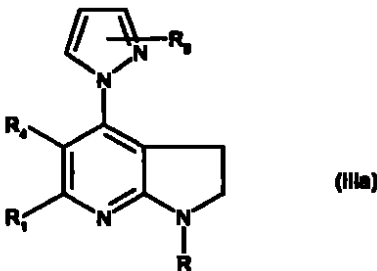
Example 1-8**4-[1,3]Bipyrazolyl-1'-yl-1-(2,4-bis-trifluoromethyl-phenyl)-6-methyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine**

422
22

Prepared analogously to example 1-1 using 1'*H*-[1,3']bipyrazolyl (from 1*H*-pyrazol-3-ylamine: *J.Heterocycl.Chem.*, 1983, 1629-1639; then *J.Heterocycl.Chem.*, 1989, 733-738) instead of 2-(1*H*-pyrazol-3-yl)-thiazole in the preparation of intermediate 2.

5

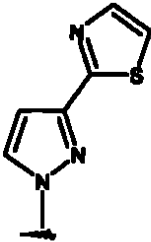
All the analytical data are set forth in the following Table 1-1.



10

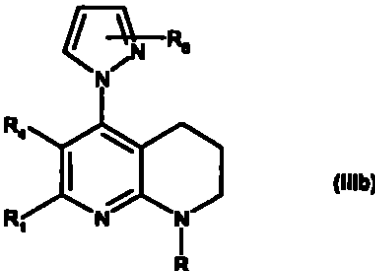
Table 1-1

Cpd. No.	R	R ₁	R ₂ -R ₃	Analytical Data
1-1	2,4-bistrifluoromethylphenyl	CH ₃		NMR (¹ H, DMSO): δ 8.64 (d, 1H), 8.17 (dd, 1H), 8.13 (d, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.09 (m, 2H), 3.97 (t, 2H), 3.56 (t, 2H), 2.24 (s, 3H). MS (<i>m/z</i>): 496 [MH] ⁺ .
1-2	2-methyl-4-cyano	CH ₃		NMR (¹ H, DMSO): δ 8.02 (d, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.53 (dd, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.38 (d, 1H), 6.76 (s, 1H), 4.04 (t, 2H), 3.62 (t, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.33 (s, 3H). MS (<i>m/z</i>): 399 [MH] ⁺ .
1-3	2-trifluoromethyl-4-cyano	CH ₃		NMR (¹ H, CDCl ₃): δ 8.00 (m, 2H), 7.9-7.8 (d+d, 2H), 7.65 (d, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.10 (d, 1H), 6.80 (s, 1H), 4.00 (t, 2H), 3.60 (t, 2H), 3.56 (t, 2H), 2.40 (s, 3H). MS (<i>m/z</i>): 453 [MH] ⁺ .
1-4	2-methyl-4-trifluoromethoxy	CH ₃		NMR (¹ H, DMSO): δ 8.01 (d, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.5 (d, 1H), 7.45 (dd, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.1 (dd, 2H), 6.65 (s, 1H), 3.9 (t, 2H), 3.56 (t, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.25 (s, 3H). MS (<i>m/z</i>): 458.5 [MH] ⁺ .

1-5	2-methyl-4-methoxy	CH ₃		NMR (¹ H, CDCl ₃): δ 7.97 (d, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.10 (d, 1H), 6.78 (m, 2H), 6.61 (s, 1H), 3.90 (t, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.52 (t, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.23 (s, 3H). MS (m/z): 404 [M+1] ⁺
-----	--------------------	-----------------	---	--

EXAMPLE 2

Synthesis of representative compounds of structure (IIIb)

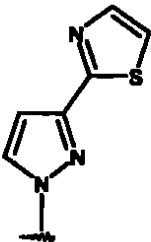


All the analytical data are set forth in the following Table 2-1.

Example 2-1
1-(2,4-Bis-trifluoromethyl-phenyl)-7-methyl-5-(3-thiazol-2-yl-pyrazol-1-yl)-1,2,3,4-
tetrahydro-[1,8]naphthyridine

To a solution of intermediate 21 (24.8 mg, 0.042 mmol) in anh. N-methylpyrrolidinone (2 mL) was added Et₃N (12 μL, 2 eq) under N₂. The reaction mixture was submitted to microwave irradiation for 10 min with these observed parameters: P=90 W; T=99°C, p=6 psi. Then a saturated aqueous solution of NH₄Cl was added to the reaction mixture and the aqueous phase was extracted with EtOAc. The combined organic extracts were washed with a saturated solution of NH₄Cl (3x), dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by SCX Column (Eluents: CH₂Cl₂, MeOH and a solution of conc. NH₄OH in MeOH (25%) to elute the desired product) to give 18.4 mg of the title compound as a white foam.

Table 2-1

Cpd. No.	R	R ₁	R ₂ -R ₃ -	Analytical Data
2-1	2,4-bis(trifluoromethyl)phenyl	CH ₃		NMR (¹ H, CDCl ₃): δ 8.02 (bs, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.88 (dd, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.06 (d, 1H), 6.59 (s, 1H), 3.66 (bm, 2H), 2.97 (bm, 1H), 2.85 (bm, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.09 (bm, 1H), 2.04 (bm, 1H). MS (m/z): 510 [M+1] ⁺

4/23
23

EXAMPLE 3

CRF Binding Activity

5 CRF binding affinity has been determined in vitro by the compounds' ability to displace ^{125}I -oCRF and ^{125}I -Sauvagine for CRF1 and CRF2 SPA, respectively, from recombinant human CRF receptors expressed in Chinese Hamster Ovary (CHO) cell membranes. For membrane preparation, CHO cells from confluent T-flasks were collected in SPA buffer (HEPES/KOH 50mM, EDTA 2mM; MgCl_2 10mM, pH 7.4.) in 50mL centrifuge tubes, homogenized with a
10 Polytron and centrifuged (50'000g for 5min at 4°C: Beckman centrifuge with JA20 rotor). The pellet was resuspended, homogenized and centrifuged as before.
The SPA experiment has been carried out in Optiplate by the addition of 100 μL the reagent mixture to 1 μL of compound dilution (100% DMSO solution) per well. The assay mixture was prepared by mixing SPA buffer, WGA SPA beads (2.5 mg/mL), BSA (1 mg/mL) and
15 membranes (50 and 5 μg of protein/mL for CRF1 and CRF2 respectively) and 50 pM of radioligand.
The plate was incubated overnight (>18 hrs) at room temperature and read with the Packard Topcount with a WGA-SPA ^{125}I counting protocol.

EXAMPLE 4

CRF functional assay

Compounds of the invention were characterised in a functional assay for the determination of their inhibitory effect. Human CRF-CHO cells were stimulated with CRF and the receptor
25 activation was evaluated by measuring the accumulation of cAMP.

CHO cells from a confluent T-flask were resuspended with culture medium without G418 and dispensed in a 96-well plate, 25'000c/well, 100 μL /well and incubated overnight. After the incubation the medium was replaced with 100 μL of cAMP IBMX buffer warmed at 37°C (5mM KCl, 5mM NaHCO_3 , 154mM NaCl, 5mM HEPES, 2.3mM CaCl_2 , 1mM MgCl_2 ;
30 1g/L glucose, pH 7.4 additioned by 1mg/mL BSA and 1mM IBMX) and 1 μL of antagonist dilution in neat DMSO. After 10 additional minutes of incubation at 37°C in a plate incubator without CO_2 , 1 μL of agonist dilution in neat DMSO was added. As before, the plate was incubated for 10 minutes and then cAMP cellular content was measured by using the Amersham RPA 538 kit.

35 All publications, including but not limited to patents and patent applications, cited in this specification are herein incorporated by reference as if each individual publication were specifically and individually indicated to be incorporated by reference herein as though fully set forth.

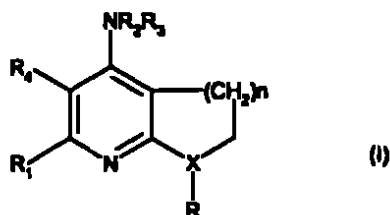
40 It is to be understood that the present invention covers all combinations of particular and preferred groups described herein above.

The application of which this description and claims forms part may be used as a basis for
45 priority in respect of any subsequent application. The claims of such subsequent application

may be directed to any feature or combination of features described herein. They may take the form of product, composition, process, or use claims and may include, by way of example and without limitation, the following claims:

4/24
24Claims

1. Compounds of formula (I) including stereoisomers, prodrugs and pharmaceutically acceptable salts or solvates thereof

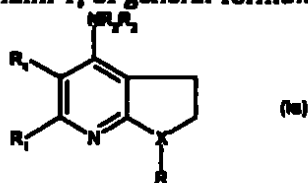


- R** is aryl or heteroaryl, each of which may be substituted by 1 to 4 groups selected from:
 halogen, C1-C6 alkyl, C1-C6 alkoxy, halo C1-C6 alkyl, C2-C6 alkenyl, C2-C6 alkynyl, halo C1-C6 alkoxy, -C(O)R₅, nitro, -NR₆R₇, cyano, and a group R₈;
- R₁** is hydrogen, C1-C6 alkyl, C2-C6 alkenyl, C2-C6 alkynyl, halo C1-C6 alkyl, halo C1-C6 alkoxy, halogen, NR₆R₇ or cyano;
- R₂** is hydrogen, C3-C7 cycloalkyl, or a group R₉;
- R₃** is C3-C7 cycloalkyl, or a group R₉; or
- R₂ and R₃** together with N form a 5-14 membered heterocycle, which may be substituted by 1 to 3 R₁₀ groups;
- R₄** is hydrogen, C1-C6 alkyl, halogen or halo C1-C6 alkyl;
- R₅** is a C1-C4 alkyl, -OR₆ or -NR₆R₇;
- R₆** is hydrogen or C1-C6 alkyl;
- R₇** is hydrogen or C1-C6 alkyl;
- R₈** is a 5-6 membered heterocycle, which may be saturated or may contain one to three double bonds, and which may be substituted by 1 or more R₁₁ groups;
- R₉** is a C1-C6 alkyl that may be substituted by one or more groups selected from: C3-C7 cycloalkyl, C1-C6 alkoxy, halo C1-C6 alkoxy, hydroxy, halo C1-C6 alkyl;
- R₁₀** is a group R₈, C3-C7 cycloalkyl, C1-C6 alkyl, C1-C6 alkoxy, halo C1-C6 alkyl, C2-C6 alkenyl, C2-C6 alkynyl, halo C1-C6 alkoxy, hydroxy, halogen, nitro, cyano, C(O)NR₆R₇, phenyl which may be substituted by 1 to 4 R₁₁ groups;
- R₁₁** is C3-C7 cycloalkyl, C1-C6 alkyl, C1-C6 alkoxy, halo C1-C6 alkyl, C2-C6 alkenyl, C2-C6 alkynyl, halo C1-C6 alkoxy, hydroxy, halogen, nitro, cyano, or C(O)NR₆R₇;
- X** is carbon or nitrogen;
- n** is 1 or 2.

2. Compounds, according to claim 1, in which

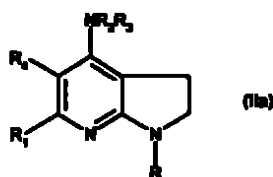
R₂ and R₃ together with N form a 5-14 membered heterocyclic group, which may be substituted by 1 to 3 R₁₀ groups.

3. Compounds, according to claim 1, of general formula (Ia)



in which R, R₁, R₂, R₃, R₄ and X are defined as in claim 1.

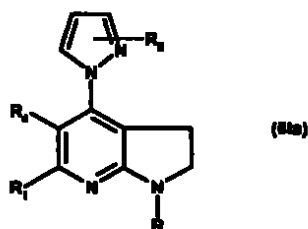
4. Compounds, according to claim 3, of general formula (IIa)



in which R, R₁, R₂, R₄ and R₃ are defined as in claim 1.

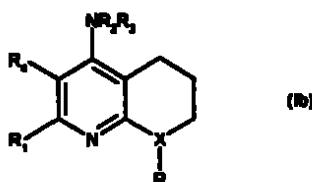
5. Compounds, according to claim 4, in which the group NR₂R₃ represents a 5-6 membered heterocyclic group, which may be substituted by 1 to 3 R₈ groups.

6. Compounds, according to claim 5, of general formula (IIIa)



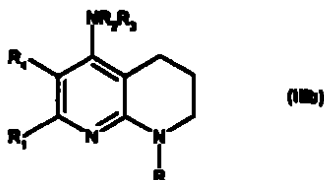
in which R, R₁, R₄ and R₂ are defined as in claim 1.

7. Compounds, according to claim 1, of general formula (Ib)



in which R, R₁, R₂, R₃, R₄ and X are defined as in claim 1.

8. Compounds, according to claim 7, of general formula (IIb)



in which R, R₁, R₂, R₄ and R₃ are defined as in claim 1.

4/25
25

9. Compounds, according to any of claims from 1 to 8, wherein
R₁ is C1-C3 alkyl group or halo C1-C3 alkyl group and R₄ is hydrogen.
- 5 10. Compounds, according to any of claims from 1 to 9, wherein
R is an aryl group selected from: 2,4-dichlorophenyl, 2-chloro-4-methylphenyl, 2-
chloro-4-trifluoromethyl, 2-chloro-4-methoxyphenyl, 2,4,5-trimethylphenyl, 2,4-
dimethylphenyl, 2-methyl-4-methoxyphenyl, 2-methyl-4-chlorophenyl, 2-methyl-4-
trifluoromethyl, 2,4-dimethoxyphenyl, 2-methoxy-4-trifluoromethylphenyl, 2-
10 methoxy-4-chlorophenyl, 3-methoxy-4-chlorophenyl, 2,5-dimethoxy-4-chlorophenyl,
2-methoxy-4-isopropylphenyl, 2-methoxy-4-trifluoromethylphenyl, 2-methoxy-4-
isopropylphenyl, 2-methoxy-4-methylphenyl, 2-trifluoromethyl-4-chlorophenyl, 2,4-
trifluoromethylphenyl, 2-trifluoromethyl-4-methylphenyl, 2-trifluoromethyl-4-
methoxyphenyl, 2-bromo-4-isopropylphenyl, 2-methyl-4-cyanophenyl, 2-chloro-4-
15 cyanophenyl, 4-methyl-6-dimethylaminopyridin-3-yl, 3,5-dichloro-pyridin-2-yl, 2,6-
bismethoxy-pyridin-3-yl and 3-chloro-5-trichloromethyl-pyridin-2-yl.
11. A compound, according to any of claims from 1 to 10, selected in a group consisting
from:
- 20 1-(2,4-bis-trifluoromethyl-phenyl)-6-methyl-4-(3-thiazol-2-yl-pyrazol-1-yl)-2,3-
dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine;
1-(2,4-bis-trifluoromethyl-phenyl)-6-methyl-4-(3-thiazol-2-yl-pyrazol-1-yl)-2,3-
dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine;
3-methyl-4-[6-methyl-4-(3-thiazol-2-yl-pyrazol-1-yl)-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-
25 b]pyridin-1-yl]-benzonitrile;
4-[6-methyl-4-(3-thiazol-2-yl-pyrazol-1-yl)-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-1-
yl]-3-trifluoromethyl-benzonitrile;
6-methyl-1-(2-methyl-4-trifluoromethoxy-phenyl)-4-(3-thiazol-2-yl-pyrazol-1-yl)-2,3-
dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine;
30 1-(2,4-bis-trifluoromethyl-phenyl)-7-methyl-5-(3-thiazol-2-yl-pyrazol-1-yl)-1,2,3,4-
tetrahydro-[1,8]naphthyridine;
1-(4-methoxy-2-methyl-phenyl)-6-methyl-4-(3-thiazol-2-yl-pyrazol-1-yl)-2,3-dihydro-
1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine
1-(2,4-bis-trifluoromethyl-phenyl)-6-methyl-4-(3-morpholin-4-yl-pyrazol-1-yl)-2,3-
35 dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine
1-(2,4-bis-trifluoromethyl-phenyl)-6-methyl-4-(3-pyridin-2-yl-pyrazol-1-yl)-2,3-
dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine
4-[1,3']bipyrazolyl-1'-yl-1-(2,4-bis-trifluoromethyl-phenyl)-6-methyl-2,3-dihydro-1H-
pyrrolo[2,3-b]pyridine.
40
12. A process for the preparation of a compound of formula (I) as claimed in claim 1,
which comprises

13. The use of a compound according to any of claims from 1 to 11, in the preparation of a medicament for use in the treatment of conditions mediated by CRF (corticotropin-releasing factor).
- 5 14. The use of a compound according to claim 13, in the preparation of a medicament for use in the treatment of depression and anxiety.
- 10 15. The use of a compound according to claim 14, in the preparation of a medicament for use in the treatment of IBS (irritable bowel disease) and IBD (inflammatory bowel disease).
16. A compound according to any of claims 1 to 11, for use in the treatment of conditions mediated by CRF (corticotropin-releasing factor).
- 15 17. A compound according to claim 16, for use in the treatment of depression and anxiety.
18. A compound according to claim 17, for use in the treatment of IBS (irritable bowel disease) and IBD (inflammatory bowel disease).
- 20 19. A pharmaceutical composition comprising a compound according to any of claims from 1 to 11, in admixture with one or more physiologically acceptable carriers or excipients.
- 25 20. A method for the treatment of a mammal, including man, in particular in the treatment of conditions mediated by CRF (corticotropin-releasing factor), comprising administration of an effective amount of a compound according to any of claims from 1 to 11.
- 30 21. A method, according to claim 20, in the treatment of depression and anxiety, comprising administration of an effective amount of a compound according to any of claims 1 to 11.
- 35 22. A method, according to claim 21, in the treatment of IBS (irritable bowel disease) and IBD (inflammatory bowel disease), comprising administration of an effective amount of a compound according to any of claims 1 to 11.

COMPUESTOS QUIMICOS

MEMORIA DESCRIPTIVA

5 La presente invención se refiere a derivados bicíclicos, a procedimientos para su preparación, a composiciones farmacéuticas que los contienen y a su uso en terapia.

 El primer factor liberador de corticotropina (CRF) se aisló a partir de los hipotálamos de ovinos y se identificó como un péptido de 41
10 aminoácidos (Vale et al., Science 213: 1394-1397, 1981). Se ha encontrado que el CRF produce alteraciones profundas en la función de los sistemas endócrino, nervioso e inmune. Se cree que el CRF es un regulador fisiológico importante de la liberación basal y de la liberación activada por estrés de la hormona adrenocorticotrópica ("ACTH"), Bendorfina y otros péptidos
15 derivados de la proopiomelanocortina ("POMC") a partir de la pituitaria anterior (Vale et al., Science 213: 1394-1397, 1981).

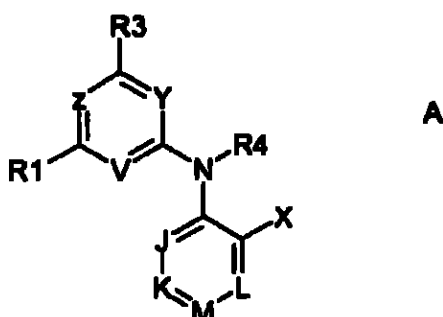
 Además de su papel para estimular la producción de ACTH y POMC, el CRF parece ser uno de los neurotransmisores clave del sistema nervioso central y desempeña un papel crucial en la integración de la
20 respuesta general del cuerpo hacia el estrés. La administración de CRF directamente al cerebro produce respuestas conductuales, fisiológicas y endócrinas idénticas a aquellas observadas por un animal expuesto a un ambiente estresante. Por consiguiente, los datos clínicos sugieren que los

antagonistas del receptor de CRF pueden representar fármacos antidepresivos y/o ansiolíticos novedosos que pueden ser útiles en el tratamiento de los trastornos neuropsiquiátricos manifestados por la hipersecreción de CRF.

5 Los primeros antagonistas del receptor de CRF fueron péptidos (véase, por ejemplo, Rivier et al., Patente de E.U.A. No. 4,605,642; Rivier et al., Science 224: 889,1984). A pesar de que estos péptidos establecieron que los antagonistas del receptor de CRF pueden atenuar las respuestas farmacológicas al CRF, los antagonistas peptídicos del receptor de CRF
10 padecen de las desventajas usuales de los péptidos terapéuticos incluyendo ausencia de estabilidad y actividad oral limitada. Más recientemente, se han reportado moléculas pequeñas de los antagonistas del receptor de CRF.

El documento WO 95/10506 describe entre otros a los compuestos de fórmula general (A) con actividad general antagonista al CRF

15



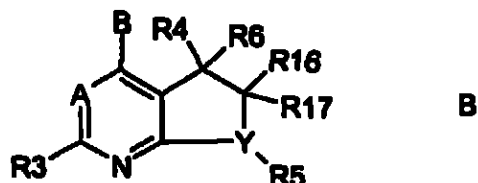
20

En donde Y puede ser CR29; V puede ser nitrógeno, Z puede ser carbono, R3 puede corresponder a un derivado de amina y R4 puede tomarse junto con R29 para formar un anillo de 5 miembros y es -CH(R28)

cuando R29 es -CH(R30). No existen descripciones específicas de los compuestos que corresponden a esta definición.

El documento WO 95/33750 también describe los compuestos de la fórmula general (B) que tienen actividad antagonística CRF,

5

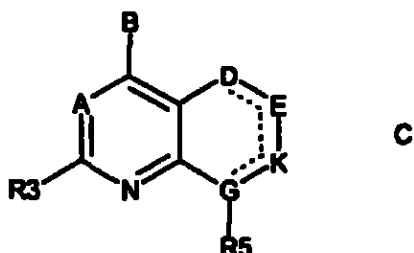


En la cual A e Y pueden ser nitrógeno y carbono y B puede corresponder a un derivado de amina. No existen descripciones específicas de los compuestos que corresponden a esta definición.

10

El documento WO 98/08846 describe los compuestos de la fórmula general (C) que tienen actividad antagonística CRF,

15



En donde A puede ser carbono, G puede ser nitrógeno o carbono, B puede ser un derivado amino y los otros grupos tienen los significados anteriormente definidos.

20

Debido a la importancia fisiológica del CRF, el desarrollo de moléculas pequeñas biológicamente activas que tienen una importante actividad de unión al receptor de CRF y las cuales son capaces de antagonizar al receptor de CRF permanece como un objetivo deseable.

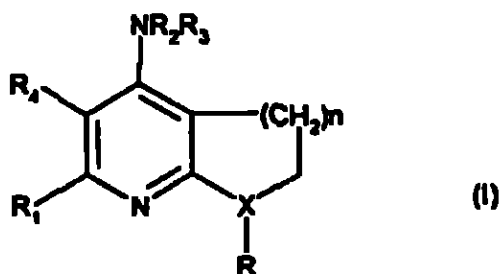
Dichos antagonistas del receptor de CRF pueden ser útiles en el tratamiento de condiciones endócrinas, psiquiátricas y neurológicas o en enfermedades, incluyendo trastornos relacionados con el estrés en general.

A pesar de que se han hecho avances significativos hacia el
5 objetivo de la regulación del CRF a través de la administración de antagonistas del receptor de CRF, permanece una necesidad de la técnica para antagonistas efectivos de moléculas pequeñas del receptor de CRF. También hay una necesidad de composiciones farmacéuticas que contengan dichos antagonistas del receptor de CRF, así como a métodos que se refieren
10 al uso de los mismos para tratar, por ejemplo, trastornos relacionados con el estrés. La presente invención satisface estas necesidades, y provee otras ventajas relacionadas.

En particular, la invención se refiere a compuestos novedosos los cuales son antagonistas potentes y específicos de los receptores del factor
15 liberador de corticotropina (CRF).

La presente invención provee compuestos de la fórmula (I) incluyendo estereoisómeros, profármacos y sales o solvatos de los mismos farmacéuticamente aceptables.

20



(I)

En donde

- 5 **R** es arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido por 1 a 4 grupos seleccionados a partir de: halógeno, alquilo de C1-C6, alcoxi de C1-C6, haloalquilo de C1-C6, alquenilo de C2-C6, alquinilo de C2-C6, haloalcoxi de C1-C6, -C(O)R₅, nitro, -NR₆R₇, ciano, y un grupo R₈;
- 10 **R₁** es un hidrógeno, alquilo de C1-C6, alquenilo de C2-C6, alquinilo de C2-C6, haloalquilo de C1-C6, haloalcoxi de C1-C6, halógeno, NR₆R₇ o ciano;
- R₂** es hidrógeno, cicloalquilo de C3-C7, o un grupo R₉;
- R₃** es cicloalquilo de C3-C7; o un grupo R₉; o
- 15 **R₂ y R₃** junto con N forman un heterociclo de 5-14 miembros, el cual puede estar sustituido por 1 a 3 grupos R₁₀;
- R₄** es hidrógeno, alquilo de C1-C6, halógeno o haloalquilo de C1-C6;
- R₅** es alquilo de C1-C4, -OR₆ o -NR₆R₇;
- 20 **R₆** es hidrógeno o alquilo de C1-C6;
- R₇** es hidrógeno o alquilo de C1-C6;
- R₈** es un heterociclo de 5-6 miembros, el cual puede estar saturado o puede contener uno a tres enlaces

dobles, y el cual puede estar sustituido por 1 o más grupos R_{11} ;

5 R_9 es un alquilo de C1-C6 que puede estar sustituido por uno o más grupos seleccionados a partir de: cicloalquilo de C3-C7, alcoxi de C1-C6, haloalcoxi de C1-C6, hidroxí, haloalquilo de C1-C6;

10 R_{10} es un grupo R_8 , cicloalquilo de C3-C7, alquilo de C1-C6, alcoxi de C1-C6, haloalquilo de C1-C6, alquénilo de C2-C6, alquínilo de C2-C6, haloalcoxi de C1-C6, hidroxí, halógeno, nitro, ciano, $C(O)NR_6R_7$, fenilo el cual puede estar sustituido por 1 a 4 grupos R_{11} ;

15 R_{11} es cicloalquilo de C3-C7, alquilo de C1-C6, alcoxi de C1-C6, haloalquilo de C1-C6, alquénilo de C2-C6, alquínilo de C2-C6, haloalcoxi de C1-C6, hidroxí, halógeno, nitro, ciano o $C(O)NR_6R_7$;

X es carbono o nitrógeno;

n es 0 ó 1;

20 Las sales de adición ácidas de los compuestos amino de base libre de la presente invención pueden prepararse mediante los métodos bien conocidos en la técnica, y se pueden elaborar a partir de ácidos orgánicos e inorgánicos. Los ácidos orgánicos adecuados incluyen ácidos maleico, málico, fumárico, benzoico, ascórbico, succínico, metanesulfónico, p-toluensulfónico,

acético,³ oxálico, propiónico, tartárico, salicílico, cítrico, glucónico, láctico, mandélico, cinámico, aspártico, esteárico, palmítico, glicólico, glutámico, y bencensulfónico. Los ácidos inorgánicos adecuados incluyen los ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfórico, y nítrico. Por lo tanto, se pretende
5 que el término "sal farmacéuticamente aceptable" de la estructura (I) abarque cualquiera y todas las formas de sales aceptables.

Los solvatos pueden ser, por ejemplo, hidratos.

Las referencias en la presente invención a un compuesto de conformidad con la invención incluyen tanto compuestos de la fórmula (I) y
10 sus sales ácidas de adición farmacéuticamente aceptables junto con los solvatos farmacéuticamente aceptables.

Además, los profármacos también se incluyen dentro del contexto de esta invención. Los profármacos son cualesquiera vehículos covalentemente unidos que liberan un compuesto de la estructura (I) in vivo
15 cuando dicho profármaco se administra a un paciente. Los profármacos generalmente se preparan mediante la modificación de grupos funcionales de tal manera que la modificación es escindida, ya sea mediante manipulación rutinaria o in vivo, produciendo el compuesto parenteral. Los profármacos incluyen, por ejemplo, compuestos de esta invención en donde los grupos
20 hidroxí, amina o sulfhidrilo están unidos a cualquier grupo que, cuando se administra a un paciente, lo escinde para formar los grupos hidroxí, amina o sulfhidrilo. Por lo tanto, los ejemplos representativos de profármacos incluyen (pero no se limitan a) derivados acetato, formato y benzoato de grupos

funcionales alcohol, sulfhidrilo y amina de los compuestos de la estructura (I).
Adicionalmente, en el caso de un ácido carboxílico (-COOH), se pueden
emplear los ésteres, tales como metilésteres, etilésteres, y los similares.

Con respecto a los estereoisómeros, los compuestos de la
5 estructura (I) pueden tener centros quirales y pueden presentarse como
racematos, mezclas racémicas y como enantiómeros o diastereómeros
individuales. Todas esas formas isoméricas están incluidas dentro de la
presente invención, incluyendo las mezclas de las mismas. Además, algunas
de las formas cristalinas de los compuestos de la estructura (I) pueden existir
10 como polimorfos, los cuales se incluyen en la presente invención.

El término alquilo de C1-C6 como se utiliza en la presente
invención como un grupo o una parte del grupo se refiere a un grupo alquilo
lineal o ramificado que contiene de 1 a 6 átomos de carbono; los ejemplos de
dichos grupos incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, tert-
15 butilo, pentilo o hexilo.

El término grupo cicloalquilo de C3-C7 se refiere a un anillo
hidrocarburo monocíclico no aromático de 3 a 7 átomos de carbono tal como,
por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo;
mientras que los cicloalquilos no saturados incluyen ciclopentenilo y
20 ciclohexenilo, y los similares.

El término halógeno se refiere a un átomo de flúor, cloro, bromo
o yodo.

El término haloalquilo de C1-C6, o haloalquilo de C1-C2 significa un grupo alquilo que tiene uno o más átomos de carbono y en donde al menos un átomo de hidrógeno está reemplazado con halógeno tal como por ejemplo un grupo trifluorometilo y los similares.

5 El término alquenilo de C2-C6 define radicales hidrocarburo de cadena recta o ramificada que contienen uno o más enlaces dobles y que tienen de 2 a 6 átomos de carbono tales como, por ejemplo, etenilo, 2-propenilo, 3-butenilo, 2-butenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 3-metil-2-butenilo o 3-hexenilo y los similares.

10 El término grupo alcoxi de C1-C6 puede ser un grupo alcoxi de cadena lineal o ramificada, por ejemplo metoxi, etoxi, propoxi, prop-2-oxi, butoxi, but-2-oxi o metilprop-2-oxi y los similares.

El término grupo haloalcoxi de C1-C6 puede ser un grupo alcoxi de C1-C6 como se definió antes, sustituido con al menos un halógeno, 15 preferiblemente flúor, tal como OCHF_2 , o OCF_3 .

El término alquinilo de C2-C6 define radicales hidrocarburo de cadena recta o ramificada que contienen uno o más enlaces triples y que tienen de 2 a 6 átomos de carbono incluyendo acetileno, propinilo, 1-butinilo, 1-pentinilo, 3-metil-1-butinilo y los similares.

20 El término arilo significa una porción carboxílica aromática tal como fenilo, bifenilo o naftinilo.

El término heteroarilo significa un anillo heterocíclico aromático de 5 a 10 miembros y que tiene al menos un heteroátomo seleccionado a

partir de nitrógeno, oxígeno y azufre, y que contiene al menos 1 átomo de carbono, incluyendo sistemas de anillo tanto monocíclicos como bicíclicos.

Los heteroarilos representativos incluyen (pero se limitan a) furilo, benzofuranilo, tiofenilo, benzotiofenilo, pirrolilo, indolilo, isoindolilo, 5 azaindolilo, piridilo, quinolinilo, isoquinolinilo, oxazolilo, isoxazolilo, benzoxazolilo, pirazolilo, imidazolilo, benzimidazolilo, tiazolilo, benzotiofenilo, isotiazolilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, tiazinilo, cinnolinilo, ftalazinilo, triazolilo, tetrazolilo, y quinazolinilo.

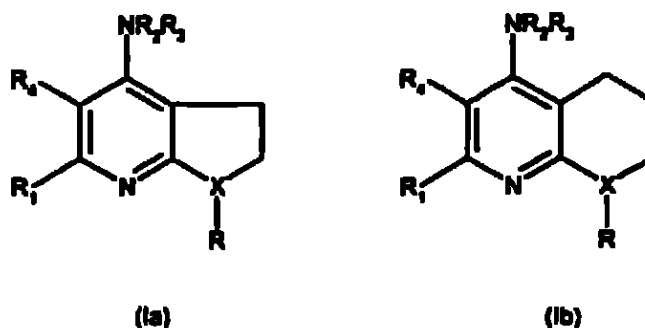
El término heterociclo de 5-14 miembros significa un anillo 10 heterociclo monocíclico de 5 a 7 miembros, o un anillo heterocíclico policíclico de 7 a 14 miembros el cual está ya sea saturado, no saturado o es aromático, y el cual contiene de 1 a 4 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno y azufre, y en donde los heteroátomos de nitrógeno y de azufre pueden estar opcionalmente oxidados, y el heteroátomo 15 de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado, incluyendo anillos bicíclicos en los cuales cualesquiera de los heterociclos anteriormente mencionados están fusionados con un anillo de benceno así como a anillos heterocíclicos tricíclicos (y superiores). El heterociclo puede estar unido mediante cualquier heteroátomo o átomo de carbono. Los heterociclos 20 incluyen heteroarilos como se definió anteriormente. Por lo tanto, además de los heteroarilos aromáticos listados anteriormente, los heterociclos también incluyen (pero no se limitan a) morfolinilo, pirrolidinonilo, pirrolidinilo, piperidinilo, hidantoinilo, valerolactamilo, oxiranilo, oxetanilo, tetrahidrofuranilo,

tetrahidropiranilo, tetrahidropiridinilo, tetrahidropirimidinilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidrotiopiranilo, tetrahidropirimidinilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidrotiopiranilo, y los similares.

El término heterociclo de 5-6 miembros significa, de conformidad con las definiciones anteriores, un anillo heterocíclico monocíclico de 5-6 miembros el cual está ya sea saturado, no saturado o es aromático, y el cual contiene de 1 a 4 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno y azufre, y en donde los heteroátomos de nitrógeno y de azufre pueden estar opcionalmente oxidados, y el heteroátomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado. Los heterociclos incluyen como se definió anteriormente. El heterociclo puede estar unido mediante cualquier heteroátomo o átomo de carbono. Por lo tanto, el término incluye (pero no se limita a) morfolinilo, piridinilo, pirazinilo, pirazolilo, triazolilo, triazolilo, imidazolilo, oxadiazolilo, oxazolilo, pirrolidinonilo, pirrolidinilo, piperidinilo, hidantoinilo, valerolactamilo, oxiranilo, oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, tetrahidropiridinilo, tetrahidropirimidinilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidrotiopiranilo, tetrahidropirimidinilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidrotiopiranilo, y los similares.

Los compuestos representativos de esta invención incluyen las siguientes estructuras (Ia) y (Ib)

37
4/37



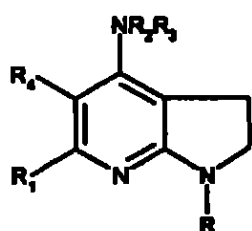
5

En una modalidad preferida en la cual n es 1, de conformidad con la definición de los compuestos de la fórmula (I) anteriormente mencionados, los antagonistas del receptor de CRF de esta invención tienen la estructura (Ia), y, en donde n es 2, entonces los antagonistas del receptor de CRF de esta invención tienen la estructura (Ib), en donde R, R₁, R₂ y R₃ son como se definieron anteriormente.

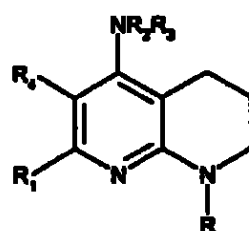
Los compuestos representativos adicionales de esta invención incluyen los compuestos de la fórmula general (I) en la cual R₂ y R₃ junto con N forman un grupo heterociclo de 5-14 miembros, el cual puede estar sustituido por 1 a 3 grupos R₁₀; dichos grupos R₁₀ son como se definieron anteriormente.

Dependiendo de la elección de X, los antagonistas del receptor de CRF de esta invención incluyen los compuestos de la fórmula (IIa) y (IIb), en la cual el grupo NR₂R₃ representa un grupo heterociclo de 5-6 miembros, el cual puede estar sustituido por 1 a 3 grupos R₈.

20



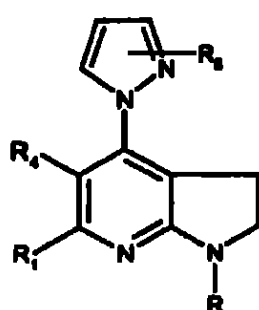
(IIa)



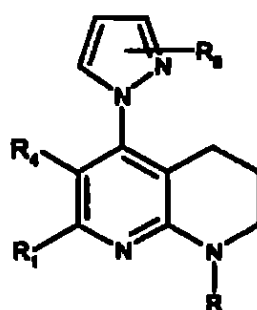
(IIb)

En particular se incluyen los compuestos de la fórmula (IIa) y

(IIb)



(IIIa)



(IIIb)

En la cual R_1 , R y R_5 tienen los significados anteriormente definidos.

Los ejemplos de dichos compuestos se reportan en la parte experimental.

Las modalidades incluso más preferidas de la invención incluyen, pero no se limitan a, los compuestos de la fórmula (I), (Ia), (Ib), (IIa), (IIb), (IIIa), (IIIb):

R₁ es grupo alquilo de C1-C3 o grupos haloalquilo de C1-C3, preferiblemente metilo o trifluorometilo;

R₄ es hidrógeno; y

R es un grupo arilo seleccionado a partir de: 2,4-diclorofenilo, 2-cloro-4-metilfenilo, 2 cloro-4-trifluorometilo, 2-cloro-4-metoxifenilo, 2,4,5-trimetilfenilo, 2,4 dimetilfenilo, 2-metil-4-metoxifenilo, 2-metil-4-clorofenilo, 2-metil-4-trifluorometilo, 2,4-dimetoxifenilo, 2-metoxi-4-trifluorometilfenilo, 2 metoxi-4-clorofenilo, 3-metoxi-4-clorofenilo, 2,5-dimetoxi-4-clorofenilo, 2-metoxi-4-isopropilfenilo, 2-metoxi-4-trifluorometilfenilo, 2-metoxi-4-isopropilfenilo, 2-metoxi-4-metilfenilo, 2-trifluorometil-4-clorofenilo, 2,4-trifluorometilfenilo, 2-trifluorometil-4-metilfenilo, 2-trifluorometil-4-metoxifenilo, 2-bromo-4-isopropilfenilo, 2-metil-4-cianofenilo, 2-cloro-4-cianofenilo, 4-metil-6-dimetilaminopiridin-3-ilo, 3,5-dicloro-piridin-2-ilo, 2,6-bismetoxi-piridin-3-ilo y 3-cloro-5-triclorometil-piridin-2-ilo.

Los compuestos preferidos de conformidad con la invención son:

1- (2, 4-bis-trifluorometil-fenil)-6-metil-4- (3-tiazol-2-il-pirazol-1-il)-2, 3-dihidro-1H- pirrolo [2,3-b] piridina;

1- (2, 4-bis-trifluorometil-fenil)-6-metil-4- (3-tiazol-2-il-pirazol-1-il)-2, 3-dihidro-1H- pirrolo [2,3-b] piridina;

3-metil-4- [6-metil-4- (3-tiazol-2-il-pirazol-1-il)-2,3-dihidro-1H-pirrolo [2,3-b] piridin-1-il] -benzonitrilo;

4- [6-metil-4- (3-tiazol-2-il-pirazol-1-il)-2, 3-dihidro-1H-pirrolo [2,3-b] piridin-1-il]-3- trifluorometil-benzonitrilo;

40
4/10

6-metil-1- (2-metil-4-trifluorometoxi-fenil)-4- (3-tiazol-2-il-pirazol-1-il)-2,3- dihidro-1H-pirrola [2,3-b] piridina;

1- (2, 4-bis-trifluorometil-fenil)-7-metil-5- (3-tiazol-2-il-pirazol-1-il)-1,2,3, 4- tetrahidro- [1,8] naftiridina;

5 1- (4-metoxi-2-metil-fenil)-6-metil-4- (3-tiazol-2-il-pirazol-1-il)-2, 3-dihidro-1H- pirrolo [2,3-b] piridina

1- (2, 4-bis-trifluorometil-fenil)-6-metil-4- (3-morfolin-4-il-pirazol-1-il)-2,3-dihidro-1H-pirrola [2,3-b] piridina

10 1- (2, 4-bis-trifluorometil-fenil)-6-metil-4- (3-piridin-2-il-pirazol-1-il)-2, 3-dihidro-1H-pirrola [2,3-b] piridina

4- [1,3'] bipirazolil-1'-il-1-(2, 4-bis-trifluorometil-fenil)-6-metil-2,3-dihidro-1H-pirrola [2, 3-b] piridina.

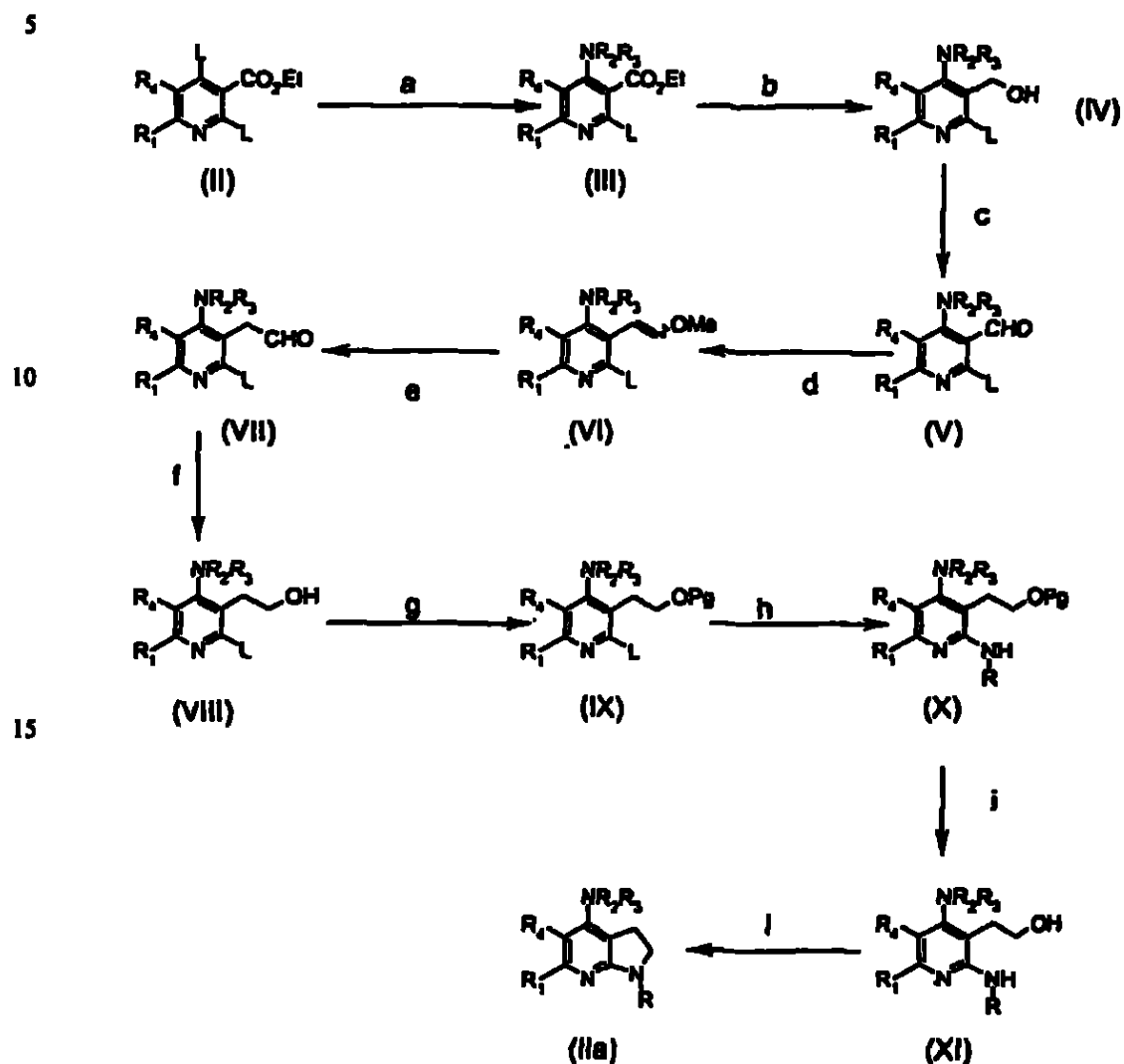
En general, los compuestos de la estructura (I) pueden elaborarse de conformidad con las técnicas de síntesis orgánicas conocidas por aquellos expertos en este campo, así como mediante los métodos representativos establecidos en los ejemplos.

Los compuestos de la fórmula (I), y las sales y solvatos de los mismos, pueden ser preparados mediante los métodos generales descritos en la presente invención a continuación. En la siguiente descripción, los grupos R, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, y n tienen los significados como se definieron previamente para los compuestos de la fórmula (I) a menos que se establezca de otra manera.

41
1/2/1

Los compuestos de la fórmula (IIa) pueden prepararse convenientemente de conformidad con el siguiente esquema 1:

ESQUEMA 1



En el cual

El paso a representa la conversión del grupo residual L, seleccionado en un grupo que consiste de:

S

El paso b

El paso c

El paso d

El paso f

El paso g

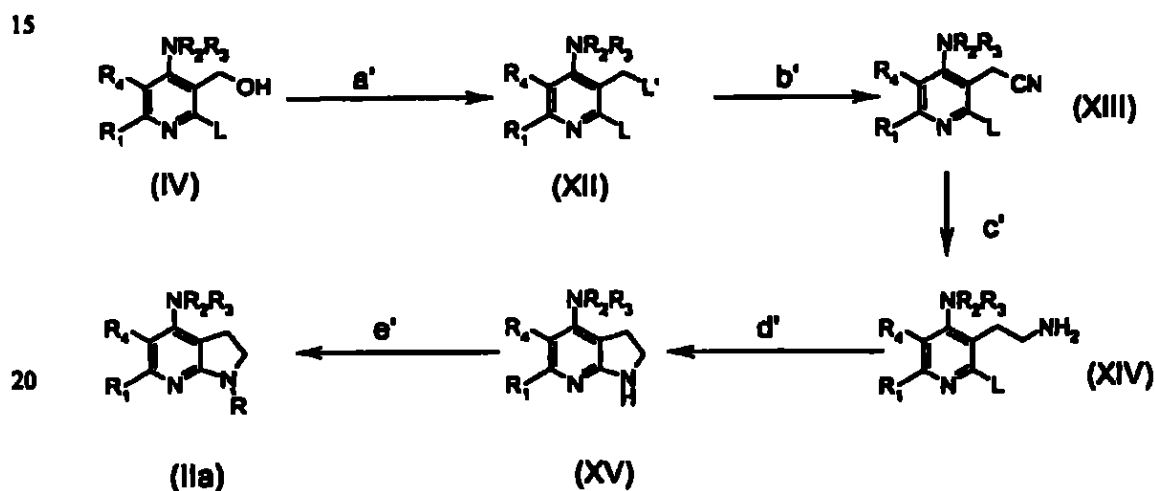
20

43
21
143

- El paso h representa la reacción de Buchwald mediante acoplamiento con la amina adecuada RNH_2 ;
- El paso i representa la reacción de desprotección para dar el grupo hidroxilo de los compuestos (XI);
- 5 El paso l representa la formación del ciclo intramolecular mediante calentamiento después de la conversión del grupo hidroxilo de los compuestos (XI) es un grupo residual adecuado (tal como bromuro, mediante la reacción con CBr_4 y PPh_3) para dar los
- 10 compuestos finales (IIa).

Alternativamente, los compuestos de la fórmula (IIa) pueden prepararse convenientemente de conformidad con el siguiente esquema 2:

ESQUEMA 2



44
7/17

En el cual

5 El paso a' representa la conversión del grupo hidroxí en un grupo residual adecuado L' de los compuestos (XII), el cual, independientemente de L, tiene la misma definición (por ejemplo mesilato, mediante la reacción con MsCl en Et₃N);

10 El paso b' representa la conversión de L' en el derivado ciano de los compuestos (XIII) mediante la reacción con, por ejemplo KCN en un solvente dipolar aprótico, semejante a DMF;

El paso c representa la reducción del grupo ciano con un agente reductor adecuado (tal como BH₃-THF) al grupo amino del compuesto (XIV);

15 El paso d representa la formación del ciclo intramolecular de los compuestos (XIV) mediante calentamiento en un solvente adecuado (tal como NMP) a una temperatura elevada;

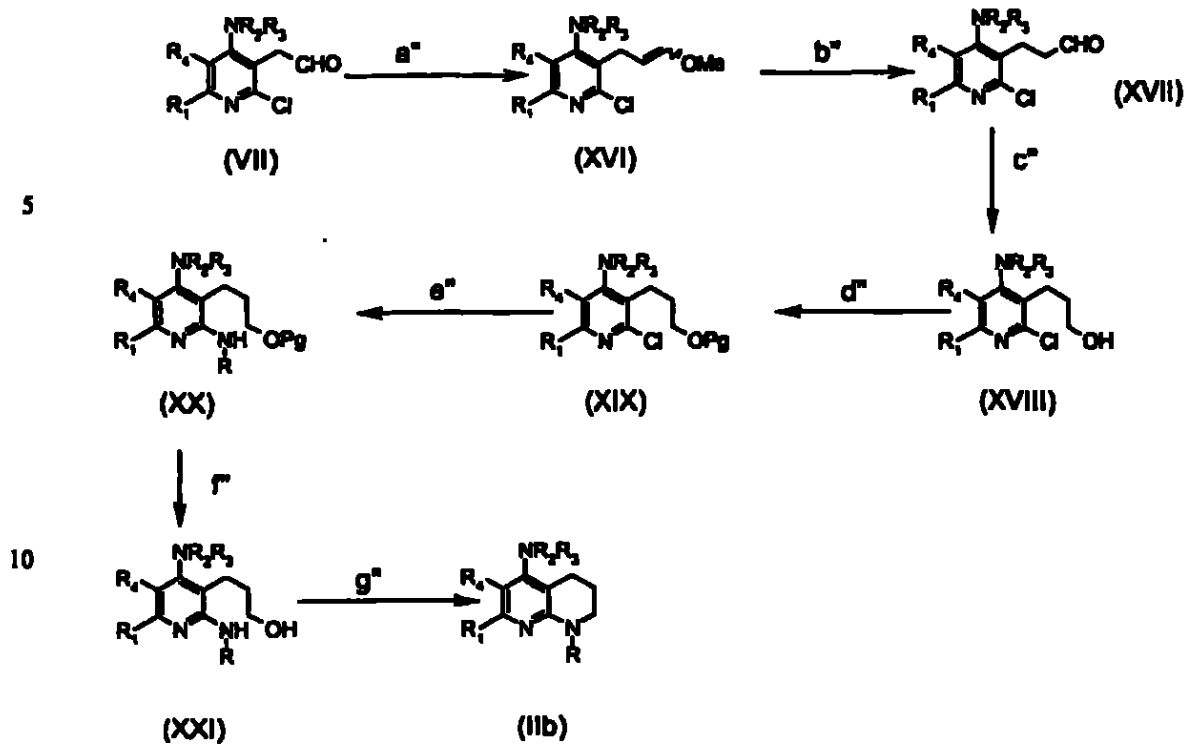
20 El paso e' representa la reducción del grupo aldehído con un agente reductor adecuado (tal como NaBH₄) al grupo hidroxí de los compuestos (VIII);

El paso f' corresponde al paso previo h.

Los compuestos de la fórmula (Iib) se pueden preparar convenientemente de conformidad con el siguiente esquema 3:

45
4/15

ESQUEMA 3



En el cual:

- 15
- El paso a'' corresponde al paso previo d;
 - El paso b'' corresponde al paso previo e;
 - El paso c'' corresponde al paso previo f;
 - El paso d'' corresponde al paso previo g;
 - El paso e'' corresponde al paso previo h;
 - 20 El paso f'' corresponde al paso previo i;
 - El paso g'' corresponde al paso previo j;

46
4/46

Los compuestos de la fórmula (II) son compuestos conocidos o se pueden preparar de conformidad con los métodos conocidos en la literatura.

Los ejemplos de los grupos protectores hidroxilo adecuados incluyen los éteres de trihidrocarbilo sililo tales como el trimetilsililo o el éter de t-butildimetilsililo. Los grupos protectores hidroxilo se pueden remover mediante procedimientos estándares bien conocidos (tales como aquellos descritos en Protective Groups in Organic Chemistry, páginas 46-119, editado por J F W McOmie (Plenum Press, 1973)). Por ejemplo cuando Pg es un grupo t-butildimetilsililo, éste se puede remover mediante tratamiento con trihidrofluoruro de trietilamina.

Las sales farmacéuticamente aceptables también pueden ser preparadas a partir de otras sales, incluyendo otras sales farmacéuticamente aceptables, del compuesto de la fórmula (I) utilizando métodos convencionales.

Los compuestos de la fórmula (I) pueden aislarse fácilmente en asociación con moléculas solventes mediante cristalización o evaporación de un solvente apropiado para dar los solvatos correspondientes.

Cuando se requiere un enantiómero específico de un compuesto de la fórmula general (I), éste se puede obtener por ejemplo mediante la resolución de una mezcla enantiomérica correspondiente de un compuesto de la fórmula (I) utilizando métodos convencionales. Por lo tanto, el enantiómero

42
3/17

requerido se puede obtener a partir de los compuestos racémicos de la fórmula (I) mediante el uso del procedimiento de CLAR quiral.

La presente invención también incluye compuestos isotópicamente marcados, los cuales son idénticos a aquellos mencionados en las fórmulas I y siguientes, debido al hecho de que uno o más átomos son reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica diferente o un número de masa diferente a partir de la masa atómica o número de masa usualmente encontrada en la naturaleza. Los ejemplos de los isótopos que pueden ser incorporados dentro de los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flor, yodo, y cloro, tales como ^3H , ^{11}C , ^{14}C , ^{18}F , ^{123}I y ^{125}I . Los compuestos de la presente invención y las sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos que contienen los isótopos anteriormente mencionados y/u otros isótopos de otros átomos están dentro del alcance de la presente invención. Los compuestos isotópicamente marcados de la presente invención, por ejemplo aquellos en los que los isótopos radioactivos tales como ^3H , ^{14}C son incorporados, son útiles en los ensayos para distribución de fármaco y/o sustrato en el tejido. Los isótopos tritiados, por ejemplo, ^3H , y carbono-14, por ejemplo, ^{14}C , son particularmente preferidos por su facilidad de preparación y detectabilidad. Los isótopos ^{11}C y ^{18}F son particularmente útiles en PET (tomografía por emisión de positrón), y los isótopos ^{125}I son particularmente útiles en SPECT (tomografía computerizada por emisión del fotón particular), todos siendo útiles en la formación de imágenes del cerebro. Además, la

48
7/18

sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio, por ejemplo, ^2H , puede permitir ciertas ventajas terapéuticas que resultan de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo incremento en la vida media in vivo o requerimientos de dosis reducida y, por lo tanto, pueden ser preferidos en ciertas circunstancias. Los compuestos isotópicamente marcados de la fórmula I y siguientes de esta invención se pueden preparar generalmente mediante el llevar a cabo los procedimientos descritos en los esquemas y/o en los ejemplos a continuación, mediante la sustitución de un reactivo isotópicamente marcado fácilmente disponible por un reactivo no isotópicamente marcado.

Los antagonistas del receptor de CRF de la presente invención demuestran actividad en el sitio del receptor de CRF incluyendo los receptores de CRF 1 y CRF 2 y también pueden ser utilizados en el tratamiento de condiciones mediadas por los CRF o por los receptores de CRF.

La efectividad de un compuesto tal como un antagonista del receptor de CRF se puede determinar mediante diversos métodos de ensayo. Los antagonistas de CRF adecuados de esta invención son capaces de inhibir la unión específica del CRF a su receptor y antagonizar las actividades asociadas con el CRF. Un compuesto de la estructura (I) puede ser evaluado para su actividad como un antagonista de CRF mediante uno o más ensayos generalmente aceptados para este propósito, incluyendo (pero no limitados a) los ensayos descritos por DeSouza et al. (J. Neuroscience 7: 88,1987) y Battaglia et al. (Synapse 1: 572,1987).

Los ensayos de unión a los receptores de CRF fueron llevados a cabo mediante el uso de técnicas homogéneas de centelleo por proximidad (SPA). Los ligandos se unen a la preparación de membrana recombinante que expresa los receptores de CRF los cuales a su vez se unen a lechos de SPA
s revestidos de aglutinina de germinado de trigo. En la parte experimental se describirán los detalles de los experimentos.

Con referencia a las afinidades de unión del receptor de CRF, los antagonistas del receptor de CRF de esta invención tienen una K_i menor de 10 μM .

10 Los compuestos de la invención pueden ser útiles en el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central en donde los receptores de CRF están implicados. En particular, en el tratamiento o prevención de los trastornos depresivos principales incluyendo depresión bipolar, depresión
15 monopolar, episodios depresivos principales únicos o recurrentes con o sin características sicóticas, características catatónicas, características melancólicas, características atípicas o de inicio posparto, el tratamiento de la ansiedad y el tratamiento de los trastornos de pánico. Otros trastornos del humor abarcados dentro del término de los trastornos depresivos principales
20 incluyen trastorno distímico con inicio temprano o tardío y con o sin características atípicas, depresión neurótica, trastorno de estrés postraumático y fobia social; demencia del tipo Alzheimer, con inicio temprano o tardío, con humor deprimido; demencia vascular con humor deprimido; trastornos del humor inducidos por alcohol, anfetaminas, cocaína,

50
1/50

alucinógenos, inhalantes, opiodes, fenciclidina, sedantes, hipnóticos, ansiolíticos y otras sustancias; trastornos esquizoafectivo del tipo deprimido; y trastorno de ajuste con humor deprimido. Los trastornos depresivos principales también pueden producirse a partir de una condición médica
5 general incluyendo, pero no limitada a infarto al miocardio, diabetes, malogro o aborto, etcétera.

Los compuestos de la invención también son útiles en el tratamiento o prevención de trastornos esquizofrénicos incluyendo esquizofrenia paranoide, esquizofrenia desorganizada, esquizofrenia
10 catatónica, esquizofrenia indiferenciada, esquizofrenia residual.

Los compuestos de la invención son útiles como analgésicos. En particular son útiles en el tratamiento de dolor postraumático tal como dolor post-operativo; dolor por avulsión traumática tal como plexo braquial; dolor crónico tal como dolor artrítico tal como el que ocurre en la osteoartritis, artritis
15 reumatoide o artritis soriática: dolor neuropático tal como neuralgia post-herpética, neuralgia trigeminal, neuralgia segmental o neuralgia intercostal, fibromialgia, causalgia, neuropatía periférica, neuropatía diabética, neuropatía inducida por quimioterapia, neuropatía relacionada con el SIDA, neuralgia occipital, neuralgia genicular, neuralgia glossofaríngea, distrofia simpática
20 refleja, dolor de extremidad fantasma, diversas formas de dolor de la cabeza tales como migraña, dolor de la cabeza agudo o dolor de la cabeza crónico por tensión, dolor temporomandibular, dolor del seno maxilar, dolor de la cabeza en agrupamiento; odontalgia; dolor por cáncer; dolor de origen

SI
7/57

visceral; dolor gastrointestinal; dolor por incitación nerviosa; dolor por lesión deportiva; dismenorrea; dolor menstrual; meningitis; aracnoiditis; dolor musculoesquelético; dolor de la espalda baja por ejemplo estenosis espinal; disco prolapsado; ciática; angina; espondilitis anquilosante; gota; quemaduras; dolor de cicatriz; irritación; y dolor talámico tal como dolor talámico post choque.

Los compuestos de la invención también son útiles para el tratamiento de la disfunción del apetito e ingesta de alimentos y en circunstancias tales como la anorexia, anorexia nerviosa y bulimia.

10 Los compuestos de la invención también son útiles en el tratamiento de trastornos del sueño incluyendo disomnia, insomnio, apnea del sueño, narcolepsia, y trastornos del ritmo circadiano.

Los compuestos de la invención también son útiles en el tratamiento o prevención de trastornos cognitivos. Los trastornos cognitivos incluyen demencia, trastornos amnésicos y trastornos cognitivos no especificados de otra manera.

Los compuestos adicionales de la invención también son útiles como potenciadores de memoria y/o de cognición en humanos saludables sin déficits cognitivos y/o de memoria.

20 Los compuestos de la invención también son útiles en el tratamiento de la tolerancia a o dependencia a numerosas sustancias. Por ejemplo, son útiles en el tratamiento de dependencia a adicciones como a la nicotina, alcohol, cafeína, fenciclidina (compuestos semejantes a fenciclidina),

52
4/62

o en el tratamiento de tolerancia a y dependencia de opioides (por ejemplo cannabis, heroína, morfina) o benzodiacepinas; en el tratamiento de la adicción a cocaína, sedantes hipnóticos, anfetaminas o fármacos relacionados con anfetaminas (por ejemplo dextroanfetamina, metilanfetamina) o una
5 combinación de los mismos.

Los compuestos de la invención también son útiles como agentes antiinflamatorios. En particular son útiles en el tratamiento de inflamación en el asma, influenza, bronquitis crónica y artritis reumatoide; en el tratamiento de enfermedades inflamatorias del tracto gastrointestinal tales
10 como enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, enfermedad de intestino inflamatorio (IBD) y daño inducido por fármaco antiinflamatorio no esteroideo; enfermedades inflamatorias de la piel tales como herpes y eczema; enfermedades inflamatoria de la vejiga tales como cistitis e incontinencia rápida; e inflamación del ojo e inflamación dental.

15 Los compuestos de la invención también son útiles en el tratamiento de trastornos alérgicos, en particular trastornos alérgicos de la piel tales como urticaria, y trastornos alérgicos de las vías aéreas tales como rinitis.

Los compuestos de la invención también son útiles en el
20 tratamiento de emesis; por ejemplo náusea, arcada y vómito. La emesis incluye emesis aguda, emesis retrasada y emesis anticipatoria. Los compuestos de invención son útiles en el tratamiento de emesis como quiera que sea inducida. Por ejemplo, la emesis se puede inducir por fármacos tales

como agentes quimioterapéuticos para cáncer tales como agentes alquilantes, por ejemplo ciclofosfamida, carmustina, lomustina y clorambucilo; anticuerpos citotóxicos, por ejemplo dactinomicina, doxorubicina, mitomicina-C y bleomicina; antimetabolitos, por ejemplo 5 citarabina, metotrexato y 5-fluorouracilo; alcaloides vinca, por ejemplo etopósido, vinblastina y vincristina; y otros tales como cisplatina, dacarbazina, procarbazina e hidroxiurea; y combinaciones de las mismas; enfermedad por radiación; terapia de radiación, por ejemplo, irradiación del tórax o del abdomen, tal como en el tratamiento de cáncer, envenenamientos; toxinas 10 tales como las toxinas ocasionadas por trastornos metabólicos o por infección, por ejemplo gastritis, o toxinas que son liberadas durante las infecciones gastrointestinales bacterianas o virales; preñez; trastornos vestibulares, tales como enfermedad por movimiento, vértigo, desvanecimiento y enfermedad de Meniere; enfermedades post operativas; obstrucción gastrointestinal; motilidad 15 intestinal reducida; dolor visceral, por ejemplo infarto al miocardio o peritonitis; migraña; presión intracraneal incrementada; presión intracraneal disminuida (por ejemplo enfermedad por altitud); analgésicos opiodes, tales como morfina; y enfermedad por flujo gastroesofágico, indigestión ácida, sobre complacencia por el alimento o la bebida, estómago ácido, estómago acedo, 20 pirosis/regurgitación, pirosis, tal como pirosis episódica, pirosis nocturna, y pirosis inducida por alimento y dispepsia.

Los compuestos de la invención son de uso particular en el tratamiento de trastornos gastrointestinales tales como síndrome de intestino

SA
A/SI

irritable (IBS); trastornos de la piel tales como sordiasis, prurito y quemaduras por sol; enfermedades vasospásticas tales como angina, dolor de cabeza de tipo vascular y enfermedad de Reynaud; isquemia cerebral tal como vasospasmo cerebral seguido por una hemorragia subaracnoidea; 5 enfermedades fibrosantes y enfermedades de la colágena tales como escleroderma y fascioliasis eosinofílica; trastornos relacionados con la mejoría inmune o con la supresión inmune tal como el lupus eritematoso sistémico y las enfermedades reumáticas tales como la fibrositis; y tos.

Los compuestos de la invención son útiles para el tratamiento de 10 la lesión neurotóxica la cual sigue al choque cerebral, choque tromboembólico, choque hemorrágico, isquemia cerebral, vasoespasmo cerebral, hipoglucemia, hipoxia, anoxia, arresto cardíaco por asfixia perinatal.

Por lo tanto, la invención provee un compuesto de la fórmula (I) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en terapia, 15 en particular en medicina para humano.

También se provee como un aspecto adicional de la invención el uso de un compuesto de la fórmula (I) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo en la preparación de un medicamento para uso en el tratamiento de condiciones mediadas por CRF.

20 En un aspecto alternativo o adicional, se provee un método para el tratamiento de un mamífero, incluyendo un humano, en particular en el tratamiento de condiciones mediadas por CRF, que comprenden la

SS
1/5

administración de una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (I) o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

Se apreciará que la referencia al tratamiento se pretende que incluya la profilaxis así como el alivio de los síntomas establecidos. Los
s compuestos de la fórmula (I) pueden ser administrados como el químico sin procesar pero el ingrediente activo preferiblemente se presenta como una formulación farmacéutica.

Por consiguiente, la invención también provee una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de la fórmula (I) o una
10 sal farmacéuticamente aceptable del mismo y que se fórmula para la administración mediante cualquier ruta conveniente. Dichas composiciones preferiblemente están en una forma adaptada para uso en medicina, en particular medicina para humano, y convenientemente se pueden formular de una manera convencional utilizando uno o más vehículos o excipientes
15 farmacéuticamente aceptables.

Por lo tanto, los compuestos de la fórmula (I) pueden ser formulados para administración oral, bucal, parenteral, tópica (incluyendo administración oftálmica y nasal), administración en depósito o rectal o en una
forma adecuada para administración mediante inhalación o insuflación (ya sea
20 a través de la boca o de la nariz).

Para la administración oral, las composiciones farmacéuticas pueden tomar la forma de, por ejemplo, tabletas o cápsulas preparadas mediante modos convencionales con excipientes farmacéuticamente

56
4/56

aceptables tales como agentes aglutinantes (por ejemplo almidón de maíz pregelatinizado, polivinilpirrolidona o hidroxipropilmetilcelulosa); llenadores (por ejemplo lactosa, celulosa microcristalina o fosfato ácido de calcio); lubricantes (por ejemplo estearato de magnesio, talco o sílice); desintegrantes
5 (por ejemplo almidón de patata o glucolato de almidón sódico); o agentes humectantes (por ejemplo lauril sulfato de sodio). Las tabletas pueden ser revestidas mediante métodos bien conocidos en la técnica. Las preparaciones líquidas para administración oral pueden tomar la forma de, por ejemplo, soluciones, jarabes o suspensiones, o pueden estar presentadas como un
10 producto seco para constitución con agua o con otro vehículo adecuado antes de su uso. Dichas preparaciones líquidas pueden ser preparadas mediante modos convencionales con aditivos farmacéuticamente aceptables tales como agentes para suspensión (por ejemplo jarabe de sorbitol, derivados de celulosa o grasas hidrogenadas comestibles); agentes emulsificantes (por
15 ejemplo lecitina o acacia); vehículos no acuosos (por ejemplo aceite de almendra, ésteres oleosos, alcohol etílico o aceites vegetales fraccionados); y conservadores (por ejemplo metil o propil-p-hidroxibenzoatos o ácido sórbico). Las preparaciones también pueden contener sales reguladoras de pH, agentes saborizantes, agentes colorantes y edulcorantes como sea apropiado.
20 Las preparaciones para administración oral pueden ser adecuadamente formuladas para dar una liberación controlada del compuesto activo.

Para la administración bucal, la composición puede tomar la forma de tabletas o se puede formular de una manera convencional.

Los compuestos de la invención pueden ser formulados para administración parenteral mediante inyección de bolo o infusión continua. Las formulaciones para inyección pueden presentarse en una forma de dosis unitaria, por ejemplo en ampollitas o en contenedores de múltiples dosis, con un conservador añadido. Las composiciones pueden tomar dichas formas como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos, y pueden contener agentes para formulación tales como agentes para suspensión, agentes estabilizantes y/o agentes para dispersión. Alternativamente, el ingrediente activo puede estar en forma de polvo para la constitución con un vehículo adecuado, por ejemplo agua estéril libre de pirógeno, antes de su uso.

Los compuestos de la invención pueden ser formulados para administración tópica en la forma de ungüentos, cremas, geles, lociones, supositorios vaginales, aerosoles o gotas (por ejemplo gotas oculares, para el oído o para la nariz). Los ungüentos y las cremas pueden, por ejemplo, ser formulados con una base acuosa u oleosa con la adición de agentes espesantes y/o gelificantes adecuados. Los ungüentos para la administración al ojo pueden ser elaborados de una manera estéril utilizando componentes esterilizados.

Las lociones pueden ser formuladas con una base acuosa u oleosa y en general también contendrán uno o más agentes emulsificantes,

agentes estabilizantes, agentes dispersantes, agentes de suspensión, agentes espesantes, o agentes colorantes. Las gotas se pueden formular con una base acuosa o no acuosa que también comprende uno o más agentes dispersantes, agentes estabilizantes, agentes solubilizantes o agentes para suspensión. Estas también pueden contener un conservador.

Los compuestos de la invención también pueden formularse en composiciones rectales tales como supositorios o enemas de retención, por ejemplo que contienen bases convencionales para supositorios tales como mantequilla de cocoa u otros glicéridos.

Los compuestos de la invención también pueden formularse como preparaciones para depósito. Dichas formulaciones que actúan por periodos largos pueden administrarse mediante implantación (por ejemplo subcutáneamente o intramuscularmente) o mediante inyección intramuscular. Por lo tanto, por ejemplo, los compuestos de la invención pueden ser formulados con materiales poliméricos o hidrófobos adecuados (por ejemplo como una emulsión en un aceite aceptable) o resinas de intercambio iónico, o como derivados escasamente solubles, por ejemplo, como una sal escasamente soluble.

Para la administración intranasal, los compuestos de la invención pueden ser formulados como soluciones para administración mediante un dispositivo adecuado de dosis medida o un dispositivo de dosis unitaria o alternativamente como una mezcla de polvo con un vehículo adecuado para administración utilizando un dispositivo adecuado para administración.

59
A/39

Una dosis propuesta de los compuestos de la invención es de 1 a aproximadamente 1000 mg por día. Se apreciará que será necesario hacer variaciones rutinarias de la dosis, dependiendo de la edad y condición del paciente y la dosis precisa será decidida finalmente a la discreción del médico o veterinario tratante. La dosis también dependerá de la ruta de administración y del compuesto particular seleccionado. Por lo tanto, para la administración parenteral, típicamente una dosis estará en el intervalo de 1 a aproximadamente 100 mg, preferiblemente de 1 a 80 mg por día. Para la administración oral típicamente una dosis diaria estará dentro del intervalo de 1 a 300 mg por ejemplo de 1 a 100 mg.

EJEMPLOS

En los intermediarios y en los ejemplos a menos que se establezca de otra manera:

Los puntos de fusión (m.p.) Fueron determinados en un aparato Gallenkamp m.p. y no fueron corregidos. Todas las temperaturas se refieren como °C. Los espectros infrarrojos fueron medidos en un instrumento FT-IR. Los espectros de la resonancia magnética de protón (¹H-RMN) fueron registrados a 400 MHz, los cambios químicos fueron reportados en ppm de campo descendente (δ) a partir de Me₄Si, utilizado como un estándar interno, y se diseñaron como singuletes (s), dobletes (d), dobletes de dobletes (dd), tripletes (t), cuartetos (q) o multipletes (m). La cromatografía en columna se

60
H20

llevó a cabo sobre gel de sílice (Merck AG Darmstadt, Alemania). Las diferentes abreviaturas son utilizadas en el texto: EtOAc = acetato de etilo, cHex = ciclohexano, CH₂Cl₂ = diclorometano, Et₂O = dietiléter, DMF = N,N'-dimetilformamida, DIPEA = N,N-diisopropiletilamina, DME = dimetiléter de etilen glicol, MeOH = metanol, Et₃N = trietilamina, TFA = ácido trifluoroacético, THF = tetrahidrofurano, DIBAL-H= hidruro de diisobutilaluminio, DMAP = dimetilaminopiridina, LHMDs = hexametildisilazano de litio; Tlc se refiere a la cromatografía en capa fina sobre placas de sílice, y secada se refiere a una solución secada sobre sulfato de sodio anhidro; r.t. (RT) se refiere a temperatura ambiente.

Intermediario 1

Etil éster del ácido 2,4-Dicloro-6-metil-nicotínico

El compuesto del título se preparó de conformidad con un procedimiento ya publicado: Mittelbach, Martin; Synthesis, 1988, 6, p. 479-80.

Intermediario 2

Etil éster del ácido 2-cloro-6-metil-4-(3-tiazol-2-il-pirazol-1-il)-nicotínico

A una solución de 2-(1H-pirazol-3-il)-1,3-tiazol (7.71 g, 1.05 equivalentes en DMF anhidro (61 mL), a 0°C, bajo N₂, se le añadió NaH al 60% en aceite mineral (2.03 g, 1.05 equivalentes y la mezcla de reacción se agitó por 10 minutos a 0°C y luego por 1 hora a temperatura ambiente. Luego

6/1
2/01

se añadió el intermediario 1 (11.34 g, 48.0 milimoles) como una solución en DMF anhidro (35 mL) a 0°C y la solución resultante se calentó a 110°C por 3 horas. Luego la reacción se detuvo mediante agua, se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró in
5 vacuo.

El producto sin purificar se purificó mediante cromatografía instantánea (gel de sílice, cHex/EtOAc 7:3) para dar 7.02 gramos del compuesto del título como un sólido blanco.

RMN (¹H, CDCl₃): δ 7.91 (d, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.31
10 (s, 1H), 7.18 (d, 1H), 4.50 (q, 2H), 2.78 (s, 3H), 1.25 (t, 3H).

EM (m/z): 349 [MH]⁺.

Intermediario 3

[2-Cloro-6-metil-4-(3-tiazol-2-il-pirazol-1-il)-piridin-3-il]-metanol

15 A una solución del intermediario 2 (1.5 gramos, 4.3 milimoles) en CH₂Cl₂ anhidro (30 mL), a -78°C, bajo N₂, se le añadió DIBA1-H 1.0 M en ciclohexano (12.9 mL, 3.0 equivalentes). La mezcla de reacción se agitó por 1 hora a -78°C y luego por 1 hora a temperatura ambiente. Luego la reacción se detuvo con una solución saturada de sal de Rocelle, se extrajo con EtOAc, se
20 lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró in vacuo. El producto sin purificar se purificó mediante cromatografía instantánea (gel de sílice, cHex/EtOAc 1:1) para dar 1.02 gramos del compuesto del título como un sólido blanco.

RMN (^1H , CDCl_3): δ 8.05 (d, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.10 (d, 1H), 4.65 (s, 2H), 4.0 (bs, 1H), 2.60 (s, 3H).

EM (m/z): 307 $[\text{M}]^+$.

5

Intermediario 4

2-Cloro-6-metil-4-(3-tiazol-2-il-pirazol-1-il)-piridina-3-carbaldehído

A una solución del intermediario 3 (150 mg, 0.5 millimoles) en CH_2Cl_2 anhidro (5 mL), a temperatura ambiente, bajo N_2 , se le añadió el periodinano de Dess Martin (237 mg, 1.12 equivalentes) y la mezcla de
10 reacción se agitó por 1 hora a temperatura ambiente. Luego la reacción se detuvo con una solución de 0.5 g de tiosulfato de sodio disuelto en una solución saturada de bicarbonato de sodio, se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró in vacuo. El producto sin purificar se purificó mediante cromatografía instantánea (gel de sílice,
15 cHex/EtOAc 1:1) para dar 124 mg del compuesto del título como un sólido blanco.

RMN (^1H , CDCl_3): δ 10.4 (s, 1H), 8.0-7.9 (2d, 2H), 7.40 (2d, 2H), 7.10 (s, 1H), 2.70 (s, 3H).

EM (m/z): 305 $[\text{MH}]^+$.

20

Intermediario 52-Cloro-3-(2-metoxi-vinil)-6-metil-4-(3-tiazol-2-il-pirazol-1-il)-piridina

A una solución de cloruro de (metoximetil) -trifenilfosfonio (4.24 g, 3 equivalentes en THF anhidro (20 mL), a 0 °C, bajo N₂, se le añadió n-BuLi 1.6 M en ciclohexano (7.73 ml, 12.37 milimoles) y la mezcla de reacción se llevó a temperatura ambiente y luego se agitó por 15 minutos. Una solución del intermediario 4 (1.25 g, 4.1 milimoles) en THF anhidro (15 mL) se agitó entonces y la reacción se agitó a temperatura ambiente por 1.5 horas. Luego la reacción se detuvo mediante agua, se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró in vacuo. El producto sin purificar se purificó mediante cromatografía instantánea (gel de sílice, cHex/EtOAc 4:1) para dar 961 mg del compuesto del título como un sólido blanco (E:Z = mezcla 3:2, utilizada tal como se encuentra en el siguiente paso).

RMN (¹H, CDCl₃): producto E principal: δ 7.90 (m, 1H), 7.83 (m, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.05 (m, 1H), 7.00 (m, 1H), 6.51 (d, 1H), 5.63 (d, 1H), 3.64 (s, 3H), 2.60 (s, 3H).

EM (m/z): 333 [MH]⁺.

64
4/6/1**Intermediario 6****[2-Cloro-6-metil-4-(3-tiazol-2-il-pirazol-1-il)-piridin-3-il]-****acetaldehído**

A una solución del intermediario 5 (936 mg, 2.8 milimoles) en
5 THF anhidro (15 mL) se le añadió HCl 6N (21 ml, 45 equivalentes) y la mezcla
de reacción se agitó a temperatura ambiente por 15 horas. Luego la reacción
se detuvo con NaHCO₃ acuoso saturado hasta obtener el pH=7, se extrajo
con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se
concentró in vacuo para dar 893 mg del compuesto del título como un sólido
10 blanco, el cual se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional.

RMN (¹H, CDCl₃): δ 9.80 (s, [1H],) 7.90-7.80 (2d, 2H), 7.70 (d,
[1H],) 7.20 (d, 1H), 7.0 (s, 1H), 4.25 (s, 2H), 2.70 (s, 3H).

EM (m/z): 319 [MH]⁺.

15

Intermediario 7**2-[2-Cloro-6-metil-4-(3-tiazol-2-il-pirazol-1-il)-piridin-3-il]-etanol**

A una solución del intermediario 6 (903 mg, 2.84 milimoles) en
MeOH anhidro (10 mL) se le añadieron CeCl₃ (700 mg, 1 equivalente) y
NaBH₄ (107 mg, 1 equivalente) y la mezcla de reacción se agitó a
20 temperatura ambiente por 5 minutos. Luego la reacción se detuvo mediante
agua, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre
Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró in vacuo para dar 848 mg del

65
4/5

compuesto del título como un sólido blanco, el cual se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional.

RMN (^1H , CDCl_3): δ 8.00 (m, 2H), 7.50 (d, 1H), 7.20 (m, 2H), 4.25 (t, 2H), 3.20 (t, 2H), 2.70 (s, 3H).

5 EM (m/z): 321 $[\text{MH}]^+$.

Intermediario 8

3-[2- (tert-butil-dimetil-silaniloxi)-etil]-2-cloro-6-metil-4- (3-tiazol-2-il-pirazol-1-il-piridina

10 A una solución del intermediario 7 (840 mg, 2.6 milimoles) en CH_2Cl_2 anhidro (10 mL) se le añadieron 2,6-lutidina (0.67 mL, 2.2 equivalentes) y tert-butildimetilsilil triflato (0.89 mL, 1.5 equivalentes) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 15 horas. Luego la reacción se detuvo con una solución acuosa de NH_4Cl saturado, se extrajo
15 con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró in vacuo. El producto se purificó mediante cromatografía instantánea (gel de sílice, CHex/EtOAc 3:2) para dar 950 mg del compuesto del título como un aceite incoloro.

20 RMN (^1H , CDCl_3): δ 8.20 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.00 (m, 2H), 4.00 (t, 2H), 3.05 (t, 2H), 2.55 (s, 3H), 0.80 (s, 9H), -0.10 (s, 6H).

EM (m/z): 435 $[\text{MH}]^+$.

66
7/66**Intermediario 9**

(2,4-Bis-trifluorometil-fenil)- [3-[2- (tert-butil-dimetil-silaniloxy)-etil]-6-metil-4- (3-tiazol-2-il-pirazol-1-il)-piridin-2-il]-amina

A una solución del intermediario 8 (240 mg, 0. 553 milimoles) en
5 DME anhidro (1 mL) se le añadieron $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (51 mg, 0.1 equivalentes), 2-(díciclohexilfosfino)-2'-metilbifenilo (60 mg, 0.3 equivalentes), K_3PO_4 (317 mg, 3 equivalentes) y 2,4-bis (trifluorometil) anilina (0.17 ml, 2 equivalentes) y la mezcla de reacción se sometió a irradiación de microondas (150 W, 100°C, 4.22 kg/cm²) por 20 minutos. Luego la reacción se detuvo con una solución
10 acuosa of NH_4Cl saturado, se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró in vacuo. El producto se purificó mediante cromatografía instantánea (gel de sílice, cHex/EtOAc 9:1) para dar 180 mg del compuesto del título como un aceite incoloro.

RMN (¹H, CDCl_3): δ 8.55 (d, 1H), 8.20 (bs, 1H), 7.90 (d, 1H),
15 7.80 (m, 2H), 7.65 (dd, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.05 (d, 1H), 6.85 (s, 1H), 4.20 (t, 2H), 2.90 (t, 2H), 2.60 (s, 3H), 0.80 (s, 9H), 0.10 (s, 6H).

EM (m/z): 628 $[\text{MH}]^+$.

Intermediario 10

20 **2-[2-(2,4-Bis-trifluorometil-fenilamino)-6-metil-4-(3-tiazol-2-il-pirazol-1-il)-piridin-3-il]-etanol**

A una solución del intermediario 9 (240 mg, 0.38 milimoles) en THF anhidro (5 mL) se le añadió $\text{Et}_3\text{N} \cdot 3\text{HF}$ (0.187 ml, 3 equivalentes) y la

67
7/69

mezcla de reacción se agitó por 15 horas a temperatura ambiente. Luego la reacción se detuvo con una solución acuosa de NH_4Cl saturado, se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró in vacuo. El producto se purificó mediante cromatografía instantánea (gel de sílice, cHex/EtOAc 1:1) para dar 180 mg del compuesto del título como un aceite incoloro.

RMN (^1H , CDCl_3): δ 8.45 (bs, 1H), 8.20 (d, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.85 (2d, 2H), 7.65 (dd, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.05 (d, 1H), 6.85 (s, 1H), 4.20 (t, 2H), 2.85 (t, 2H), 2.50 (s, 3H).

EM (m/z): 514 $[\text{MH}]^+$.

Intermediario 11

Acido metanesulfónico 2-cloro-6-metil-4-(3-tiazol-2-il-pirazol-1-il)-piridin-3-ilmetil éster

A una solución del intermediario 3 (308 mg, 1.01 milimoles) en CH_2Cl_2 anhidro (2.5 mL), a -25°C , bajo N_2 , se le añadió Et_3N (280 μL , 2 equivalentes) y $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{Cl}$ (120 μL , 1.5 equivalentes). La mezcla de reacción se agitó a -25°C por 2 horas y luego a -5°C por otras 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con CH_2Cl_2 . Los extractos orgánicos combinados fueron secados sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron in vacuo. El producto sin purificar se purificó mediante cromatografía instantánea (gel de sílice, cHex/EtOAc 6:4 $\longrightarrow$ 1:1) para dar 88 mg del compuesto del título como un aceite incoloro.

68
7/68

RMN (^1H , CDCl_3): δ 7.90 (d, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.14 (d, 1H), 5.5 (s, 2H), 3.0 (s, 3H), 2.78 (s, 3H).

EM (m/z): 385 $[\text{MH}]^+$, Cl

5

Intermediario 12

[2-Cloro-6-metil-4- (3-tiazol-2-il-pirazol-1-il)-piridin-3-il]-

acetonitrilo

A una solución del intermediario 11 (88 mg, 0.229 milimoles) en DMF anhidro (2.5 mL), a 0°C , bajo N_2 , se le añadió KCN (15 mg, 1
10 equivalentes). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y NaOH 1M y se extrajo con Et_2O .

Los extractos orgánicos combinados fueron secados sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron in vacuo. El compuesto del
15 título se obtuvo como un sólido amarillo (60 mg) y se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional.

RMN (^1H , CDCl_3): δ 7.92 (d, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.18 (d, 1H), 3.99 (s, 2H), 2.78 (s, 3H).

EM (m/z): 316 $[\text{MH}]^+$, Cl

20

69
4/8/1

Intermediario 13

2- [2-Cloro-6-metil-4- (3-tiazol-2-il-pirazol-1-il)-piridin-3-il]-etilamina

A una solución del intermediario 12 (810 mg, 2.571 milimoles) en
 5 THF anhidro (6 mL), a r.t., bajo N₂, se le añadió BH₃-THF (10.3 mL, 4
 equivalentes). La mezcla de reacción se agitó a temperatura de reflujo por 2
 horas. La mezcla de reacción se concentró in vacuo y se diluyó con MeOH.
 Se le añadió a r. t. HCl 1M en Et₂O (7.7 µL, 3 equivalentes) y la solución se
 agitó a reflujo por 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se
 10 basificó con NaOH 1M hasta pH= 12. El producto sin purificar se purificó
 mediante cromatografía instantánea (gel de sílice CH₂Cl₂/MeOH 6:4). El
compuesto del título se obtuvo como un sólido amarillo pálido (690 mg).

RMN (¹H, CDCl₃): δ 8.42 (d, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.48
 (s, 1H), 7.07 (d, 1H), 2.81 (m, 4H), 2.51 (s, 3H), 2.0 (bs, 2H).

15 EM (m/z): 320 [MH]⁺, Cl

Intermediario 14

6-Metil-4- (3-tiazol-2-il-pirazol-1-il)-2, 3-dihidro-1H-pirrol[2, 3-b]
 piridina

20 A una solución del intermediario 13 (640 mg, 2.01 milimoles) en
 N-metilpirrolidinona seca (13 mL), a r.t., bajo N₂, se le añadió Et₃N (1.12 ml, 4
 equivalentes). La mezcla de reacción se agitó a 110°C por 7 horas. La mezcla
 de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos

20
4/70

orgánicos combinados fueron secados sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron in vacuo. El producto sin purificar se purificó mediante cromatografía instantánea (gel de sílice, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 98:2).

El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco (187
5 mg).

RMN (^1H , CDCl_3): δ 7.98 (d, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.06
(d, 1H), 4.65 (bs, 1H), 3.72 (t, 2H), 3.48 (t, 2H), 2.42 (s, 3H)

EM (m/z): 284 $[\text{MH}]^+$

10 Intermediario 15

2-Cloro-3-(3-metoxi-alil)-6-metil-4-(3-tiazol-2-il-pirazol-1-il)-
piridina

A una suspensión en agitación de cloruro de (metoxi-metil)
trifenilfosfonio (833 mg, 3 equivalentes) en THF anhidro (4 mL) se le añadió
15 gota a gota, a 0°C , bajo N_2 , n-BuLi en hexanos 1.6 M (1.50 ml, 3
equivalentes). La mezcla de reacción se agitó a r. t. por 15 minutos antes de
añadir una solución del intermediario 6 (258 mg, 1 equivalente) en THF
anhidro (3 ml). La mezcla de reacción se agitó por 1.5 horas. La mezcla se
detuvo con agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados
20 fueron secados sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron hasta
secarlos in vacuo. El producto sin purificar se purificó mediante cromatografía
instantánea (gel de sílice, cHex/EtOAc 8:2) para dar 220 mg del compuesto

4/71

del título como una mezcla inseparable de trans y cis (60/40) éter de vinilo (aceite amarillo, 78%)

RMN (^1H , CDCl_3): δ 7.88 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.08 (d, 1H), 6.31 (d, 1H), 4.90 (m, 1H), 3.44 (d, 2H), 3.48 (s, 3H),
 5 2.57 (s, 3H).

EM (m/z): 347 $[\text{MH}]^+$, 1 Cl

Intermediario 16

3-[2-Cloro-6-metil-4- (3-tiazol-2-il-pirazol-1-il)-piridin-3-il]-

10 propionaldehído

A una solución del intermediario 15 (370 mg, 1.07 milimoles) en THF (5 mL) se le añadió HCl 6 N (12 ml, 67.5 equivalentes) y la mezcla de reacción se agitó por 13 horas a r. t.. Una solución de NaHCO_3 se le añadió a la mezcla de reacción hasta que se alcanzó el pH=7 y la fase acuosa se
 15 extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados fueron secados sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron hasta secarlos in vacuo. El compuesto del título sin purificar (335 mg) se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional.

RMN (^1H , CDCl_3): δ 9.84 (s, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.30
 20 (d, 1H), 7.06 (d, 1H), 7.05 (s, 1H), 3.10-3.30 (m, 4 H), 2.55 (s, 3H).

EM (m/z): 333 $[\text{M}+1]^+$, 1 Cl

4/12

Intermediario 173-[2-Cloro-6-metil-4-(3-tiazol-2-il-pirazol-1-il)-piridin-3-il]-propan-1-ol

A una solución del intermediario 16 (335 mg, 1 milimoles) en
s CH₃OH anhidro (5 mL) se le añadieron CeCl₃ (247 mg, 1 equivalente) y
NaBH₄ (38 mg, 1 equivalente) a r. t., bajo N₂. La mezcla de reacción se agitó
por 20 minutos. El solvente se removió in vacuo y el residuo se redisolvió en
EtOAc/H₂O y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc,
y Los extractos orgánicos combinados fueron secados sobre Na₂SO₄ anhidro,
10 filtrados, y concentrados in vacuo. La purificación (gel de sílice, cHex/EtOAc
8:2) del producto sin purificar produjo 277.4 mg del compuesto del título como
un aceite claro.

RMN (¹H, CDCl₃): δ 7.90 (d, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.12
(s, 1H), 7.07 (d, 1H), 3.70 (m, 2H), 2.90 (t, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.20 (bt, 1H),
15 2.04 (m, 2H).

EM (m/z): 335 [M+1]⁺, 1 Cl

Intermediario 183-[3-(tert-Butil-dimetil-silanilo)-propil]-2-cloro-6-metil-4-(3-tiazol-2-il-pirazol-1-il-piridina
20

A una solución del intermediario 17 (277.4 mg, 0.83 milimoles)
en DMF anhidro (7 mL) se le añadió imidazol (621 mg, 11 equivalentes),
cloruro de tert-butildimetilsililo (350 mg, 2.8 equivalentes) y una cantidad

catalítica de DMAP a 0°C bajo N₂. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 2 horas. Luego se añadió una solución acuosa saturada de NH₄Cl a la mezcla de reacción y ésta se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados fueron secados sobre Na₂SO₄ anhidro, filtrados y concentrados in vacuo. El producto sin purificar se purificó mediante cromatografía instantánea (gel de sílice, cHex/EtOAc 7:3) para dar 347 mg del compuesto del título como un aceite amarillo.

RMN (¹H, CDCl₃): δ 7.89 (d, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.08 (d, 1H), 3.66 (t, 2H), 2.86 (m, 2H), 2.57 (s, 3H), 1.89 (m, 2H), 0.86 (s, 9H), - 0.006 (s, 6H).

EM (m/z): 449 [M]⁺, [1 CL]

Intermediario 19

(2,4-Bis-trifluorometil-fenil)- [3-[3- (tert-butil-dimetil-silanilo)-propil]-6-metil-4- (3-tiazol-2-il-pirazol-1-il)-piridin-2-il]-amina

A un vial que contenía Pd(dba)₃ (17 mg, 0.1 equivalentes), 2-(Diciclohexilfosfino)-2'-metilbifenilo (20 mg, 0.3 equivalentes) y K₃PO₄ (103 mg, 2.7 equivalentes), a r. t., bajo N₂, se le añadió una solución del intermediario 18 (80 mg, 0.18 milimoles) en DME anhidro (0.5 mL) y una solución de 2,4- bis (trifluorometil) anilina (82 mg, 2 equivalentes en DME seco (0.5 mL). La mezcla de reacción se sometió a irradiación de microondas cinco veces (3x10 minutos + 30 minutos + 60 minutos) con estos parámetros observados: P=110 W; T=100°C, P=1.26 kg/cm². La solución se diluyó con

9/21

agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados fueron secados sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron hasta secarlos in vacuo. El producto sin purificar se purificó mediante cromatografía instantánea (gel de sílice, cHex/Et₂O 7:3) para dar 49 mg del compuesto del título como un aceite amarillo.

RMN (¹H, CDCl₃): δ 8.58 (d, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.77 (dd, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.23 (bs, 1H), 7.08 (d, 1H), 6.86 (s, 1H), 3.67 (t, 2H), 2.69 (m, 2H), 2.3 (s, 3H), 1.90 (m, 2H), 0.8 (s, 9H), -0.02 (s, 6H).

EM (m/z): 642 [M+1]⁺

10

Intermediario 20

3-[2-(2,4-Bis-trifluorometil-fenilamino)-6-metil-4-(3-tiazol-2-il-pirazol-1-il)-piridin-3-il]-propan-1-ol

A una solución del intermediario 19 (60 mg, 0.094 milimoles) en THF anhidro (2 mL) se le añadió TEA-3HF (0.046 mL, 3 equivalentes). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 12 horas. Luego se añadió una solución saturada de NH₄Cl a la mezcla de reacción y ésta se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados fueron secados sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron in vacuo. El producto sin purificar se purificó mediante cromatografía instantánea (gel de sílice, cHex/EtOAc 1:1) para dar 34.6 mg del compuesto del título como un sólido blanco.

RMN (^1H , CDCl_3): δ 8.62 (d, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.85 (bs, 1H), 7.76 (dd, 1H), 7.7 (d, 1H), 7.37 (bs, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.07 (d, 1H), 6.83 (s, 1H), 3.73 (t, 2H), 2.73 (t, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.04 (m, 2H).

EM (m/z): 528 $[\text{M}+1]^+$

5

Intermediario 21

2,4-Bis-trifluorometil-fenil)-[3-(3-bromo-propil)-6-metil-4-(3-tiazol-2-il-pirazol-1-il)-piridin-2-il]-amina

A una solución del intermediario 20 (34.6 mg, 0.066 milimoles) en CH_2Cl_2 anhidro (1 mL) se le añadió CBr_4 (44 mg, 2 equivalentes) y PPh_3 (34 mg, 2 equivalentes). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 1 hora. Luego se le añadió una solución acuosa saturada de NaHCO_3 a la mezcla de reacción y ésta se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados fueron secados sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron in vacuo. El producto sin purificar se purificó mediante cromatografía instantánea (gel de sílice, cHex/EtOAc 7:3) para dar 25.7 mg del compuesto del título como un sólido blanco.

RMN (^1H , CDCl_3): δ 8.6 (d, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.77 (m, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.15 (bs, 1H), 7.10 (d, 1H), 6.84 (s, 1H), 3.47 (t, 2H), 2.78 (m, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.3 (m, 2H).

20

EM (m/z): 590 $[\text{M}]^+$, 1 Br; 510 $[\text{M}-\text{Br}]^+$

9/76

Intermediario 22

4- 3- [2- (tert-Butil-dimetil-silanilo)-etil]-6-metil-4- (3-tiazol-2-il-pirazol-1-il)-piridin-2-ilamino]-3-metil-benzonitrilo

A una solución del intermediario 8 (186 mg, 0.43 milimoles) en
s DME anhidro (1 mL) se le añadieron $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (39 mg, 0.1 equivalentes), 2-
(díciclohexilfosfino)-2'-metilbifenilo (47 mg, 0.3 equivalentes), K_3PO_4 (246 mg,
2.6 equivalentes) y 3-metil-4-amino benzonitrilo (113 mg, 2 equivalentes) y la
mezcla de reacción se sometió a irradiación de microondas (150 W, 100°C,
4.2 kg/cm²) por 20 minutos. Luego la reacción se detuvo con una solución
10 acuosa saturada de NH_4Cl , se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se
secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró in vacuo. El producto sin
purificar se purificó mediante cromatografía instantánea (gel de sílice,
cHex/EtOAc 8:2) para dar 61 mg del compuesto del título como un sólido
blanco.

15 RMN (¹H, CDCl_3): δ 8.30 (d, 1H), 8.06 (bs, 1H), 7.89 (d, 1H),
7.78 (d, 1H), 7.46 (dd, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.09 (d, 1H), 6.81 (s,
1H), 4.34 (m, 2H), 2.82 (t, 2H), 2.56 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 0.85 (s, 9H), 0.02 (s,
6H).

EM (m/z): 531 $[\text{MH}]^+$.

4/22

Intermediario 234-[3-(2-Hidroxi-etil)-6-metil-4-(3-tiazol-2-il-pirazol-1-il)-piridin-2-ilamino]-3-metil-benzonitrilo

A una solución del intermediario 22 (61 mg, 0.115 milimoles) en THF anhidro (2 mL) se le añadió Et₃N-3HF (0.056 ml, 3 equivalentes) y la mezcla de reacción se agitó por 15 horas a temperatura ambiente. Luego la reacción se detuvo con una solución acuosa saturada de NH₄Cl, se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró in vacuo. El producto se purificó mediante cromatografía instantánea (gel de sílice, cHex/EtOAc 1:1) para dar 46 mg del compuesto del título como un sólido blanco.

RMN (¹H, CDCl₃): δ 8.39 (bs, 1H), 8.14 (d, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.46 (m, 2H), 7.36 (d, 1H), 7.09 (d, 1H), 6.82 (s, 1H), 4.34 (m, 2H), 2.83 (t, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.34 (s, 3H).

EM (m/z): 417 [MH]⁺.

Intermediario 244-[3-(2-hidroxi-etil)-6-metil-4-(3-tiazol-2-il-pirazol-1-il)-piridin-2-ilamino]-3- trifluorometil-benzonitrilo

A una solución del intermediario 8 (106 mg, 0. 244 milimoles) en DME anhidro (1 mL) se le añadieron Pd₂(dba)₃ (22 mg, 0.1 equivalentes), 2-(díciclohexilfosfino)-2'-metilbifenilo (27 mg, 0.3 equivalentes), K₃PO₄ (140 mg, 2.7 equivalentes) y 3-trifluorometil-4-amino benzonitrilo (91 mg, 2

7/78

equivalentes) y la mezcla de reacción se sometió a irradiación de microondas (150 W, 100°C, 4.2 kg/cm²) por 20 minutos. Luego la reacción se detuvo con una solución acuosa saturada de NH₄Cl, se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró in vacuo. El
5 producto se purificó mediante cromatografía instantánea (gel de sílice, cHex/EtOAc 8:2) y el producto aislado que contenía cierta cantidad de anilina sin reaccionar se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional.

A una solución de la mezcla obtenida anteriormente (120 mg) en THF anhidro (5 mL) se le añadió Et₃N-3HF (0.063 ml, 3 equivalentes) y la
10 reacción se agitó por 15 horas a temperatura ambiente. Luego la reacción se detuvo con una solución acuosa saturada de NH₄Cl, se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró in vacuo. El producto se purificó mediante cromatografía instantánea (gel de sílice, cHex/EtOAc 1:1) para dar 40 mg del compuesto del título como un
15 sólido blanco.

RMN (¹H, CDCl₃): δ 8.81 (bs, 1H), 8.22 (d, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.68 (dd, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.17 (d, 1H), 6.92 (s, 1H), 4.26 (q, 2H), 2.87 (t, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.63 (t, 1H).

EM (m/z): 471 [MH]⁺.

4/21

Intermediario 25

[3-[2-(tert-Butil-dimetil-silaniloxi)-etil]-6-metil-4-(3-tiazol-2-il-pirazol-1-il)-piridin-2-il]-(2-metil-4-trifluorometoxi-fenil)-amina

A una solución del intermediario 8 (110 mg, 0. 253 milimoles) en
5 DME anhidro (1 mL), a r. t., bajo N₂, se le añadieron Pd₂(dba)₃ (23 mg, 0.1
equivalentes), 2- (diciclohexilfosfino)-2'-metilbifenilo (28 mg, 0.3 equivalentes),
K₃PO₄ (145 mg, 2.7 equivalentes) y 2-metil-4-trifluorometil anilina (97 mg, 2
equivalentes) y la mezcla de reacción se sometió a irradiación de microondas
(150 W, 100°C, 4.2 kg/cm²) por 20 minutos. Luego la reacción se detuvo con
10 una solución acuosa saturada de NH₄Cl, se extrajo con EtOAc, se lavó con
salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró in vacuo. El producto
se purificó mediante cromatografía instantánea (gel de sílice, cHex/EtOAc 7:3)
para dar 80 mg del compuesto del título como un aceite amarillo.

RMN (¹H, CDCl₃): δ 8.05 (d, 1H), 7.83 (bs, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.7
15 (d, 1H), 7.46 (dd, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.09 (d, 1H), 6.81 (s, 1H),
4.34 (m, 2H), 2.82 (t, 2H), 2.56 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 0.85 (s, 9H), 0.023 (s,
6H).

EM (m/z): 590 [MH]⁺.

Intermediario 26

2- [6-Metil-2-(2-metil-4-trifluorometoxi-fenilamino)-4- (3-tiazol-2-il-pirazol-1-il)-piridin-3-il]-etanol

A una solución del intermediario 25 (80 mg, 0.135 milimoles) en
 5 THF anhidro (2 mL) se le añadió Et₃N-3HF (66 µL, 8 equivalentes) y la mezcla
 de reacción se agitó por 15 horas a temperatura ambiente. Luego la reacción
 se detuvo con una solución acuosa saturada de NH₄Cl, se extrajo con EtOAc,
 se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró in vacuo.
 El producto se purificó mediante cromatografía instantánea (gel de sílice,
 10 cHex/EtOAc 1:1) para dar 48 mg del compuesto del título como un aceite
 incoloro.

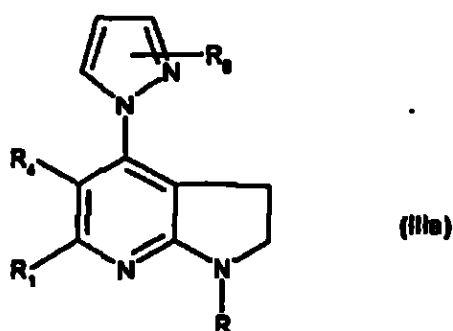
RMN (¹H, CDCl₃): δ 7.91 (bs, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.7 (d, 1H), 7.65
 (d, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.15- 6.95 (m, 3H), 6.65 (s, 1H), 4.34 (m, 2H), 2.83 (t,
 2H), 2.54 (s, 3H), 2.34 (s, 3H).

15

EJEMPLO 1

Síntesis de los compuestos representativos de la estructura (IIIa)

20



EJEMPLO 1-1**1-(2,4-Bis-trifluorometil-fenil)-6-metil-4-(3-tiazol-2-il-pirazol-1-il)-2,3-dihidro-1H-pirrolol[2,3-b]piridina**

5 A una solución del intermediario 10 (40 mg, 0.078 milimoles) en CH₂Cl₂ anhidro (2 mL), a r. t., bajo N₂, se le añadieron CBr₄ (52 mg, 2 equivalentes) y PPh₃ (41 mg, 2 equivalentes) y la mezcla de reacción se agitó por 3 horas. Luego la reacción se detuvo con una solución acuosa saturada de NaHCO₃, se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre
10 Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró in vacuo. El producto se purificó mediante cromatografía instantánea (gel de sílice, cHex/EtOAc 2:1) para dar 18 mg del compuesto del título como un sólido blanco.

Alternativamente:

15

EJEMPLO 1-1**1-(2,4-Bis-trifluorometil-fenil)-6-metil-4-(3-tiazol-2-il-pirazol-1-il)-2,3-dihidro-1H-pirrolol[2,3-b]piridina**

20 A una mezcla de tris (dibencilidenacetona) paladio (0) (3.2 mg, 0.1 equivalentes), 2- (diciclohexilfosfino)-2'-metilbifenilo (3.8 mg, 0.3 equivalentes) y K₃PO₄ (20 mg, 2.8 equivalentes) en un vial estrecho con tapa para microonda se le añadió una solución del intermediario 14 (10 mg, 0.035

milimoles) y 2,4-bis (trifluorometil) -bromobenceno (6 μ L, 1 equivalente) en DME anhidro (1 mL), bajo N₂. La mezcla de reacción se sometió a irradiación de microondas por dos ciclos (2x10 minutos) con estos parámetros observados: P=150 W; T=100 °C, p=4.2 kg/cm². Luego se añadió agua (1 mL) y el producto se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaCl acuoso saturado (5 mL) y se secaron sobre Na₂SO₄. Los sólidos fueron filtrados y el solvente se evaporó para dar un producto sin purificar, el cual se purificó mediante cromatografía instantánea (gel de sílice, cHex/EtOAc 7:3). El compuesto del título se obtuvo como un aceite incoloro (1 mg, 0.002 milimoles).

EJEMPLO 1-2

3-Metil-4-[6-metil-4-(3-tiazol-2-il-pirazol-1-il)-2,3-dihidro-1H-pirrol-2,3-b]piridin-1-il]-benzonitrilo

15

A una solución del intermediario 23 (44 mg, 0.106 milimoles) en CH₂Cl₂ anhidro (2 mL) se le añadieron CBr₄ (71 mg, 2 equivalentes) y PPh₃ (60 mg, 2 equivalentes) y la mezcla de reacción se agitó por 3 horas a temperatura ambiente. Luego la reacción se detuvo con una solución acuosa saturada de NaHCO₃, se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró in vacuo. El producto se purificó mediante cromatografía instantánea (gel de sílice, cHex/EtOAc 4:1) para dar 18 mg del compuesto del título como un sólido blanco.

20

EJEMPLO 1-3**4-[6-Metil-4-(3-tiazol-2-il-pirazol-1-il)-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-1-il]-3-trifluorometil-benzonitrilo**

5 A una solución del Intermediario 24 (40 mg, 0.085 milimoles) en CH₂Cl₂ anhidro (2 mL) se le añadieron CBr₄ (56 mg, 2 equivalentes) y PPh₃ (45 mg, 2 equivalentes) y la mezcla de reacción se agitó por 3 horas a temperatura ambiente. Luego la reacción se detuvo con una solución acuosa saturada de NaHCO₃, se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó
10 sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró in vacuo. El producto se purificó mediante cromatografía instantánea (gel de sílice, cHex/EtOAc 2:1) para dar 13 mg del compuesto del título como un sólido blanco.

EJEMPLO 1-4

15 **6-Metil-1-(2-metil-4-trifluorometoxi-fenil)-4-(3-tiazol-2-il-pirazol-1-il)-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridina**

 A una solución del intermediario 26 (48 mg, 0.101 milimoles) en CH₂Cl₂ anhidro (2 mL) se le añadieron CBr₄ (66 mg, 2 equivalentes) y PPh₃
20 (53 mg, 2 equivalentes) y la mezcla de reacción se agitó por 3 horas a temperatura ambiente. Luego la reacción se detuvo con una solución acuosa saturada de NaHCO₃, se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró in vacuo. El producto se purificó

7/6/14

mediante cromatografía instantánea (gel de sílice, cHex/EtOAc 8:2) para dar 10 mg del compuesto del título como un sólido blanco.

EJEMPLO 1-5

5 **1-(4-Metoxi-2-metil-fenil)-6-metil-4-(3-tiazol-2-il-pirazol-1-il)-2,3-dihidro-1H-pirrolol[2, 3-b]piridina**

A una solución del intermediario 28 (31 mg, 0.075 milimoles, 1 equivalente) en DCM seco (5 mL), se le añadió CBr₄ (53 mg, 0.16 milimoles, 2.1 equivalentes) y trifenilfosfina (42 mg, 0.16 milimoles, 2.1 equivalentes) 10 bajo N₂. La mezcla de reacción se agitó a rt por 15 horas. Luego se añadió agua (10 ml) y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (20 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró in vacuo. El producto sin purificar se purificó mediante cromatografía instantánea (Eluyentes: 15 ciclohexano/acetato de etilo 7:3) para dar 5.2 mg de VSAF/6274/4/1 como un aceite incoloro.

EJEMPLO 1-6

1-(2,4-Bis-trifluorometil-fenil)-6-metil-4-(3-morfolin-4-il-pirazol-1-il)-2,3-
20 **dihidro-1H-pirrolol [2, 3-b]piridina**

7/65

Preparada de manera análoga al ejemplo 1-1 utilizando 4-(1H-pirazol-3-il)-morfolina (J. Org. Chem., 1984, 269-276) en lugar de 2-(1H-pirazol-3-il)-tiazol en la preparación del intermediario 2.

5

EJEMPLO 1-7

1-(2, 4-Bis-trifluorometil-fenil)-6-metil-4-(3-piridin-2-il-pirazol-1-il)-2,3-dihidro-1 H-pirrolo [2,3-b] piridina

Preparada de manera análoga al ejemplo 1-1 utilizando 2- (1H-pirazol-3-il)-piridina (comercialmente disponible) en lugar de 2-(1H-pirazol-3-il)-tiazol en la preparación del intermediario 2.

10

EJEMPLO 1-8

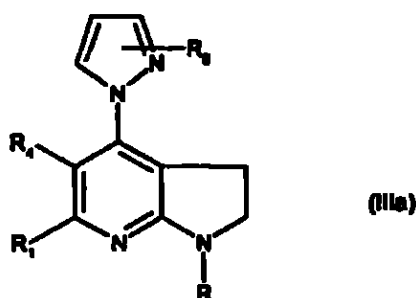
4-[1,3⁷B]pirazolil-1'-il-1-(2,4-bis-trifluorometil-fenil)-6-metil-2,3-dihidro-1H-pirrolo [2,3-b]piridina

15

Preparada de manera análoga al ejemplo 1-1 utilizando 1'H-[1,3⁷]bipirazolilo (a partir de 1H-pirazol-3-ilamina: J. Heterocycl. Chem., 1983, 1629-1639; despues J. Heterocycl. Chem., 1989, 733-738) en lugar de 2-(1H-pirazol-3-il)-tiazol en la preparación del intermediario 2.

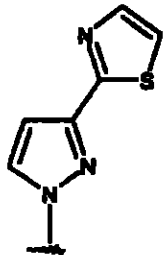
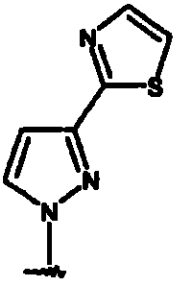
20

Todos los datos analíticos se establecen en el siguiente cuadro 1-1.



X/86

CUADRO 1

No. de Compuesto	R	R ₁	R ₂ -R ₃	Datos Analíticos
1-1	2,4-bistrifluorometilfenilo	CH ₃		RMN (¹ H, DMSO): δ 8.64 (d, 1H), 8.17 (dd, 1H), 8.13 (d, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.09 (m, 2H), 3.97 (t, 2H), 3.56 (t, 2H), 2.24 (s, 3H), EM (m/z): 496 [MH] ⁺ .
1-2	2-metil-4-ciano	CH ₃		RMN (¹ H, DMSO): δ 8.02 (d, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.53 (dd, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.38 (d, 1H), 6.76 (s, 1H), 4.04 (t, 2H), 3.62 (t, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), EM (m/z): 399 [MH] ⁺ .

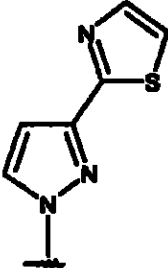
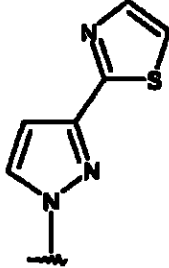
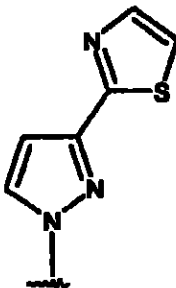
2/87

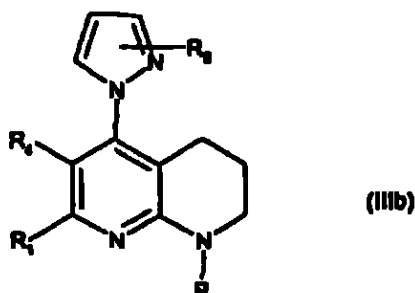
5

10

15

20

No. de Compuesto	R	R ₁	R ₂ -R ₃	Datos Analíticos
1-3	2-trifluorometil-4-clano	CH ₃		RMN (¹ H, CDCl ₃): δ 8.00 (m, 2H), 7.9-7.8 (d+d, 2H), 7.65 (d, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.10 (d, 1H), 6.80 (s, 1H), 4.00 (t, 2H), 3.60 (t, 2H), 3.56 (t, 2H), 2.40 (s, 3H). EM (m/z): 453 [MH] ⁺ .
1-4	2-metil-4-trifluorometoxi	CH ₃		RMN (¹ H, DMSO): δ 8.01 (d, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.5 (d, 1H), 7.45 (dd, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.1 (dd, 2H), 6.65 (s, 1H), 3.9 (t, 2H), 3.56 (t, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.25 (s, 3H). EM (m/z): 458.5 [MH] ⁺ .
1-5	2-metil-4-metoxi	CH ₃		RMN (¹ H, CDCl ₃): δ 7.97 (d, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.10 (d, 1H), 6.78 (m, 2H), 6.61 (s, 1H), 3.90 (t, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.52 (t, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.23 (s, 3H). EM (m/z): 404 [M+1] ⁺

EJEMPLO 2**Síntesis de los compuestos representativos de la estructura (IIIb)**

Todos los datos analíticos se establecen en el siguiente cuadro

10 2-1.

EJEMPLO 2-1

1-(2,4-Bis-trifluorometil-fenil)-7-metil-5-(3-tiazol-2-il-pirazol-1-il)-1,2,3,4-tetrahidro-[1,8]naftiridina

15

A una solución del intermediario 21 (24.8 mg, 0.042 milimoles) en N-metilpirrolidinona anhidra (2 mL) se le añadió Et₃N (12 µL, 2 equivalentes) bajo N₂. La mezcla de reacción se sometió a irradiación de microondas por 10 minutos con estos parámetros observados: P=90 W; T=99°C, p=0.42 kg/cm². Luego se añadió una solución acuosa saturada de NH₄Cl a la mezcla de reacción y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con una solución saturada de NH₄Cl (3x), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró in vacuo. El

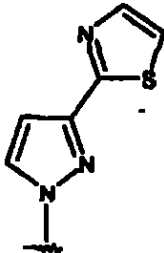
20

8/89

producto sin purificar se purificó mediante una columna SCX (Eluyentes: CH₂Cl₂, MeOH y una solución concentrada de NH₄OH en MeOH (25%) para eluir el producto deseado) para dar 18.4 mg del compuesto del título como una espuma blanca.

5

CUADRO 2-1

No. de Compuesto	R	R ₁	R ₂ -R ₃	Datos Analíticos
1-1	2,4-bis(trifluorometil)fenilo	CH ₃		RMN (¹ H, CDCl ₃): δ 8.02 (bs, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.88 (dd, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.06 (d, 1H), 6.59 (s, 1H), 3.66 (bm, 2H), 2.97 (bm, 1H), 2.85 (bm, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.09 (bm, 1H), 2.04 (bm, 1H.) EM (m/z): 510 [M+1] ⁺

10

EJEMPLO 3

Actividad de unión al CRF

15

La afinidad de unión al CRF se ha determinada in vitro mediante la capacidad de los compuestos para desplazar ¹²⁵I-oCRF y ¹²⁵I-Sauvinage por SPA de CRF1 y CRF2, respectivamente, a partir de receptores de CRF recombinantes de humano expresados en membranas de célula de ovario de hámster chino (CHO). Para la preparación de la membrana, las células CHO a partir de botellas T confluentes fueron recolectadas en regulador de pH SPA

20

X/40

(HEPES/KOH 50 mM, EDTA 2 mM; MgCl₂ 10 mM, pH 7.4) en tubos de centrifuga de 50 mL, se homogeneizaron con un Polytron y se centrifugaron (50,000 g por 5 minutos a 4°C: centrifuga Beckman con rotor JA20). El concentrado se resuspendió, se homogeneizó y se centrifugó como se
5 mencionó anteriormente.

El experimento SPA se llevó a cabo en Optiplat mediante la adición de 100 µL de la mezcla del reactivo a 1 µL de la dilución del compuesto (solución de DMSO a 100%) por pozo. La mezcla del ensayo se preparó mediante la mezcla del regulador de pH para SPA, lechos de SPA
10 WGA (2.5 mg/mL), BSA (1 mg/mL) y membranas (50 y 5 µg de proteína/mL por CRF1 y CRF2 respectivamente) y 50 pM del radioligando.

La placa se incubó durante toda la noche (> 18 horas) a temperatura ambiente y se leyó con el contador de mesa Packard con un protocolo de conteo para ¹²⁵I WGA-SPA.

15

EJEMPLO 4

Ensayo funcional CRF

Los compuestos de la invención fueron caracterizados en el
20 ensayo funcional para la determinación de su efecto inhibitor. Las células CRF-CHO de humano fueron estimuladas con CRF y la activación del receptor se evaluó mediante la medición de la acumulación de AMPc.

X/41

Las células CHO a partir de una botella T confluyente fueron resuspendidas con medio de cultivo sin G418 y se dispensaron en una placa de 96 pozos, 25,000 células/pozo, 100 μ L/pozo y se incubaron durante toda la noche. Después de la incubación el medio se reemplazó con 100 μ L del regulador de pH IBMX AMPc y se calentó a 37°C (KCl 5 mM, NaHCO₃ 5 mM, NaCl 154 mM, HEPES 5 mM, CaCl₂ 2.3 mM, MgCl₂ 1 mM; 1 g/L de glucosa, pH 7.4 adicionado por 1 mg/mL de BSA e IBMX 1 mM) y 1 μ L de la dilución antagonista en DMSO puro. Después de 10 minutos adicionales de incubación a 37°C en una placa incubadora sin CO₂, se añadió 1 μ L de la dilución del antagonista en DMSO puro. Con anteriormente, la placa se incubó por 10 minutos y luego se midió el contenido de AMPc celular mediante el uso del equipo Amersham RPA 538.

Todas las publicaciones, incluyendo pero no limitadas a las patentes y solicitudes de patente, citadas en esta especificación se incorporan en la presente invención como referencia como si cada publicación individual estuviera indicada específicamente e individualmente para ser incorporada como referencia en la presente invención como no obstante se establece en la presente invención completamente.

Debe entenderse que la presente invención abarca todas las combinaciones de grupos particulares y preferidos descritos en la presente invención anteriormente.

La solicitud de la cual esta descripción y reivindicaciones forman parte puede ser utilizada como una base para prioridad con respecto a

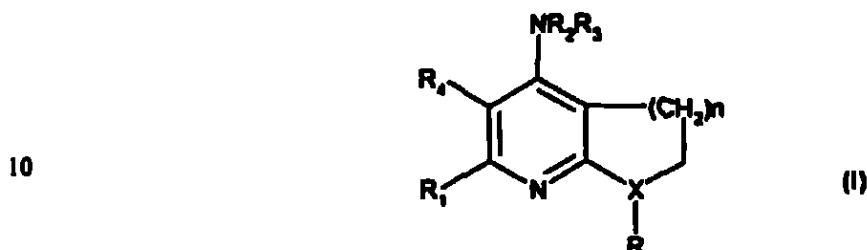
4/92

cualquier solicitud subsecuente. Las reivindicaciones de dicha solicitud subsecuente pueden dirigirse a cualquier característica o combinación de características descritas en la presente invención. Estas pueden tomar la forma de un producto, composición, proceso, o reivindicaciones de uso y s pueden incluir, a manera de ejemplo y sin limitación, las siguientes reivindicaciones:

x/43

NOVEDAD DE LA INVENCION**REIVINDICACIONES**

5 1.- Los compuestos de la fórmula (I) incluyendo, estereoisómeros, profármacos y sales y solvatos de los mismos farmacéuticamente aceptables



en donde R es arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido por 1 a 4 grupos seleccionados a partir de: halógeno, alquilo de C1-C6, alcoxi de C1-C6, haloalquilo de C1-C6, alquenilo de C2-C6, alquinilo de C2-C6, haloalcoxi de C1-C6, -C(O)R5, nitro, -NR6R7, ciano, y un grupo R8; R1 es un hidrógeno, alquilo de C1-C6, alquenilo de C2-C6, alquinilo de C2-C6, haloalquilo de C1-C6, haloalcoxi de C1-C6, halógeno, NR6R7 o ciano; R2 es hidrógeno, cicloalquilo de C3-C7, o un grupo R9; R3 es cicloalquilo de C3-C7; o un grupo R9; o R2 y R3 junto con N forman un heterociclo de 5-14 miembros, el cual puede estar sustituido por 1 a 3 grupos R10; R4 es hidrógeno, alquilo de C1-C6, halógeno o haloalquilo de C1-C6; R5 es alquilo de C1-C4, -OR8 o -NR6R7; R6 es hidrógeno o alquilo de C1-C6; R7 es hidrógeno o alquilo de C1-C6; R8 es un heterociclo de 5-6 miembros, el cual puede estar saturado o

15

20

puede contener uno a tres enlaces dobles, y el cual puede estar sustituido por 1 o más grupos R_{11} ; R_9 es un alquilo de C1-C6 que puede estar sustituido por uno o más grupos seleccionados a partir de: cicloalquilo de C3-C7, alcoxi de C1-C6, haloalcoxi de C1-C6, hidroxi, haloalquilo de C1-C6; R_{10} es un grupo

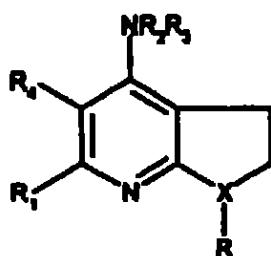
5 R_8 , cicloalquilo de C3-C7, alquilo de C1-C6, alcoxi de C1-C6, haloalquilo de C1-C6, alquenilo de C2-C6, alquinilo de C2-C6, haloalcoxi de C1-C6, hidroxi, halógeno, nitro, ciano, $C(O)NR_6R_7$, fenilo el cual puede estar sustituido por 1 a 4 grupos R_{11} ; R_{11} es cicloalquilo de C3-C7, alquilo de C1-C6, alcoxi de C1-C6, haloalquilo de C1-C6, alquenilo de C2-C6, alquinilo de C2-C6, haloalcoxi de

10 C1-C6, hidroxi, halógeno, nitro, ciano o $C(O)NR_6R_7$; X es carbono o nitrógeno; n es 0 ó 1.

2.- Los compuestos de conformidad con la reivindicación 1, caracterizados además porque R_2 y R_3 junto con N forman un grupo heterociclo de 5-14 miembros, el cual puede estar sustituido por 1 a 3 grupos

15 R_{10} .

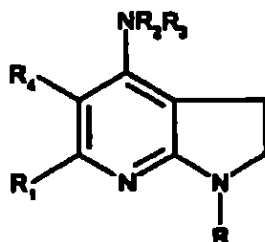
3.- Los compuestos de conformidad con la reivindicación 1, caracterizados además porque tienen la fórmula general (Ia)



(Ia)

en la que R, R₁, R₂, R₃, R₄ y X son como se definen en la reivindicación 1.

4.- Los compuestos de conformidad con la reivindicación 3, caracterizados además porque tienen la fórmula general (IIa)

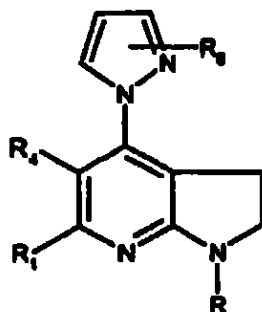


(IIa)

en la que R, R₁, R₂, R₄ y R₃ son como se definen en la reivindicación 1.

5.- Los compuestos de conformidad con la reivindicación 4, caracterizados además porque el grupo NR₂R₃ representa un grupo heterociclo de 5-6 miembros, el cual puede estar sustituido por 1 a 3 grupos R₈.

6.- Los compuestos de conformidad con la reivindicación 5, caracterizados además porque tienen la fórmula general (IIIa)

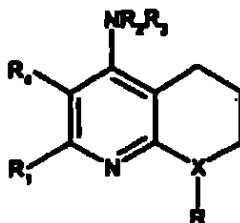


(IIIa)

en la que R, R₁, R₄ y R₈ son como se defienden en la reivindicación 1.

7.- Los compuestos de conformidad con la reivindicación 1, caracterizados además porque tienen la fórmula general (Ib)

5

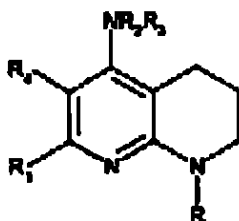


(Ib)

en la que R, R₁, R₂, R₃, R₄ y X son como se defienden en la reivindicación 1.

8.- Los compuestos de conformidad con la reivindicación 7, caracterizados además porque tienen la fórmula general (IIb)

10



(IIb)

15 en la que R, R₁, R₂, R₄ y R₃ son como se defienden en la reivindicación 1.

9.- Los compuestos de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizados además porque R₁ es un grupo alquilo de C1-C3 o un grupo haloalquilo de C1-C3 y R₄ es hidrógeno.

10.- Los compuestos de conformidad con cualesquiera de las
20 reivindicaciones 1 a 9, caracterizados además porque R es un grupo arilo seleccionado a partir de: 2,4-diclorofenilo, 2-cloro-4-metilfenilo, 2 cloro-4-trifluorometilo, 2-cloro-4-metoxifenilo, 2,4,5-trimetilfenilo, 2,4 dimetilfenilo, 2-metil-4-metoxifenilo, 2-metil-4-clorofenilo, 2-metil-4-trifluorometilo, 2,4-

X/67

dimetoxifenilo, 2-metoxi-4-trifluorometilfenilo, 2 metoxi-4-clorofenilo, 3-metoxi-4-clorofenilo, 2,5-dimetoxi-4-clorofenilo, 2-metoxi-4-isopropilfenilo, 2-metoxi-4-trifluorometilfenilo, 2-metoxi-4-isopropilfenilo, 2-metoxi-4-metilfenilo, 2-trifluorometil-4-clorofenilo, 2,4-trifluorometilfenilo, 2-trifluorometil-4-metilfenilo, 2-trifluorometil-4-metoxifenilo, 2-bromo-4-isopropilfenilo, 2-metil-4-clanofenilo, 2-cloro-4-cianofenilo, 4-metil-6-dimetilaminopiridin-3-ilo, 3,5-dicloro-piridin-2-ilo, 2,6-bismetoxi-piridin-3-ilo y 3-cloro-5-triclorometil-piridin-2-ilo.

11.- El compuesto de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones 1 a 10, caracterizado además porque se selecciona a partir del grupo que consiste de: 1- (2, 4-bis-trifluorometil-fenil)-6-metil-4- (3-tiazol-2-il-pirazol-1-il)-2, 3-dihidro-1H- pirrolo [2,3-b] piridina; 1- (2, 4-bis-trifluorometil-fenil)-6-metil-4- (3-tiazol-2-il-pirazol-1-il)-2, 3-dihidro-1H- pirrolo [2,3-b] piridina; 3-metil-4- [6-metil-4- (3-tiazol-2-il-pirazol-1-il)-2,3-dihidro-1H-pirrolo [2,3-b] piridin-1-il] -benzonitrilo; 4- [6-metil-4- (3-tiazol-2-il-pirazol-1-il)-2, 3-dihidro-1H-pirrolo [2,3-b] piridin-1-il]-3- trifluorometil-benzonitrilo; 6-metil-1- (2-metil-4-trifluorometoxi-fenil)-4- (3-tiazol-2-il-pirazol-1-il)-2,3- dihidro-1H-pirrolo [2,3-b] piridina; 1- (2, 4-bis-trifluorometil-fenil)-7-metil-5- (3-tiazol-2-il-pirazol-1-il)-1,2,3, 4- tetrahidro- [1,8] naftiridina; 1- (4-metoxi-2-metil-fenil)-6-metil-4- (3-tiazol-2-il-pirazol-1-il)-2, 3-dihidro-1H- pirrolo [2,3-b] piridina; 1- (2, 4-bis-trifluorometil-fenil)-6-metil-4- (3-morfolin-4-il-pirazol-1-il)-2,3-dihidro-1H-pirrolo [2,3-b] piridina; 1- (2, 4-bis-trifluorometil-fenil)-6-metil-4- (3-piridin-2-il-pirazol-1-il)-2, 3-dihidro-1H-pirrolo [2,3-b] piridina; 4- [1,3'] bipirazolil-1'-il-1-(2, 4-bis-trifluorometil-fenil)-6-metil-2,3-dihidro-1H-pirrolo [2, 3-b] piridina.

12.- El procedimiento para la preparación de un compuesto de la fórmula (I) de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque comprende

5 13.- El uso de un compuesto como el que se reclama en cualesquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en la preparación de un medicamento para uso en el tratamiento de condiciones mediadas por CRF (factor liberador de corticotropina).

10 14.- El uso de un compuesto como el que se reclama en la reivindicación 13, en la preparación de un medicamento para uso en el tratamiento de la depresión y la ansiedad.

15 15.- El uso de un compuesto como el que se reclama en la reivindicación 14, en la preparación de un medicamento para uso en el tratamiento de IBS (enfermedad de intestino irritable) e IBD (enfermedad de intestino inflamatorio).

16.- El compuesto de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones 1 a 11, caracterizado además porque se utiliza en el tratamiento de condiciones mediadas por CRF (factor liberador de corticotropina).

20 17.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 16, caracterizado además porque se utiliza en el tratamiento de depresión y de ansiedad.

18.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 17, caracterizado además porque se utiliza en el tratamiento de IBS (enfermedad de intestino irritable) e IBD (enfermedad de intestino inflamatorio).

19.- Una composición farmacéutica que comprende un
5 compuesto de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones 1 a 11, caracterizada además porque comprende una mezcla con uno o más vehículos o excipientes fisiológicamente aceptables.

20.- Un método para el tratamiento de un mamífero, incluyendo el hombre, en particular para el tratamiento de condiciones mediadas por CRF
10 (factor liberador de corticotropina), que comprende la administración de una cantidad efectiva de un compuesto de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones 1 a 11.

21.- El método de conformidad con la reivindicación 20, caracterizado además porque se utiliza en el tratamiento de depresión y
15 ansiedad, que comprende la administración de una cantidad efectiva de un compuesto de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones 1 a 11.

22.- El método de conformidad con la reivindicación 21, caracterizado además porque se utiliza en el tratamiento de IBS (enfermedad de intestino irritable) e IBD (enfermedad de intestino inflamatorio), que
20 comprende la administración de una cantidad efectiva de un compuesto de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones 1 a 11.

X/100

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención provee compuestos de la fórmula (I) incluyendo estereoisómeros, profármacos y sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde R es arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido por 1 a 4 grupos seleccionados a partir de: halógeno, alquilo de C1-C6, alcoxi de C1-C6, haloalquilo de C1-C6, alquenilo de C2-C6, alquinilo de C2-C6, haloalcoxi de C1-C6, -C(O)R₅, nitro, -NR₆R₇, ciano, y un grupo R₈; R₁ es hidrógeno, alquilo de C1-C6, alquenilo de C2-C6, alquinilo de C2-C6, haloalquilo de C1-C6, haloalcoxi de C1-C6, halógeno, NR₆R₇ o ciano; R₂ es hidrógeno, cicloalquilo de C3-C7, o un grupo R₉; R₃ es cicloalquilo de C3-C7, o un grupo R₉; o R₂ y R₃ junto con N forman un heterociclo de 5-14 miembros, el cual puede estar sustituido con 1 a 3 grupos R₁₀; R₄ es hidrógeno, alquilo de C1-C6, halógeno o haloalquilo de C1-C6; R₅ es alquilo de C1-C4, -OR₈ o NR₆R₇; R₆ es hidrógeno o alquilo de C1-C6; R₇ es hidrógeno o alquilo de C1-C6; R₈ es un heterociclo de 5-6 miembros, el cual puede estar saturado o puede contener de uno a tres enlaces dobles, y el cual puede estar sustituido por 1 o más grupos R₁₁; R₉ es un alquilo de C1-C6 que puede estar sustituido por uno o más grupos seleccionados a partir de: cicloalquilo de C3-C7, alcoxi de C1-C6, haloalcoxi de C1-C6, hidroxí, haloalquilo de C1-C6; R₁₀ es un grupo R₈, cicloalquilo de C3-C7, alquilo de C1-C6, alcoxi de C1-C6, haloalquilo de C1-C6, alquenilo de C2-C6, alquinilo de C2-C6, haloalcoxi de C1-C6, hidroxí, halógeno, nitro,

8/101

ciano, $C(O)NR_6R_7$, fenilo el cual puede estar sustituido por 1 a 4 grupo R_{11} ; R_{11} es cicloalquilo de C3-C7, alquilo de C1-C6, alcoxi de C1-C6, haloalquilo de C1-C6, alquenilo de C2-C6, alquinilo de C2-C6, haloalcoxi de C1-C6, hidroxí, halógeno, nitro, ciano o $C(O)NR_6R_7$; X es carbono o nitrógeno; n es 1
s ó 2; a procedimientos para su preparación, a composiciones farmacéuticas que los contienen y a su uso en el tratamiento de condiciones mediadas por el factor liberador de corticotropina (CRF).

10

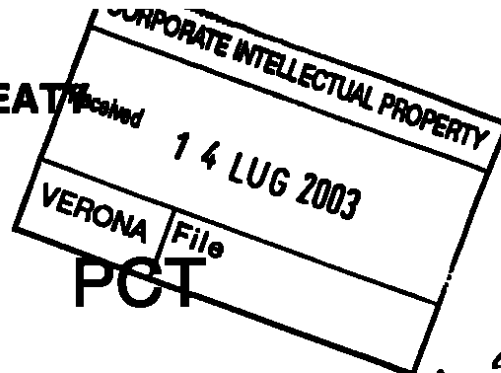
15

20

MA

P03/1237F

PATENT COOPERATION TREATY



From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

To:

THOMPSON, Clive B.
GLAXOSMITHKLINE
Corporate Intellectual Property
980 Great West Road
Brentford
Middlesex TW8 9GS
GRANDE BRETAGNE

GlaxoSmithKline Corporate IP Received BRENTFORD 11 JUL 2003	
ATTY: MM-V	ADMIN: MM
IPM: N/A	ON UPDATED ON:
ATTY CHECKED/FILE	

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT

(PCT Rule 71.1)

1402

Applicant's or agent's file reference PI4531-1		Date of mailing (day/month/year) 09.07.2003
IMPORTANT NOTIFICATION		
International application No. PCT/EP02/07865	International filing date (day/month/year) 15.07.2002	Priority date (day/month/year) 17.07.2001
Applicant GLAXO GROUP LIMITED et al.		

- The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary examination report and its annexes, if any, established on the international application.
- A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.

- 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/IB/301).

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 examination report. 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.

Name and mailing address of the International preliminary examining authority:  European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Authorized Officer Brell, S Tel. +49 89 2399-7271 
---	---

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT
(PCT Article 36 and Rule 70)

A/103

Applicant's or agent's file reference PI4531-1	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/PEAM16)	
International application No. PCT/EP02/07885	International filing date (day/month/year) 15.07.2002	Priority date (day/month/year) 17.07.2001
International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC C07D471/04		
Applicant GLAXO GROUP LIMITED et al.		
1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of 5 sheets, including this cover sheet. ☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e. sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT). These annexes consist of a total of sheets.		
3. This report contains indications relating to the following items: I ☒ Basis of the opinion II ☐ Priority III ☒ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability IV ☐ Lack of unity of invention V ☒ Reasoned statement under Rule 66.2(a)(II) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement VI ☐ Certain documents cited VII ☐ Certain defects in the international application VIII ☐ Certain observations on the international application		
Date of submission of the demand 07.02.2003	Date of completion of this report 09.07.2003	
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 apmu d Fax: +49 89 2399 - 4485	Authorized Officer Seelmann, I Telephone No. +49 89 2399-7480 	

1/104

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. **PCT/EP02/07865**

I. Basis of the report

1. With regard to the elements of the international application (*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 since they do not contain amendments (Rules 70.16 and 70.17):*

Description, Pages

1-30 as originally filed

Claims, Numbers

1-22 as originally filed

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language: , which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of the international search (under Rule 23.1(b)).
☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
☐ the language of a translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
☐ filed together with the international application in computer readable form.
☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages:
☐ the claims, Nos.:
☐ the drawings, sheets:

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed (Rule 70.2(c)).

(Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.)

6. Additional observations, if necessary:

1/105

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. **PCT/EP02/07865**

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. 1-3(part), 4-9,10-22(part), 20-22(Industrial applicability)

because:

- ☒ the said international application, or the said claims Nos. 20-22 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. 1-3(part), 4-9, 10-22(part)

2. A meaningful international preliminary examination cannot be carried out due to the failure of the nucleotide and/or amino acid sequence listing to comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions:

- ☐ the written form has not been furnished or does not comply with the Standard.
- ☐ the computer readable form has not been furnished or does not comply with the Standard.

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	1-3, 10-22
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	1-3, 10-22
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-3,10-19
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

4/106

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT - SEPARATE SHEET**

International application No. PCT/EP02/07865

Re Item III

Claims 20-22 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).

The examination has been limited to those compounds for which an International Search Report has been established, namely compounds of formula (I) with $n = 1$ and $X = \text{carbon}$.

Re Item V

1. PRIOR ART

Reference is made to the following document:

D1: WO 95 33750 A

2. NOVELTY

The subject-matter of the claims is considered to be novel (Article 33(2) PCT). The generic formula (I) of the present application is overlapping with those of D1. However, D1 does not disclose exemplified compounds falling within the overlap, therefore, the compounds of the present invention can be considered as a new selection over D1.

3. INVENTIVE STEP

The subject-matter of the claims does not fulfil the requirements of Article 33(3) PCT for the following reasons. The closest state of the art for the present application is represented by D1. It discloses structurally overlapping compounds having CRF antagonistic activity. In the present application, the structural variation is alleged to lead to alternative derivatives with the same qualitative activity as those described in D1. In view of the experimental part and the other information as given in the description, it can be assumed that this problem has been solved for the claimed compounds. The problem underlying the present application can, however, not be seen in the provision of further novel derivatives, because the proposed solution would be seen as obvious.

A/107

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT - SEPARATE SHEET**

International application No. PCT/EP02/07865

Since the compounds of the present application are considered as a new selection out of the generic formula disclosed in D1, it is considered that the man skilled in the art would regard the new compounds of this application as being obvious alternatives to the known compounds.

Therefore, the problem underlying the present application should be seen in the provision of new derivatives having unexpected properties over those of the closest prior art compounds (D1). In the absence of comparative test results or other appropriate information it is not possible to decide whether such a problem has been solved or not. In the case where comparative tests are envisaged in order to support an inventive step, these must be carried out between the compounds of the present application having the maximum structural similarity with the compounds of the closest prior art, such that the effect is shown to have its origins in the distinguishing feature of the claimed invention. Furthermore, the tests must be representative for all types of claimed compounds.

It should further be noted that the claims lack clarity (Article 6 PCT). An attempt is made to define additional compounds by reference to a result to be achieved. The present claims relate i.a. to compounds defined by reference to a desirable property, namely that they are "prodrugs". The claims cover all compounds having this characteristic or property, whereas the application provides support within the meaning of Article 6 PCT and disclosure within the meaning of Article 5 PCT for only a very limited number of such compounds. Furthermore, the term "prodrug" used in the claims is vague and indefinite and as such renders the scope of the claims unclear, because the term encompasses so many possibilities that the limits of the definition are not clearly defined and thus puts undue burden on others seeking to establish the extent of the protection.

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
30 January 2003 (30.01.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/008412 A3(51) International Patent Classification⁷: C07D 471/04,
A61K 31/4375, A61P 25/22

(21) International Application Number: PCT/EP02/07865

(22) International Filing Date: 15 July 2002 (15.07.2002)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
0117396.2 17 July 2001 (17.07.2001) GB(71) Applicant (for all designated States except US): GLAXO
GROUP LIMITED (GB/GB); Glaxo Wellcome House,
Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 0NN (GB).

(72) Inventors; and

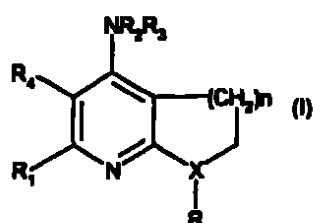
(73) Inventors/Applicants (for US only): DI FABIO, Ro-
mano [IT/IT]; GlaxoSmithKline SpA, Via Alessandro
Fleming, 2, I-37135 Verona (IT). MICHELI, Fabrizio
[IT/IT]; GlaxoSmithKline SpA, Via Alessandro Fleming,
2, I-37135 Verona (IT). ST-DENIS, Yves [CA/IT]; Glax-
oSmithKline SpA, Via Alessandro Fleming, 2, I-37135
Verona (IT).(74) Agent: MAURO, Marina, E.; Corporate Intellectual
Property, GlaxoSmithKline, 980 Great West Road, Brent-
ford, Middlesex TW8 9GS (GB).(81) Designated States (national): AE, AG, AI, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH,
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,
MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG,
SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ,
VN, YU, ZA, ZM, ZW.(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE,
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK,
TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— with international search report

(88) Date of publication of the international search report:
1 May 2003For 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: HETERO-BICYCLIC CRF ANTAGONISTS



(57) Abstract: The present invention provides compounds of formula (I) including stereoisomers, prodrugs and pharmaceutically acceptable salts or solvates thereof, wherein R is aryl or heteroaryl, each of which may be substituted by 1 to 4 groups selected from: halogen, C1-C6 alkyl, C1-C6 alkoxy, halo C1-C6 alkyl, C2-C6 alkenyl, C2-C6 alkynyl, halo C1-C6 alkoxy, -C(O)R₅, nitro, -NR₆R₇, cyano, and a group R₈; R₁ is hydrogen, C1-C6 alkyl, C2-C6 alkenyl, C2-C6 alkynyl, halo C1-C6 alkyl, halo C1-C6 alkoxy, halogen, NR₆R₇ or cyano; R₂ is hydrogen, C3-C7 cycloalkyl, or a group R₉; R₃ is C3-C7 cycloalkyl, or a group R₉; or R₂ and R₃ together with N form a 5-14 membered heterocycle, which may be substituted 1 to 3 R₁₀ groups; R₄ is hydrogen, C1-C6 alkyl, halogen or halo C1-C6 alkyl; R₅ is a C1-C4 alkyl, -OR₆ or NR₆R₇; R₆ is hydrogen or C1-C6 alkyl; R₇ is hydrogen or C1-C6 alkyl; R₈ is a 5-6 membered heterocycle, which may be saturated or may contain one to three double bonds, and which may be substituted by 1 or more R₁₁ groups; R₉ is a C1-C6 alkyl that may be substituted by one or more groups selected from: C3-C7 cycloalkyl, C1-C6 alkoxy, halo C1-C6 alkoxy, hydroxy, halo C1-C6 alkyl; R₁₀ is a group R₈, C3-C7 cycloalkyl, C1-C6 alkyl, C1-C6 alkoxy, halo C1-C6 alkyl, C2-C6 alkenyl, C2-C6 alkynyl, halo C1-C6 alkoxy, hydroxy, halogen, nitro, cyano, C(O)NR₆R₇, phenyl which may be substituted by 1 to 4 R₁₁ groups; R₁₁ is C3-C7 cycloalkyl, C1-C6 alkyl, C1-C6 alkoxy, halo C1-C6 alkyl, C2-C6 alkenyl, C2-C6 alkynyl, halo C1-C6 alkoxy, hydroxy, halogen, nitro, cyano, or C(O)NR₆R₇; X is carbon or nitrogen; n is 1 or 2; to processes for their preparation, to pharmaceutical compositions containing them and to their use in the treatment of conditions mediated by corticotropin-releasing factor (CRF).

WO 03/008412 A3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern. Application No.
PCT/EP 82/07865

11/109

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D471/04 A61K31/4375 A61P25/22

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 C07D

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)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 95 33750 A (PFIZER ;CHEN YUHPYNG L (US)) 14 December 1995 (1995-12-14) cited in the application formula II claim 1	1-22
X	WO 98 08846 A (PFIZER ;CHEN YUHPYNG LIANG (US)) 5 March 1998 (1998-03-05) cited in the application claim 1	1-22

☐ 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 doubt on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document relating 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

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

8 October 2002

Date of mailing of the international search report

31 01 03

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 851 epo nl
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Seelmann, I

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP 02/07865

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 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:
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 II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 2 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.:

1-3 (part), 10-22 (part)

Remark on Protest

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

1110

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. Claims: 1-3(part),10-22(part)

compounds of formula (I) with $n = 1$ and $X = \text{carbon}$.

2. Claims: 1-3(part),4-6,10-22(part)

compounds of formula (I) with $n = 1$ and $X = \text{nitrogen}$.

3. Claims: 1-2(part),7-9,10-22(part)

compounds of formula (I) with $n = 2$ and $X = \text{carbon}$.

4. Claims: 1-2(part),7(part),8-9,10-22(part)

compounds of formula (I) with $n = 2$ and $X = \text{nitrogen}$.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International Application No
PCT/EP 02/07865

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9533750 A	14-12-1995	AT 196295 T	15-09-2000
		AU 692548 B	11-06-1998
		AU 2453095 A	04-01-1996
		BR 9502708 A	30-04-1996
		CA 2192354 A	14-12-1995
		CN 1150428 A,B	21-05-1997
		CN 1246475 A	08-03-2000
		CZ 9603608 A	14-07-1999
		DE 69518841 D	19-10-2000
		DE 69518841 T	11-01-2001
		DK 764166 T	09-10-2000
		EP 0764166 A	26-03-1997
		ES 2150567 T	01-12-2000
		FI 964894 A	05-12-1996
		GR 3034765 T	28-02-2001
		HR 950321 A	28-02-1998
		HU 75774 A	28-05-1997
		JP 2000001434 A	07-01-2000
		JP 3223169 B	29-10-2001
		JP 11246411 A	14-09-1999
		JP 9507249 T	22-07-1997
		JP 3193055 B	30-07-2001
		NO 965237 A	06-02-1997
		NO 2391 A	06-02-1997
		NZ 285442 A	27-05-1998
		PL 320631 A	13-10-1997
		PT 764166 T	31-01-2001
		SK 155596 A	11-12-2000
		US 5962479 A	05-10-1999
		ZA 9504677 A	09-12-1996
WO 9808846 A	05-03-1998	AU 726771 B	23-11-2000
		AU 3355797 A	19-03-1998
		BG 103192 A	30-09-1999
		BR 9711262 A	17-08-1999
		CN 1367169 A	04-09-2002
		CN 1228091 A	08-09-1999
		CZ 9900677 A	17-11-1999
		EA 2607 B	27-06-2002
		EP 0925298 A	30-06-1999
		HR 970452 A	31-08-1998
		JP 2000502722 T	07-03-2000
		KR 2000035898 A	26-06-2000
		NO 990892 A	25-02-1999
		NZ 333728 A	24-11-2000
		PL 331988 A	16-08-1999
		SK 22599 A	11-07-2000
		TR 9900408 T	21-05-1999
		TW 477787 B	01-03-2002
		ZA 9707652 A	26-02-1999

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
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 se 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 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 de trazado	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()

Firma Responsable:

Fecha:



2020
Bogotá, D.C.,

Doctor:
Carlos R. Olarte
Apoderado
Glaxo Group Limited

Oficio N° 01716

ASUNTO:	Radicación N°	04 002410
	Solicitud internacional	PCT/EP2002/07885
	Fecha inicio fase nacional	17/02/2004
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	430
	Folios	001

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:

- ☐ 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).
- ☐ El solicitante debe presentar un nuevo título que permita identificar la materia de la cual trata la solicitud, ya que el título relacionado no se encuentra con la precisión necesaria para identificar claramente el objeto de la solicitud de patente. (Regla 4.3 PCT, Art 26-27 D-486, Circular unica 5.2.9).

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 Única N° 10 de 2001.


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones.

13 FEB. 2004

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha _____.