

PETITORIO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

04 002411 00

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO
Radicación: 04002411 00000000
Fecha (H/R): 2004-01-16 00:47:56
Trámite: 011 PCT-PAT/CI 479 FOLIO: 0001 111 PAGO: 0000
Dependencia: 2020 DIVISION DE MARCAS COMERCIALES

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

1

SOLICITUD DE :

☒ X

Patente de Invención

☐

Patente de Modelo de Utilidad

☐

Capítulo I.

☒ X

Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: SB PHARMCO PUERTO RICO INC Y NEUROCRINE BIOSCIENCES INC.
Dirección: 105 Ponce de Leon Avenue, One Comptroller Plaza, 00917 Hato Rey, P.R.; 10555 Science Center Drive, San Diego, CA 92121, U.S.
Nacionalidad o Domicilio:
Lugar de Constitución: ESTADOUNIDENSE
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@olarternisbeck.com

IDENTIFICACION

C.C. ☒ X NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual
Número 79.782.747 Bta TP 74.295

4

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: (1) ROMANO DI FABIO (2) FABRIZIO MICHELI (3) COLLIN F. REGAN (4) MICHAEL K. SCHWAEBE (5) YVES ST-DENIS.
Dirección: (1, 2, 5) Via Alessandro Fleming 2, I-37135 Verona, Italia
(3 y 4) 10555 Science Center Drive, San Diego, CA 92121, E.U.A.
Nacionalidad o Domicilio: (1 y 2) ITALIANA (3 y 4) ESTADOUNIDENSE (5) CANADIENSE

5

PCT (85)

Solicitud Internacional No. PCT/US02/22394

Fecha Julio 15, 2002

Publicación Internacional No. WO 03/008414

Fecha Enero 30, 2003

6

Título (54)

COMPUESTOS QUIMICOS.

7

Clasificación Internacional (51)

A61K31/4353, C07D471/16

8

Prioridad

SI ☒ X

NO ☐

(33) País de Origen

GB

(32) Fecha

Julio 17, 2001

(31) Número de Solicitud

0117395.4

9

Comprobante de pago No. 1,265,596.19.

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

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

10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☐ Poderes, si fuere el caso
- ☐ 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 acredita 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 R. OLARTE

FIRMA: 
C.C. 74.782.747 de Btá T.P. 74.295

ADMINISTRACION Y LIBRERIA
 Radicacion : 04002411 00000000 Folios: 1/3
 NIT : 800176089-2 Fecha (ANO): 2004-01-16 08:17:56
 Trámite : 011 PCI-PATENT 379 FASE MARC 411 PRESEMI.
 Dependencia: 2000 DIVISION DE MARCAS COMERCIALES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 - 1,265
 FECHA : ENERO 8 DE 2004

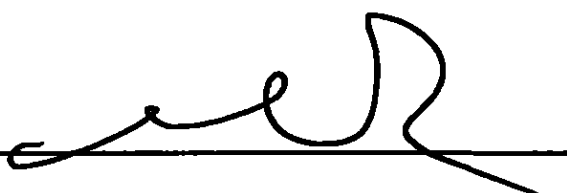
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
FREDERICK TORRES	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	13394220	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. _____

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 03 - 59,615
FECHA : AGOSTO 22 DE 2003

4
SUPERINTENDENCIA Y COMISIÓN
Radicación : 04002411 00000000
Fecha (ANO): 2004-01-16 Hora: 17:56
Folio : 011 PEI-PALMI 479 FOLIO: 411 PAGO: 111
Dependencia: JUDIC. DIVISION DE JURIS. INSTRUCTIVA

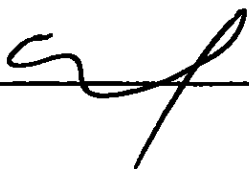
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
JORGE LUIS GOMEZ	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

SON: TRESCIENTOS TREINTA Y CINCO MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Traducción oficial del Inglés por Marlén Neira Castro, resolución 2117 del
Ministerio de Justicia de Colombia

APOSTILLA EN PODER DE SB PHARMCO PUERTO RICO INC.

Certificado de Notario De Pinna en español sobre funciones de Peter John Giddings, apoderado de SB Pharmco Puerto Rico Inc., quien firma el poder. Firmado el 20 noviembre 2003 por el Notario Público de Londres, Inglaterra: 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 21 noviembre 2003
7. Por el Secretario de Estado Principal de su Majestad para Asuntos exteriores y de la Mancomunidad
8. No. G293253
9. Gran Sello de la Oficina de Asuntos exteriores y de la Mancomunidad
10. Firma legible de L.D. Wait- 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 al país.

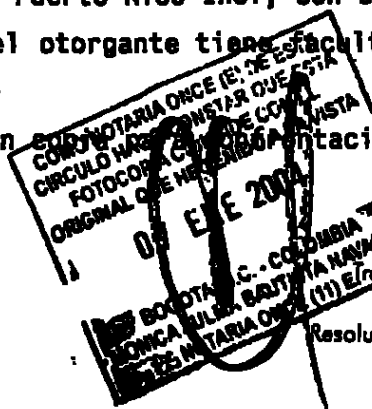
PODER DE REPRESENTACIÓN

Bilingüe inglés- español firmado por Peter John Giddings, apoderado de SB Pharmco Puerto Rico Inc., el 19 noviembre 2003, en Brentford, Middlesex, Gran Bretaña

CERTIFICACION NOTARIAL

Bilingüe inglés- español, El notario certifica las funciones de Peter John Giddings, apoderado de SB Pharmco Puerto Rico Inc., con sede principal ubicada en Hato Rey, Puerto Rico, y que el otorgante tiene facultad para suscribir el poder.

Es traducción fiel del inglés, con el original en el idioma de la notación. Bogotá, 19-12-03.



Y , 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 denominada "**SB PHARMCO PUERTO RICO INC**", Sociedad legalmente constituida y existente de acuerdo con las leyes de Pensilvania, e inscrita bajo el número **66-0489427**, con domicilio social en **105 Ponce de Leon Avenue, Hato Rey, Puerto Rico 00917**, Estados Unidos de América;

QUE el citado Señor Don **PETER JOHN GIDDINGS** está debida y suficientemente autorizado para firmar documentos de esta clase, en virtud del Poder otorgado en su favor por la referida Sociedad fechado el **11 de julio de 2002**, copia del cual he tenido a la vista;

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 veinte de noviembre del año dos mil tres.

JAMES KERR MILLIGAN
Notario Público de Londres, Inglaterra



**SCRIVENER
NOTARIES**

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

Certified/Attesté
6. the/le 21 November 2003

5. at London/à Londres

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

G293253

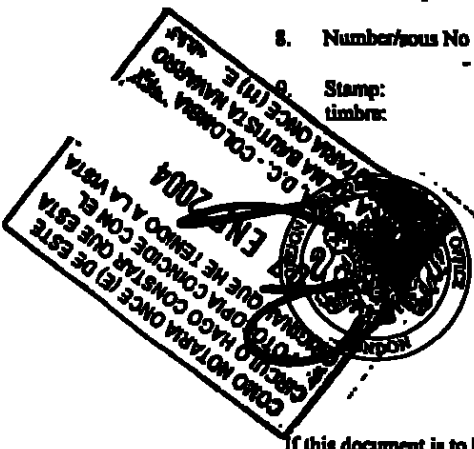
Stamp:
timbre:

10. Signature: L. D. Walt



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

If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961,
it should be presented to the consular section of the mission representing that country.



OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

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

www.olarteraisbeck.com

PI4826

Power of Attorney

The undersigned,

domiciled in

CSC, The United States Corporation Company, 105 Ponce de Leon Avenue, One Comptroller Plaza, Hato Rey, Puerto Rico 00917, USA

by means of these presents hereby grants to Carlos R. Olarte, and/or Ana Maria Frieri full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's Patents, Utility Models, Industrial Designs and Obtainer's Certificates 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.

El suscrito,

SB Pharmco Puerto Rico Inc

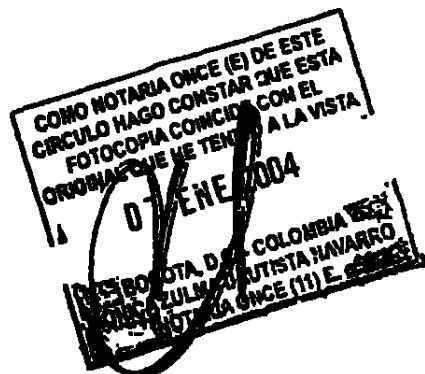
domiciliado en

por medio del presente otorga a Carlos R. Olarte, y/o Ana Maria Frieri poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de Patentes, Modelos de Utilidad, Diseños Industriales y Certificados de Obtentor 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, asistir 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:

Date/Fecha: 19 November 2003

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



OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER - TORRE C
CALLE 100 No. 8A-55 Piso 10
BOGOTA, COLOMBIA
TELEPHONE: +57-1 638-6200
Fax: +57-1 638-6201

www.olarteraisbeck.com

Notarial Certification

On this date,

The undersigned Notary Public certifies:

1. That

of legal age and domiciled in

signed the foregoing document.

2. That the grantor has executed the foregoing document as attorney of SB Pharmco Puerto Rico Inc.

3. That SB Pharmco Puerto Rico Inc. having its principal place of business located in Hato Rey, Puerto Rico is duly incorporated, is currently in existence, and that the purposes for which the Power of Attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.

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

5. The foundation for my certifications contained in points 2, 3 and 4 was the exhibition of the following authentic document(s):

LIST EACH DOCUMENT SEPARATELY, PROVIDING DATE OF EXECUTION AND ITS ORIGIN OR SOURCE (e.g. Minutes of 02 July 2003 Board Meeting; Amended Bylaws 01 February 1996)

NOTARY PUBLIC (Signature):

Name and Particulars (e.g. Notary's name, Jurisdiction, Date of License Expiration)
SEAL (optional)

Certificación Notarial

En esta fecha,

el Notario Público suscrito certifica:

1. Que

Peter John GIDDINGS

mayor de edad y domiciliado

suscribió el documento que antecede.

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

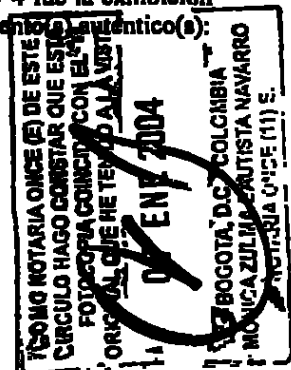
4. Que

con sede principal ubicada en

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

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

5. El fundamento de mis certificaciones contenidas en los puntos 2, 3 y 4 fue la exhibición de los (del) siguiente(s) documento(s) auténtico(s):



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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
30 January 2003 (30.01.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/008414 A1

(51) International Patent Classification: C07D 471/16,
471/06, A61K 31/4353, A61P 25/22, 25/24

Center Drive, San Diego, CA 92121 (US). ST-DENIS,
Yves [CA/IT]; GlaxoSmithKline SpA, Via Alessandro
Fleming 2, I-37135 Verona (IT).

(21) International Application Number: PCT/US02/22394

(74) Agents: LEVY, David, J. et al.; GlaxoSmithKline, Corpo-
rate Intellectual Property Dept, Five Moore Drive, PO Box
13398, Research Triangle Park, NC 27709 (US).

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

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Date:
0117395.4 17 July 2001 (17.07.2001) 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, GH, GI,
GM, GR, GU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,
MX, MY, 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.

(71) Applicants (*for all designated States except US*): SB
PHARMCO PUERTO RICO INC. [US/US]; CSC, The
United States Corporation Company, 105 Ponce de Leon
Avenue, One Comptroller Plaza, 00917 Hato Rey (PR).
NEUROCRINE BIOSCIENCES INC. [US/US]; 10555
Science Center Drive, San Diego, CA 92121 (US).

(84) Designated States (*regional*): ARIPO patent (GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
Brazian 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).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (*for US only*): DI FABIO, Re-
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). REGAN, Collin, F. [US/US];
Neurocrine Biosciences Inc., 10555 Science Center Drive,
San Diego, CA 92121 (US). SCHWAEBE, Michael, K.
[US/US]; Neurocrine Biosciences Inc., 10555 Science

Published:

— with international search report

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

WO 03/008414 A1

(54) Title: CHEMICAL COMPOUNDS

(57) Abstract: The present invention relates to tricyclic pyridines compounds of formula (I) including stereoisomers, prodrugs and pharmaceutically acceptable salts or solvates thereof Please insert formula (I) here: to processes for their preparation, to pharmaceu-
tical compositions containing them and to their use in the treatment of conditions mediated by corticotropin-releasing factor (CRF).

Chemical Compounds

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

5

The first corticotropin-releasing factor (CRF) was isolated from ovine hypothalamus 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).

10

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.

15

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 be useful in the treatment of the neuropsychiatric disorders manifesting hypersecretion of CRF, and, in particular, may represent novel antidepressant and/or anxiolytic drugs.

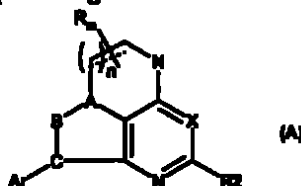
20

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.

25

WO 00/27846 discloses CRF receptor antagonists with the following general formula (A)

30



with the proviso that at least one of A, B and C is nitrogen, A, B and C are not all nitrogen and either A-B or B-C is a double bond. A, B, C and X may be nitrogen or carbon.

35

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.

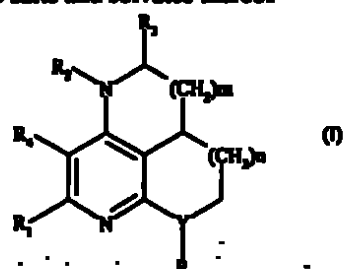
40

2

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.

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

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



- wherein
- 15 R is aryl or heteroaryl, wherein each of the above groups R may be substituted by 1 to 4 substituents indendently selected from the group consisting of:
 - halogen, C1-C6 alkyl, C1-C6 alkoxy, halo C1-C6 alkyl, C2-C6 alkenyl, C2-C6 alkynyl, halo C1-C6 alkoxy, C1-C6 mono or dialkylamino, nitro, cyano and a group R5;
- 20 R1 is hydrogen, C1-C6 alkyl, C2-C6 alkenyl, C2-C6 alkynyl, halo C1-C6 alkyl, halo C1-C6 alkoxy, NH2, halogen or cyano;
- R2 is hydrogen or C(H)n(R6)q(CH2)pZR7;
- R3 is hydrogen, C2-C6 alkenyl, C2-C6 alkynyl or [CH(R6)(CH2)p]mZR7;
- 25 R4 is hydrogen, C1-C6 alkyl, halogen or halo C1-C6 alkyl;
- R5 is C3-C7 cycloalkyl, which may contain one or more double bonds; aryl; or a 5-6 membered heterocycle;
 - wherein each of the above groups R5 may be substituted by one or more groups selected from: halogen, C1-C6 alkyl, C1-C6 alkoxy, halo C1-C6 alkyl, C2-C6 alkenyl, C2-C6 alkynyl, halo C1-C6 alkoxy, C1-C6 mono or dialkylamino, nitro, and cyano;
- 30 R6 is hydrogen, C2-C6 alkenyl, C2-C6 alkynyl or (CH2)pZR7;
- R7 is C1-C6 alkyl, which may be substituted by one or more groups selected from halogen, halo C1-C6 alkyl, C2-C6 alkenyl, C2-C6 alkynyl, halo C1-C6 alkoxy, C1-C6 alkoxy, C1-C6 mono or dialkylamino, nitro, cyano and a group R5;
- 35 Y is carbon or nitrogen;

3

m and n are independently 0 or 1;
p is 0 or an integer from 1 to 4;
q is 1 or 2;
Z is a bond, O, NH or S.

5

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-toluenesulfonic, acetic, oxalic, propionic, tartaric, salicylic, citric, gluconic, lactic, mandelic, cinnamic, aspartic, stearic, palmitic, glycolic, glutamic, and 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.

15 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.

20

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 racemates, 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 straight 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.

5

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

10

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.

15

The term C1-C6 alkoxy group may be a straight or a branched chain alkoxy group containing from 1 to 6 carbon atoms, for example methoxy, ethoxy, propoxy, prop-2-oxy, butoxy, but-2-oxy or methylprop-2-oxy and the like.

20

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.

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-butenyl, 1-pentynyl, 3-methyl-1-butenyl and the like.

25

The term C1-C6 mono or dialkylamino represents an amino group independently substituted with one or two C1-C6 alkyl groups, as defined before.

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

30

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.

35

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, and quinazolinyl.

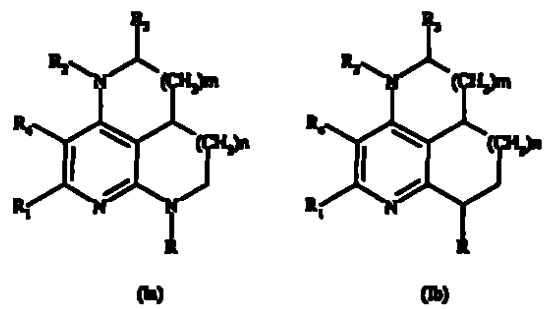
40

The term 5-6 membered heterocycle means, according to the above definition, a 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

5

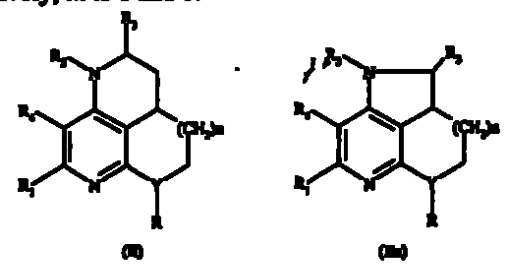
be optionally quaternized. The heterocycle may be attached via any heteroatom or carbon atom. Thus, the term includes (but is not limited to) morpholinyl, pyrrolidinonyl, pyrrolidinyl, piperidinyl, hydantoinyl, valerolactamyl, oxiranyl, oxetanyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, tetrahydropyridinyl, tetrahydropyrimidinyl, tetrahydrothiophenyl, tetrahydrothiopyranyl, tetrahydropyrimidinyl, tetrahydrothiophenyl, tetrahydrothiopyranyl, and the like.

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

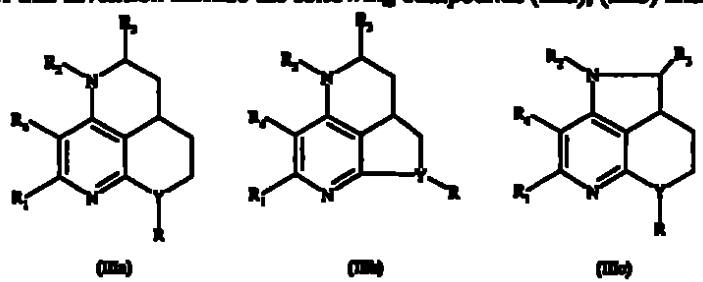


wherein, respectively, Y corresponds to a carbon and a nitrogen atom.

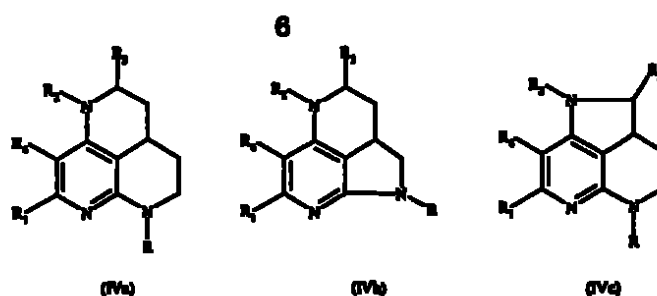
Representative compounds of this invention also include the following structures (II), and (IIa), wherein, respectively, m is 1 and 0.



Depending upon the choice of m and n in the compounds of formula (I), the representative compounds of this invention include the following compounds (IIIa), (IIIb) and (IIIc).



Depending upon the choice of Y, m, n the representative compounds of this invention include, but are not limited to, the following compounds (IVa), (IVb) and (IVc).



More specific embodiments of the invention include, but are not limited to, compounds of the formula (I); (II), (IIa), (IIIa), (IIIb), (IIIc), (IVa), (IVb), (IVc):

wherein:

- 5 R_2 and R_3 are not simultaneously hydrogen;
 R_4 is hydrogen.

Further specific embodiments of the invention include, but are not limited to, compounds of the formula (I); (II), (IIa), (IIIa), (IIIb), (IIIc), (IVa), (IVb), (IVc):

10 wherein:

R_1 is C1-C3 alkyl group or halo C1-C3 alkyl group, preferably methyl or trifluoromethyl.

Preferred embodiments of the invention include, but are not limited to, compounds of the formula (I); (II), (IIa), (IIIa), (IIIb), (IIIc), (IVa), (IVb), (IVc):

15 wherein:

R_2 and R_3 are not simultaneously hydrogen;

R_4 is hydrogen; and

- 20 R_1 is C1-C3 alkyl group or halo C1-C3 alkyl group, preferably methyl or trifluoromethyl;

More preferred embodiments of the invention include, but are not limited to, compounds of the formula (I); (II), (IIa), (IIIa), (IIIb), (IIIc), (IVa), (IVb), (IVc):

wherein:

- 25 R_2 and R_3 are not simultaneously hydrogen;

R_4 is hydrogen;

R_1 is C1-C3 alkyl group or halo C1-C3 alkyl group, preferably methyl or trifluoromethyl;

- 30 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-dimethyl-phenyl, 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-
- 35

cyanophenyl, 4-methyl-6-dimethylaminopyridin-3-yl, 4-dimethylamino-6-methylpyridin-3-yl, 6-dimethylamino-pyridin-3-yl and 4-dimethylamino-pyridin-3-yl).

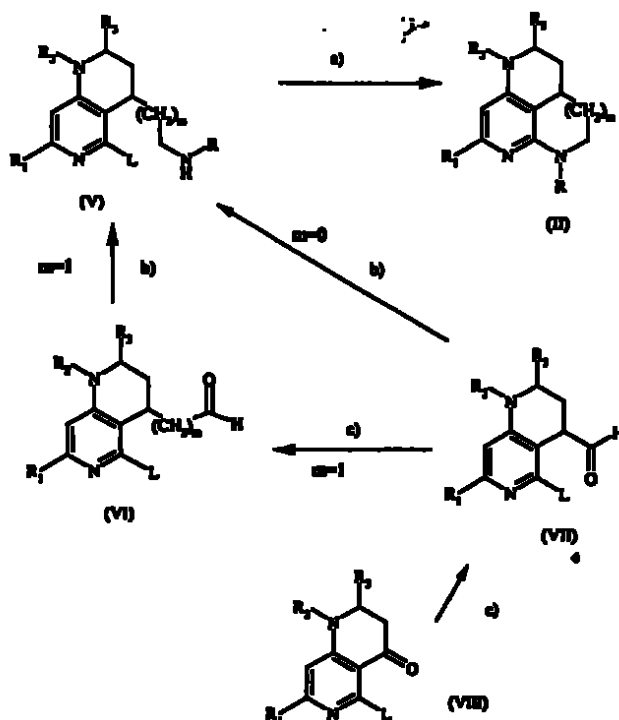
Preferred compounds according to the invention are:

- 5 1-(4-methoxy-2-methylphenyl)-7-methyl-5-(1-propyl-butyl)-1,2,2a,3,4,5-hexahydro-1,5,8-triaza-acenaphthylene;
1-(2,4-dimethylphenyl)-7-methyl-5-(1-propyl-butyl)-1,2,2a,3,4,5-hexahydro-1,5,8-triaza-acenaphthylene;
1-(2-chloro-4-methylphenyl)-7-methyl-5-(1-propyl-butyl)-1,2,2a,3,4,5-hexahydro-1,5,8-triaza-acenaphthylene;
10 9-(2,4-dimethylphenyl)-2-methyl-4-(1-propyl-butyl)-5,6,6a,7,8,9-hexahydro-4H-1,4,9-triaza-phenalene;
9-(4-methoxy-2-methylphenyl)-2-methyl-4-(1-propyl-butyl)-5,6,6a,7,8,9-hexahydro-4H-1,4,9-triaza-phenalene.

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, X, Y, Z, m, n, p and q have the meaning as previously defined for compounds of formula (I) unless otherwise stated.

Compounds of formula (II), in which R₄ is hydrogen, may be conveniently prepared according to the following Scheme 1:

Scheme 1

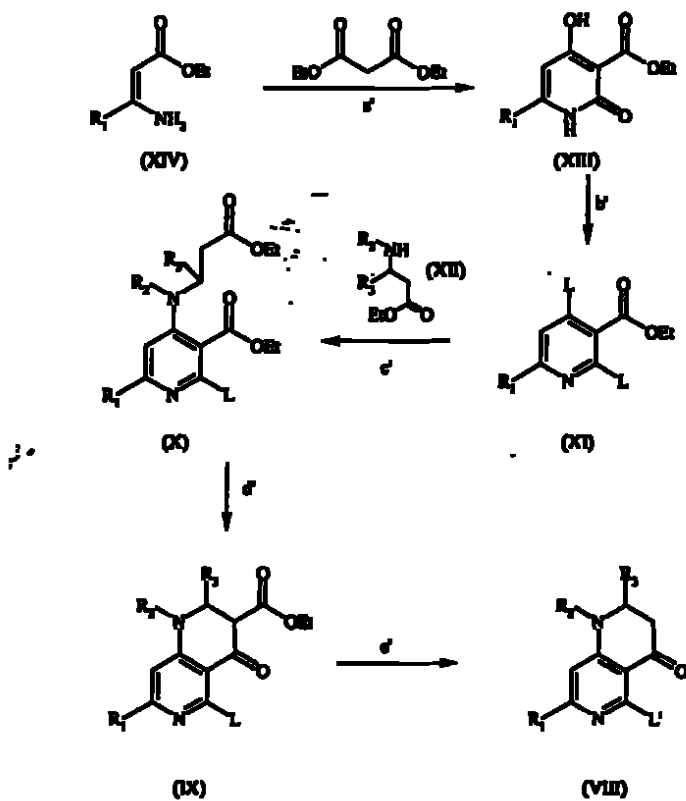


25 in which:

- step a stands for intramolecular cyclization by heating in a high boiling suitable solvent (like diphenyl ether) at a temperature more than 150°C and eventually in the presence of an acid catalyst;
- 5 step b stands for reductive amination with the amine R_2NH_2 using a suitable reducing agent, like for example $NaBH(OAc)_3$;
- step c stands for formation of the aldehyde group by Wittig reaction with (methoxymethyl)diphenyl phosphine oxide in the usual conditions, followed by acid hydrolysis of the obtained enol ether.

10

Compound of formula (VIII) may be prepared according to the following Scheme 2:
Scheme 2

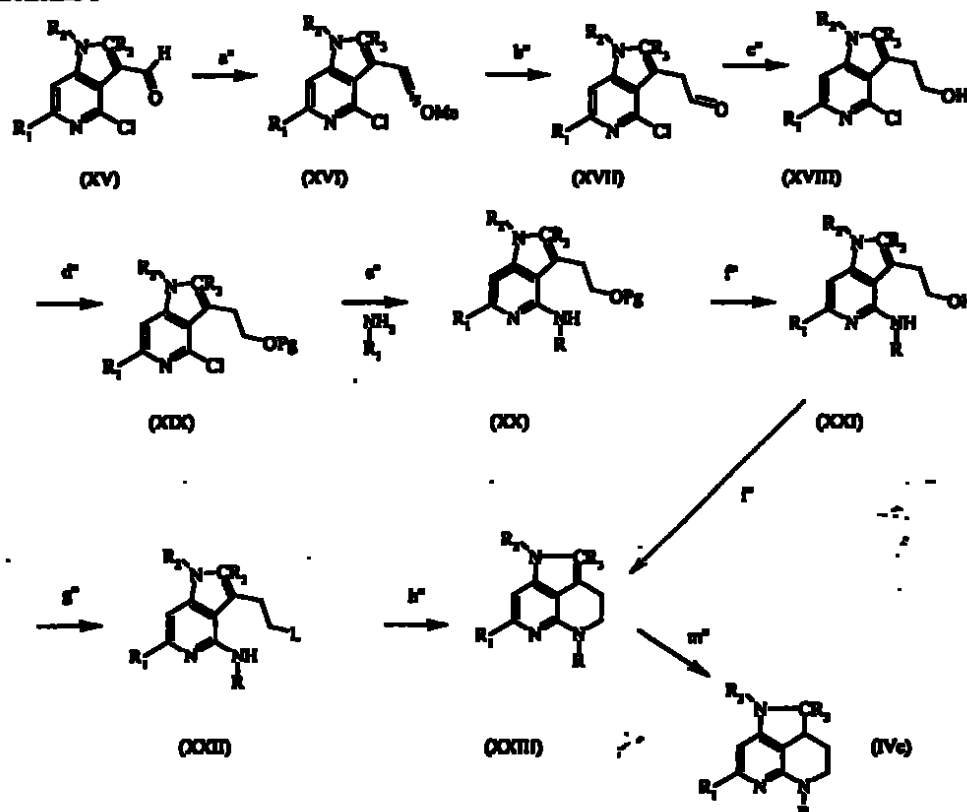


in which:

- 15 step a' stands for intramolecular cyclization by Claisen reaction ;
- step b' stands for conversion of the hydroxy groups in a suitable leaving group L, selected from a group consisting of: halogen or a reactive residue of a sulphonic acid (mesylate, triflate), preferably triflate (OTf);
- step c' stands for reaction with the suitable amine (XII) in basic conditions (e.g. K_2CO_3) and in an aprotic dipolar solvent;
- 20 step d' stands for intramolecular cyclization in basic conditions (e.g. $t-BuOK$);
- step e' stands for decarboxylation in acid conditions followed by conversion of L group in a different leaving group, preferably chloride.

Compounds of formula (IVe), in which R_4 is hydrogen, may be conveniently prepared according to the following Scheme 3, starting from compounds of formula (XV), whose preparation is known from the literature (see the Experimental Part for the details):

Scheme 3



5

in which:

- step a'' stands for homologation of a carbon atom by Wittig reaction with the suitable ylide, in the presence of a suitable organic base like $n\text{-BuLi}$. The reaction is carried out in an aprotic solvent such as acetonitrile or an ether such as tetrahydrofuran;
- step b'' stands for usual hydrolysis in acid conditions (e.g. HCl in THF) of the enol ether (XVI);
- step c'' stands for reduction of the aldehyde group of compounds (XVII) by a suitable reducing agent (e.g. NaBH_4);
- step d'' stands for protection of the hydroxy group of compounds (XVIII), preferably with $t\text{-BuMe}_2\text{SiCl}$ (TBS), in DMF with imidazole and DMAP as catalyst (0°C to r.t.);
- step e'' stands for microwave assisted Buchwald reaction with the suitable aniline derivative RNH_2 ;
- step f'' stands for deprotection of the hydroxy protecting group (e.g. $\text{Et}_3\text{N} - 3\text{HF}$ in DMF at r.t. overnight);
- step g'' stands for conversion of the hydroxy group in a leaving group, such as mesylate;

10

15

20

10

- step h'' stands for intramolecular cyclisation in basic conditions; alternatively, the compounds (XXIII) may be obtained from compounds (XXI) according to step i;
- 5 step i'' stands for intramolecular cyclisation, for example by mesylation of the hydroxy group in basic conditions (i.e. Et₃N) followed by in situ cyclisation;
- step m'' stands for reduction of the enamine derivative (XXIII) with a suitable reducing agent, such as Mg in MeOH or NaBH₄.

- 10 Compounds of formula (II), (IVc), (VIII) may be prepared analogously following previous Schemes 1 to 3, starting from substrates containing already the group R₄.

- 15 Examples of suitable hydroxy protecting group include trihydrocarbyl silyl ethers such as the trimethylsilyl or t-butyltrimethylsilyl 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 when Pg is a t-butyltrimethylsilyl group, this may be removed by treatment with triethylamine trihydrofluoride.

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

- 25 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.

- 30 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 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.

- 35 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 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, phosphorus, fluorine, iodine, and chlorine, such as ³H, ¹¹C, ¹⁴C, ¹⁸F, ¹²³I and ¹²⁵I.

- 40 Compounds of the present invention and pharmaceutically acceptable salts of said 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, ¹⁴C are incorporated, are useful in drug and/or substrate tissue distribution assays. Tritiated, i.e., ³H, and carbon-14, i.e., ¹⁴C, isotopes are particularly preferred for their ease of preparation and detectability. ¹¹C and ¹⁸F isotopes are particularly useful in PET (positron emission tomography), and ¹²⁵I are particularly useful in SPBCT (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, 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.

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 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).

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 wheat germ agglutinin coated SPA beads. In the Experimental Part will be disclosed the details of the experiments.

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

As set forth in greater detail below, the K_i values of representative compounds of this invention were assayed by the methods set forth in Example 4.

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, phenacyclidine, sedatives, hypnotics, anxiolytics and other substances; schizoaffective disorder of the depressed type; and adjustment disorder with depressed mood.

12

Major depressive disorders may also result from a general medical condition including, but not limited to, myocardial infarction, diabetes, miscarriage or abortion, etc.

5 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.

10 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, 15 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; 20 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.

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

30 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.

35 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, phenoylidine (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 40 amphetamine-related drugs (e.g. dextroamphetamine, methylamphetamine) addiction or a combination thereof.

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

13

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
5 incontinence; and eye and dental inflammation.

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.

10

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
15 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
20 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
25 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.

30

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
35 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.

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

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.

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.

5

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.

10

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.

15

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.

20

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).

25

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.

30

35

40

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.

- 5 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
- 10 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).
- 15 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
- 20 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.

- 25 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.
- 30

- 35 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.

- 40 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.

16

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:

- 5 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 or 300 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
- 10 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, MeOH = methanol, Et₃N = triethylamine, TFA = trifluoroacetic acid, THF = tetrahydrofuran, DIBAL-
- 15 H-diisobutylaluminium hydride, DMAP = dimethylaminopyridine, LHMDs = lithium hexamethyldisilazane, MTBE = methyl-*tert*-butyl ether, 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.
- 20 Intermediate 1
4-Hydroxy-6-methyl-2-oxo-1,2-dihydro-pyridine-3-carboxylic acid ethyl ester
 In a 22L vessel fitted with a mechanical stirrer and distillation head was charged 2.5 L (16.47 mol) diethyl malonate followed by 4.0 L diphenyl ether. Agitation was started and 1.12 Kg (16.47 mol, 1 eq) of sodium ethoxide was added via a powder funnel. The mixture was
- 25 gradually heated to 160 °C and the liberated ethanol was removed *via* distillation, approximately 950 mL. After 30 min, ethanol distillation ceased and 2.127 Kg (16.47 mol, 1 eq) of 3-amino-but-2-enoic acid ethyl ester was added, and the resulting ethanol formed removed *via* distillation. After 30 minutes the mechanical stirrer could no longer stir the foamy mass. At this point, external heating was ceased and the mixture allowed to cool to
- 30 ambient temperature. To the mixture was charged 4 L of methyl-*tert*-butyl ether (MTBE) and the granular solid broken up with a spatula. The solid was filtered and washed with MTBE. To the solid was then added 100 mL of conc. HCl and 2 L of chloroform to solublize the mixture. The mixture was then taken up three times in 4 L chloroform, and decanted into a 20 L bucket. The combined organic phases were dried over sodium sulfate. The mixture was
- 35 concentrated *in vacuo* to afford an orange gummy mass, which was triturated with MTBE and filtered, washing the filter cake with MTBE. The resulting solid was recrystallized from ethanol to afford the desired product as pinkish needles.
 Subsequent mother liquors were concentrated and chilled to afford further crops of pure final product, giving a total of 1.477 kg, in a 46% yield.
- 40 ¹H NMR (CDCl₃) δ: 5.84 (s, 1H), 4.43 (q, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.43 (t, 3H).

Intermediate 26-Methyl-2,4-bis-trifluoromethanesulfonyloxy-nicotinic acid ethyl ester

18

- In a 5 L round bottom 3-neck flask equipped with a mechanical stirrer and nitrogen bubbler was charged 1 L of anhydrous dichloromethane. To the solution was charged 320 g (1.62 mol) of intermediate 1 and 490 mL (3.5 mol, 2.2 eq.) of triethylamine. The mixture was cooled to <5°C with an ice-bath and 950 g (3.37 mol, 2.08 eq.) of triflic anhydride in 500 mL of dichloromethane was added via a 2 L addition funnel over 2 hours. The mixture was allowed to warm to ambient temperature and stir for an additional 2 hours. The reaction was quenched with 500 mL of water and the organic phase separated. The organic phase was washed twice with 200 mL of 1 N HCl, 100 mL of brine, dried over magnesium sulfate and filtered over a pad of silica gel (80 X 120 mm) eluting with ethyl ether.
- The solvent was removed *in vacuo* to afford 790 g of the desired product as an oil in quantitative yield.
- GCMS T_r = 4.97 min
MS (70 eV, EI) m/z 461 (2), 433 (35), 416 (40), 284 (75)

15 Intermediate 33-(1-Propyl-butylamino)-propionic acid ethyl ester

- To a 12 L 3-neck flask equipped with a mechanical stirrer and nitrogen inlet was charged 400 g (2.6 mol) of β -alanine, 2250 L of dichloromethane and 2.3 L of ethanol. Agitation was begun and 1.09 L (7.8 mol, 3 eq) of triethyl amine and 364 mL (2.6 mol, 1 eq) of 4-heptanone were added. The mixture was cooled to <10°C and 1.65 Kg (7.8 mol, 3 eq) of sodium triacetoxy borohydride. Mixture kept <15°C and stirred for 24 hrs.
- Note: reaction becomes exothermic above 25°C, proper cooling must be maintained. The reaction was checked for completion by GC. The reaction was quenched with 1 L of 5 M sodium hydroxide keeping the reaction temp <10°C. The mixture was diluted with brine and the organic phase separated. The organic phase was dried over sodium sulfate and the solvent removed *in vacuo*. The crude residue was diluted with ethyl ether and filtered. The filtrate was concentrated *in vacuo* affording 333 g of a yellow oil in a 59% yield.

Intermediate 4

- 30
- 4[(2-Ethoxycarbonyl-ethyl)-(1-propyl-butyl)-amino]-6-methyl-2-trifluoromethanesulfonyloxy-nicotinic acid ethyl ester

- In a 5 L 3-neck flask equipped with a mechanical stirrer, thermometer, nitrogen bubbler and addition funnel was charged 105 g (228 mmol) of intermediate 2. To the reactor were charged 300 mL of anhydrous acetonitrile and 48 mL (343 mmol, 1.5 eq.) of triethylamine and the mixture cooled to <5°C with an ice bath. To the mixture was charged using the addition funnel 49.1 g (244 mmol, 1.08 eq.) of intermediate 3 diluted with 300 mL of acetonitrile. The addition was completed over 2 hr keeping the reaction temperature <10°C. The mixture was allowed to warm to ambient temperature and stir for an additional 2 hours. The reaction was checked for completion by GC. The reaction mixture was diluted with 500 mL of dichloromethane and washed twice with 100 mL of 1 N HCl, 100 mL of brine, dried over magnesium sulfate and filtered over a pad of silica gel (50 X 80 mm) eluting with ethyl ether. The solvent was removed *in vacuo* and the resulting material was chromatographed on silica gel eluting with ethyl acetate/hexanes 1:3 (R_f = 0.25). The solvent was removed *in vacuo* to afford 75 g of the desired product as a colorless oil in a 77% yield.

GCMS T_r = 7.56 min

MS (70 eV, EI) m/z 497 [M - 29] (2), 483 (100), 439 (5)

Intermediate 5

5 7-Methyl 4-oxo-1-(1-propyl-butyl)-5-trifluoromethanesulfonyloxy-1,2,3,4-tetrahydro-[1,6]-naphthyridine-3-carboxylic acid ethyl ester

In a 2 L 3-neck flask equipped with a mechanical stirrer and nitrogen bubbler was charged 75 g (177 mmol) of intermediate 4 and 500 mL of anhydrous ethyl ether. Agitation was begun and 20.8 g (186 mmol, 1.05 eq.) of potassium *tert*-butoxide was added via a powder funnel.

10 The mixture was allowed to stir at ambient temperature for 1 hr. The reaction was checked by TLC to monitor disappearance of starting material. The mixture was filtered over celite and the solvent was removed *in vacuo* to afford 56 g of the potassium salt of the desired product as a bright yellow solid in a 61% yield.

MS (M + 1) 481.

15

Intermediate 6

5-Chloro-7-methyl-1-(1-propyl-butyl)-2,3-dihydro-1H-[1,6]naphthyridin-4-one

In a 1 L 3-neck flask equipped with a mechanical stirrer, condenser and nitrogen bubbler was charged 56.7 g (108 mmol) of intermediate 5 followed by 100 mL of 4M HCl in dioxane. The mixture was allowed to stir for 2 hours at ambient temperature. Then 100 mL of 4 N HCl was added and the mixture was heated to reflux for 12 hours. The mixture was cooled to ambient temperature and carefully neutralized with approximately 200 mL of 4N NaOH. The organic phase was separated and the aqueous layer was extracted 4 times with 100 mL of ethyl acetate. The combined organic phases were dried over magnesium sulfate and filtered over a pad of silica gel (50 X 80 mm) eluting with ethyl ether. The solvent was removed *in vacuo* to afford 24 g of the desired product as an oil that solidified over 2 days in a 75% yield.

20

GCMS T_r = 8.15 min.

MS (70 eV, EI) m/z 294 (7), 251 (100), 223 (17).

30

Intermediate 7

5-Chloro-4-methoxymethylene-7-methyl-1-(1-propyl-butyl)-1,2,3,4-tetrahydro-[1,6]-naphthyridine

To a cooled suspension (-60°C) of (methoxymethylene)diphenylphosphine oxide (12.7g, 1.5eq) in 70mL anhydrous THF was added 24mL of LDA (2.0M in THF/heptane, 1.4eq) dropwise not allowing reaction temperature to rise above -50°C. After addition of LDA, the rxn was warmed to 0°C. The reaction was cooled to -60°C and intermediate 6 (10.077g, 1.0eq) was dissolved in 50mL anhydrous THF and added dropwise not allowing reaction temperature to rise above -45°C. Once added, the reaction was warmed to 0°C and NaH (60% dispersion in mineral oil) was added (2.74g, 2.0eq). The reaction was stirred for 5 min at 0°C, then warmed to room temp. The reaction was quenched after 30 minutes with the dropwise addition of water (20mL). The THF was removed *in vacuo* and the residue was extracted with ethyl acetate (3 x 50mL). The combined organics were washed with brine, dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo*. The resulting material was chromatographed on silica gel, the phosphite derivative (3.231g, 17.5%) eluting with ethyl

35

40

20

acetate, while the starting material (3.033g, 30.1%) and the desired product (3.542g, 32.1%) eluted with 30% ethyl acetate/hexanes. The hydrolysis of the phosphite derivative in the usual conditions (NaH/THF, 60°C) has permitted to recover intermediate 7 as a pale yellow solid (1.73g, 90%).

5 GC/MS T = 7.84 min.,

MS (70eV, EI) m/z 322 [M] (20), 279 (100).

¹H NMR (CDCl₃) δ: 6.9 (s, 1H), 6.35 (s, 1H), 3.86 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.15 (t, 2H), 2.46 (t, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.5 (m, 4H), 1.25 (m, 4H), 0.87 (t, 6H).

10 Intermediate 8

5-Chloro-7-methyl-1-(1-propyl-butyl)-1,2,3,4-tetrahydro-[1,6]naphthyridine-4-carbaldehyde

0.4g of intermediate 7 was added to 10mL of 6M HCl and stirred for 30 min. The reaction was then basified with a saturated aqueous bicarbonate solution. This was extracted with ethyl acetate (3 x 50mL). The combined organics were washed with brine, dried over sodium sulfate, and filtered over a pad of silica gel eluting with 30% ethyl acetate/hexanes. Concentration *in vacuo* yielded an oil (0.35g, 91%).

MS (M+1) 309.

¹H NMR (CDCl₃) δ: 9.78 (s, 1H), 6.43 (s, 1H), 3.88 (m, 1H), 3.19 (dm, 2H), 2.8 (dt, 1H), 2.45 (dq, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.5 (m, 4H), 1.2 (m, 4H), 0.85 (dt, 6H).

20

Intermediate 9

5-Chloro-4-(2-methoxy-vinyl)-7-methyl-1-(1-propyl-butyl)-1,2,3,4-tetrahydro-[1,6]-naphthyridine

The exact same methodology used to make intermediate 7 was used to make the desired product starting from intermediate 8.

MS (M+1) 337. R_f = 0.6 in 30% ethyl acetate/hexanes.

Intermediate 10

[5-Chloro-7-methyl-1-(1-propyl-butyl)-1,2,3,4-tetrahydro-[1,6]naphthyridin-4-yl]-acetaldehyde

0.22g of intermediate 9 was dissolved in 6M HCl (3mL) and stirred at room temp for 30 min. The reaction was then basified with a saturated aqueous bicarbonate solution. This was extracted with ethyl acetate (3 x 25mL). The combined organics were washed with brine, dried over sodium sulfate, and filtered over a pad of silica gel eluting with 30% ethyl acetate/hexanes. Concentration *in vacuo* yielded an oil (0.182g, 87%).

MS (M+1) 323. R_f = 0.5 in 30% ethyl acetate/hexanes.

Intermediate 11

4-Chloro-3-(2-methoxy-vinyl)-6-methyl-1-(1-propyl-butyl)-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridine

To a solution of (methoxymethyl)-triphenylphosphonium chloride (70mg, 3eq) in anh. THF (1mL), at 0 °C, under N₂, BuLi 1.6M in THF (128μL, 3eq) was added dropwise. The resulting red reaction mixture was stirred at 0 °C for 10 min and further 20 min at r.t. Then the reaction mixture was cooled at 0 °C and a solution of 4-chloro-6-methyl-1-(1-propyl-butyl)-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridine-3-carbaldehyde (prepared following procedures reported in

40

21

J. Heterocyclic Chem.; 1996, 33, 303; J. Heterocyclic Chem.; 1992, 29, 359; Heterocycles; 2000, 53, 11, 2415; Tetrahedron; 1985, 41, 10, 1945. analytical data: NMR (^1H , DMSO): δ 8.49 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 10.4 (s, 1H), 2.53 (s, 3H), 4.57 (m, 1H), 1.92/1.79 (m/m, 4H), 1.70/0.90 (m/m, 4H), 0.77 (t, 6H); MS (m/z): 293 [MH^+] (20mg, 0.068mmol) in anh. THF (1mL) was added dropwise.

The reaction mixture was stirred at r.t. for 1 hr. Then water (3mL) was added and the product was extracted with EtOAc (3x5mL). The combined organic layers were washed with sat.aq. NaCl (1x5mL) and dried over anh. Na_2SO_4 . The solids were filtered and the solvent evaporated to give a crude product, which was purified by flash chromatography (silica gel, cHex/EtOAc 95:05). The desired product was obtained as a yellow oil (15mg, 0.046mmol, 70%)

NMR (^1H , CDCl_3): δ (*trans*) 6.98 (s, 1H), 2.59 (s, 3H), 6.69, (s, 1H); 6.81 (d, 1H), 6.40 (d, 1H), 4.21 (m, 1H), 1.82 (m, 4H), 1.53 (m, 4H), 0.85 (dt, 6H), 3.83 (s, 3H); (*cis*) 6.94 (s, 1H), 2.59 (s, 3H), 7.62, (s, 1H), 4.21 (m, 1H), 1.82 (m, 4H), 1.53 (m, 4H), 0.85 (dt, 6H), 6.19 (d, 1H), 6.30 (d, 1H), 3.72 (s, 3H), MS (m/z): 321 [MH^+].

Intermediate 12

[4-Chloro-6-methyl-1-(1-propyl-butyl)-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-3-yl]-acetaldehyde.

To a solution of intermediate 11 (85mg, 0.26mmol) in anh. THF (2mL) at 0 °C, under N_2 , HCl 2N (2mL) was added dropwise. The resulting yellow reaction mixture was stirred at 70 °C for 1.5 hr. Then sat.aq. NaHCO_3 (1mL) was added and the product was extracted with EtOAc (3x5mL). The combined organic layers were washed with sat.aq. NaCl (1x5mL) and dried over anh. Na_2SO_4 . The solids were filtered and the solvent evaporated to give a crude product, which was purified by flash chromatography (silica gel, cHex/EtOAc 8:2). The desired product was obtained as a yellow oil (55mg, 0.179mmol, 70%)

NMR (^1H , CDCl_3): δ 9.85 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.01, (s, 1H), 4.21 (m, 1H), 4.04 (s, 2H), 2.60 (s, 3H), 1.82 (m, 4H), 1.16 (m, 4H), 0.85 (dt, 6H). MS (m/z): 307 [MH^+].

Intermediate 13

[4-Chloro-6-methyl-1-(1-propyl-butyl)-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-3-yl]-ethanol

To a solution of intermediate 12 (53mg, 0.173mmol) in anh. MeOH (4mL) at 0 °C, under N_2 , NaBH_4 (13.1mg, 2eq) was added. The reaction mixture was stirred at 0 °C for 1hr. Then water (1mL) was added and the product was extracted with EtOAc (3x5mL). The combined organic layers were washed with sat.aq. NaCl (1x5mL) and dried over anh. Na_2SO_4 . 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 desired product was obtained as a yellow oil (49.8mg, 0.161mmol, 93%)

NMR (^1H , DMSO): δ 7.37 (s, 1H), 7.33, (s, 1H), 4.63 (t, 1H), 3.64 (t, 2H), 3.01 (t, 2H), 2.44 (s, 3H), 1.77 (m, 4H), 0.89-1.79 (m, 4H), 0.77 (t, 6H). MS (m/z): 309 [MH^+].

Intermediate 14

22

3-[2-(*tert*-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-ethyl]-4-chloro-6-methyl-1-(1-propyl-butyl)-1*H*-pyrrolo[3,2-*c*]pyridine

- 5 To a solution of intermediate 13 (49.8mg, 0.173mmol) in anh. DMF (2mL) at 0 °C, under N₂, imidazole (110mg, 10eq), TBSCl (67mg, 2.8eq), DMAP (2mg, 0.1eq) were added. The reaction mixture was stirred at r.t. overnight. Then water (1mL) was added and the product was extracted with Et₂O (3x5mL). The combined organic layers were washed with sat.aq. NaCl (1x5mL) 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 9:1). The desired product was obtained as a yellow oil (65mg, 0.154mmol, 95%).
- 10 NMR (¹H, DMSO): δ 6.95 (s, 1H), 4.17 (m, 1H), 3.91 (t, 2H), 3.16 (t, 2H), 2.58 (s, 3H), 1.80 (m, 4H), 1.14-1.05 (m/m, 4H), 0.88 (s, 9H), 0.85 (t, 6H), 0.00 (s, 6H).
MS (*m/z*): 423 [MH]⁺.

15 Intermediate 15(2,4-Bis-trifluoromethyl-phenyl)-[3-[2-(*tert*-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-ethyl]-6-methyl-1-(1-propyl-butyl)-1*H*-pyrrolo[3,2-*c*]pyridin-4-yl]-amine

- To a mixture of tris(dibenzylideneacetone)palladium(0) (3.7mg, 0.1eq), 2-(dicyclohexylphosphino)-2-methylbiphenyl (4.4mg, 0.3eq), K₃PO₄ (23mg, 2.8eq) a solution of intermediate 14 (17mg, 0.04mmol) and 2,4-bis(trifluoromethyl)aniline (18mg, 2eq) in anh. DME (1mL) at r.t., under N₂, was added (crimp cap microwave vial). The reaction mixture was irradiated in CEM Focused Microwave Synthesis System (Model Discovery), at 100 °C, 150 W, 60 Psi for 20 min (cooling on). Then water (1mL) was added and the product was extracted with Et₂O (3x5mL). The combined organic layers were washed with sat.aq. NaCl (1x5mL) 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 95:05). The desired product was obtained as a yellow oil (21.5mg, 0.035mmol, 88%).
- 20 NMR (¹H, DMSO): δ 7.83 (d, 1H), 7.79 (dd, 1H), 8.16 (d, 1H), 8.23 (s, 1), 7.22 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 2.43 (s, 3H), 4.35 (m, 1H), 3.77 (t, 2H), 2.94 (t, 2H), 1.8 (m, 4H), 1.15, 0.95(m/m, 4H), 0.79 (t, 6H), 0.68 (s, 9H), -0.31 (s, 6H).
MS (*m/z*): 616 [MH]⁺.
- 25
- 30

Intermediate 162-[4-(2,4-Bis-trifluoromethyl-phenyl)-6-methyl-1-(1-propyl-butyl)-1*H*-pyrrolo[3,2-*c*]pyridin-3-yl]-ethanol

- 35 To a solution of intermediate 15 (60mg, 0.097mmol) in dry DMF(5mL) at r.t. Et₃N·3HF (133.6μL, 8.4eq) was added. The reaction mixture was stirred at r.t. overnight. Then water (2mL) was added and the product was extracted with EtOAc (3x5mL). The combined organic layers were washed with sat.aq. NaCl (1x5mL) 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 9:1). The desired product was obtained as a white solid (24.4mg, 0.048mmol, 50%).
- 40

23

NMR (^1H , DMSO): δ 9.01 (s, 1H), 8.07 (d, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.76 (dd, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 5.19 (s, 1H), 4.35 (m, 1H), 3.63 (m, 2H), 2.88 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.85-1.65 (m, 4H), 1.20, 0.90 (m, 4H), 0.80 (m, 6H).

MS (m/z): 502 $[\text{MH}]^+$.

5

Intermediate 17

5-(2,4-Bis-trifluoromethyl-phenyl)-7-methyl-1-(1-propyl-butyl)-1,3,4,5-tetrahydro-1,5,6-triaza-acenaphthylene

To a solution of intermediate 16 (23.4mg, 0.04mmol) in dry CH_2Cl_2 (2mL) at r.t. Et_3N (13.5 μL , 2eq) and MeCl (6.16 μL , 2eq) were added. The reaction mixture was stirred at r.t. for 2hr. Then water (2mL) was added and the product was extracted with CH_2Cl_2 (3x5mL). The combined organic layers were washed with sat.aq. NaCl (1x5mL) and dried over anhyd. Na_2SO_4 . The solids were filtered and the solvent evaporated to give a crude product, which was purified by flash chromatography (silica gel, cHex/EtOAc 9:1). The desired product was

obtained as a yellow oil (6mg, 0.012mmol, 31%).

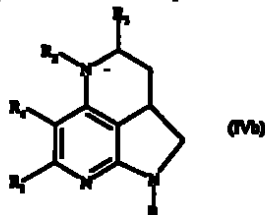
NMR (^1H , DMSO): δ 8.08 (dd, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.81 (d, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.61 (s, 1H), 4.19 (m, 1H), 3.72 (t, 2H), 3.02 (t, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.80-1.70 (m, 4H), 1.30-1.10 (m, 4H), 0.79 (m, 6H).

MS (m/z): 483 $[\text{MH}]^+$.

20

EXAMPLE 1

Synthesis of representative compounds of structure (IVb)



25 Compound 1-1

1-(4-Methoxy-2-methylphenyl)-7-methyl-5-(1-propyl-butyl)-1,2,2a,3,4,5-hexahydro-1,5,8-triaza-acenaphthylene

4-methoxy-2-methyl aniline (19 μL , 1.3eq) and sodium triacetoxyborohydride (36mg, 1.5eq) were added to intermediate 8 (30mg, 1.0eq) in 1mL CH_2Cl_2 . The reaction was stirred at room temp for two hours. Then the solvent was removed, phenyl ether (1mL), and PTSA (22mg, 1.0eq) were added. The reaction was heated to 225°C for 45 min. The reaction was diluted with hexanes (10mL) and the product extracted with 1N HCl (3 x 10mL). The aqueous extracted were washed with ether (3 x 25mL), neutralized with NaHCO_3 , extracted with ethyl acetate (3 x 50mL), washed with brine, dried over sodium sulfate, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by preparative TLC to yield the desired product (5mg, 13% two steps).

35

$R_f=0.15$ in 60% ethyl acetate/hexanes

Compound 1-2
1-(2,4-Dimethylphenyl)-7-methyl-5-(1-propyl-butyl)-1,2,2a,3,4,5-hexahydro-1,5,8-triaza-
acenaphthylene

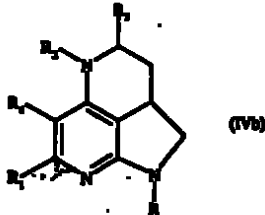
5 The same methodology used to make compound 1-1 was used to make the desired product except the aniline used was 2,4-dimethylaniline (18mg, 0.15mmol). The residue was purified by preparative TLC to yield 4 mg (9% two steps) of the desired product, R_F=0.37 in 60% ethyl acetate/hexanes.

Compound 1-3
1-(2-Chloro-4-methylphenyl)-7-methyl-5-(1-propyl-butyl)-1,2,2a,3,4,5-hexahydro-1,5,8-
triazacacenaphthylene

10 The same methodology used to make compound 1-1 was used to make the desired product except the aniline used was 2-chloro-4-methylaniline (21mg, 0.15mmol). The residue was purified by preparative TLC to yield 9.2mg (20% two steps) of the desired product, R_F=0.52 in 60% ethyl acetate/hexanes.

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

Table 1



20

Cpd. No.	R	R ₁	R ₂	R ₃ -R ₄	Analytical Data
1-1	2-methyl-4-methoxyphenyl	CH ₃		H	MS (M+1) 394. ¹ H NMR (CDCl ₃) δ: 7.15 (d,1H), 6.85 (d,1H), 6.8 (dd,1H), 6.93 (s,1H), 4.02 (t,1H), 3.8 (s,3H), 3.7 (m, 2H), 3.5 (m,3H), 3.15 (dt,2H), 2.45 (s,3H), 2.33 (s,3H), 1.6 (m,4H), 1.26 (m,4H), 0.95 (t,6H).
1-2	2,4-dimethylphenyl	CH ₃		H	MS (M+1) 378. ¹ H NMR (CDCl ₃) δ: 7.16 (d,1H), 7.08 (m,2H), 5.92 (s,1H), 4.02 (t,2H), 3.74 (m,3H), 3.42 (m, 2H), 3.12 (m,1H), 2.48 (s,3H), 2.32 (s,3H), 1.58 (m,4H), 1.28 (m,4H), 0.94 (t,6H).
1-3	2-chloro-4-methylphenyl	CH ₃		H	MS (M+1) 398. ¹ H NMR (CDCl ₃) δ: 7.35 (d,1H), 7.25 (d,1H), 7.10 (dd,1H), 5.96 (s,1H), 4.1 (t,2H), 3.76 (m,1H), 3.6 (m, 2H), 3.4 (m,2H), 3.06 (m,1H), 2.38 (s,3H), 2.3

WO 03/008414

PCT/US02/22394

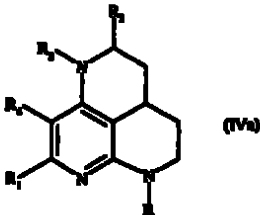
25

					(s,3H), 1.56 (m,4H), 1.26 (m,4H), 0.92 (t,6H).
--	--	--	--	--	--

28

EXAMPLE 2

Synthesis of representative compounds of structure (IVa)



Compound 2-1

5 9-(2,4-Dimethyl-phenyl)-2-methyl-4-(1-propyl-butyl)-5,6,6a,7,8,9-hexahydro-4H-1,4,9-triaza-phenalene

The same methodology used to make compound 1-1 from intermediate 8 was used to make the desired product from intermediate 10. The organic residue was purified by preparative TLC to yield (11mg, 10% two steps).

10 R_f=0.14 in 100% ethyl acetate.

Compound 2-2

15 9-(4-Methoxy-2-methyl-phenyl)-2-methyl-4-(1-propyl-butyl)-5,6,6a,7,8,9-hexahydro-4H-1,4,9-triaza-phenalene

The same methodology used to make compound 2-1 was used to make the desired product except the aniline used was 4-methoxy-2-methylaniline. The organic residue was purified by preparative TLC to yield (63mg, 56% two steps). R_f=0.0 in 100% ethyl acetate.

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

20

Table 2

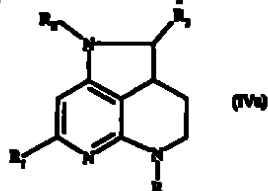
Cpd. No.	R	R ₁	R ₂	R ₃ -R ₄	Analytical Data
2-1	2,4-dimethyl-phenyl	CH ₃		H	MS (M+1) 392. ¹ H NMR (CDCl ₃) δ: 7.08 (m,3H), 5.9 (s,1H), 3.84 (m,1H), 3.62 (m,2H), 3.3 (dq,1H), 3.08 (dt,2H), 2.79 (m,1H), 2.36 (s,3H), 2.12 (s,6H), 2.45 (m,4H), 1.26 (m,4H), 0.9 (t,6H).
2-2	2-methyl-4-methoxy	CH ₃		H	MS (M+1) 408 ¹ H NMR (CDCl ₃) δ: 7.1 (d,1H), 6.75 (m,2H), 5.85 (s,1H), 3.8 (s,3H), 3.64 (m,2H), 3.36 (m,2H), 3.24 (dt,2H), 3.04 (dt,1H), 2.1 (s,6H), 1.75 (m,2H), 1.4 (m,8H), 0.9 (bs,6H).

35

27

EXAMPLE 3

Synthesis of representative compounds of structure (IVc)

5 Compound 3-1

5-(2,4-Bis-trifluoromethyl-phenyl)-7-methyl-1-(1-propyl-butyl)-1,2,2a,3,4,5-hexahydro-1,5,6-triaza-acenaphthylene

Intermediate 17 is subjected to reduction with a suitable reducing agent for enamine derivatives, such as Mg/MeOH or NaBH₄.

10

EXAMPLE 4

CRF Binding Activity

15 CRF binding affinity has been determined in vitro by the compounds' ability to displace ¹²⁵I- α CRF and ¹²⁵I-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; MgCl₂ 10mM, pH 7.4.) in 50mL centrifuge tubes, homogenized with a Polytron and centrifuged (50'000g for 5min at 4°C; Beckman centrifuge

20 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 μ L the reagent mixture to 1 μ L of compound dilution (100% DMSO solution) per well. The assay mixture was prepared by mixing SPA buffer, WGA SPA beads (2.5mg/mL), BSA (1mg/mL) and membranes (50 and 5 μ g of protein/mL for CRF1 and CRF2 respectively) and 50 pM of radioligand.

25 The plate was incubated overnight (>18 hr) at room temperature and read with the Packard Topcount with a WGA-SPA ¹²⁵I counting protocol.

EXAMPLE 5

30 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 activation was evaluated by measuring the accumulation of cAMP.

35 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 μ L/well and incubated overnight. After the incubation the medium was replaced with 100 μ L of cAMP IBMX buffer warmed at 37°C (5mM KCl, 5mM NaHCO₃, 154mM NaCl, 5mM HEPES, 2.3mM CaCl₂, 1mM MgCl₂; 1g/L glucose, pH 7.4 additioned by 1mg/mL BSA and 1mM IBMX) and 1 μ L of antagonist dilution

40 in neat DMSO. After 10 additional minutes of incubation at 37°C in a plate incubator without

28

CO₂, 1 μ L 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.

- 5 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.
- 10 It is to be understood that the present invention covers all combinations of particular and preferred groups described herein above.

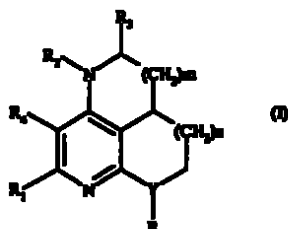
The application of which this description and claims forms part may be used as a basis for priority in respect of any subsequent application. The claims of such subsequent application

15 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:

29

Claims

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



5

wherein

R is aryl or heteroaryl, wherein each of the above groups R may be substituted by 1 to 4 substituents independently selected from the group consisting of:

10

halogen, C1-C6 alkyl, C1-C6 alkoxy, halo C1-C6 alkyl, C2-C6 alkenyl, C2-C6 alkynyl, halo C1-C6 alkoxy, C1-C6 mono or dialkylamino, nitro, cyano and a group R₅;

R₁ is hydrogen, C1-C6 alkyl, C2-C6 alkenyl, C2-C6 alkynyl, halo C1-C6 alkyl, halo C1-C6 alkoxy, NH₂, halogen or cyano;

15

R₂ is hydrogen or C(H)_n(R₆)_q(CH₂)_pZR₇;

R₃ is hydrogen, C2-C6 alkenyl, C2-C6 alkynyl or [CH(R₆)(CH₂)_p]_mZR₇;

R₄ is hydrogen, C1-C6 alkyl, halogen or halo C1-C6 alkyl;

R₅ is C3-C7 cycloalkyl, which may contain one or more double bonds; aryl; or a 5-6 membered heterocycle;

20

wherein each of the above groups R₅ may be substituted by one or more groups selected from: halogen, C1-C6 alkyl, C1-C6 alkoxy, halo C1-C6 alkyl, C2-C6 alkenyl, C2-C6 alkynyl, halo C1-C6 alkoxy, C1-C6 mono or dialkylamino, nitro, and cyano;

R₆ is hydrogen, C2-C6 alkenyl, C2-C6 alkynyl or (CH₂)_pZR₇;

25

R₇ is C1-C6 alkyl, which may be substituted by one or more groups selected from halogen, halo C1-C6 alkyl, C2-C6 alkenyl, C2-C6 alkynyl, halo C1-C6 alkoxy, C1-C6 alkoxy, C1-C6 mono or dialkylamino, nitro, cyano and a group R₅;

Y is carbon or nitrogen;

30

m and n are independently 0 or 1;

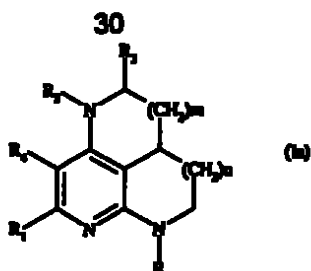
p is 0 or an integer from 1 to 4;

q is 1 or 2;

Z is a bond, O, NH or S.

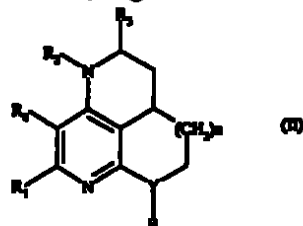
35

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



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

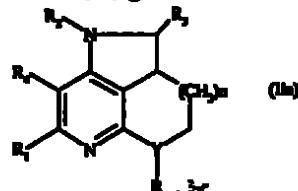
3. Compounds, according to claim 2, of general formula (II)



5

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

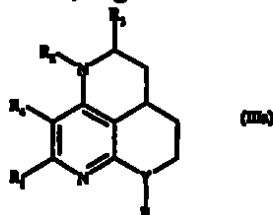
4. Compounds, according to claim 2, of general formula (IIa)



10

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

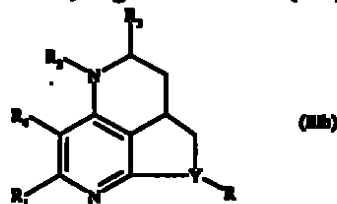
5. Compounds, according to claim 3, of general formula (IIIa)



15

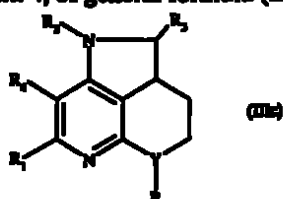
in which n is 1 and R, R₁, R₂, R₃, R₄, Y are defined as in claim 1.

6. Compounds, according to claim 3, of general formula (IIIb)



in which n is 0 and R, R₁, R₂, R₃, R₄, Y are defined as in claim 1.

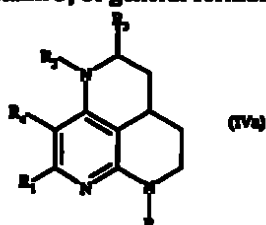
7. Compounds, according to claim 4, of general formula (IIIc)



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

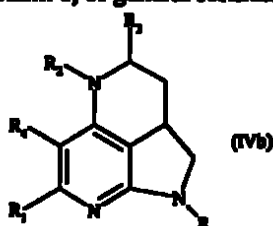
5

8. Compounds, according to claim 5, of general formula (IVa),



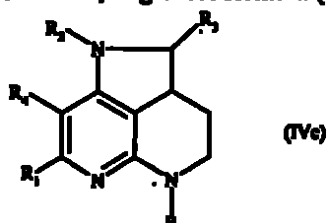
in which Y is nitrogen and R, R₁, R₂, R₃, R₄ are defined as in claim 1.

- 10 9. Compounds, according to claim 6, of general formula (IVb),



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

10. Compounds, according to claim 7, of general formula (IVc),



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

15

11. Compounds, according to any of claims from 1 to 10, wherein
R₂ and R₃ are not simultaneously hydrogen; and
R₄ is hydrogen.

20

12. Compounds, according to any of claims from 1 to 10, wherein
R₁ is C1-C3 alkyl group or halo C1-C3 alkyl group.

32

13. Compounds, according to any of claims from 1 to 12, 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-dimethyl-phenyl, 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, 4-dimethylamino-6-methylpyridin-3-yl, 6-dimethylamino-pyridin-3-yl and 4-dimethylamino-pyridin-3-yl.
14. A compound, according to any of claims from 1 to 13, selected in a group consisting from:
1-(4-methoxy-2-methylphenyl)-7-methyl-5-(1-propyl-butyl)-1,2,2a,3,4,5-hexahydro-1,5,8-triaza-acenaphthylene;
1-(2,4-dimethylphenyl)-7-methyl-5-(1-propyl-butyl)-1,2,2a,3,4,5-hexahydro-1,5,8-triaza-acenaphthylene;
1-(2-chloro-4-methylphenyl)-7-methyl-5-(1-propyl-butyl)-1,2,2a,3,4,5-hexahydro-1,5,8-triaza-acenaphthylene;
9-(2,4-dimethyl-phenyl)-2-methyl-4-(1-propyl-butyl)-5,6,6a,7,8,9-hexahydro-4H-1,4,9-triaza-phenalene;
9-(4-methoxy-2-methyl-phenyl)-2-methyl-4-(1-propyl-butyl)-5,6,6a,7,8,9-hexahydro-4H-1,4,9-triaza-phenalene.
15. The use of a compound according to any of claims 1 to 14 in the preparation of a medicament for use in the treatment of conditions mediated by CRF (corticotropin-releasing factor).
16. The use of a compound according to claim 15, in the preparation of a medicament for use in the treatment of depression and anxiety.
17. The use of a compound according to claim 15, in the preparation of a medicament for use in the treatment of IBS (irritable bowel disease) and IBD (inflammatory bowel disease).
18. A compound according to any of claims 1 to 14, for use in the treatment of conditions mediated by CRF (corticotropin-releasing factor).
19. A compound according to any of claims 1 to 14, for use in the treatment of depression and anxiety.

33

20. A compound according to any of claims 1 to 14, for use in the treatment of IBS (irritable bowel disease) and IBD (inflammatory bowel disease).
- 5 21. A pharmaceutical composition comprising a compound according to any of claims 1 to 14 in admixture with one or more physiologically acceptable carriers or excipients.
22. A method for the treatment of a mammal, including man, in particular in the treatment of conditions mediated by CRF, comprising administration of an effective amount of a compound according to any of claims 1 to 14.
- 10 23. A method, according to claim 22, in the treatment of depression and anxiety, comprising administration of an effective amount of a compound according to any of claims 1 to 14.
- 15 24. A method, according to claim 23, 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 14.
- 20 25. A compound according to any of claims 1 to 14, for use in therapy.

COMPUESTOS QUIMICOS

La presente invención se relaciona con derivados tricíclicos, con procedimientos para su preparación, con composiciones farmacéuticas que los contienen y con su uso en terapia.

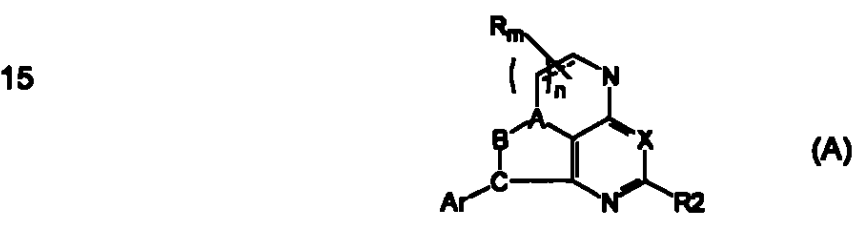
El primer factor que libera corticotropina (CRF, por sus siglas en inglés), se aisló de hipotálamo ovino y se identificó como un péptido de 41 aminoácidos (Vale et al., Science 213: 1394-1397, 1981). Se ha encontrado que el CRF produce alteraciones profundas en la función del sistema endocrino, nervioso e inmune. Se cree que el CRF es el regulador fisiológico principal de la hormona adrenocorticotrópica basal y liberada por estrés ("ACTH", por sus siglas en inglés), la Bendorfina, y otros péptidos derivados de la proopiomelanocortina ("POMC", por sus siglas en inglés) de la pituitaria anterior (Vale et al., Science 213: 1394-1397, 1981).

Además de su papel en la estimulación de la producción de ACTH y POMC, el CRF parece ser uno de los neurotransmisores determinantes del sistema nervioso central, y juega un papel crucial en integrar la respuesta total del cuerpo al estrés. La administración del CRF directamente en el cerebro, provoca respuestas conductuales, fisiológicas y endocrinas idénticas a aquellas observadas para un animal expuesto a un medio ambiente estresante. En consecuencia, los datos clínicos sugieren que los antagonistas del receptor del CRF pueden ser útiles en el tratamiento de los trastornos neuropsiquiátricos que manifiestan hipersecreción del CRF, y, en

particular, pueden representar fármacos antidepresivos y/o ansiolíticos novedosos.

Los primeros antagonistas del receptor del 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). Aunque estos péptidos establecieron que los antagonistas del receptor del CRF pueden atenuar las respuestas farmacológicas al CRF, los antagonistas del receptor del CRF peptídicos, sufren de las desventajas usuales de los agentes terapéuticos peptídicos, incluyendo la falta de estabilidad y la actividad oral limitada. De manera más reciente, se han reportado antagonistas del receptor del CRF de moléculas pequeñas.

La WO 00/27846 describe antagonistas del receptor del CRF con la siguiente fórmula general (A)



con la condición de que al menos uno de A, B y C sean nitrógeno, A, B y C no sean todos nitrógeno y cualquiera de A-B o B-C sea un enlace doble. A, B, C y X pueden ser nitrógeno o carbono.

Debido a la importancia fisiológica del CRF, el desarrollo de moléculas pequeñas biológicamente activas que tengan una actividad de unión al receptor del CRF significativa, y las cuales sean capaces de

44

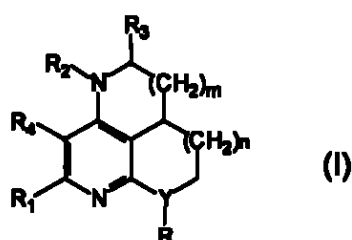
antagonizar al receptor del CRF, permanece siendo un objetivo deseable. Tales antagonistas del receptor del CRF serían útiles en el tratamiento de condiciones o enfermedades endocrinas, siquiátricas y neurológicas, incluyendo en general, los trastornos relacionados con el estrés.

5 Aunque se han hecho progresos significativos para lograr la regulación del CRF a través de la administración de antagonistas del receptor del CRF, permanece la necesidad en la técnica de antagonistas efectivos del receptor del CRF de molécula pequeña. También existe la necesidad de composiciones farmacéuticas que contengan tales antagonistas del receptor
10 del CRF, así como métodos que se relacionen con el uso de los mismos, para tratar, por ejemplo, trastornos relacionados con el estrés. La presente invención satisface estas necesidades, y proporciona otras ventajas relacionadas.

En particular, la invención se relaciona con compuestos
15 novedosos, los cuales son antagonistas potentes y específicos de los receptores del factor que libera corticotropina (CRF).

La presente invención proporciona compuestos de fórmula (I), que incluyen estereoisómeros, profármacos y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos

20



en donde

R es arilo o heteroarilo, en donde cada uno de los grupos R anteriores puede estar sustituido por 1 a 4 sustituyentes, seleccionados de manera independiente del grupo que consiste de:

5 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, mono o dialquilamino de C1-C6, nitro, ciano y un grupo R₅;

R₁ es hidrógeno, alquilo de C1-C6, alquenilo de C2-C6, alquinilo de C2-C6, haloalquilo de C1-C6, haloalcoxi de C1-C6, NH₂, halógeno o ciano;

10 R₂ es hidrógeno o C(H)_n(R₈)_q(CH₂)_pZR₇;

R₃ es hidrógeno, alquenilo de C2-C6, alquinilo de C2-C6 o [CH(R₈)(CH₂)_p]_mZR₇;

R₄ es hidrógeno, alquilo de C1-C6, halógeno o haloalquilo de C1-C6;

15 R₅ es cicloalquilo de C3-C7, el cual puede contener uno o más enlaces dobles; arilo; o un heterociclo de 5-6 miembros;

en donde cada uno de los grupos R₅ anteriores, puede estar sustituido por uno o más grupos seleccionados 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, mono o dialquilamino de C1-C6, nitro y ciano;

20 R₈ es hidrógeno, alquenilo de C2-C6, alquinilo de C2-C6 o (CH₂)_pZR₇;

R₇ es alquilo de C1-C6, el cual puede estar sustituido por uno o más grupos seleccionados de halógeno, haloalquilo de C1-C6, alqueno de C2-C6, alquino de C2-C6, haloalcoxi de C1-C6, alcoxi de C1-C6, mono o dialquilamino de C1-C6, nitró, ciano y un grupo R₅;

5 Y es carbono o nitrógeno;

m y n son de manera independiente 0 ó 1;

p es 0 o un entero de 1 a 4;

q es 1 ó 2;

Z es un enlace, O, NH o S.

**10 Las sales de adición de ácido de los compuestos amino de base libre de la presente invención, pueden prepararse mediante métodos bien conocidos en la técnica, y pueden formarse a partir de ácidos orgánicos e inorgánicos. Los ácidos orgánicos adecuados incluyen ácidos maleico, málico, fumárico, benzoico, ascórbico, succínico, metansulfónico, p-
15 toluensulfónico, acético, oxálico, propiónico, tartárico, salicílico, cítrico, glucónico, láctico, mandélico, cinámico, aspártico, esteárico, palmítico, glicólico, glutámico y bencensulfónico. Los ácidos inorgánicos adecuados incluyen ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfórico y nítrico. Así, el término "sal farmacéuticamente aceptable" de la estructura (I), pretende
20 abarcar cualquiera y todas de las formas de sales aceptables.**

Los solvatos pueden ser, por ejemplo, hidratos.

Las referencias de aquí en adelante a un compuesto de acuerdo con la invención, incluyen ambos compuestos de fórmula (I) y sus sales de

adición de ácido farmacéuticamente aceptables, junto con los solvatos farmacéuticamente aceptables.

Además, los profármacos también están incluidos dentro del contexto de esta invención. Los profármacos son cualesquier portadores
5 unidos covalentemente que liberan un compuesto de estructura (I) in vivo, cuando tal profármaco se administra a un paciente. Los profármacos son preparados generalmente modificando los grupos funcionales de una manera tal, que la modificación es escindida, ya sea por manipulación de rutina o in vivo, proporcionando el compuesto original. Los profármacos incluyen, por
10 ejemplo, los compuestos de esta invención en donde los grupos hidroxil, amina o sulfhidrilo están unidos a cualquier grupo que, cuando se administra a un paciente, se escinde para formar los grupos hidroxil, amina o sulfhidrilo. Así, los ejemplos representativos de los profármacos incluyen (de manera no exclusiva), los derivados de acetato, formiato y benzoato de los grupos
15 funcionales alcohol, sulfhidrilo y amina de los compuestos de estructura (I). Además, en el caso de un ácido carboxílico (-COOH), pueden emplearse los ésteres, tales como los ésteres metílicos, los ésteres etílicos y lo similar.

Con respecto a los estereoisómeros, los compuestos de estructura (I) pueden tener centros quirales y pueden presentarse como
20 recematos, mezclas racémicas y como enantiómeros y diastereómeros individuales. Todas esas formas isoméricas están incluidas dentro de la presente invención, incluyendo mezclas de las mismas. Además, algunas de

las formas cristalinas de los compuestos de estructura (I) pueden existir como polimorfos, los cuales están incluidos en la presente invención.

El término alquilo de C1-C6, como se utiliza aquí, como un grupo o como parte de un grupo, se refiere a un grupo alquilo lineal o ramificado que
5 contiene de 1 a 6 átomos de carbono; los ejemplos de tales grupos incluyen al metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, ter-butilo, pentilo o hexilo.

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

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

El término haloalquilo de C1-C6, significa un grupo alquilo que
15 tiene de uno a seis átomos de carbono, y en donde al menos un átomo de hidrógeno está reemplazado con halógeno, tal como por ejemplo, un grupo trifluorometilo y lo similar.

El término alquenilo de C2-C6, define radicales de hidrocarburo de cadena lineal o ramificada, que contienen uno o más enlaces dobles y que
20 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 lo similar.

El término grupo alcoxi de C1-C6, puede ser un grupo alcoxi de cadena lineal o ramificada que contiene de 1 a 6 átomos de carbono, por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, prop-2-oxi, butoxi, but-2-oxi o metilprop-2-oxi y lo similar.

- 5 El término grupo haloalcoxi de C1-C6, puede ser un grupo alcoxi de C1-C6 como se definió anteriormente, sustituido con al menos un halógeno, de manera preferida flúor, tal como OCHF₂ u OCF₃.

El término alquinilo de C2-C6, define radicales de hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contienen uno o más enlaces triples y que
10 tienen de 2 a 6 átomos de carbono, incluyendo acetilenilo, propinilo, 1-butinilo, 1-pentinilo, 3-metil-1-butinilo y lo similar.

El término mono o dialquilamino de C1-C6, representa un grupo amino sustituido de manera independiente con uno o dos grupos alquilo de C1-C6, como se definió anteriormente.

- 15 El término arilo significa una porción carbocíclica aromática tal como fenilo, bifenilo o naftilo.

El término heteroarilo, significa un anillo heterocíclico aromático de 5 a 10 miembros, y que tiene al menos un heteroátomo seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre, y que contiene al menos 1 átomo de carbono,
20 incluyendo sistemas anulares mono y bicíclicos.

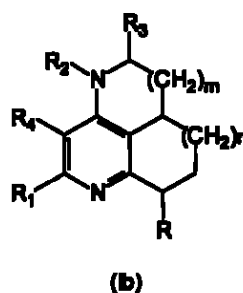
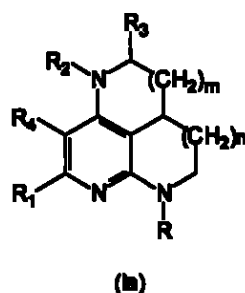
Los heteroarilos representativos incluyen (de manera no exclusiva) furilo, benzofuranilo, tiofenilo, benzotiofenilo, pirrolilo, indolilo, isoindolilo, azaindolilo, pirídilo, quinolinilo, isoquinolinilo, oxazolilo, isooxazolilo,

benzoxazolilo, pirazolilo, imidazolilo, bencimidazolilo, tiazolilo, benzotiazolilo, isotiazolilo, piridacinilo, pirimidinilo, piracinilo, triacinilo, cinolinilo, ftalacinilo y quinazolinilo.

El término heterociclo de 5-6 miembros significa, de acuerdo con la definición anterior, un anillo heterocíclico monocíclico, el cual es saturado, no saturado o aromático, y el cual contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de manera independiente de nitrógeno, oxígeno y azufre, y en donde los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden estar oxidados opcionalmente, y el heteroátomo de nitrógeno puede estar cuaternizado opcionalmente. El heterociclo puede estar unido vía cualquier heteroátomo o átomo de carbono. Así, el término incluye (de manera no exclusiva), morfolinilo, pirrolidinonilo, pirrolidinilo, piperidinilo, hidantoinilo, valerolactamilo, oxiranilo, oxetanilo, tetrahidrofuranoilo, tetrahidropiranilo, tetrahidropiridinilo, tetrahidroprimidinilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidrotiopiranilo, tetrahidropirimidinilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidrotiopiranilo y lo similar.

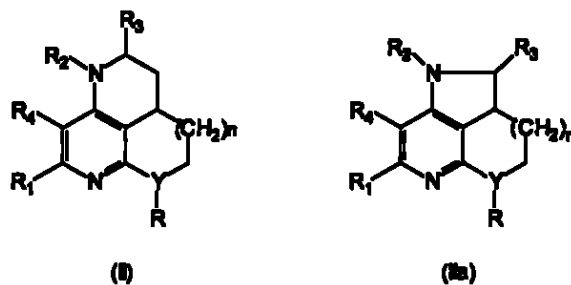
Los compuestos representativos de esta invención incluyen las siguientes estructuras (la) y (lb)

20

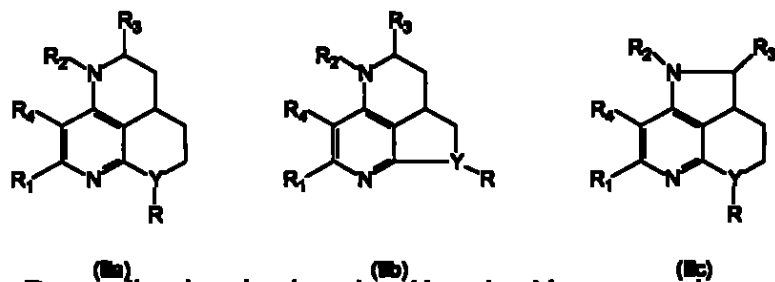


en donde, respectivamente, Y corresponde a un átomo de carbono y de nitrógeno.

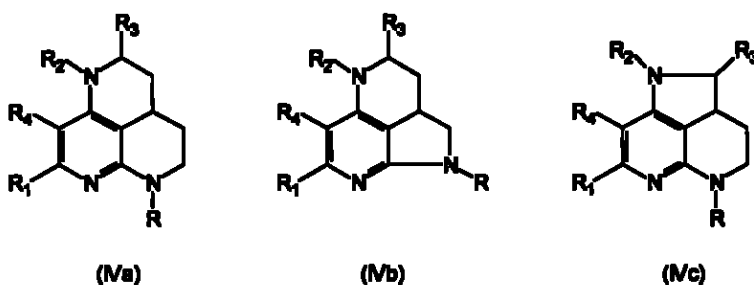
Los compuestos representativos de esta invención también incluyen las siguientes estructuras (II) y (IIa), en donde, respectivamente, m es 1 y 0.



Dependiendo de la elección de m y n en los compuestos de fórmula (I), los compuestos representativos de esta invención incluyen los siguientes compuestos (IIIa), (IIIb) y (IIIc).



Dependiendo de la elección de Y, m, n, los compuestos representativos de esta invención incluyen, de manera no exclusiva, los siguientes compuestos (IVa), (IVb) y (IVc).



5

Las modalidades más específicas de la invención incluyen, de manera no exclusiva, los compuestos de fórmula (I); (II), (IIa), (IIIa), (IIIb), (IIIc), (IVa), (IVb), (IVc):

en donde:

10

R_2 y R_3 no son, de manera simultánea, hidrógeno;
 R_4 es hidrógeno.

Las modalidades específicas adicionales de la invención incluyen, de manera no exclusiva, los compuestos de fórmula (I); (II), (IIa), (IIIa), (IIIb), (IIIc), (IVa), (IVb), (IVc):

15

en donde:

R_1 es un grupo alquilo de C1-C3 o un grupo haloalquilo de C1-C3, de manera preferida metilo o trifluorometilo.

Las modalidades preferidas de la invención incluyen, de manera no exclusiva, los compuestos de fórmula (I); (II), (IIa), (IIIa), (IIIb), (IIIc), (IVa), (IVb), (IVc):

20

en donde:

R_2 y R_3 no son, de manera simultánea, hidrógeno;
 R_4 es hidrógeno; y

R_1 es un grupo alquilo de C1-C3 o un grupo haloalquilo de C1-C3, de manera preferida metilo o trifluorometilo;

Las modalidades más preferidas de la invención incluyen, de manera no exclusiva, los compuestos de fórmula (I); (II), (IIa), (IIIa), (IIIb),

5 (IIIc), (IVa), (IVb), (IVc):

en donde:

R_2 y R_3 no son, de manera simultánea, hidrógeno;

R_4 es hidrógeno;

R_1 es un grupo alquilo de C1-C3 o un grupo haloalquilo de C1-C3, de manera preferida metilo o trifluorometilo;

R es un grupo arilo seleccionado de: 2,4-diclorofenilo, 2-cloro-4-metilfenilo, 2-cloro-4-trifluorometilo, 2-cloro-4-metoxifenilo, 2,4,5-trimetilfenilo, 2,4-dimetil-fenilo, 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, 4-dimetilamino-6-metil-piridin-3-ilo, 6-dimetilamino-piridin-3-ilo y 4-dimetilamino-piridin-3-ilo.

Los compuestos preferidos de acuerdo con la invención son:

1-(4-metoxi-2-metilfenil)-7-metil-5-(1-propil-butil)-1,2,2a,3,4,5-hexahidro-1,5,8-triaza-acenaftileno;

1-(2,4-dimetilfenil)-7-metil-5-(1-propil-butil)-1,2,2a,3,4,5-hexahidro-1,5,8-triaza-acenaftileno;

5 1-(2-cloro-4-metilfenil)-7-metil-5-(1-propil-butil)-1,2,2a,3,4,5-hexahidro-1,5,8-triaza-acenaftileno;

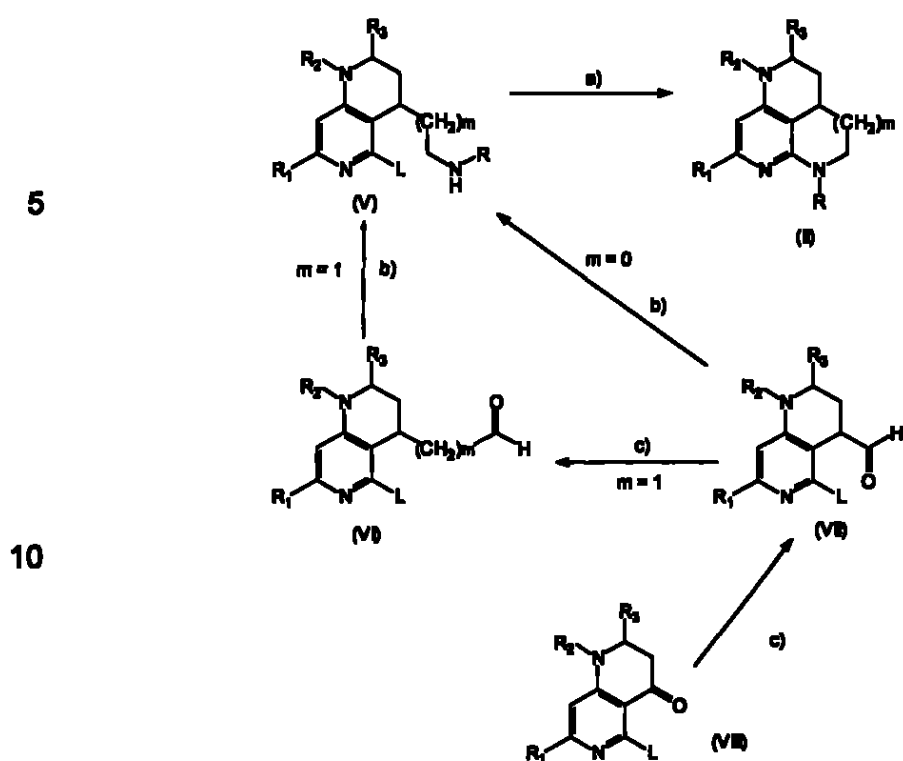
9-(2,4-dimetil-fenil)-2-metil-4-(1-propil-butil)-5,6,6a,7,8,9-hexahidro-4H-1,4,9-triaza-fenaleno;

10 9-(4-metoxi-2-metil-fenil)-2-metil-4-(1-propil-butil)-5,6,6a,7,8,9-hexahidro-4H-1,4,9-triaza-fenaleno.

Los compuestos de fórmula (I), y las sales y solvatos de los mismos, pueden prepararse por los métodos generales delineados de aquí en adelante. En la siguiente descripción, los grupos R, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, X, Y, Z, m, n, p y q, tienen el significado definido previamente para los compuestos de fórmula (I), a menos que se indique de otra manera.

Los compuestos de fórmula (II), en los cuales R₄ es hidrógeno, pueden prepararse de manera conveniente de acuerdo con el siguiente Esquema de Reacción 1:

ESQUEMA DE REACCIÓN 1



en el cual:

15 El paso a representa la ciclización intramolecular calentando en un solvente con alto punto de ebullición adecuado (como el éter difenílico) a una temperatura de más de 150°C y finalmente en la presencia de un catalizador ácido;

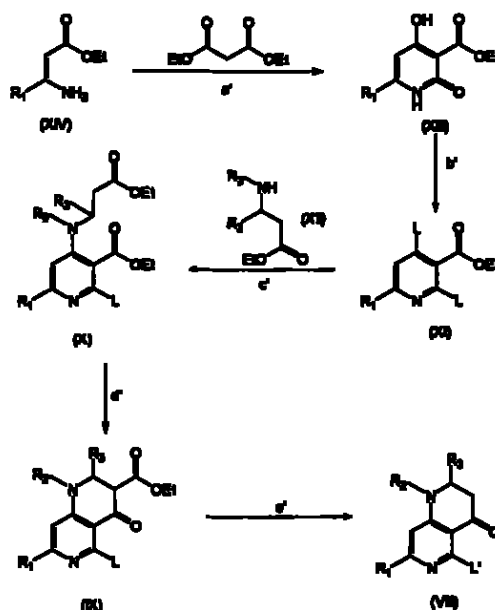
20 El paso b representa la aminación reductiva con la amina RNH₂ utilizando un agente reductor adecuado, como por ejemplo NaBH(OAc)₃;

El paso c representa la formación del grupo aldehído por la reacción de Wittig, con óxido de (metoximetil)difenil fosfina, en las condiciones usuales, seguido por la hidrólisis ácida del éter de enol obtenido.

El compuesto de fórmula (VIII) puede prepararse de acuerdo con el siguiente Esquema de Reacción 2:

ESQUEMA DE REACCIÓN 2

5



10

en el cual:

15

El paso a' representa la ciclización intramolecular por la reacción de Claisen;

El paso b' representa la conversión de los grupos hidroxilo en un grupo saliente L adecuado, seleccionado de un grupo que consiste de: halógeno o un residuo reactivo de un ácido sulfónico (mesilato, triflato), de manera preferida triflato (OTf);

20

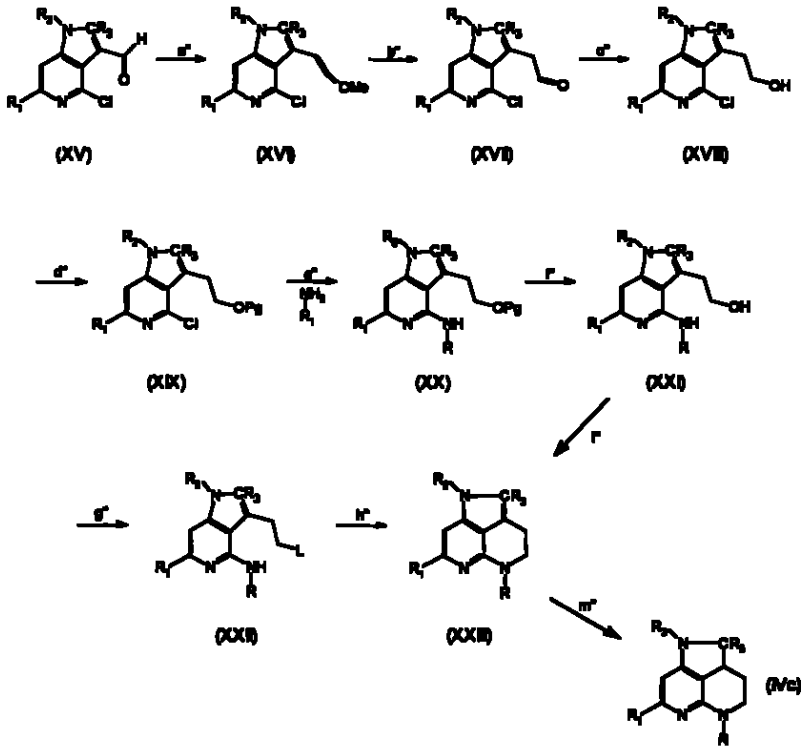
El paso c' representa la reacción con una amina adecuada (XII) en condiciones básicas (por ejemplo K₂CO₃), y en un solvente dipolar aprótico;

El paso d' representa la ciclización intramolecular en condiciones básicas (por ejemplo t-BuOK);

El paso e' representa la descarboxilación en condiciones ácidas, seguida por la conversión del grupo L en un grupo saliente diferente, de manera preferida, cloro.

Los compuestos de fórmula (IVc), en los cuales R₄ es hidrógeno, pueden prepararse de manera conveniente de acuerdo con el siguiente Esquema de Reacción 3, comenzando a partir de los compuestos de fórmula (XV), cuya preparación se conoce a partir de la literatura (véase la Parte Experimental para los detalles):

ESQUEMA DE REACCIÓN 3



SB

en el cual:

El paso a^o representa la homologación de un átomo de carbono por la reacción de Wittig con el lluro adecuado, en la presencia de una base orgánica adecuada, tal como n-BuLi. La reacción se lleva a cabo en un
5 solvente aprótico tal como acetonitrilo o un éter, tal como el tetrahidrofurano;

El paso b^o representa la hidrólisis usual en condiciones ácidas (por ejemplo, HCl en THF) del éter de enol (XVI);

El paso c^o representa la reducción del grupo aldehído de los compuestos (XVII) por un agente reductor adecuado (por ejemplo, NaBH₄);

10 El paso d^o representa la protección del grupo hidroxí de los compuestos (XVIII), de manera preferida con t-BuMe₂SiCl (TBS), en DMF con imidazol y DMAP como catalizador (0°C a t.a.);

El paso e^o representa una reacción de Buchwald asistida por microondas con el derivado de anilina RNH₂ adecuado;

15 El paso f^o representa la desprotección del grupo protector hidroxí (por ejemplo Et₃N - 3HF en DMF a t.a., durante la noche);

El paso g^o representa la conversión del grupo hidroxí en un grupo saliente, tal como mesilato;

20 El paso h^o representa la ciclización intramolecular en condiciones básicas; de manera alterna, el compuesto (XXIII) puede obtenerse a partir de los compuestos (XXI) de acuerdo con el paso i;

El paso i° representa la ciclización intramolecular, por ejemplo mediante la mesilación del grupo hidroxí en condiciones básicas (es decir, Et₃N), seguido por la ciclización in situ;

El paso m° representa la reducción del derivado de enamina
5 (XXIII), con un agente reductor adecuado, tal como Mg en MeOH o NaBH₄.

Los compuestos de fórmula (II), (IVc), (VIII), pueden prepararse de manera análoga, siguiendo los Esquemas de Reacción 1 a 3 previos, iniciando a partir de un sustrato que ya contiene el grupo R₄.

Los ejemplos del grupo protector hidroxí adecuado, incluyen los
10 éteres de trihidrocarbíl sililo, tales como el éter de trimetilsililo o de t-butildimetilsililo. Los grupos protectores hidroxilo pueden removerse por procedimientos estándar bien conocidos (tales como aquéllos 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
15 t-butildimetilsililo, éste puede removerse por el tratamiento con trihidrofluoruro de trietilamina.

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

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

Cuando se requiere un enantiómero específico de un compuesto de fórmula general (I), éste puede obtenerse, por ejemplo, mediante la resolución de una mezcla enantiomérica correspondiente de un compuesto de fórmula (I), utilizando métodos convencionales. Así, el enantiómero requerido
5 puede obtenerse a partir de un compuesto racémico de fórmula (I) mediante el uso del procedimiento de HPLC quiral.

La invención objeto también incluye compuestos marcados isotópicamente, los cuales son idénticos a aquéllos expuestos en las fórmulas I y siguientes, excepto por el hecho de que uno o más átomos están
10 reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o un número másico diferente de la masa atómica o número másico usualmente encontrado en la naturaleza. Los ejemplos de los isótopos que pueden incorporarse en los compuestos de la invención, incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor, yodo y cloro, tales como ^3H , ^{11}C , ^{14}C , ^{18}F ,
15 ^{123}I e ^{125}I . Los compuestos de la presente invención y las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos que contienen los isótopos mencionados anteriormente, y/u otros isótopos, están dentro del alcance de la presente invención. Los compuestos marcados isotópicamente de la presente invención, por ejemplo, aquéllos en los cuales se incorporan los isótopos
20 radioactivos tales como ^3H , ^{14}C , son útiles en los ensayos de distribución del fármaco y/o el tejido del sustrato. Los isótopos tritiados, es decir, ^3H , y de carbono 14, es decir, ^{14}C , son particularmente preferidos por su facilidad de preparación y detectabilidad. Los isótopos de ^{11}C y ^{18}F son particularmente

útiles en la PET (tomografía de emisión de positrón), y el ^{125}I es particularmente útil en la SPECT (tomografía computarizada de emisión de un solo fotón), todos son útiles en la formación de imágenes del cerebro. Además, la sustitución con isótopos más pesados, tales como el deuterio, es
5 decir, ^2H , puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas que resultan de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo una vida media in vivo incrementada o requerimientos de dosificación reducidos y, por lo tanto, pueden preferirse en algunas circunstancias. Los compuestos marcados isotópicamente de fórmula I y siguientes de esta invención, pueden prepararse
10 generalmente llevando a cabo los procedimientos descritos en los Esquemas de Reacción y/o en los Ejemplos siguientes, sustituyendo un reactivo marcado isotópicamente fácilmente disponible por un reactivo no marcado isotópicamente.

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

La efectividad de un compuesto como antagonista del receptor de CRF puede determinarse mediante varios métodos de ensayo. Los
20 antagonistas del 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 estructura (I) puede valorarse para su actividad como un antagonista del CRF por uno o más ensayos aceptados

generalmente para este propósito, incluyendo (de manera no exclusiva), los ensayos descritos por DeSouza et al. (J. Neuroscience 7: 88, 1987) y Battaglia et al. (Synapse 1: 572, 1987).

El ensayo de unión a los receptores del CRF se realizó utilizando la técnica homogénea de proximidad de centelleo (SPA, por sus siglas en inglés). El ligando se une a una preparación de una membrana recombinante que expresa los receptores del CRF, los cuales a su vez, se unen a perlas SPA recubiertas con aglutinina de germen de trigo. En la Parte Experimental, se describirán los detalles de los experimentos.

Con referencia a las afinidades de unión al receptor del CRF, los antagonistas del receptor del CRF de esta invención tienen una K_i menor de 10 μM . En una modalidad preferida de esta invención, un antagonista del receptor del CRF tiene una K_i de menos de 10 μM . Como se expone con mayor detalle posteriormente, los valores de K_i de los compuestos representativos de esta invención se ensayaron por los métodos expuestos en el Ejemplo 4.

Los compuestos de la invención son útiles en el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central, en donde los receptores del CRF están involucrados. En particular, en el tratamiento o prevención de trastornos depresivos principales, incluyendo la depresión bipolar, la depresión unipolar, episodios depresivos mayores únicos o recurrentes con o sin características sicóticas, características catatónicas, características melancólicas, características atípicas o que aparecen posparto, el tratamiento de la

ansiedad y el tratamiento de trastornos del pánico. Otros trastornos anímicos abarcados dentro del término de trastornos depresivos mayores, incluyen el trastorno distímico con inicio temprano o tardío y con o sin características atípicas, depresión neurótica, trastornos por estrés postraumático y fobia social; demencia del tipo Alzheimer, con inicio temprano o tardío, con ánimo deprimido; demencia vascular con ánimo deprimido; trastornos del ánimo inducidos por alcohol, anfetaminas, cocaína, alucinógenos, inhalantes, opioides, fenciclidina, sedantes, hipnóticos, ansiolíticos y otras sustancias; trastorno esquizoafectivo del tipo deprimido; y ajuste del trastorno con ánimo deprimido. Los trastornos depresivos principales también pueden resultar de una condición médica general incluyendo, de manera no exclusiva, infarto al miocardio, diabetes, aborto espontáneo o aborto, etc.

Los compuestos de la invención también son útiles en el tratamiento o prevención de trastornos esquizofrénicos, incluyendo la esquizofrenia paranoide, esquizofrenia desorganizada, esquizofrenia catatónica, esquizofrenia no diferenciada, esquizofrenia residual.

Los compuestos de la invención son útiles como analgésicos. En particular, son útiles en el tratamiento del dolor traumático tal como el dolor postoperatorio; dolor por avulsión traumática, tal como el plexo braquial; dolor crónico, tales como el dolor artrítico, tal como el que ocurre en la osteoartritis, artritis reumatoide o psoriática; dolor neuropático tal como la neuralgia postherpética, neuralgia del trigémino, neuralgia segmental o intercostal, fibromialgia, causalgia, neuropatía periférica, neuropatía diabética, neuropatía

inducida por quimioterapia, neuropatía relacionada con el SIDA, neuralgia occipital, neuralgia geniculada, neuralgia glosofaríngea, distrofia del reflejo simpático, dolor por pseudoestesia; varias formas de cefaleas, tal como migraña, cefalea por tensión aguda o crónica, dolor temporomandibular, dolor del seno maxilar, cefalea en racimos; odontalgia; dolor por cáncer; dolor de origen visceral; dolor gastrointestinal; dolor por nervios aprisionados; dolor por lesiones deportivas; dismenorrea; dolor menstrual; meningitis; aracnoiditis; dolor musculoesquelético; dolor de la espalda baja, por ejemplo, estenosis de la espina vertebral; disco prolapsado; ciática; angina; espondilitis anquilosante; gota; quemaduras; dolor de cicatrices; prurito y dolor talámico, tales como dolor talámico postapoplejía.

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

Los compuestos de la invención también son útiles en el tratamiento de trastornos del sueño, incluyendo la disomnía, 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 cognoscitivos. Los trastornos cognoscitivos incluyen la demencia, trastornos amnésicos y trastornos cognoscitivos no especificados de otra manera.

Además, los compuestos de la Invención también son útiles como promotores de la memoria y/o la cognición en humanos sanos, sin ningún déficit cognoscitivo y/o de memoria.

Los compuestos de la Invención también son útiles en el
5 tratamiento de la tolerancia a, y la dependencia a varias sustancias. Por ejemplo, son útiles en el tratamiento de la dependencia a la nicotina, alcohol, cafeína, fenciclidina (compuestos similares a la fenciclidina), o en el tratamiento de la tolerancia a, y la dependencia a los opiáceos (por ejemplo cannabis, heroína, morfina) o benzodiacepinas; en el tratamiento de la
10 adicción a la cocaína, hipnóticos sedantes, anfetamina o fármacos relacionados con las anfetaminas (por ejemplo, dextroanfetamina, metilamfetamina), o una combinación de los mismos.

Los compuestos de la invención también son útiles como agentes antiinflamatorios. En particular, son útiles en el tratamiento de la
15 inflamación en el asma, la influenza, la bronquitis crónica y la artritis reumatoide; en el tratamiento de enfermedades inflamatorias del tracto gastrointestinal, tales como la enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, enfermedad inflamatoria del intestino (IBD, por sus siglas en inglés) y daños inducidos por fármacos antiinflamatorios no esteroideos; enfermedades
20 inflamatorias de la piel, tales como el herpes y el eccema; enfermedades inflamatorias de la vejiga, tales como la cistitis y la incontinencia urgente e inflamación ocular y dental.

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

5 Los compuestos de la invención también son útiles en el tratamiento de la emesis, es decir, la náusea, arcadas y vómito. La emesis incluye emesis aguda, emesis retrasada y emesis anticipada. Los compuestos de la invención son útiles en el tratamiento de la emesis inducida de cualquier manera. Por ejemplo, la emesis puede inducirse por fármacos
10 tales como agentes quimioterapéuticos para el cáncer, tales como agentes alquilantes, por ejemplo ciclofosfamida, carmustina, lomustina y clorambucil; anticuerpos citotóxicos, por ejemplo dactinomicina, doxorubicina, mitomicin-C y bleomicina; antimetabolitos, por ejemplo citarabina, metotrexato y 5-fluorouracilo; vinca alcaloides, por ejemplo, etopósido, vinblastina y vincristina;
15 y otros tales como la cisplatina, la dacarbacina, procarbacina e hidroxiurea; y combinaciones de los mismos; enfermedad por radiaciones; terapia por radiación, por ejemplo, radiación del tórax o abdomen, tal como en el tratamiento del cáncer; venenos; toxinas tales como las toxinas causadas por los trastornos del metabolismo por infección, por ejemplo, gastritis o liberadas
20 durante una infección gastrointestinal bacteriana o viral; embarazo; trastornos vestibulares, tales como enfermedad motora, vértigo, mareo y enfermedad de Meniere; enfermedad postoperatoria; obstrucción gastrointestinal; movilidad gastrointestinal reducida; dolor visceral, por ejemplo infarto al miocardio o

peritonitis; migraña; presión intracraneal incrementada; presión intercraneal disminuida (por ejemplo, enfermedad por altitud); analgésicos opioides, tales como la morfina; y enfermedad de reflujo gastroesofágico, indigestión ácida, abuso de comida o bebida, estómago ácido, estómago con agruras, 5 pirosis/regurgitación, ardor de estómago, tal como ardor de estómago episódico, ardor de estómago nocturno y ardor de estómago inducido por alimentos y dispepsia.

Los compuestos de la invención son de uso particular en el tratamiento de trastornos gastrointestinales, tales como el síndrome del 10 intestino irritable (IBS, por sus siglas en inglés); trastornos de la piel, tales como la soriasis, pruritos y quemaduras solares; enfermedades vasoespásticas tales como la angina, cefalea vascular y enfermedad de Reynaud; isquemia cerebral tales como vasoespasmos cerebral seguida por hemorragia subaracnoidea; enfermedades fibrosas y del colágeno, tales como 15 escleroderma y fascioliasis eosinofílica; trastornos relacionados con el aumento o supresión inmune, tales 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 lesiones neurotóxicas que siguen después de una apoplejía cerebral, 20 apoplejía tromboembólica, apoplejía hemorrágica, isquemia cerebral, vasoespasmo cerebral, hipoglicemia, hipoxia, anoxia, paro cardíaco por asfixia perinatal.

La invención por lo tanto, proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo para utilizarse en terapia, en particular en medicina humana.

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

10 En un aspecto alterno adicional, se proporciona un método para el tratamiento de un mamífero, incluyendo el hombre, en particular en el tratamiento de una condición mediada por el CRF, que comprende la administración de una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (I) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 Se apreciará que la referencia al tratamiento pretende incluir la profilaxis, así como el alivio de los síntomas establecidos. Los compuestos de fórmula (I) pueden administrarse como el compuesto químico sin purificar, pero el ingrediente activo se presenta de manera preferida como una formulación farmacéutica.

20 En consecuencia, la invención también proporciona una composición farmacéutica, la cual comprende al menos un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y formulada para la administración mediante cualquier ruta conveniente. Tales composiciones están, de manera preferida, en una forma adaptada para

utilizarse en medicina, en particular en medicina humana, y pueden formularse convenientemente de una manera convencional, utilizado uno o más portadores o excipientes farmacéuticamente aceptables.

Así, los compuestos de fórmula (I) pueden formularse para la
5 administración oral, bucal, parenteral, tópica (incluyendo oftálmica y nasal), en depósito o rectal, o en forma adecuada para la administración mediante inhalación o insuflación (ya sea a través de la boca o la nariz).

Para la administración oral, las composiciones farmacéuticas pueden tomar la forma de, por ejemplo, tabletas o cápsulas preparadas
10 mediante medios convencionales con excipientes farmacéuticamente aceptables, tales como agentes aglutinantes (por ejemplo, almidón de maíz pregelatinizado, polivinilpirrolidona o hidroxipropil metilcelulosa); rellenos (por ejemplo, lactosa, celulosa microcristalina o fosfato ácido de calcio); lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio, talco o sílice); desintegrantes (por
15 ejemplo, almidón de papa o almidón glicolato sódico); o agentes humectantes (por ejemplo, sulfato de laurilo sódico). Las tabletas pueden recubrirse mediante métodos bien conocidos en la técnica. Las preparaciones líquidas para la administración oral pueden tomar la forma de, por ejemplo, soluciones, jarabes o suspensiones, o pueden presentarse como un producto seco para la
20 constitución con agua u otro vehículo adecuado antes del uso. Tales preparaciones líquidas pueden prepararse mediante medios convencionales con aditivos farmacéuticamente aceptables, tales como agentes de suspensión (por ejemplo, jarabe de sorbitol, derivados de celulosa o grasas

hidrogenadas comestibles); agentes emulsificantes (por ejemplo, lecitina o acacia); vehículos no acuosos (por ejemplo, aceite de almendra, ésteres oleosos, alcohol etílico o aceites vegetales fraccionados); y preservativos (por ejemplo, p-hidroxibenzoatos de metilo o propilo o ácido sórbico). Las preparaciones también pueden contener sales amortiguadoras, agentes

5 saborizantes, colorantes y edulcorantes, conforme sea apropiado.

Las preparaciones para la administración oral pueden formularse de manera adecuada para dar una liberación controlada del compuesto activo.

Para la administración bucal, la composición puede tomar la

10 forma de tabletas o formularse de manera convencional.

Los compuestos de la invención pueden formularse para la administración parenteral mediante la inyección de un bolo o infusión continua. Las formulaciones para la inyección pueden presentarse en una forma de dosificación unitaria, por ejemplo, en ampulas o en recipientes de

15 dosis múltiples, con un preservativo agregado. Las composiciones pueden tomar formas tales como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos, y pueden contener agentes formuladores, tales como agentes de suspensión, estabilizantes y/o dispersantes. De manera alterna, el ingrediente activo puede estar en forma de polvo para la constitución con un

20 vehículo adecuado, por ejemplo, agua estéril libre de pirógenos, antes del uso.

Los compuestos de la invención pueden formularse para la administración tópica en la forma de ungüentos, cremas, geles, lociones, pesarios, aerosoles o gotas (por ejemplo, gotas para los ojos, el oído o la

nariz). Los ungüentos y cremas pueden, por ejemplo, formularse con una base acuosa u oleosa con la adición de agentes espesantes y/o gelificantes adecuados. Los ungüentos para la administración al ojo puede fabricarse de una manera estéril utilizando componentes esterilizados.

5 Las lociones pueden formularse 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 pueden formularse con una base acuosa o no acuosa que también comprenda uno o más agentes
10 dispersantes, agentes estabilizantes, agentes solubilizantes o agentes de suspensión. También pueden contener un preservativo.

Los compuestos de la invención también pueden formularse en composiciones rectales tales como supositorios o enemas de retención, por ejemplo, que contengan bases para supositorio convencionales, tales como
15 manteca de cacao u otros glicéridos.

Los compuestos de la invención también pueden formularse como preparaciones en depósito. Tales formulaciones de larga actuación, pueden administrarse mediante implantación (por ejemplo, subcutánea o intramuscularmente) o por inyección intramuscular. Así, por ejemplo, los
20 compuestos de la invención pueden formularse con materiales poliméricos o hidrofóbicos adecuados (por ejemplo, como una emulsión en un aceite aceptable), o como resinas de intercambio de iones, o como derivados poco solubles, por ejemplo, como una sal poco soluble.

Para la administración intranasal, los compuestos de la invención pueden formularse como soluciones para la administración vía un dispositivo de dosificación medida o unitaria adecuado, o de manera alterna, como una mezcla en polvo con un portador adecuado para la administración utilizando un dispositivo de suministro adecuado.

Una dosis propuesta de los compuestos de la invención es de 1 a aproximadamente 1000 mg por día. Se apreciará que puede ser necesario hacer variaciones rutinarias a la dosificación, dependiendo de la edad y condición del paciente, y la dosificación precisa será finalmente a discreción del médico o veterinario que atiende. La dosificación también dependerá de la ruta de administración y del compuesto particular seleccionado.

Así, para la administración parenteral, una dosis diaria estará típicamente en el intervalo de 1 a aproximadamente 100 mg, de manera preferida de 1 a 80 mg por día. Para la administración oral, una dosis diaria estará típicamente 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 indique de otra manera:

Los puntos de fusión (p. f.), se determinaron en un aparato para p. f. Gallenkamp y no están corregidos. Todas las temperaturas se refieren a

°C. Los espectros infrarrojos se midieron en un instrumento FT-IR. Los espectros de Resonancia Magnética de Protones (¹H-RMN), se registraron a 400 MHz o 300 MHz, los cambios químicos se reportan en ppm campo abajo (δ) a partir de Me₄Si, utilizado como patrón interno, y están asignados como singuletes (s), dobletes (d), dobletes de dobletes (dd), tripletes (t), cuartetos (c) o multipletes (m). La cromatografía en columna se llevó a cabo sobre gel de sílice (Merck AG Darmstadt, Alemania). Se utilizan las siguientes abreviaturas en el texto: EtOAc = acetato de etilo, cHex = ciclohexano, CH₂Cl₂ = diclorometano, Et₂O = éter dietílico, DMF = N,N-dimetilformamida, DIPEA = N,N-diisopropiletilamina, MeOH = metanol, Et₃N = trietilamina, TFA = ácido trifluoroacético, THF = tetrahidrofurano, DIBAL-H = hidruro de diisobutilaluminio, DMAP = dimetilaminopiridina, LHMS = hexametildisilazano de litio, MTBE = éter metil-ter-butílico; Tlc se refiere a cromatografía de capa fina sobre placas de sílice, y seco se refiere a una solución secada sobre sulfato de sodio anhidro; t.a. (TA) se refiere a temperatura ambiente.

INTERMEDIARIO 1

Ester etílico del ácido 4-hidroxi-6-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carboxílico

En un recipiente de 22 L, equipado con un agitador magnético y un cabezal de destilación, se cargaron 2.5 L (16.47 mol) de malonato de

dietilo seguido por 4.0 L de éter difenílico. Se inició la agitación y se agregaron 1.12 Kg (16.47 mol, 1 equivalente) de etóxido de sodio vía un embudo para polvo. La mezcla se calentó gradualmente a 160°C y el etanol liberado se removió vía destilación, aproximadamente 950 mL. Después de 5 30 minutos, la destilación del etanol cesó, y se agregaron 2.127 Kg (16.47 mol, 1 equivalente) de éster etílico del ácido 3-amino-but-2-enoico, y el etanol resultante formado se removió vía destilación. Después de 30 minutos, el agitador mecánico no pudo agitar más la masa espumosa. En este punto, cesó el calentamiento externo y la mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente. Se cargaron en la mezcla 4 L de éter metil-ter-butílico (MTBE) y el 10 sólido granular se rompió con una espátula. El sólido se filtró y lavó con MTBE. Al sólido se le agregaron a continuación 100 mL de HCl concentrado y 2 L de cloroformo para solubilizar la mezcla. La mezcla se tomó a continuación tres veces en 4 L de cloroformo, y se decantó en un cubo de 20 15 L. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio. La mezcla se concentró in vacuo para proporcionar una masa gomosa anaranjada, la cual se trituró con MTBE y se filtró, lavando la torta de filtración con MTBE. El sólido resultante se recristalizó a partir de etanol para proporcionar el producto deseado como agujas tirando a rosa.

20 Los licores madre posteriores se concentraron y enfriaron para proporcionar recolecciones adicionales del producto final puro, dando un total de 1.477 kg, en un rendimiento del 46%.

^1H RMN (CDCl_3) δ : 5.84 (s, 1H), 4.43 (c, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.43 (t, 3H).

INTERMEDIARIO 2

5 Ester etílico del ácido 6-metil-2,4-bis-trifluorometansulfonilo-nicotínico

En un matraz de 3 cuellos de fondo redondo de 5 L, equipado con un agitador mecánico y con un burbujeador de nitrógeno, se cargó 1 L de diclorometano anhidro. A la solución se le cargaron 320 g (1.62 mol) del
10 intermediario 1 y 490 mL (3.5 mol, 2.2 equivalentes) de trietilamina. La mezcla se enfrió a $<5^\circ\text{C}$ con un baño de hielo y se agregaron 950 g (3.37 mol, 2.08 equivalente) del anhídrido trifílico en 500 mL de diclorometano, vía un embudo de adición de 2 L durante 2 horas. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas adicionales. La reacción se
15 extinguió con 500 mL de agua y la fase orgánica se separó. La fase orgánica se lavó dos veces con 200 mL de HCl 1 N, 100 mL de salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se filtró sobre una almohadilla de gel de sílice (80 X 120 mm), eluyendo con éter etílico.

El solvente se removió in vacuo para proporcionar 790 g del
20 producto deseado como un aceite, en un rendimiento cuantitativo.

GCMS T_r = 4.97 minutos

MS (70 eV, EI) m/z 481 (2), 433 (35), 416 (40), 284 (75).

INTERMEDIARIO 3**Ester etílico del ácido 3-(1-propil-butilamino)-propiónico**

En un matraz de 3 cuellos de 12 L, equipado con un agitador
5 mecánico y una entrada de nitrógeno, se cargaron 400 g (2.6 mol) de β -alanina, 2250 L de diclorometano y 2.3 L de etanol. La agitación empezó y se agregaron 1.09 L (7.8 mol, 3 equivalentes) de trietil amina y 364 mL (2.6 mol, 1 equivalente) de 4-heptanona. La mezcla se enfrió a $<10^{\circ}\text{C}$ y se agregaron 1.65 Kg (7.8 mol, 3 equivalentes) de triacetoxi borohidruro de sodio. La
10 mezcla se mantuvo a $<15^{\circ}\text{C}$ y se agitó durante 24 horas.

Nota: la reacción se vuelve exotérmica por encima de 25°C , debe mantenerse un enfriamiento adecuado. La reacción se verificó para la conclusión mediante GC. La reacción se extinguió con 1 L de hidróxido de sodio 5 M manteniendo la temperatura de la reacción a $<10^{\circ}\text{C}$. La mezcla se
15 diluyó con salmuera y la fase orgánica se separó. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y el solvente se removió in vacuo. El residuo crudo se diluyó con éter etílico y se filtró. El filtrado se concentró in vacuo proporcionando 333 g de un aceite amarillo en un rendimiento del 59%.

INTERMEDIARIO 4**Ester etílico del ácido 4[(2-etoxicarbonil-etil)-(1-propil-butil)-amino]-6-metil-2-trifluorometansulfonilo-nicotínico**

5 En un matraz de 3 cuellos de 5 L, equipado con un agitador mecánico, termómetro, burbujeador de nitrógeno y un embudo de adición, se cargaron 105 g (228 mmol) del intermediario 2. Se cargaron al reactor 300 mL de acetonitrilo anhidro y 48 mL (343 mmol, 1.5 equivalentes) de trietilamina, y la mezcla se enfrió a <5°C con un baño de hielo. Se cargaron a la mezcla, utilizando el embudo de adición 49.1 g (244 mmol, 1.08 equivalentes) del intermediario 3, diluidos con 300 mL de acetonitrilo. La adición se concluyó en 2 horas, manteniendo la temperatura de reacción a <10°C. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas adicionales. La reacción se verificó para la conclusión mediante GC. La mezcla de reacción se diluyó con 500 mL de diclorometano y se lavó dos veces con 100 mL de HCl 1 N, 100 mL de salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se filtró sobre una almohadilla de gel de sílice (50 X 80 mm) eluyendo con éter etílico. El solvente se removió in vacuo y el material resultante se sometió a cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo/hexanos 1:3 (R_f = 0.25). El solvente se removió in vacuo para proporcionar 75 g del producto deseado, como un aceite incoloro en un rendimiento del 77%.

GCMS T_r = 7.56 minutos

MS (70 eV, EI) m/z 497 [M-29] (2), 483 (100), 439 (5).

INTERMEDIARIO 5

Ester etílico del ácido 7-metil-4-oxo-1-(1-propil-butil)-5-trifluorometansulfonilo-1,2,3,4-tetrahidro-[1,6]naftiridin-3-carboxílico

- 5 En un matraz de 3 cuellos de 2 L, equipado con un agitador mecánico y un burbujeador de nitrógeno, se cargaron 75 g (177 mmol) del intermediario 4 y 500 mL de éter etílico anhidro. La agitación empezó y se agregaron 20.8 g (186 mmol, 1.05 equivalentes) de ter-butoxido de potasio, vía un embudo para polvo. La mezcla se dejó agitar a temperatura ambiente
- 10 durante 1 hora. La reacción se verificó mediante TLC para verificar la desaparición del material de inicio. La mezcla se filtró sobre celite y el solvente se removió in vacuo para proporcionar 56 g de la sal de potasio del producto deseado, como un sólido amarillo brillante, en un rendimiento del 61%.
- 15 MS (M + 1) 481.

INTERMEDIARIO 6

5-Cloro-7-metil-1-(1-propil-butil)-2,3-dihidro-1H-[1,6]naftiridin-4-ona

- 20 En un matraz de 3 cuellos de 1 L, equipado con un agitador mecánico, condensador y un burbujeador de nitrógeno, se cargaron 56 g (108 mmol) del intermediario 5, seguido por 100 mL de HCl 4M en dioxano. La mezcla se dejó agitar durante 2 horas a temperatura ambiente. A

continuación, se agregaron 100 mL de HCl 4 N y la mezcla se calentó a reflujo durante 12 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se neutralizó cuidadosamente con aproximadamente 200 mL de NaOH 4 N. La fase orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo 4 veces con 100 mL de acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se filtraron sobre una almohadilla de gel de sílice (50 X 80 mm), eluyendo con éter etílico. El solvente se removió in vacuo para proporcionar 24 g del producto deseado como un aceite que solidificó en 2 días, en un rendimiento del 75%.

10 GCMS T_r = 8.15 minutos

MS (70 eV, EI) m/z 294 (7), 251 (100), 223 (17).

INTERMEDIARIO 7

5-Cloro-4-metoximetilen-7-metil-1-(1-propil-butil)-1,2,3,4-tetrahidro-[1,6]-

15 naftiridina

A una suspensión enfriada (-60°C) de óxido de (metoximetilen)difenilfosfina (12.7g, 1.5 equivalentes), en 70 mL de THF anhidro, se agregaron gota a gota, 24 mL de LDA (2.0 M en THF/heptano, 1.4 equivalentes), sin permitir que la temperatura de reacción se eleve por encima de -50°C. Después de la adición de LDA, la rxn se calentó a 0°C. La reacción se enfrió a -60°C y el intermediario 6 (10.077 g, 1.0 equivalentes), se disolvió en 50 mL de THF anhidro, y se agregó gota a gota, sin permitir que la

temperatura de la reacción se eleve por encima de -45°C . Una vez agregado, la reacción se calentó a 0°C y se agregó NaH (dispersión al 60% en aceite mineral) (2.74 g, 2.0 equivalentes). La reacción se agitó durante 5 minutos a 0°C , a continuación se calentó a temperatura ambiente. La reacción se
5 extinguió después de 30 minutos con la adición gota a gota de agua (20 mL). El THF se removió in vacuo y el residuo se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y concentraron in vacuo. El material resultante se sometió a cromatografía sobre gel de sílice, el derivado de fosfito (3.231 g,
10 17.5%), se eluyó con acetato de etilo, mientras que el material de inicio (3.033 g, 30.1%) y el producto deseado (3.542 g, 32.1%) se eluyen con acetato de etilo/hexanos al 30%. La hidrólisis del derivado de fosfito en las condiciones usuales (NaH/THF, 60°C), permitió recuperar el intermediario 7 como un sólido amarillo pálido (1.73 g, 90%).

15 GC/MS T_r = 7.84 minutos,

MS (70eV, EI) m/z 322 [M] (20), 279 (100).

^1H RMN (CDCl_3) δ : 6.9 (s, 1H), 6.35 (s, 1H), 3.86 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.15 (t, 2H), 2.46 (t, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.5 (m, 4H), 1.25 (m, 4H), 0.87 (t, 6H).

INTERMEDIARIO 8**5-Cloro-7-metil-1-(1-propil-butil)-1,2,3,4-tetrahidro-[1,6]naftiridin-4-carbaldehído**

5 0.4 g del intermediario 7 se agregaron a 10 mL de HCl 6M y se agitaron durante 30 minutos. A continuación, la reacción se basificó con una solución acuosa saturada de bicarbonato. Este se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, y se filtraron sobre una almohadilla de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo/hexanos al 30%.

La concentración in vacuo proporcionó un aceite (0.35 g, 91%).

MS (M + 1) 309.

¹H RMN (CDCl₃) δ: 9.78 (s, 1H), 6.43 (s, 1H), 3.88 (m, 1H), 3.19 (dm, 2H), 2.8 (dt, 1H), 2.45 (dc, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.5 (m, 4H), 1.2 (m, 4H),
15 0.85 (dt, 6H).

INTERMEDIARIO 9**5-Cloro-4-(2-metoxi-vinil)-7-metil-1-(1-propil-butil)-1,2,3,4-tetrahidro-[1,6]-naftiridina**

20

Exactamente la misma metodología para hacer el intermediario 7, se utilizó para hacer el producto deseado, iniciando a partir del intermediario 8.

MS (M + 1) 337. Rf = 0.6 en acetato de etilo/hexanos al 30%.

INTERMEDIARIO 10

[5-Cloro-7-metil-1-(1-propil-butil)-1,2,3,4-tetrahidro-[1,6]naftiridin-4-il]-
acetaldehído

5

0.22 g del intermediario 9 se disolvieron en HCl 6M (3 mL), y se agitaron a temperatura ambiente durante 30 minutos. A continuación, la reacción se basificó con una solución acuosa saturada de bicarbonato. Este se extrajo con acetato de etilo (3 x 25 mL). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, y se filtraron sobre una almohadilla de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/hexanos al 30%. La concentración in vacuo proporcionó un aceite (0.182 g, 87%).

10

MS (M + 1) 323. Rf = 0.5 en acetato de etilo/hexanos al 30%.

15

INTERMEDIARIO 11

4-Cloro-3-(2-metoxi-vinil)-6-metil-1-(1-propil-butil)-1H-pirrolol[3,2-
c]piridina

20

A una solución de cloruro de (metoximetil)-trifenilfosfonio (70 mg, 3 equivalentes) en THF anhidro (1 mL), a 0°C, bajo N₂, se agregó gota a gota BuLi 1.6 M en THF (128 µL, 3 equivalentes). La mezcla de reacción roja resultante se agitó a 0°C durante 10 minutos y 20 minutos adicionales a

temperatura ambiente. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se agregó gota a gota una solución de 4-cloro-6-metil-1-(1-propil-butil)-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-3-carbaldehído (preparada siguiendo los procedimientos reportados en J. Heterocyclic Chem.; 1996, 33, 303; J. Heterocyclic Chem.; 1992, 29, 359; Heterocycles; 2000, 53, 11, 2415; Tetrahedron; 1985, 41, 10, 1945. Datos analíticos: RMN (¹H, DMSO): δ 8.49 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 10.4 (s, 1H), 2.53 (s, 3H), 4.57 (m, 1H), 1.92/1.79 (m/m, 4H), 1.70/0.90 (m/m, 4H), 0.77 (t, 6H); MS (m/z): 293 [MH]⁺ (20 mg, 0.068 mmol) en THF anhidro (1 mL).

La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 1 hora. A continuación, se agregó agua (3 mL), y el producto se extrajo con EtOAc (3 x 5 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl saturado acuoso (1 x 5 mL), y se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Los sólidos se filtraron y el solvente se evaporó para dar un producto crudo, el cual se purificó mediante cromatografía instantánea (gel de sílice, cHex/EtOAc 95:05). El producto deseado se obtuvo como un aceite amarillo (15 mg, 0.046 mmol, 70%).

RMN (¹H, CDCl₃): δ (*trans*) 6.98 (s, 1H), 2.59 (s, 3H), 6.69, (s, 1H), 6.81 (d, 1H), 6.40 (d, 1H), 4.21 (m, 1H), 1.82 (m, 4H), 1.53 (m, 4H), 0.85 (dt, 6H), 3.83 (s, 3H); (*cis*) 6.94 (s, 1H), 2.59 (s, 3H), 7.62, (s, 1H), 4.21 (m, 1H), 1.82 (m, 4H), 1.53 (m, 4H), 0.85 (dt, 6H), 6.19 (d, 1H), 6.30 (d, 1H), 3.72 (s, 3H),

MS (m/z): 321 [MH]⁺.

INTERMEDIARIO 12**[4-Cloro-6-metil-1-(1-propil-butil)-1H-pirrol-3-il]-
acetaldehído**

- 5 A una solución del intermediario 11 (85 mg, 0.26 mmol) en THF anhidro (2 mL) a 0°C, bajo N₂, se agregó gota a gota HCl 2N (2 mL). La mezcla de reacción amarilla resultante se agitó a 70°C durante 1.5 horas. A continuación se agregó NaHCO₃ saturado acuoso (1 mL), y el producto se extrajo con EtOAc (3 x 5 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl saturado acuoso (1 x 5 mL), y se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Los sólidos se filtraron y el solvente se evaporó para dar un producto crudo, el cual se purificó mediante cromatografía instantánea (gel de sílice, cHex/EtOAc 8:2). El producto deseado se obtuvo como un aceite amarillo (55 mg, 0.179 mmol, 70%).
- 10 RMN (¹H, CDCl₃): δ 9.85 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.01, (s, 1H), 4.21 (m, 1H), 4.04 (s, 2H), 2.60 (s, 3H), 1.82 (m, 4H), 1.16 (m, 4H), 0.85 (dt, 6H).
MS (m/z): 307 [MH]⁺.

INTERMEDIARIO 13

20 **[4-Cloro-6-metil-1-(1-propil-butil)-1H-pirrol-3-il]-etanol**

A una solución del intermediario 12 (53 mg, 0.173 mmol) en MeOH anhidro (4 mL) a 0°C, bajo N₂, se agregó NaBH₄ (13.1 mg, 2

equivalentes). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 hora. A continuación, se agregó agua (1 mL), y el producto se extrajo con EtOAc (3 x 5 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl saturado acuoso (1 x 5 mL) y se secaron con Na₂SO₄ anhidro. Los sólidos se filtraron, y el solvente se evaporó para dar un producto crudo, el cual se purificó mediante cromatografía instantánea (gel de sílice, cHex/EtOAc 7:3). El producto deseado se obtuvo como un aceite amarillo (49.8 mg, 0.161 mmol, 93%)

RMN (¹H, DMSO): δ 7.37 (s, 1H), 7.33, (s, 1H), 4.63 (t, 1H), 3.64 (t, 2H), 3.01 (t, 2H), 2.44 (s, 3H), 1.77 (m, 4H), 0.89-1.79 (m, 4H), 0.77 (t, 6H).

MS (m/z): 309 [MH]⁺.

INTERMEDIARIO 14

3-[2-(ter-Butil-dimetil-silanoloxi)-etil]-4-cloro-6-metil-1-(1-propil-butil)-1H-pirrololo[3,2-c]piridina

A una solución del intermediario 13 (49.8 mg, 0.173 mmol) en DMF anhidro (2 mL) a 0°C, bajo N₂, se agregó imidazol (110 mg, 10 equivalentes), TBSCl (67 mg, 2.8 equivalentes), DMAP (2 mg, 0.1 equivalentes). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante la noche. A continuación, se agregó agua (1 mL) y el producto se extrajo con Et₂O (3 x 5 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl saturado acuoso (1 x 5 mL) y se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Los sólidos se filtraron y el

solvente se evaporó para dar un producto crudo, el cual se purificó mediante cromatografía instantánea (gel de sílice, cHex/EtOAc 9:1). El producto deseado se obtuvo como un aceite amarillo (65 mg, 0.154 mmol, 95%).

RMN (^1H , DMSO): δ 6.95 (s/s, 1/1H), 4.17 (m, 1H), 3.91 (t, 2H),
 5 3.16 (t, 2H), 2.58 (s, 3H), 1.80 (m, 4H), 1.14-1.05 (m/m, 4H), 0.88 (s, 9H), 0.85 (t, 6H), 0.00 (s, 6H).

MS (m/z): 423 $[\text{MH}]^+$.

INTERMEDIARIO 15

10 **(2,4-Bis-trifluorometil-fenil)-[3-[2-(ter-Butil-dimetil-silanilo)-etil]-6-metil-1-(1-propil-butil)-1-*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-4-il]-amina**

A una mezcla de tris(dibencilidenacetone)paladio (0) (3.7 mg, 0.1 equivalentes), (díciclohexilfosfino)-2'-metilbifenilo (4.4 mg, 0.3 equivalentes),
 15 K_3PO_4 (23 mg, 2.8 equivalentes), se agregó una solución del intermediario 14 (17 mg, 0.04 mmol) y 2,4-bis(trifluorometil)anilina (18 mg, 2 equivalentes) en DME anhidro (1 mL) a t.a., bajo N_2 (frasco con tapa plegada con microondas). La mezcla de reacción se irradió en un Sistema de Síntesis de Microondas Enfocadas con CEM (Modelo Discovery), a 100°C, 150 W, 60 Psi durante 20
 20 minutos (enfriando). A continuación, se agregó agua (1 mL), y el producto se extrajo con Et_2O (3 x 5 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl saturado acuoso (1 x 5 mL), y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Los sólidos se filtraron y el solvente se evaporó para dar un producto crudo, el cual

se purificó mediante cromatografía instantánea (gel de sílice, cHex/EtOAc 95:05). El producto deseado se obtuvo como un aceite amarillo (21.5 mg, 0.035 mmol, 88%).

RMN (^1H , DMSO): δ 7.83 (d, 1H), 7.79 (dd, 1H), 8.16 (d, 1H),
 5 8.23 (s, 1), 7.22 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 2.43 (s, 3H), 4.35 (m, 1H), 3.77 (t, 2H),
 2.94 (t, 2H), 1.8 (m, 4H), 1.15, 0.95 (m/m, 4H), 0.79 (t, 6H), 0.68 (s, 9H), -0.31
 (s, 6H).

MS (m/z): 616 $[\text{MH}]^+$.

10

INTERMEDIARIO 16

2-[4-(2,4-Bis-trifluorometil-fenil)-6-metil-1-(1-propil-butil)-1H-pirrolol[3,2-
c]piridin-3-il]-etanol

A una solución del intermediario 15 (60 mg, 0.097 mmol) en DMF
 15 seco (5 mL) a t.a., se agregó $\text{Et}_3\text{N} \cdot 3\text{HF}$ (133.6 μL , 8.4 equivalentes). La
 mezcla de reacción se agitó a t.a. durante la noche. A continuación, se
 agregó agua (2 mL) y el producto se extrajo con EtOAc (3 x 5 mL). Las capas
 orgánicas combinadas se lavaron con NaCl saturado acuoso (1 x 5 mL) y se
 secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Los sólidos se filtraron y el solvente se
 20 evaporó para dar un producto crudo, el cual se purificó mediante
 cromatografía instantánea (gel de sílice, cHex/EtOAc 9:1). El producto
 deseado se obtuvo como un sólido blanco (24.4 mg, 0.048 mmol, 50%).

RMN (^1H , DMSO): δ 9.01 (sa, 1H), 8.07 (d, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.76 (dd, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 5.19 (sa, 1H), 4.35 (m, 1H), 3.63 (m, 2H), 2.88 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.85-1.65 (m, 4H), 1.20, 0.90 (m, 4H), 0.80 (m, 6H).

5 MS (m/z): 502 $[\text{MH}]^+$.

INTERMEDIARIO 17

5-(2,4-Bis-trifluorometil-fenil)-7-metil-1-(1-propil-butil)-1,3,4,5-tetrahidro-1,5,6-triaza-acenaftileno

10

A una solución del intermediario 16 (23.4 mg, 0.04 mmol) en CH_2Cl_2 seco (2 mL) a t.a., se agregaron Et_3N (13.5 μL , 2 equivalentes) y MsCl (6.16 μL , 2 equivalentes). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 2 horas. A continuación, se agregó agua (2 mL) y el producto se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 5 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl saturado acuoso (1 x 5 mL) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Los sólidos se filtraron y el solvente se evaporó para dar un producto crudo, el cual se purificó mediante cromatografía instantánea (gel de sílice, cHex/EtOAc 9:1). El producto deseado se obtuvo como un aceite amarillo (6 mg, 0.012 mmol, 31%).

15

20

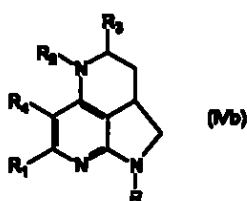
RMN (^1H , DMSO): δ 8.08 (dd, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.81 (d, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.61 (s, 1H), 4.19 (m, 1H), 3.72 (t, 2H), 3.02 (t, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.80-1.70 (m, 4H), 1.30-1.10 (m, 4H), 0.79 (m, 6H).

MS (m/z): 483 [MH]⁺.

EJEMPLO 1

Síntesis de los compuestos representativos de estructura (IVb)

5



10

Compuesto 1-1

1-(4-Metoxi-2-metilfenil)-7-metil-5-(1-propil-butil)-1,2,2a,3,4,5-hexahidro-1,5,8-triaza-acenaftileno

La 4-metoxi-2-metil anilina (19 μ L, 1.3 equivalentes), y el triacetoxiborohidruro de sodio (36 mg, 1.5 equivalentes), se agregaron al intermediario 8 (30 mg, 1.0 equivalentes) en 1 mL de CH₂O₂. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante dos horas. A continuación se removió el solvente, se agregaron éter fenílico (1 mL), y PTSA (22 mg, 1.0 equivalentes). La reacción se calentó a 225°C durante 45 minutos. La reacción se diluyó con hexanos (10 mL), y el producto se extrajo con HCl 1N (3 x 10 mL). Los extractos acuosos se lavaron con éter (3 x 25 mL), se neutralizaron con NaHCO₃, se extrajeron con acetato de etilo (3 x 50 mL), se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se

concentraron in vacuo. El residuo se purificó mediante TLC preparativa para proporcionar el producto deseado (5 mg, 13%, en dos pasos),

$R_f = 0.15$ en acetato de etilo/hexanos al 60%.

5

Compuesto 1-2

1-(2,4-Dimetilfenil)-7-metil-5-(1-propil-butil)-1,2,2a,3,4,5-

hexahidro-1,5,8-triaza-acenaftileno

La misma metodología utilizada para hacer el compuesto 1-1, se utilizó para hacer el producto deseado, excepto que la anilina utilizada fue la

10 2,4-dimetilanilina (18 mg, 0.15 mmol). El residuo se purificó mediante TLC preparativa para proporcionar 4 mg (9%, en dos pasos) del producto deseado, $R_f = 0.37$ en acetato de etilo/hexanos al 60%.

Compuesto 1-3

15

1-(2-Cloro-4-metilfenil)-7-metil-5-(1-propil-butil)-1,2,2a,3,4,5-

hexahidro-1,5,8-triaza-acenaftileno

La misma metodología utilizada para hacer el compuesto 1-1, se utilizó para hacer el producto deseado, excepto que la anilina utilizada fue la

2,4-dimetilanilina (21 mg, 0.15 mmol). El residuo se purificó mediante TLC

20 preparativa para proporcionar 9.2 mg (20%, en dos pasos) del producto deseado, $R_f = 0.52$ en acetato de etilo/hexanos al 60%.

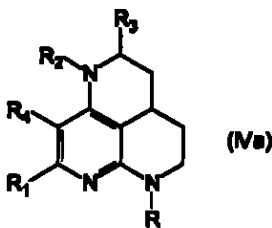
Todos los datos analíticos se exponen en el siguiente Cuadro 1.

CUADRO 1

Comp. No.	R	R ₁	R ₂	R ₃ -R ₄	Datos Analíticos
1-1	2-metil-4-metoxifenilo	CH ₃		H	MS (M+1) 394. ¹ H RMN (CDCl ₃) δ: 7.15 (d, 1H), 6.85 (d, 1H), 6.8 (dd, 1H), 6.93 (s, 1H), 4.02 (t, 1H), 3.8 (s, 3H), 3.7 (m, 2H), 3.5 (m, 3H), 3.15 (dt, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 1.6 (m, 4H), 1.26 (m, 4H), 0.95 (t, 6H).
1-2	2,4-dimetil-fenilo	CH ₃		H	MS (M+1) 378. ¹ H RMN (CDCl ₃) δ: 7.16 (d, 1H), 7.08 (m, 2H), 5.92 (s, 1H), 4.02 (t, 2H), 3.74 (m, 3H), 3.42 (m, 2H), 3.12 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 1.58 (m, 4H), 1.28 (m, 4H), 0.94 (t, 6H).
1-3	2-cloro-4-metilfenilo	CH ₃		H	MS (M+1) 398. ¹ H RMN (CDCl ₃) δ: 7.35 (d, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.10 (dd, 1H), 5.96 (s, 1H), 4.1 (t, 2H), 3.76 (m, 1H), 3.6 (m, 2H), 3.4 (m, 2H), 3.06 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.3 (s, 3H), 1.56 (m, 4H), 1.26 (m, 4H), 0.92 (t, 6H).

EJEMPLO 2

Síntesis de los compuestos representativos de estructura (IVa)



Compuesto 2-1

9-(2,4-Dimetil-fenil)-2-metil-4-(1-propil-butil)-5,6,6a,7,8,9-hexahidro-4H-1,4,9-triaza-fenaleno

La misma metodología utilizada para hacer el compuesto 1-1 a partir del intermediario 8, se utilizó para hacer el producto deseado a partir del intermediario 10. El residuo se purificó mediante TLC preparativa para proporcionar 11 mg (10% en dos pasos).

$R_f = 0.14$ en acetato de etilo al 100%.

10

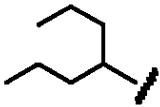
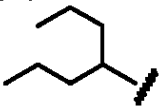
Compuesto 2-2

9-(4-Metoxi-2-metil-fenil)-2-metil-4-(1-propil-butil)-5,6,6a,7,8,9-hexahidro-4H-1,4,9-triaza-fenaleno

La misma metodología utilizada para hacer el compuesto 2-1, se utilizó para hacer el producto deseado, excepto que la anilina utilizada fue la 4-metoxi-2-metilanilina. El residuo orgánico se purificó mediante TLC preparativa para proporcionar 63 mg (56% en dos pasos). $R_f = 0.0$ en acetato de etilo al 100%.

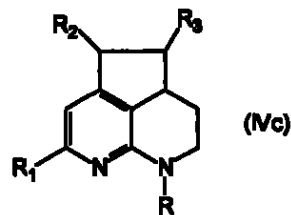
Todos los datos analíticos se exponen en el siguiente Cuadro 2.

CUADRO 2

Comp. No.	R	R ₁	R ₂ -	R ₃ - R ₄ -	Datos Analíticos
2-1	2,4-dimetil-fenilo	CH ₃		H	MS (M+1) 392. ¹ H RMN (CDCl ₃) δ: 7.08 (m, 3H), 5.9 (s, 1H), 3.84 (m, 1H), 3.62 (m, 2H), 3.3 (dc, 1H), 3.08 (dt, 2H), 2.79 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.12 (s, 6H), 2.45 (m, 4H), 1.26 (m, 4H), 0.9 (t, 6H).
2-2	2-metil-4-metoxi	CH ₃		H	MS (M+1) 408 ¹ H RMN (CDCl ₃) δ: 7.1 (d, 1H), 6.75 (m, 2H), 5.85 (s, 1H), 3.8 (s, 3H), 3.64 (m, 2H), 3.36 (m, 2H), 3.24 (dt, 2H), 3.04 (dt, 1H), 2.1 (s, 6H), 1.75 (m, 2H), 1.4 (m, 8H), 0.9 (s amplio, 6H).

EJEMPLO 3

Síntesis de los compuestos representativos de estructura (IVc)



Compuesto 3-1

5-(2,4-Bis-trifluorometil-fenil)-7-metil-1-(1-propil-butil)-

1,2,2a,3,4,5-hexahidro-1,5,6-triaza-acenaftileno

El intermediario 17 se somete a reducción con un agente reductor adecuado para los derivados de enamina, tales como Mg/MeOH o NaBH₄.

5

EJEMPLO 4

Actividad de Unión al CRF

La afinidad de unión al CRF se determinó in vitro por la capacidad de los compuestos para desplazar el ¹²⁵I-oCRF y el ¹²⁵I-Sauvagine para SPA del CRF1 y el CRF2, respectivamente, a partir de los receptores recombinantes del CRF humano, expresados en membranas celulares del Ovario del Hámster Chino (CHO). Para la preparación de la membrana, las células CHO a partir de matraces T confluentes, se recolectaron en amortiguador SPA (HEPES/KOH 50 mM, EDTA 2 mM; MgCl₂ 10 mM, pH 7.4), en tubos para centrifuga de 50 mL, homogeneizados con un Polytron y centrifugados (50,000 g durante 5 minutos a 4°C: centrifuga Beckman con un rotor JA20). El gránulo se resuspendió, se homogeneizó y se centrifugó como anteriormente.

El experimento con SPA se llevó a cabo en Optiplate por la adición de 100 µL de la mezcla de reactivos a 1 µL de la dilución del compuesto (solución del DMSO al 100%) por pozo. La mezcla de ensayo se preparó mezclando el amortiguador SPA, perlas de SPA WGA (2.5 mg/mL),

20

BSA (1 mg/mL) y membranas (50 y 5 µg de proteína/mL de CRF1 y CRF2, respectivamente) y 50 pM de radioligando.

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

EJEMPLO 5

Ensayo funcional del CRF

Los compuestos de la invención se caracterizaron en un ensayo funcional para la determinación de su efecto inhibitor. Células CRF-CHO humanas se estimularon con CRF y la activación del receptor se evaluó midiendo la acumulación del cAMP.

Las células CHO de un matraz T confluyente se resuspendieron con medio de cultivo sin G418 y se distribuyeron en una placa de 96 pozos, 25,000 c/pozo, 100 µL/pozo y se incubaron durante la noche. Después de la incubación, el medio se reemplazó con 100 µL de amortiguador IBMX de cAMP calentado a 37°C (KCL 5 mM, NaHCO₃ 5 mM, NaCl 154 mM, HEPES 5mM, CaCl₂ 2.3mM, MgCl₂ 1 mM; 1g/L de glucosa, pH 7.4, adicionado con 1 mg/mL de BSA y con IBMX 1mM), y 1 µL de la dilución del antagonista en DMSO puro. Después de 10 minutos adicionales de incubación a 37°C en un incubador de placas sin CO₂, se agregó 1 µL de la dilución del agonista en DMSO puro. Como anteriormente, la placa se incubó durante 10 minutos, y a

continuación el contenido celular del cAMP se midió utilizando el equipo Amersham RPA 538.

Todas las publicaciones, incluyendo de manera no exclusiva las patentes y las solicitudes de patente, citadas en esta especificación, se
5 incorporan aquí como referencia, como si se indicara específica e individualmente que cada publicación individual está incorporada como referencia aquí, como si se expusiera totalmente.

Se entenderá que la presente invención cubre todas las combinaciones de grupos particulares y preferidos descritos aquí
10 anteriormente.

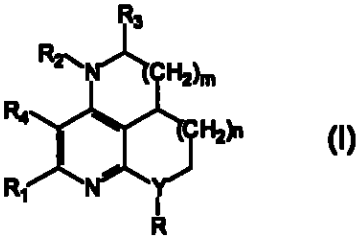
La solicitud de la cual esta descripción y reivindicaciones forma parte, puede utilizarse como una base para la prioridad con respecto a cualesquier solicitudes posteriores. Las reivindicaciones de tales solicitudes posteriores pueden dirigirse a cualquier característica o combinación de
15 características descritas aquí. Pueden tomar la forma de reivindicaciones de un producto, una composición, un procedimiento o de uso, y pueden incluir, a manera de ejemplo y sin limitación, las siguientes reivindicaciones:

NOVEDAD DE LA INVENCION

REIVINDICACIONES

5 1.- Compuestos de fórmula general (I), que incluyen estereoisómeros, profármacos y sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos

10



en donde R es arilo o heteroarilo, en donde cada uno de los grupos R anteriores puede estar sustituido por 1 a 4 sustituyentes, seleccionados de manera independiente del grupo que consiste 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, mono o dialquilamino de C1-C6, nitro, ciano y un grupo R_5 ; R_1 es hidrógeno, alquilo de C1-C6, alquenilo de C2-C6, alquinilo de C2-C6, haloalquilo de C1-C6, haloalcoxi de C1-C6, NH_2 , halógeno o ciano; R_2 es hidrógeno o $C(H)_n(R_6)_q(CH_2)_pZR_7$; R_3 es hidrógeno, alquenilo de C2-C6, alquinilo de C2-C6 o $[CH(R_6)(CH_2)_p]_mZR_7$; R_4 es hidrógeno, alquilo de C1-C6, halógeno o haloalquilo de C1-C6; R_5 es cicloalquilo de C3-C7, el cual puede contener uno o más enlaces dobles; arilo;

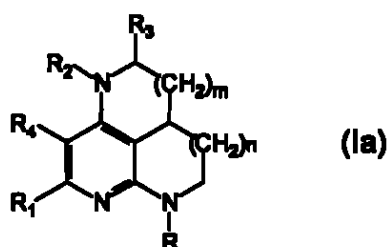
15

20

o un heterociclo de 5-6 miembros; en donde cada uno de los grupos R_5 anteriores, puede estar sustituido por uno o más grupos seleccionados 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, mono o dialquilamino de C1-C6, nitro y ciano; R_6 es hidrógeno, alquenilo de C2-C6, alquinilo de C2-C6 o $(CH_2)_pZR_7$; R_7 es alquilo de C1-C6, el cual puede estar sustituido por uno o más grupos seleccionados de halógeno, haloalquilo de C1-C6, alquenilo de C2-C6, alquinilo de C2-C6, haloalcoxi de C1-C6, alcoxi de C1-C6, mono o dialquilamino de C1-C6, nitro, ciano y un grupo R_5 ; Y es carbono o nitrógeno; m y n son de manera independiente 0 ó 1; p es 0 o un entero de 1 a 4; q es 1 ó 2; Z es un enlace, O, NH o S.

2.- Los compuestos de conformidad con la reivindicación 1, caracterizados además por la fórmula general (Ia)

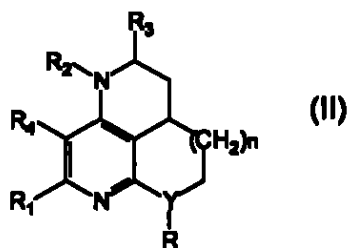
15



en donde R, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , m y n se definen como en la reivindicación 1.

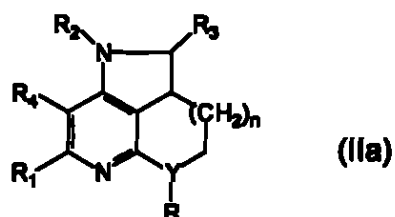
20

3.- Los compuestos de conformidad con la reivindicación 2, caracterizados además por la fórmula general (II)



en donde R, R₁, R₂, R₃, R₄, n e Y se definen como en la reivindicación 1.

4.- Los compuestos de conformidad con la reivindicación 2,
5 caracterizados además por la fórmula general (IIa)

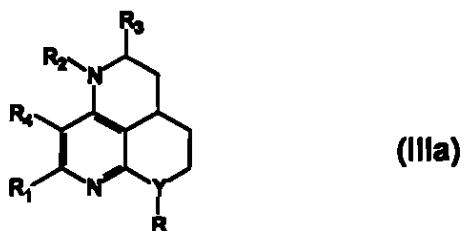


10

en donde R, R₁, R₂, R₃, R₄, n e Y se definen como en la reivindicación 1.

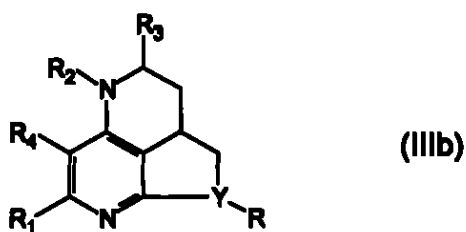
5.- Los compuestos de conformidad con la reivindicación 3,
caracterizados además por la fórmula general (IIIa)

15



en donde n es 1 y R, R₁, R₂, R₃, R₄, Y se definen como en la reivindicación 1.

6.- Los compuestos de conformidad con la reivindicación 3, de
20 fórmula general (IIIb)

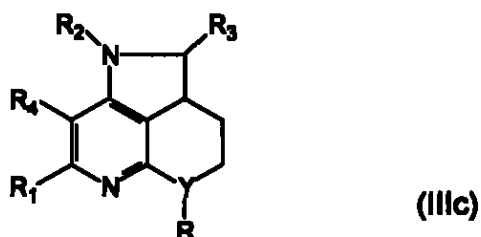


100

en donde n es 0 y R, R₁, R₂, R₃, R₄, Y se definen como en la reivindicación 1.

7.- Los compuestos de conformidad con la reivindicación 4, caracterizados además por la fórmula general (IIIc)

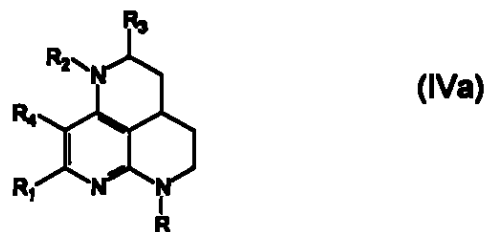
5



10 en donde n es 1 y R, R₁, R₂, R₃, R₄, Y se definen como en la reivindicación 1.

8.- Los compuestos de conformidad con la reivindicación 5, caracterizados además por la fórmula general (IVa),

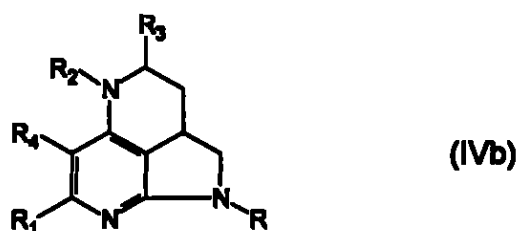
15



en doonde Y es nitrógeno y R, R₁, R₂, R₃, R₄ se definen como en la reivindicación 1.

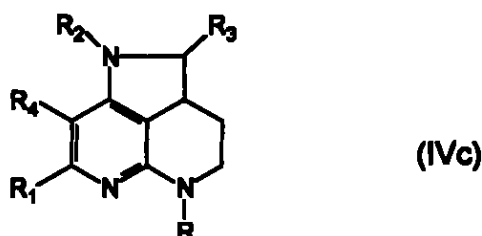
9.- Los compuestos de conformidad con la reivindicación 6, caracterizados además por la fórmula general (IVb),

20



en donde Y es nitrógeno y R, R₁, R₂, R₃, R₄ se definen como en la reivindicación 1.

10.- Los compuestos de conformidad con la reivindicación 7,
5 caracterizados además por la fórmula general (IVc).



10 en donde Y es nitrógeno y R, R₁, R₂, R₃, R₄ se definen como en la reivindicación 1.

11.- Los compuestos de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, caracterizados además porque R₂ y R₃ no son, de manera simultánea, hidrógeno; y R₄ es hidrógeno.

15 12.- Los compuestos de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, caracterizados además porque R₁ es un grupo alquilo de C1-C3 o un grupo haloalquilo de C1-C3.

13.- Los compuestos de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, caracterizados además porque R es un grupo arilo
20 seleccionado de: 2,4-diclorofenilo, 2-cloro-4-metilfenilo, 2-cloro-4-trifluorometilo, 2-cloro-4-metoxifenilo, 2,4,5-trimetilfenilo, 2,4-dimetil-fenilo, 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,
 5 2-cloro-4-cianofenilo, 4-metil-6-dimetilaminopiridin-3-ilo, 4-dimetilamino-6-metil-piridin-3-ilo, 6-dimetilamino-piridin-3-ilo y 4-dimetilamino-piridin-3-ilo.

14.- El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, caracterizado además porque se selecciona de un grupo que consiste de: 1-(4-metoxi-2-metilfenil)-7-metil-5-(1-propil-butil)-
 10 1,2,2a,3,4,5-hexahidro-1,5,8-triaza-acenaftileno; 1-(2,4-dimetilfenil)-7-metil-5-(1-propil-butil)-1,2,2a,3,4,5-hexahidro-1,5,8-triaza-acenaftileno; 1-(2-cloro-4-metilfenil)-7-metil-5-(1-propil-butil)-1,2,2a,3,4,5-hexahidro-1,5,8-triaza-acenaftileno;
 9-(2,4-dimetil-fenil)-2-metil-4-(1-propil-butil)-5,6,6a,7,8,9-hexahidro-4H-1,4,9-triaza-fenaleno; 9-(4-metoxi-2-metil-fenil)-2-metil-4-(1-
 15 propil-butil)-5,6,6a,7,8,9-hexahidro-4H-1,4,9-triaza-fenaleno.

15.- El uso de un compuesto como el que se reclama en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en la preparación de un medicamento para utilizarse en el tratamiento de condiciones mediadas por el CRF (factor que libera corticotropina).

20 16.- El uso de un compuesto como se reclama en la reivindicación 15, en la preparación de un medicamento para el uso en el tratamiento de la depresión y la ansiedad.

17.- El uso de un compuesto como se reclama en la reivindicación 15, en la preparación de un medicamento para el uso en el tratamiento de la IBS (enfermedad del intestino irritable) y la IBD (enfermedad inflamatoria del intestino).

5 18.- El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, caracterizado además porque se usa en el tratamiento de condiciones mediadas por el CRF (factor que libera corticotropina).

10 19.- El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, caracterizado además porque se usa en el tratamiento de la depresión y la ansiedad.

20.- El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, caracterizado además porque se usa en el tratamiento de la IBS (enfermedad del intestino irritable) y la IBD (enfermedad inflamatoria del intestino).

15 21.- Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en mezcla con uno o más portadores o excipientes fisiológicamente aceptables.

20 22.- Un método para el tratamiento de un mamífero, incluyendo al hombre, en particular en el tratamiento de condiciones medidas por el CRF, que comprende la administración de una cantidad efectiva de un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14.

23.- El método de conformidad con la reivindicación 22, en el tratamiento de la depresión y la ansiedad, caracterizado además porque

104

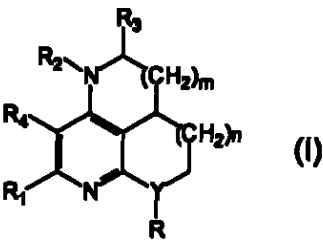
comprende la administración de una cantidad efectiva de un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14.

24.- El método de conformidad con la reivindicación 23, en el tratamiento de la IBS (enfermedad del intestino irritable) y la IBD (enfermedad
5 inflamatoria del intestino), caracterizado además porque comprende la administración de una cantidad efectiva de un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14.

25.- El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, caracterizado además porque se utiliza en terapia.

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención se relaciona con compuestos tricíclicos de piridina de fórmula (I), que incluyen estereoisómeros, profármacos y sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos:



con los procedimientos para su preparación, con las composiciones farmacéuticas que los contienen y con su uso en el tratamiento de condiciones mediadas por el factor que libera corticotropina (CRF).

15

20 P03-1800F
DH

PCA/100/BLD/munich

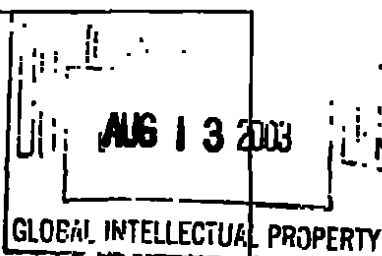
173
106

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

PCT

To:

DEPPENBROCK, Bonnie L.
GLAXOSMITHKLINE
Corp. Intellectual Property Dept.
Five Moore Drive, PO Box 13398
Research Triangle Park
NC 27709
ETATS-UNIS D'AMERIQUE



NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT
(PCT Rule 71.1)

Date of mailing
(day/month/year) 05.08.2003

Applicant's or agent's file reference
MMP14532WO

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/US02/22394

International filing date (day/month/year)
15.07.2002

Priority date (day/month/year)
17.07.2001

Applicant
SB PHARMCO PUERTO RICO INC. et al.

1. 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.
2. A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.
3. Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices.

4. REMINDER

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices) (Article 39(1)) (see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/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: 523856 apmu d
Fax: +49 89 2399 - 4465

Authorized Officer

Brell, S

Tel. +49 89 2399-7271



PCT

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

107

Applicant's or agent's file reference MMPI4532WO	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/PEA/16)	
International application No. PCT/US02/22394	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 C07D471/16		
Applicant SB PHARMCO PUERTO RICO INC. 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 68.2(a)(i) 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 27.01.2003	Date of completion of this report 05.08.2003
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tlx 523856 epmu d Fax +49 89 2399 - 4485	Authorized Officer Baston, E Telephone No. +49 89 2399-8229 

208

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. **PCT/US02/22394**

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

1-28 as originally filed

Claims, Numbers

1-25 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:

III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

109

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. **PCT/US02/22394**

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. 22-24 "with respect to industrial applicability"

because:

- ☒ the said international application, or the said claims Nos. 22-24 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.

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	1-25
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	1-25
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-21, 25
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

T section III

Claims 22-24 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).

T section V

The following documents were cited in the search report and were considered for the examination of the present application:

- D1: WO 00 27846 A (DYCK BRIAN P ;GUO ZHIQIANG (US); HUANG CHARLES Q (US); NELSON JODI) 18 May 2000 (2000-05-18)
D2: WO 00 27850 A (GUO ZHIQIANG ;HADDACH MUSTAPHA (US); MCCARTHY JAMES R (US); NEUROCC) 18 May 2000 (2000-05-18)
D3: US-A-4 605 642 (BROWN MARVIN R. ET AL) 12 August 1986 (1986-08-12) cited in the application

The present application relates to condensed tricyclic pyridine derivatives which are considered to act as antidepressants and / or anxiolytics due to their antagonism of corticotropin releasing hormone (CRF).

Documents D1 and D2 are also related to antagonists of CRF; D1 differs structurally from this application in that no double-bond is present in the cycle which carries the aryl/hetaryl group R. Otherwise the structures are identical. Compounds from D2 are characterized by the presence of an urea type heterocycle. Thus in view of these structural differences novelty can be acknowledged for claims 1-25 (Art. 33(2) PCT).

However the above mentioned modifications are minor in comparison to the prior art and are not considered to form part of those essential structural features of this type of tricyclic molecule which is responsible for an effective CRF antagonism. Thus in the absence of convincing comparative pharmacological data, the involvement of an inventive step cannot be acknowledged (Art. 33(3) PCT).

Claim 15 is not clear (Art. 6 PCT), since the expression "conditions mediated by CRF" is not sufficiently disclosing for which subject-matter protection is sought.

144

**WRITTEN OPINION
SEPARATE SHEET**

International application No. PCT/US02/22394

For the assessment of the present claims 22-24 on the question whether they are industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as industrially applicable the subject-matter of claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow, however, claims to a known compound for first use in medical treatment and the use of such a compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/US 02/22394

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D471/16 C07D471/06 A61K31/4353 A61P25/22 A61P25/24

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)

EPO-Internal, PAJ

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 00 27846 A (DYCK BRIAN P ; GUO ZHIQIANG (US); HUANG CHARLES Q (US); NELSON JODI) 18 May 2000 (2000-05-18) claim 1	1-25
A	WO 00 27850 A (GUO ZHIQIANG ; HADDACH MUSTAPHA (US); MCCARTHY JAMES R (US); NEUROC) 18 May 2000 (2000-05-18) claim 1	1-25
A	US 4 605 642 A (BROWN MARVIN R ET AL) 12 August 1986 (1986-08-12) cited in the application the whole document	1-25

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

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

11 October 2002

Date of mailing of the international search report

18/10/2002

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.O. 5516 Patentstr. 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-8040. Telex 31 651 epo nl.
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Baston, E

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

information on patent family members

International Application No

PCT/US 02/22394

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0027846	A	18-05-2000	
		AU 1725800 A	29-05-2000
		BR 9915130 A	07-08-2001
		CN 1328559 T	26-12-2001
		EP 1129091 A2	05-09-2001
		JP 2002529465 T	10-09-2002
		NO 20012194 A	03-05-2001
		WO 0027846 A2	18-05-2000
WO 0027850	A	18-05-2000	
		AU 1819900 A	29-05-2000
		BR 9915129 A	07-08-2001
		CN 1326458 T	12-12-2001
		EP 1129096 A2	05-09-2001
		JP 2002529469 T	10-09-2002
		NO 20012228 A	04-05-2001
		TR 200102178 T2	21-01-2002
		WO 0027850 A2	18-05-2000
		US 6348466 B1	19-02-2002
US 4605642	A	12-08-1986	
		AT 88481 T	15-05-1993
		AU 585500 B2	22-06-1989
		AU 4069385 A	10-09-1985
		CA 1243303 A1	18-10-1988
		DE 3587276 D1	27-05-1993
		DE 3587276 T2	29-07-1993
		DK 486685 A	23-10-1985
		EP 0153845 A2	04-09-1985
		EP 0518391 A1	16-12-1992
		ES 540632 D0	16-04-1986
		ES 8606403 A1	01-10-1986
		FI 854122 A ,B,	22-10-1985
		GR 850454 A1	19-06-1985
		IE 63601 B1	17-05-1995
		IE 64241 B1	26-07-1995
		IL 74384 A	30-11-1988
		JP 7042318 B	10-05-1995
		JP 61502396 T	23-10-1986
		KR 8700812 B1	20-04-1987
		NO 854208 A	20-12-1985
		NO 171729 B	18-01-1993
		NZ 211212 A	30-05-1988
		WO 8503705 A1	29-08-1985
		ZA 8501129 A	25-09-1985

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:



89
115

2020
Bogotá, D.C.,

Doctor:
Carlos R. Olarte
Apoderado
Sb Pharmco Puerto Rico Inc y Neurocrine Biosciences.

Oficio N° 01717

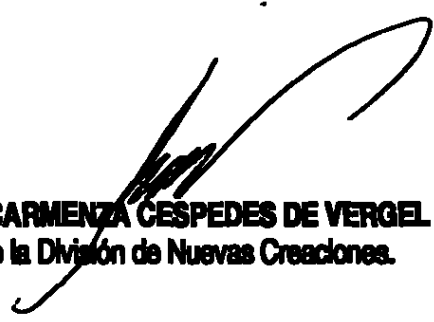
ASUNTO:	Radicación N°	04-2411
	Solicitud internacional	PCT/US02/22394
	Fecha inicio fase nacional	17/02/2004
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	430
	Folios	001

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 única 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 _____.