



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Organizacion CSA Ltda

PCT

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

07-105200

SOLICITUD DE PATENTE DE
INVENCION

NOV
26

TITULO: PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE COMPUESTOS
BICICLICOS

SOLICITANTE: SB PHARMCO PUERTO RICO INC., Y NEUROCRINE
BIOSCIENCES INC.

DIRECCION: BBV Tower, 8th Floor, 254 Munoz Rivera Avenue, San Juan,
Puerto Rico 00918. Puerto Rico; 12790 El Camino Real, San Diego, California
92130. E.U.A.

AGK 3/47

APODERADO: J. IAN RAISBECK

BOGOTÁ 08 de Octubre de 2007

P2007/000167

SGI 30/04/08 24

EXAMEN TÉCNICO DE FONDO			
Nº Radicación	03-105700	Fecha de presentación	08.10.07
Nº Prioridad	BR 050495	Fecha de Prioridad	08.04.05
Palabras clave			
bucleo CRF			
Sistema			
animación			

CLASIFICACIONES INTERNACIONALES DE BÚSQUEDA			
A61K 31/437			

DOCUMENTOS CORRESPONDIENTES EN OTROS PAÍSES			
WO 06108689			
Patente Original			

BASES DE DATOS CONSULTADAS			
Repoling			
Esparceok			

INFORMES DE EXÁMENES EN OTRAS OFICINAS		
Oficina	Fecha	Rev. afectadas

ANTERIORIDADES ENCONTRADAS		
Documento	Relevancia	Rev. afectadas
WO 02964470	NO	1-20

LITERATURA NO PATENTES		
Documento	Relevancia	Rev. afectadas

Observaciones	
OSO, Jleefat, Una Inv.	

Fecha del examen
21.09.09

OLARTERAISBECK



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-105200- -00000-0000

Fecha: 2007-10-08 15:54:26 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 224

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE

PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

P2007/000167

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☒

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

2

**SOLICITANTE
(71)**

Nombre: SB PHARMCO PUERTO RICO INC., y
NEUROCRINE BIOSCIENCES INC.

Dirección: BBV Tower, 8th Floor, 254 Munoz Rivera Avenue,
San Juan, Puerto Rico 00918. Puerto Rico; 12790 El Camino Real,
San Diego, California 92130. E.U.A.

Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América

Lugar de Constitución: Estados Unidos de América

Teléfono: _____ Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

3

**REPRESENTANTE
O APODERADO**

Nombre: J. IAN RAISBECK

Dirección: World Trade Center Torre A,
Calle 100 No. 8A-37 Piso 10

Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799

E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 79.376.996 Btá
TP 135.799

4

**INVENTOR (ES)
(72)**

Nombre: VER LISTA ADJUNTA

Dirección: VER LISTA ADJUNTA

Nacionalidad o Domicilio: VER LISTA ADJUNTA

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2006/003480 Fecha Abril 6, 2006

Publicación Internacional No. WO 2006/108689 Fecha Octubre 19, 2006

6

**Título (54) PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACIÓN DE COMPUESTOS
BICICLICOS**

7

Clasificación Internacional (51) C07D 471/04, A61P 1/00, A61K 31/437, A61P 25/00

8

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

GB

(32) Fecha

Abril 8, 2005

(31) Número de Solicitud

0507195.6

9

Comprobante de pago No. 07-77,735, 07-81,873 Fecha 25/09/07, 04/10/07

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. Adjunto copia simple ver expediente No. 06-060.442

☐

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

☐

Declaraciones.

☒

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

☒

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

☐

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

☐

Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.

☐

De ser el caso, copia del contrato de acceso.

☐

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

☐

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

☐

Arte final 12 x 12.

☐

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

☐

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

☒

Otros. Búsqueda Internacional

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: J. IAN RAISBECK

FIRMA:

C.C. 79.376.996 Btã T.P. 135.799

LISTA DE INVENTORES PCT/EP2006/003480

Daniele ANDREOTTI

Via Alessandro Fleming 2
37135 Verona
Italia
Nacionalidad: Italiana

Sergio BACCHI

Via Alessandro Fleming 2
37135 Verona
Italia
Nacionalidad: Italiana

Monica DELPOGETTO

Via Alessandro Fleming 2
37135 Verona
Italia
Nacionalidad: Italiana

Simone GUELF

GlaxoSmithKline
Via Alessandro Fleming 2
37135 Verona
Italia
Nacionalidad: Italiana

Alcide PERBONI

Via Alessandro Fleming 2
37135 Verona
Italia
Nacionalidad: Italiana

Arianna RIBECAL

Via Alessandro Fleming 2
37135 Verona
Italia
Nacionalidad: Italiana

Simone SPADA

Via Alessandro Fleming 2
37135 Verona
Italia
Nacionalidad: Italiana

Paolo STABILE

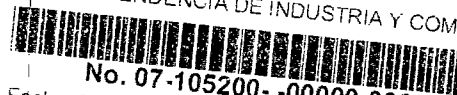
Via Alessandro Fleming 2
37135 Verona
Italia
Nacionalidad: Italiana

Marsia TAMPIERI

Via Alessandro Fleming 2
37135 Verona
Italia
Nacionalidad: Italiana

3

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-105200-00000-0000

Fecha: 2007-10-08 15:54:26 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONAL
Act. 411 PRESENTACION Folios: 224

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 77,735
FECHA : SEPTIEMBRE 25 DE 2007

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBEK	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	68290540	25/09/2007	5,836,000.00

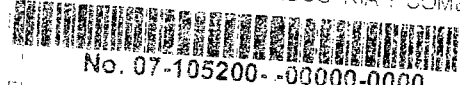
***** CONCEPTO *****

CANAL	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	91 TASA ANUAL DE MANTENIMIENTO DE PA	250,000.00
	TOTAL :	\$ 250,000.00

SON: DOSCIENTOS CINCUENTA MIL PESOS

RESPONSABLE :

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-105200-00000-0000

Fecha: 2007-10-08 15:54:26 Dep: 2020 NUECREACIONE
Tra: 11 PATENTEYII Eje: 373 FASENACIONALI
Act: 411 PRESENTACION Folios: 224

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 07 - 81,873
FECHA : OCTUBRE 4 DE 2007

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBEK	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	67532122	04/10/2007	3,174,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
		99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	232,000.00
		TOTAL :	\$ 232,000.00

SON: DOSCIENTOS TREINTA Y DOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

5

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Ref.: Nueva solicitud de patente de invención titulada: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE COMPUESTOS BICICLICOS"

Solicitante: SB PHARMCO PUERTO RICO INC., y NEUROCRINE BIOSCIENCES INC.

SUSTITUCIÓN DE PODER

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá D.C., identificado como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad de la referencia, respetuosamente me permito manifestar que **SUSTITUYO** el poder a mi conferido por la mencionada sociedad, en el doctor **J. IAN RAISBECK LLINAS**, mayor de edad, domiciliado en Bogotá D.C., identificado con la Cédula de Ciudadanía No. 79.376.996 de Bogotá y portador de la Tarjeta Profesional No. 135.799 del Consejo Superior de la Judicatura, para que sea él quien en adelante asuma el trámite de la presente acción.

El apoderado sustituto conserva las mismas facultades del principal.

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE
C.C. No. 79.782.747 de Bogotá
T.P. 74.295 del C. S. de la J.

DILIGENCIA DE PRESENTACION PERSONAL Y
RECONOCIMIENTO DE CONTENIDO Y FIRMA.
NOTARIA EL ANTERIOR ESCRITO DIRIGIDO A:
Industria
27 FUE PRESENTADO PERSONALMENTE
ANTE EL SUSCRITO NOTARIO VEINTISIETE
DE SEPTIEMBRE DE BOGOTÁ POR EL:
Carlos
782747
Y ACORDA CON EL CONTENIDO DEL ANTERIOR
DOCUMENTO ES CERTO Y QUE LA FIRMA QUE LO
CONSTITUYE FUE PUESTA POR EL:
[Signature]
HOY: 28 AGO 2007
MARIA EUGENIA ROJAS DE URUETA
NOTARIA VEINTISIETE
REPUBLICA DE COLOMBIA



HUELLA

REPÚBLICA DE COLOMBIA
MARIA EUGENIA ROJAS DE URUETA
NOTARIA
Notaria 27 Bogotá D.C.

Comento

g k dp 729503

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 el 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 copia para confrontación. Bogotá, 19-12-03.


MARLEN NEIRA CASTRO
Traductor e Intérprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Resolución No. 2117 del 7 Oct 1987

7

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

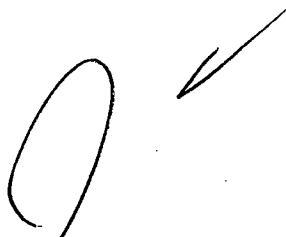
CERTIFICO:

QUE es auténtica la firma suscrita al pie del adjunto Poder, por ser del puño y letra del Señor Don **PETER JOHN GIDDINGS**, cuya identidad me consta, Apoderado de la Sociedad 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

5. at London/à Londres
6. the/le **21 November 2003**
7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.

8. Number/sous No **G293253**

9. Stamp:
timbre:
10. Signature: **L. D. Wait**



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: +57-1 638-6200
Fax: +57-1 638-6201

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 María Frieri** full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's Patents, Utility Models, 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.

Poder

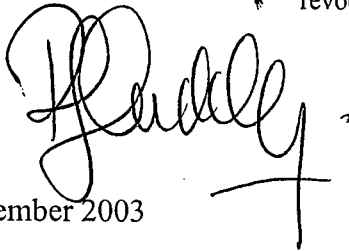
El suscrito,

SB Pharmco Puerto Rico Inc

domiciliado en

por medio del presente otorga a **Carlos R. Olarte, y/o Ana María 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, desistir y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.

Signature/Firma:



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)

Certificación Notarial

En esta fecha,

el Notario Público suscrito certifica:

1. Que

Peter John GIDDINGS

mayor de edad y domiciliado

980 Great West Road, Brentford, Middlesex, TW8 9GS, GB
suscribió el documento que antecede.

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

NOTARY PUBLIC (Signature):

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

9

TRADUCCIÓN OFICIAL No. 003-148

Efectuada el día 5 de abril de 2004, de un documento escrito en Inglés, al cual para su identificación se le estampa el sello de Sergio Andrés Rueda Iglesias, Traductor e Intérprete Oficial según consta en el Certificado de Idoneidad Profesional No. 0068 expedido por la Universidad Nacional de Colombia el 26 de febrero del 2001 y en la Resolución No. 0138 expedida por el Ministerio de Justicia y del Derecho el 11 de febrero de 2002.

En Inglés y en Español viene poder otorgado en San Diego, California, Estados Unidos de América el 28 de enero de 2004 por **Neurocrine Biosciences Inc.** a Carlos R. Olarte, y/o Ana Maria Frieri, el cual se explica por sí solo.

Viene certificación notarial que confirma el cargo de la otorgante, Margaret Valeur-Jensen, quien actuó en calidad de Vicepresidente Principal y Asesor Legal General de Neurocrine Biosciences Inc.

RECONOCIMIENTO

Estado de California - Condado de San Diego.

Declaración Juramentada

El 1/28/04 ante mí, Dierde A McCall, Notario Público, compareció personalmente Margaret E. Valeur-Jensen, a quien conozco personalmente y quien reconoció haber firmado el documento precedente en su calidad autorizada, y que mediante tal firma, la persona o entidad en nombre de la cual actuó, firmó el Instrumento.

EN FE DE LO CUAL firmo y estampo mi sello oficial.


SERGIO ANDRÉS RUEDA IGLESIAS
C. C. 80 24.773
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLÉS / INGLÉS - ESPAÑOL
RESOLUCION No. 0138 DE FEBRERO 11.2002
MINISTERIO DE JUSTICIA Y DEL DERECHO

(Fdo.) Dierdre A. McCall, Notario Público, cuyo cargo expira el 17 de abril de 2006, según consta en su correspondiente sello notarial.

Estado de California

APOSTILLA

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

1. País: Estados Unidos de América

El presente documento público

2. Fue firmado por Dierdre A. McCall

3. Que actuó en su calidad de Notario Público de California

4. Lleva el sello de dicho Notario Público

Se certificó:

5. En Sacramento, California

6. El 15 de marzo de 2004

7. Por parte del Secretario de Estado Encargado de California

8. Bajo el Número 186724

9. Aparece Gran Sello del Estado de California

10. Kevin Shilley, Secretario de Estado.

Por: (Fdo.) Oatha

Es traducción fiel y completa efectuada por:


Sergio Rueda Iglesias
C.C. 80.424.773 de Bogotá

SERGIO ANDRES RUEDA IGLESIAS
C. C. 80.424.773
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLES / INGLES - ESPAÑOL
RESOLUCION No. 0138 DE FEBRERO 11, 2002
MINISTERIO DE JUSTICIA Y DEL DERECHO

PI4826

OLARTE RAISBECKOLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICESWORLD 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

Power of Attorney**Poder**

The undersigned,

El suscrito,

domiciled in

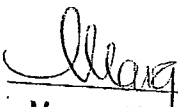
Neurocrine Biosciences Inc.
domiciliado en

10555 Science Center Drive, San Diego, CA 92121, USA.

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

por medio del presente otorga a **Carlos R. Olarte, y/o Ana María 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, desistir y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.

Signature/Firma:


Margaret Valeur-Jensen
Senior VP and General Counsel

Date/Fecha: DAY/MONTH (SPELL OUT) YEAR

28 JANUARY 2004

City/Country/Ciudad, País: San Diego, USA

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

Certificación Notarial

On this date,

DATE (SPELL OUT MONTH)

The undersigned Notary Public certifies:

En esta fecha,

el Notario Público suscrito certifica:

1. That

Margaret Valeur-Jensen
of legal age and domiciled in

10555 Science Center Drive, San Diego, CA 92121, USA,

signed the foregoing document.

1. Que

mayor de edad y domiciliado

suscribió el documento que antecede.

2. That the grantor has executed the foregoing
document as Senior VP and General Counsel
of Neurocrine Biosciences Inc,

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

3. That
having its principal place of business located in

San Diego, USA

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

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

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

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):

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

NOTARY PUBLIC (Signature):

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

SEAL (optional)

State of California

SECRETARY OF STATE

APOSTILLE

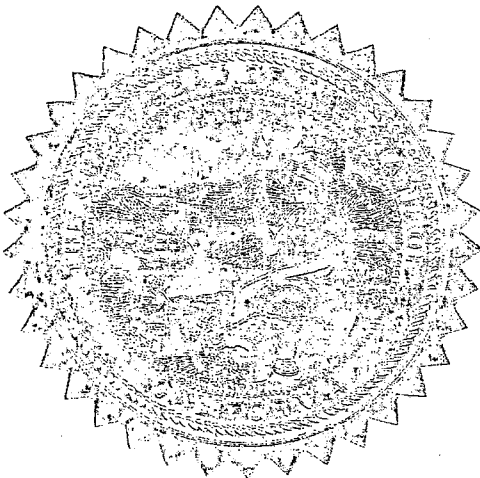
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: *United States of America*
This public document
2. *has been signed by Dierdre A. Mc Call*
3. *acting in the capacity of Notary Public, State of California*
4. *bears the seal/stamp of Dierdre A. Mc Call, Notary Public,*
State of California

CERTIFIED

5. *At Sacramento, California*
6. *the 15th day of March 2004*
7. *by Deputy Secretary of State, State of California*
8. *No. 186724*
9. *Seal/Stamp:*

10. Signature



Kevin Shelley
KEVIN SHELLEY
Secretary of State

BY *Oatha*

ACKNOWLEDGMENT

[illegible]

On 1/28/04, before me, Dierdre A. McCall, Notary Public, personally appeared Margaret E. Valeur-Jensen, personally known to me to be the person whose name is subscribed to the within instrument, and acknowledged to me that she executed the same in her authorized capacity and that by her signature on the instrument the person, or the entity upon behalf of which the person acted, executed the instrument.

WITNESS my hand and official seal.

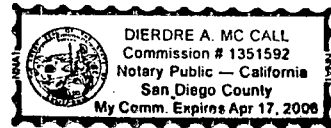
(Seal)


Notary Public

Notary Public

Printed Name: Dierdre A. McCall

My Commission Expires April 17, 2006



(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
19 October 2006 (19.10.2006)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2006/108689 A2(51) International Patent Classification:
C07D 471/04 (2006.01) ✓ A61P 1/00 (2006.01) ✓
A61K 31/437 (2006.01) ✓ A61P 25/00 (2006.01) ✓(21) International Application Number:
PCT/EP2006/003480 ✓

(22) International Filing Date: 6 April 2006 (06.04.2006)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
0507195.6 8 April 2005 (08.04.2005) GB(71) Applicants (for all designated States except US): **SB PHARMCO PUERTO RICO INC** [US/US]; The Prentice Hall Corp System, c/o FGR Corporate Services Inc, Bbv Tower, 8th Floor, 254 Munoz Rivera Avenue (US). **NEUROCRINE BIOSCIENCES INC** [US/US]; 10555 Science Center Drive, San Diego, California 92121 (US).

(72) Inventors; and

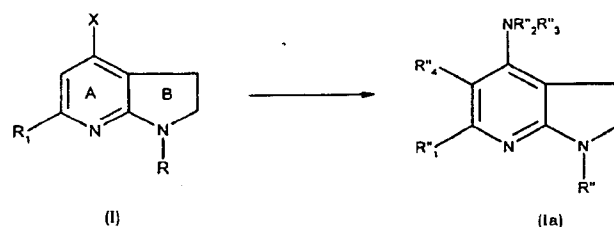
(75) Inventors/Applicants (for US only): **ANDREOTTI, Daniele** [IT/IT]; GlaxoSmithKline, Via Alessandro Fleming 2, I-37135 Verona (IT). **BACCHI, Sergio** [IT/IT]; GlaxoSmithKline, Via Alessandro Fleming 2, I-37135 Verona (IT). **DELPOGETTO, Monica** [IT/IT]; GlaxoSmithKline, Via Alessandro Fleming 2, I-37135 Verona (IT). **GUELFI, Simone** [IT/IT]; GlaxoSmithKline, ViaAlessandro Fleming 2, I-37135 Verona (IT). **PERBONI, Alcide** [IT/IT]; GlaxoSmithKline, Via Alessandro Fleming 2, I-37135 Verona (IT). **RIBECAL, Arianna** [IT/IT]; GlaxoSmithKline, Via Alessandro Fleming 2, I-37135 Verona (IT). **SPADA, Simone** [IT/IT]; GlaxoSmithKline, Via Alessandro Fleming 2, I-37135 Verona (IT). **STABILE, Paolo** [IT/IT]; GlaxoSmithKline, Via Alessandro Fleming 2, I-37135 Verona (IT). **TAMPIERI, Marsia** [IT/IT]; GlaxoSmithKline, Via Alessandro Fleming 2, I-37135 Verona (IT).(74) Agent: **GIDDINGS, Peter John**; Corporate Intellectual Property, CN925.1, 980 Great West Road, Brentford Middlesex TW8 9GS (GB).

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

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,

[Continued on next page]

(54) Title: PROCESS FOR PREPARING BICYCLIC COMPOUNDS

(57) Abstract: The present invention relates to a novel process for preparing compounds of formula (IA), which are potent and specific antagonists of corticotropin-releasing factor (CRF) receptors, from intermediate compounds of formula (I), by a coupling reaction catalysed by copper (I) (Ia) wherein R is aryl or heteroaryl, each of which may be substituted by 1 to 4 groups selected from: halogen, C1-C6 alkyl, C1-C6 alkoxy, halo C1-C6 alkyl, C2-C6 alkenyl, C2-C6 alkynyl, halo C1-C6 alkoxy, C(O)R₅, nitro,-NR₆R₇, cyano, and a group R₈; R₁ is hydrogen, C1-C6 alkyl, C2-C6 alkenyl, C2-C6 alkynyl, halo C1-C6 alkyl, halo C1-C6 alkoxy, halogen, NR₆R₇ or cyano; R₅ is a C1-C4 alkyl, -OR₆ or -NR₆R₇; R₆ is hydrogen or C1-C6 alkyl; R₇ is hydrogen or C1-C6 alkyl; R₈ is a 5-6 membered heterocycle, which may be saturated or may contain one to three double bonds, and which may be substituted by 1 or more R₁₁ groups; R₉ is a C1-C6 alkyl that may be substituted by one or more groups selected from: C3-C7 cycloalkyl, C1-C6 alkoxy, halo C1-C6 alkoxy, hydroxy, halo C1-C6 alkyl; R₁₁ is C3-C7 cycloalkyl, C1-C6 alkyl, C1-C6 alkoxy, halo C1-C6 alkyl, C2-C6 alkenyl, C2-C6 alkynyl, halo C1-C6 alkoxy, hydroxy, halogen, nitro, cyano, or C(O)NR₆R₇; X is halogen; and R'' corresponds to R; R''₁ corresponds to R₁; R₂ is hydrogen, C3-C7 cycloalkyl, or a group R₉; R₃ is C3-C7 cycloalkyl, or a group R₉; or R₂ and R₃ together with N form a 5-14 membered heterocycle, which may be substituted by 1 to 3 R₁₀ groups; R''₄ is hydrogen; R''₅ corresponds to R₅; R''₆ corresponds to R₆; R''₇ corresponds to R₇; R''₈ corresponds to R₈; R''₉ corresponds to R₉; R₁₀ is a group R₈, C3-C7 cycloalkyl, C1-C6 alkyl, C1-C6 alkoxy, halo C1-C6 alkyl, C2-C6 alkenyl, C2-C6 alkynyl, halo C1-C6 alkoxy, hydroxy, halogen, nitro, cyano, C(O)NR₆R₇, phenyl which may be substituted by 1 to 4 R₁₁ groups; R''₁₁ corresponds to R₁₁.

WO 2006/108689 A2



FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT,
RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,
GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

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

Published:

- without international search report and to be republished upon receipt of that report

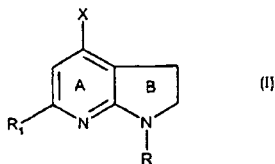
Process for preparing bicyclic compounds

The present invention relates to a novel process and an intermediate compound, useful for preparing key intermediates in the synthesis of various bicyclic compounds, which are potent and specific antagonists of corticotropin-releasing factor (CRF) receptors.

The first corticotropin-releasing factor (CRF) was isolated from ovine hypothalami and identified as a 41-amino acid peptide (Vale et al., Science 213: 1394-1397, 1981). CRF has been found to produce profound alterations in endocrine, nervous and immune system function. CRF is believed to be the major physiological regulator of the basal and stress-release of adrenocorticotrophic hormone ("ACTH"), Bendorphin and other proopiomelanocortin ("POMC")-derived peptides from the anterior pituitary (Vale et al., Science 213: 1394-1397, 1981).

In addition to its role in stimulating the production of ACTH and POMC, CRF appears to be one of the pivotal central nervous system neurotransmitters and plays a crucial role in integrating the body's overall response to stress. Administration of CRF directly to the brain elicits behavioral, physiological and endocrine responses identical to those observed for an animal exposed to a stressful environment. Accordingly, clinical data suggests that CRF receptor antagonists may represent novel antidepressant and/or anxiolytic drugs that may be useful in the treatment of the neuropsychiatric disorders manifesting hypersecretion of CRF.

The present invention relates to a novel process for preparing bicyclic CRF antagonists of formula (IA), as disclosed in WO 03/008412, starting from key intermediates of general formula (I),

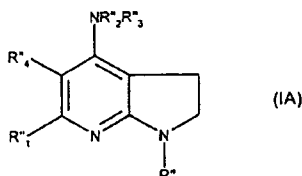


In compounds of formula (I), R and R₁, are defined as in WO 03/008412, i.e.:

- | | | |
|----|----------------|--|
| 30 | R | is aryl or heteroaryl, each of which may be substituted by 1 to 4 groups selected from:
halogen, C1-C6 alkyl, C1-C6 alkoxy, halo C1-C6 alkyl, C2-C6 alkenyl, C2-C6 alkynyl, halo C1-C6 alkoxy, -C(O)R ₅ , nitro, -NR ₆ R ₇ , cyano, and a group R ₈ ; |
| 35 | R ₁ | is hydrogen, C1-C6 alkyl, C2-C6 alkenyl, C2-C6 alkynyl, halo C1-C6 alkyl, halo C1-C6 alkoxy, halogen, NR ₆ R ₇ or cyano; |
| | R ₅ | is a C1-C4 alkyl, -OR ₆ or -NR ₆ R ₇ ; |
| | R ₆ | is hydrogen or C1-C6 alkyl; |
| | R ₇ | is hydrogen or C1-C6 alkyl; |

	R_8	is a 5-6 membered heterocycle, which may be saturated or may contain one to three double bonds, and which may be substituted by 1 or more R_{11} groups;
5	R_9	is a C1-C6 alkyl that may be substituted by one or more groups selected from: C3-C7 cycloalkyl, C1-C6 alkoxy, haloC1-C6 alkoxy, hydroxy, haloC1-C6 alkyl;
	R_{11}	is C3-C7 cycloalkyl, C1-C6 alkyl, C1-C6 alkoxy, halo C1-C6 alkyl, C2-C6 alkenyl, C2-C6 alkynyl, halo C1-C6 alkoxy, hydroxy, halogen, nitro, cyano, or $C(O)NR_8R_7$;
10	X	is halogen.

In one aspect the present invention provides a process useful for the preparation of compounds of formula (IA), as disclosed in WO 03/008412:

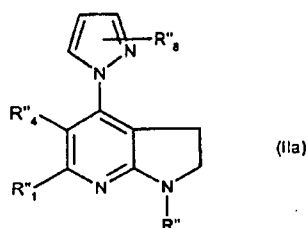


15

wherein

	R''	corresponds to R ;
	R''_1	corresponds to R_1 ;
	R_2	is hydrogen, C3-C7 cycloalkyl, or a group R_9 ;
20	R_3	is C3-C7 cycloalkyl, or a group R_9 ; or
	R_2 and R_3	together with N form a 5-14 membered heterocycle, which may be substituted by 1 to 3 R_{10} groups;
	R''_4	is hydrogen;
	R''_5	corresponds to R_5 ;
25	R''_6	corresponds to R_6 ;
	R''_7	corresponds to R_7 ;
	R''_8	corresponds to R_8 ;
	R''_9	corresponds to R_9 ;
30	R_{10}	is a group R_8 , C3-C7 cycloalkyl, C1-C6 alkyl, C1-C6 alkoxy, halo C1-C6 alkyl, C2-C6 alkenyl, C2-C6 alkynyl, halo C1-C6 alkoxy, hydroxy, halogen, nitro, cyano, $C(O)NR_8R_7$, phenyl which may be substituted by 1 to 4 R_{11} groups;
	R''_{11}	corresponds to R_{11} .

35 In another aspect the present invention provides a process useful for the preparation of compounds of formula (IIA):



which correspond to compounds of formula (IA) where R''_2 and R''_3 form a pyrazole ring and R'' , R''_1 , R''_4 , R''_5 are defined as above.

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

- 10 The term C3-C7 cycloalkyl group means a non aromatic monocyclic hydrocarbon ring of 3 to 7 carbon atom; examples of such groups include 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.

15

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

- 20 The term C1-C6 thioalkyl may be a linear or a branched chain thioalkyl group, for example thiomethyl, thioethyl, thiopropyl, thioisopropyl, thiobutyl, thiosec-butyl, thiotert-butyl and the like.

- 25 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; examples of such groups include ethenyl, 2-propenyl, 3-butenyl, 2-butenyl, 2-pentenyl, 3-pentenyl, 3-methyl-2-butenyl or 3-hexenyl and the like.

- 30 The term C1-C6 alkoxy group may be a linear or a branched chain alkoxy group; examples of such groups include methoxy, ethoxy, propoxy, prop-2-oxy, butoxy, but-2-oxy or methylprop-2-oxy and the like.

The term halo C1-C6 alkoxy group may be a C1-C6 alkoxy group as defined before substituted with at least one halogen; examples of such groups include $OCHF_2$ or OCF_3 .

35

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

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

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

10

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

15

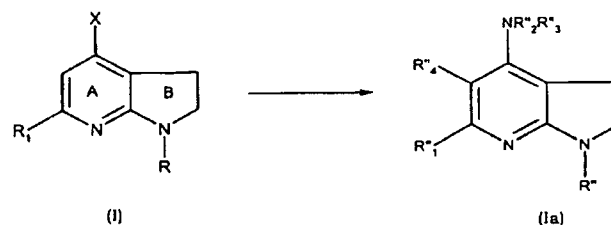
The term 5-6 membered heterocycle means, according to the above definition, a 5-6 monocyclic heterocyclic ring which is either saturated, unsaturated or aromatic, and which contains from 1 to 4 heteroatoms independently selected from nitrogen, oxygen and sulfur, and wherein the nitrogen and sulfur heteroatoms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

20

25

In one aspect the present invention provides a process for preparing compounds of formula (IA) starting from compounds of formula (I), by a coupling reaction catalysed by copper

30



In one embodiment of the present invention the coupling reaction, similar to the Goldberg reaction, may be performed according to the following procedure.

35

A solution of a suitable copper catalyst selected in the group consisting from: CuI, CuBr, Cu₂Br, Cu(AcO)₂, Cu₂O; and a suitable ligand selected in the group consisting from: *cis*-

20

or *trans*- *N,N'*-dimethyl-1,2-cyclohexanediamine, a mixture of *cis*- and *trans*- *N,N'*-dimethyl-1,2-cyclohexanediamine, *cis*- or *trans*-1,2-cyclohexanediamine, a mixture of *cis*- and *trans*- 1,2-cyclohexanediamine, *N,N'*-dimethyl-1,2-diaminoethane, *NN,N'*-tetramethyl-1,2-diaminoethane, ethanolamine, 1,10-phenantrolin, triphenylphosphine, BINAP, Acac; is prepared in a suitable solvent selected among polar aprotic solvents as defined above, or toluene, dioxane, 1,2-bis(methyloxy)ethane.

Then an inorganic or organic base as defined above is added followed by the reactive derivative of the upper residue (group -NR^{'''}₂R^{'''}₃ in compounds of formula (I)) and the suitable intermediate compound (I). The resulting mixture is then kept at a temperature ranging from 80° to 150°C for 4-48 hr.

The mixture is then cooled at the end and worked as usual in order to provide a two layers mixture. The organic layer is constituted by a suitable organic solvent as described above. A suitable solvent may be added for improving the precipitation.

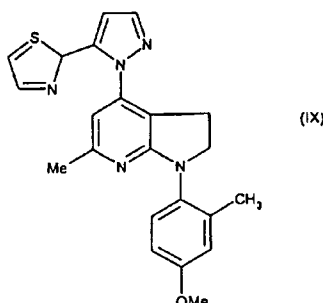
In one aspect the present invention provides a process for preparing the following compounds:

- 3-Methyl-4-[6-methyl-4-(3-thiazol-2-yl-pyrazol-1-yl)-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-1-yl]-benzonitrile;
1-(2,4-Bis-trifluoromethyl-phenyl)-6-methyl-4-(3-thiazol-2-yl-pyrazol-1-yl)-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine;
4-[6-Methyl-4-(3-thiazol-2-yl-pyrazol-1-yl)-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-1-yl]-3-trifluoromethyl-benzonitrile;
6-Methyl-1-(2-methyl-4-trifluoromethoxy-phenyl)-4-(3-thiazol-2-yl-pyrazol-1-yl)-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine;
1-(4-Methoxy-2-methyl-phenyl)-6-methyl-4-(3-thiazol-2-yl-pyrazol-1-yl)-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine;
1-(2,4-Bis-trifluoromethyl-phenyl)-6-methyl-4-(3-morpholin-4-yl-pyrazol-1-yl)-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine;
1-(2,4-Bis-trifluoromethyl-phenyl)-6-methyl-4-(3-pyridin-2-yl-pyrazol-1-yl)-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine;
4-[1,3'^B]Bipyrazolyl-1'-yl-1-(2,4-bis-trifluoromethyl-phenyl)-6-methyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine.

In one aspect, the present invention provides the preparation of 6-methyl-1-[2-methyl-4-(methyloxy)phenyl]-4-[3-(1,3-thiazol-2-yl)-1-*H*-pyrazol-1-yl]-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine which is reported in the Experimental section as illustrative of the procedure object of the present invention.

The other compounds mentioned above may be easily prepared according to the procedure described for 6-methyl-1-[2-methyl-4-(methyloxy)phenyl]-4-[3-(1,3-thiazol-2-yl)-1-*H*-pyrazol-1-yl]-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine.

In another aspect the present invention provides the CRF antagonist compound of formula (IX), 6-methyl-1-[2-methyl-4-(methoxy)phenyl]-4-[5-(1,3-thiazol-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl]-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine, which is a side product formed during the on large scale preparation of 6-methyl-1-[2-methyl-4-(methoxy)phenyl]-4-[3-(1,3-thiazol-2-yl)-1-H-pyrazol-1-yl]-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine.

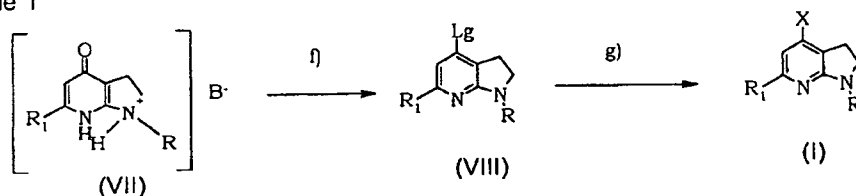


The compound (IX) is a novel compound and it is another embodiment of the present invention. The compound (IX) has been tested by using the homogeneous technique of scintillation proximity (SPA). The ligand binds to recombinant membrane preparation expressing the CRF receptors which in turn bind to wheatgerm agglutinin coated SPA beads. In the Experimental Part will be disclosed the details of the experiments. The compound has a K_i less than 0.1 μm .

Compounds of formula (I) may be prepared as disclosed in WO 04/094420, WO 03/008412 and WO 04/062665. Alternatively they may be prepared from compounds of formula (VII).

The compounds of formula (VII) are intermediates in the process for the preparation of compounds of formula (I), according to the following Scheme 1:

Scheme 1



wherein R, R_1 , and X are defined as above, and Lg is a leaving group selected among the reactive derivatives of an alkylsulphonic acid and

step f stands for the formation of a reactive derivative of the hydroxy pyridine of compounds (VII);

step g stands for nucleophilic displacement of the reactive derivative of compounds (VIII) to give the halogenated compounds (I).

Step f stands for the formation of a reactive derivative (i.e. a leaving group, Lg) of the hydroxy pyridine. The leaving group may be a reactive derivative of an alkylsulphonic acid, which includes but it is not limited to mesylate, tosylate, triflate.

- 5 To a suspension of intermediate compound (VII) in a suitable solvent which includes, but it is not limited to, chlorinated solvents (e.g. dichloromethane), an inorganic base in aqueous solution is added in order to provide the corresponding salt.

The suitable inorganic base may be selected from the group consisting of: sodium carbonate, sodium hydrogen carbonate, potassium carbonate, potassium hydrogen
10 carbonate, sodium hydroxyde, potassium hydroxyde.

The salt so formed may be separated and then an organic amine is added at R.T. under N₂. In one embodiment of the present invention the organic amine may be pyridine or triethylamine.

- 15 The mixture is then cooled down to low temperature (below -10°C) and triflic anhydride or methanesulfonic anhydride or methanesulfonyl chloride is added carefully. The reaction mixture is then usually worked-up.

In another embodiment of the present invention the solution may be added with pure seeds of the desired intermediate compound (VIII), previously prepared.

- 20 Step g stands for nucleophilic displacement of the leaving group of compounds (VIII) to give the compounds of formula (I).

In one embodiment of the present invention X may be Iodine.

In another embodiment X may be Bromine.

- 25 To a solution of intermediate compounds (VIII) in a suitable solvent which includes, but it is not limited to, a polar aprotic solvent selected in the group consisting of: dimethylformamide (DMF), dimethylsulfoxide (DMSO), N-methylpyrrolidinone (NMP), acetonitrile, a linear or branched C1-C6 alcoholic solvent or an apolar solvents, an organic acid selected in the group consisting from: methansulfonic acid, acetic acid, p-toluenesulfonic acid, trifluoroacetic acid, fumaric acid was added, followed by the addition
30 of a halide salt with alkaline ions which includes: LiCl, LiBr, LiI, NaCl, NaBr, NaI, KCl, KBr, or KI.

- The resulting mixture is usually kept at a temperature ranging from 50 to 120°C for 2-24 hr. At the end the reaction mixture is worked-up as usual in order to provide a two layers mixture. The organic layer is usually constituted by a suitable organic solvent such as an
35 etheral or ester solvent, as defined above.

The crude product may be used as such in the next step for the formation of the bicyclic CRF antagonists which will be defined in the following

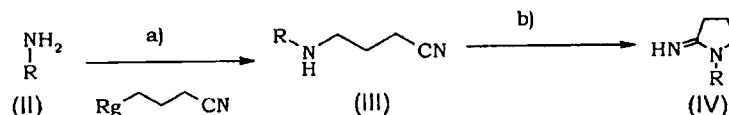
- 40 Compounds of formula (VI) may be prepared as disclosed in WO 04/062665 and WO 04/094420.

Compounds of formula (VI) may exist in the tautomeric form.



A process for the preparation of compounds (IV) is one embodiment of the present invention, starting from compounds of formula (II) and comprising the following steps according to Scheme 2:

Scheme 2



wherein R is defined as above, Rg is a reactive group selected from: halogen, reactive derivative of an alkylsulphonic acid, and

- step a stands for alkylation of the suitable aryl or heteroaryl amine of formula (II) with a reactive derivative of butyronitrile in presence of a base by heating;
- step b stands for the formation of the pyrrolidinone moiety of compounds (IV) which will form the cycle B present in the final compounds (I), by cyclisation of compounds (III), acid catalysed and by heating to give the desired compounds (IV).

The starting R-NH₂ may be a compound generally already known in literature. If not, it may be prepared using classical approach known to the skilled person.

Step a stands for alkylation of the suitable aryl or heteroaryl amine of formula (II) with a reactive derivative of butyronitrile in presence of a base by heating.

The suitable aryl or heteroaryl amine is dissolved in a proper solvent which includes, but it is not limited to, a tertiary C1-C6 dialkylamine.

In one embodiment of the present invention the tertiary C1-C6 dialkylamine may be triethylamine or diisopropylamine together, if necessary, with a polar aprotic solvent selected in the group consisting of: dimethylformamide (DMF), dimethylsulfoxide (DMSO), N-methylpyrrolidinone (NMP), acetonitrile.

The reaction is usually conducted at a temperature comprised in the range 100-150°C.

In one embodiment of the present invention the reactive derivative of butyronitrile is an halogen derivative. In a further embodiment the halogen may be Cl or Br.

The reactive derivative is added dropwise under N₂. The reaction mixture is then stirred for 2-6 hr. The mixture is then cooled down to R.T. and diluted with a suitable solvent which includes, but it is not limited to, linear, branched or cyclic C1-C6 dialkylether.

In one embodiment of the present invention the solvent may be selected from the group consisting of: methyl-t-butyl ether, diethylether, tetrahydrofuran, or dioxane.

The reaction mixture is then worked up as usual and at the end a suitable co-solvent is added. A suitable co-solvent may be selected in the group of C1-C10 cyclic alkanes.

5 In one embodiment of the present invention the co-solvent may be cyclohexane.

The crude product may be used as such in the next step.

Step b stands for the formation of the pyrrolidinone moiety of compounds (I) which will form the cycle B present in the final compounds (I), by cyclisation of compounds (III).

10 To a suspension of intermediate compounds (III) in a suitable solvent, which includes, but it is not limited to, a linear or branched C1-C6 alcoholic solvent or a C1-C10 aromatic solvent or a linear, branched or cyclic C1-C6 dialkylether.

In one embodiment of the present invention the alcoholic solvent may be iso-propanol; the aromatic solvent may be toluene and the etheral solvent may be tetrahydrofuran (THF).

15 Then 1.5 eq. of an acid are added at R.T. under N₂.

The most suitable acid may be selected among the organic acid or inorganic acids common to the skilled person.

Organic acids include, but are not limited to: acetic acid, malic acid, maleic acid, fumaric acid, lactic acid, tartaric acid, citric acid, formic acid, gluconic acid, succinic acid, piruvic acid, oxalic acid, oxaloacetic acid, trifluoroacetic acid, benzoic acid, methansulphonic acid, ethanesulphonic acid, benzenesulphonic acid, p-toluensulphonic acid, methanesulphonic acid and isethionic acid.

Inorganic acids include, but are not limited to : hydrochloric acid, hydrobromic acid, hydroiodic acid, sulphoric acid, nitric acid, phosphoric acid, hydrogen phosphoric acid.

25 In one embodiment of the present invention the organic acid may be p-toluenesulfonic acid or methanesulfonic acid and the inorganic acid may be hydrochloric acid (HCl).

The mixture is then usually heated to reflux for 4-8 hr, and at the end worked as usual in order to provide a two layers mixture. The organic layer is usually constituted by a suitable organic solvent which includes, but it is not limited to, chlorinated solvents or esters of organic acids.

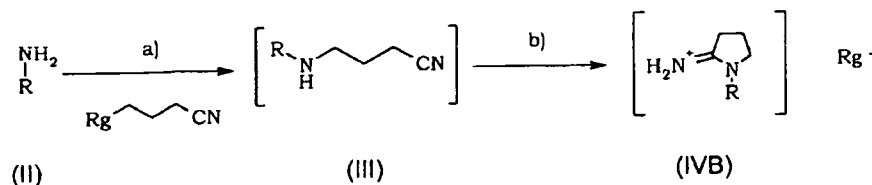
30 In one embodiment of the present invention the chlorinated solvent may be dichloromethane and the ester of organic acid may be ethylacetate.

The crude product may be used as such in the next step.

35 In one aspect of the present invention step a and step b may be performed continuously without isolating intermediate (III), according to the following Scheme 3, in order to produce compounds of formula (IVB), which can be used as compounds (IV) after treatment in basic conditions.

40

Scheme 3

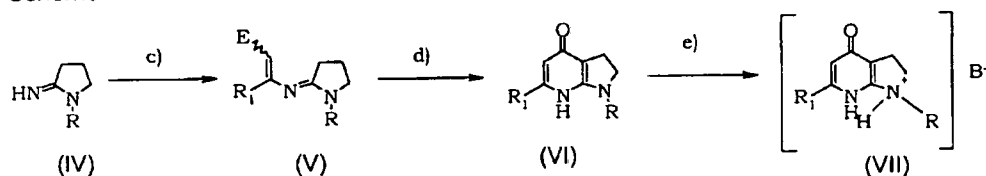


Compounds (IV) may be isolated as a suitable salt, for example hydrobromide, depending of the type of reactive butyronitrile used in step b). Then bromobutyronitrile will be used for obtaining compounds (IVB) as hydrobromide

The preparation of 1-[2-methyl-4-(trifluoromethoxy)phenyl]-2-pyrrolidinimine hydrobromide included in the Experimental Section is an illustration of this alternative way of performing the process of the present invention.

A process for the preparation of compounds (VII) is another embodiment of the present invention, starting from compounds of formula (IV) and comprising the following steps:

Scheme 4



wherein R and R₁ are defined as above, and

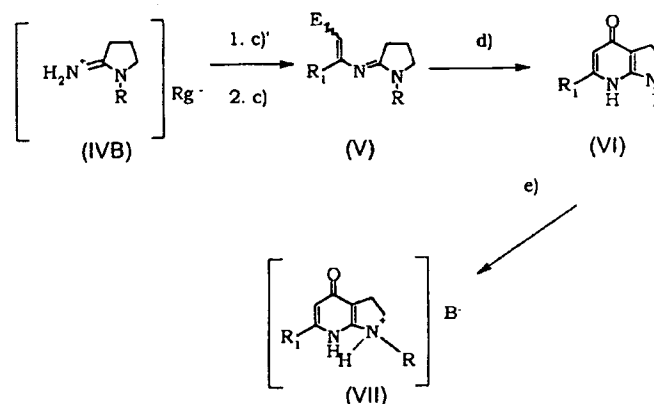
step c stands for a Michael addition of compounds (IV) to a butynoate derivative by heating;

step d stands for cyclisation in basic conditions to give the aromatic compounds (VI);

step e stands for salt formation by addition of the suitable acid to the compounds (VI).

Compounds (IV) may be replaced in Scheme 4 by compounds (IVB) providing an initial step c' of basic treatment in a suitable base as illustrated in the following Scheme 5.

Scheme 5



Step c stands for a Michael addition of intermediate compounds (IV) to a suitable butynoate derivative.

- 5 To a solution of intermediate compounds (IV) in a suitable solvent which includes but it is not limited to, an etheral solvent, a polar aprotic solvent or an alcoholic solvent as defined above, 1.0 - 1.5 eq of an ester derivative of 2-butynoate is added at R.T. under N_2 . In one embodiment of the present invention the ester derivative of 2-butynoate may be ethyl 2-butynoate.

- 10 The mixture was heated to reflux and kept for 2-20 hr before allowing cooling down to R.T.. The reaction mixture was then evaporated to dryness. The crude oil may be used as such in the next step.

- 15 Step d stands for cyclisation in basic conditions of the intermediate compounds (V) to give the aromatic compounds (VI). To a solution of the intermediate compounds (V) in a suitable solvent selected among etheral solvents, alcoholic solvents or polar aprotics solvents as defined above, a suitable base selected in the group consisting from: potassium *t*-butoxide, lithium hexamethyldisilazane, diazabicyclo[2.2.2]octane, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undecen-7-ene, sodium hydride; is added at R.T. under N_2 .

- 20 The reaction mixture is then generally heated to reflux and stirred for 2-14 hr and at the end worked as usual in order to provide a two layers mixture. The organic layer is usually constituted by a suitable organic solvent which includes, but it is not limited to, chlorinated solvents.

- 25 In one embodiment of the present invention the chlorinated solvent may be dichloromethane.

The crude product may be used as such in the next step.

- 30 Step e stands for the formation of compounds (VII) by addition of the suitable acid to the intermediate compounds (VI).

A compound (VI) is dissolved in a suitable solvent which includes, but it is not limited to, a linear, branched or cyclic C1-C6 dialkylether, a linear or branched aliphatic C1-C6 ketonic solvent. The solution is then treated with a suitable inorganic acid.

In one embodiment of the present invention the ketonic solvent may be acetone or 2-butanone, the etheral solvent may be tetrahydrofuran (THF) and the acid may be a sulphonic acid. In a further embodiment the sulphonic acid may be p-toluensulphonic acid or methanesulphonic acid.

- 5 In another embodiment the solution may be added with pure seeds of the desired intermediate compound (VII), previously prepared.

After 2-10 hr the suspension is filtered and the cake washed with another solvent.

The collected solid is then dried in the usual way.

- 10 The formation of compounds (VII) improves the process management as far as regards the purification procedures. In fact, by the introduction of these salts formation it is now possible to have reasonable clean intermediates without using chromatographic procedures. In addition isolation of such intermediates allows a better control over the impurity profile in the next steps.

- 15 The compound of the invention is 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
20 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, post operative stress and social phobia; dementia of the Alzheimer's type, with early or
25 late onset, with depressed mood; vascular dementia with depressed mood; mood disorders induced by alcohol, amphetamines, cocaine, hallucinogens, inhalants, opioids, phencyclidine, sedatives, hypnotics, anxiolytics and other substances; schizoaffective disorder of the depressed type; and adjustment disorder with depressed mood. Major depressive disorders may also result from a general medical condition including, but not
30 limited to, myocardial infarction, diabetes, miscarriage or abortion, etc.

The compound of the invention is also useful in the treatment or prevention of schizophrenic disorders including: paranoid schizophrenia, disorganised schizophrenia, catatonic schizophrenia, undifferentiated schizophrenia, residual schizophrenia.

- 35 The compound of the invention is useful as analgesic. In particular it is 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
40 neuralgia, segmental or intercostal neuralgia, fibromyalgia, causalgia, peripheral neuropathy, diabetic neuropathy, chemotherapy-induced neuropathy, AIDS related neuropathy, occipital neuralgia, geniculate neuralgia, glossopharyngeal neuralgia, reflex

sympathetic dystrophy, phantom limb pain; various forms of headache such as migraine, acute or chronic tension headache, temporomandibular pain, maxillary sinus pain, cluster headache; odontalgia; cancer pain; pain of visceral origin; gastrointestinal pain; nerve entrapment pain; sport's injury pain; dysmennorrhoea; menstrual pain; meningitis; 5 arachnoiditis; musculoskeletal pain; low back pain e.g. spinal stenosis; prolapsed disc; sciatica; angina; ankylosing spondylitis; gout; burns; scar pain; itch; and thalamic pain such as post stroke thalamic pain.

10 The compound of the invention is also useful for the treatment of dysfunction of appetite and food intake and in circumstances such as anorexia, anorexia nervosa and bulimia.

The compound of the invention is also useful in the treatment of sleep disorders including dysomnia, insomnia, sleep apnea, narcolepsy, and circadian rhythmic disorders.

15 The compound of the invention is also useful in the treatment or prevention of cognitive disorders. Cognitive disorders include dementia, amnesic disorders and cognitive disorders not otherwise specified.

20 Furthermore the compound of the invention is useful as memory and/or cognition enhancers in healthy humans with no cognitive and/or memory deficit.

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

30 The compound of the invention is also useful as anti-inflammatory agents. In particular they are useful in the treatment of inflammation in asthma, influenza, chronic bronchitis and rheumatoid arthritis; in the treatment of inflammatory diseases of the gastrointestinal tract such as Crohn's disease, ulcerative colitis, postoperative gastric ileus (POI), inflammatory bowel disease (IBD) and non-steroidal anti-inflammatory drug induced 35 damage; inflammatory diseases of the skin such as herpes and eczema; inflammatory diseases of the bladder such as cystitis and urge incontinence; and eye and dental inflammation.

40 The compound of the invention is 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.

The compound of the invention is also useful in the treatment of emesis, i.e. nausea, retching and vomiting. Emesis includes acute emesis, delayed emesis and anticipatory emesis. The compound of the invention is useful in the treatment of emesis however induced. For example, emesis may be induced by drugs such as cancer
5 chemotherapeutic agents such as alkylating agents, e.g. cyclophosphamide, carmustine, lomustine and chlorambucil; cytotoxic antibiotics, e.g. dactinomycin, doxorubicin, mitomycin-C and bleomycin; anti-metabolites, e.g. cytarabine, methotrexate and 5-fluorouracil; vinca alkaloids, e.g. etoposide, vinblastine and vincristine; and others such as
10 cisplatin, dacarbazine, procarbazine and hydroxyurea; and combinations thereof; radiation sickness; radiation therapy, e.g. irradiation of the thorax or abdomen, such as in the treatment of cancer; poisons; toxins such as toxins caused by metabolic disorders or by infection, e.g. gastritis, or released during bacterial or viral gastrointestinal infection; pregnancy; vestibular disorders, such as motion sickness, vertigo, dizziness and
15 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 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
20 meal-induced heartburn and dyspepsia.

The compound of the invention is 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
25 disease; cerebral ischaemia such as cerebral vasospasm following subarachnoid haemorrhage; fibrosing and collagen diseases such as scleroderma and eosinophilic fascioliasis; disorders related to immune enhancement or suppression such as systemic lupus erythematosus and rheumatic diseases such as fibrositis; and cough.

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

The invention therefore provides the compound of formula (IX) or a pharmaceutically
35 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 the compound of formula (IX) or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof in the preparation of
40 a medicament for use in the treatment of conditions mediated by CRF.

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,

30

comprising administration of an effective amount of a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt or a solvate thereof.

5 While it is possible that, for use in therapy, the compound of the present invention may be administered as the raw chemical, it is preferable to present the active ingredient as a pharmaceutical formulation e. g. when the agent is in admixture with a suitable pharmaceutical excipient, diluent or carrier selected with regard to the intended route of administration and standard pharmaceutical practice.

10 In a further aspect, the invention provides a pharmaceutical composition comprising the compound of the invention or a pharmaceutically acceptable derivative thereof in association with a pharmaceutically acceptable carrier and/or excipient. The carrier and/or excipient must be "acceptable" in the sense of being compatible with the other ingredients of the formulation and not deleterious to the recipient thereof.

15 Accordingly, the present invention further provides a pharmaceutical formulation comprising the compound of the invention or a pharmaceutically acceptable derivative thereof, in association with a pharmaceutically acceptable carrier and/or excipient. The carrier and/or excipient must be "acceptable" in the sense of being compatible with the
20 other ingredients of the formulation and not deleterious to the recipient thereof.

There is further provided by the present invention a process of preparing a pharmaceutical composition, which process comprises mixing at least one compound of the invention or a pharmaceutically acceptable derivative thereof, together with a
25 pharmaceutically acceptable carrier and/or excipient.

The pharmaceutical compositions may be for human or animal usage in human and veterinary medicine and will typically comprise any one or more of a pharmaceutically acceptable diluent, carrier or excipient. Acceptable carriers or diluents for therapeutic
30 use are well known in the pharmaceutical art, and are described, for example, in Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co. (A. R. Gennaro edit. 1985). The choice of pharmaceutical carrier, excipient or diluent can be selected with regard to the intended route of administration and standard pharmaceutical practice. The pharmaceutical compositions may comprise as – or in addition to – the carrier, excipient
35 or diluent any suitable binder(s), lubricant(s), suspending agent(s), coating agent(s), solubilising agent(s).

Preservatives, stabilisers, dyes and even flavouring agents may be provided in the pharmaceutical composition. Examples of preservatives include sodium benzoate,
40 sorbic acid and esters of p-hydroxybenzoic acid. Antioxidants and suspending agents may be also used.

There may be different composition/formulation requirements dependent on the different delivery systems. By way of example, the pharmaceutical composition of the present

invention may be formulated to be delivered using a mini-pump or by a mucosal route, for example, as a nasal spray or aerosol for inhalation or ingestible solution, or parenterally in which the composition is formulated by an injectable form, for delivery, by, for example, an intravenous, intramuscular or subcutaneous route. Alternatively, the formulation may be designed to be delivered by both routes.

Where the agent is to be delivered mucosally through the gastrointestinal mucosa, it should be able to remain stable during transit though the gastrointestinal tract; for example, it should be resistant to proteolytic degradation, stable at acid pH and resistant to the detergent effects of bile.

Where appropriate, the pharmaceutical composition can be administered by inhalation, in the form of a suppository or pessary, topically in the form of a lotion, solution, cream, ointment or dusting powder, by use of a skin patch, orally in the form of tablets containing excipients such as starch or lactose, or in capsules or ovules either alone or in admixture with excipients, or in the form of elixirs, solutions or suspensions containing flavouring or colouring agents, or they can be injected parenterally, for example intravenously, intramuscularly or subcutaneously. For parenteral administration, the compositions may be best used in the form of a sterile aqueous solution which may contain other substances, for example enough salts or monosaccharides to make the solution isotonic with blood. For buccal or sublingual administration the compositions may be administered in the form of tablets or lozenges which can be formulated in a conventional manner.

For some embodiments, the agent of the present invention may also be used in combination with a cyclodextrin. Cyclodextrins are known to form inclusion and non-inclusion complexes with drug molecules. Formation of a drug-cyclodextrin complex may modify the solubility, dissolution rate, bioavailability and/or stability property of a drug molecule. Drug-cyclodextrin complexes are generally useful for most dosage forms and administration routes. As an alternative to direct complexation with the drug the cyclodextrin may be used as an auxiliary additive, e. g. as a carrier, diluent or solubiliser. Alpha-, beta and gamma-cyclodextrins are most commonly used and suitable examples are described in WO-A-91/11172, WO-A-94/02518 and WO-A-98/55148.

In one embodiment, the agent of the present invention are delivered systemically (such as orally, buccally, sublingually). In another embodiment the agent is delivered orally.

The compound of the invention may be milled using known milling procedures such as wet milling to obtain a particle size appropriate for tablet formation and for other formulation types. Finely divided (nanoparticulate) preparations of the compounds of the invention may be prepared by processes known in the art, for example see International Patent Application No. WO 02/00196 (SmithKline Beecham).

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 glycollate); or wetting agents (e.g. sodium lauryl sulphate). The tablets may be coated by methods well known in the art. Liquid preparations for oral administration may take the form of, for example, solutions, syrups or suspensions, or they may be presented as a dry product for constitution with water or other suitable vehicle before use. Such liquid preparations may be prepared by conventional means with pharmaceutically acceptable additives such as suspending agents (e.g. sorbitol syrup, cellulose derivatives or hydrogenated edible fats); emulsifying agents (e.g. lecithin or acacia); non-aqueous vehicles (e.g. almond oil, oily esters, ethyl alcohol or fractionated vegetable oils); and preservatives (e.g. methyl or propyl-p-hydroxybenzoates or sorbic acid). The preparations may also contain buffer salts, flavouring, colouring and sweetening agents as appropriate.

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

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

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

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

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

aqueous base also comprising one or more dispersing agents, stabilising agents, solubilising agents or suspending agents. They may also contain a preservative.

5 The compound 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.

10 The compound 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.

15 For intranasal administration, the compound 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.

20 A proposed dose of the compound 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.

25 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.

30 The CRF antagonists compounds which can be prepared by the process object of the present invention may be in the form of a pharmaceutically acceptable salt. For a review on suitable salts see Berge et al, J. Pharm. Sci., 1977, 66, 1-19.

Typically, a pharmaceutical acceptable salt may be readily prepared by using a desired acid or base as appropriate. The salt may precipitate from solution and be collected by filtration or may be recovered by evaporation of the solvent.

35 Suitable addition salts are formed from acids which form non-toxic salts and examples are hydrochloride, hydrobromide, hydroiodide, sulphate, bisulphate, nitrate, phosphate, hydrogen phosphate, acetate, maleate, malate, fumarate, lactate, tartrate, citrate, formate, gluconate, succinate, piruvate, oxalate, oxaloacetate, trifluoroacetate, 40 saccharate, benzoate, methansulphonate, ethanesulphonate, benzenesulphonate, p-toluensulphonate, methanesulphonic, ethanesulphonic, p-toluenesulphonic, and isethionate.

Pharmaceutically acceptable base salts include ammonium salts, alkali metal salts such as those of sodium and potassium, alkaline earth metal salts such as those of calcium and magnesium and salts with organic bases, including salts of primary, secondary and tertiary amines, such as isopropylamine, diethylamine, ethanolamine, trimethylamine, dicyclohexyl amine and N-methyl-D-glucamine.

Those skilled in the art of organic chemistry will appreciate that many organic compounds can form complexes with solvents in which they are reacted or from which they are precipitated or crystallized. These complexes are known as "solvates". For example, a complex with water is known as a "hydrate". Solvates of the compound of the invention are within the scope of the invention.

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

When a specific enantiomer of a compound of general formula (I) is required, this may be obtained for example by resolution of a corresponding enantiomeric mixture of a compound 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.

EXAMPLES

In the Intermediates and Examples unless otherwise stated:

All temperatures refers to °C. Infrared spectra were measured on a FT-IR instrument. Compounds were analysed by direct infusion of the sample dissolved in acetonitrile into a mass spectra operated in positive electro spray (ES⁺) ionisation mode. Proton Magnetic Resonance (¹H-NMR) spectra were recorded at 400 MHz, chemical shifts are reported in ppm downfield (δ) from Me₄Si, used as internal standard, and are assigned as singlets (s), broad singlets (bs), doublets (d), doublets of doublets (dd), triplets (t), quartets (q) or multiplets (m). A strategy comprising of NOE (Nuclear Overhauser Effect) correlation and/or ¹H,¹⁵N long range scalar correlations measurements has been implemented in order to allow elucidation of possible regio-isomers structure of compounds of the present invention. Proposed structures were verified by measurement of the vicinity in the space of key hydrogens, thus 1D Nuclear Overhauser difference spectra were used to measure ¹H,¹H-dipole-dipole correlations.

In cases where NOE measurements were not conclusive, ¹H,¹⁵N long range scalar correlations were measured via ¹H,¹⁵N-HMBC experiments. A delay corresponding to an average long range scalar coupling 2,3J(¹H,¹⁵N) of 6Hz was set for optimal result.

Column chromatography was carried out over silica gel (Merck AG Darmstadt, Germany). The following abbreviations are used in the text: EtOAc = ethyl acetate, cHex = cyclohexane, CH₂Cl₂ = DCM, dichloromethane, Et₂O = diethyl ether, DMF = N,N'-

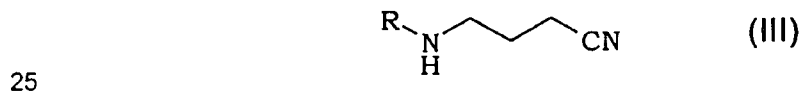
- dimethylformamide, DIPEA = N,N-diisopropylethylamine, DME = ethylene glycol dimethyl ether, MeOH = methanol, Et₃N = triethylamine, TFA = trifluoroacetic acid, THF = tetrahydrofuran, KOtBu = potassium tert-butoxide, NMP = N-methyl-2-pyrrolidinone, MTBE = methyl-*tert*-butyl ether, IPA = isopropanol, DABCO = Diazabicyclo[2.2.2]octane, DBU = 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undecen-7-ene, BINAP = 2,2'-Bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl, Acac = 2,4-Pentanedione, MEK = methyl ethyl ketone.

The method HPLC used for the purity determination is the following:

	Column	Phenomenex Luna 3μ C18(2) - 50 x 2.0 mm
10	Wavelength	220 nm
	Flow	1 mL
	Injection volume	5 uL (2 uL)
	Temperature	40°C
	Run Time	10 min
15	Sample conc.	ca. 0,5 mg / mL (ca. 1 mg / mL)
	Mobile Phase	Solution A: 0.05% TFA in water Solution B: 0.05% TFA in ACN
	Gradient	FAST gradient: 0.00 – 8.00 min:.....from 100% A down to 5% 8.01 – 8.10 min:.....from 5% A up to 100% 8.11– 10.00 min:.....100% of A
20		

EXAMPLE 1

Preparation of intermediate (III)



- A solution of tertiary amines (e.g. TEA, DIPEA; 1 eq) and RNH₂ (1 eq.) in polar aprotic solvent (e.g. DMF, NMP) was heated to 100-150°C. 4-X- butyrronitrile, where X = Cl or Br; 1 eq) was added dropwise under N₂. The reaction mixture was heated for 2-6 hr. The mixture was cooled down to R.T. and diluted with ether (e.g. MTBE, Et₂O). Water was added and the phases were separated. The organic layer was further washed with water and evaporated to low volume. New ether was added and the mixture again evaporated to low volume. The mixture was treated with cyclic alkanes (e.g cyclohexane) over 20 minutes and the resulting suspension aged at room temperature for 1-5 hr. The suspension was filtered and the cake washed with a mixture ether /alkane mixture. The title compound was collected as a solid.

4-([2-methyl-4-(methoxy)phenyl]amino)butanenitrile

Yield: 65-70% th

4-[[2-methyl-6-(methoxy)-3-pyridinyl]amino]butanenitrile

Yield: 80%

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

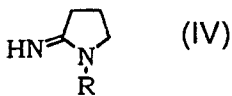
5

Table 1-1

Cpd. No.	R	Analytical Data
1-1	2-methyl-4-methoxy-phenyl	NMR (¹ H, CDCl ₃): NMR (¹ H, DMSO-d ₆): δ 6.65 (d, 1H), 6.63 (dd, 1H), 6.47 (d, 1H), 4.49 (bt, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.10 (q, 2H), 2.59 (t, 2H), 2.09 (s, 3H), 1.86 (m, 2H). M/S (m/z): 205 [MH] ⁺ HPLC % a/a > 99
1-2	2-methyl-4-methoxy-3-pyridinyl	NMR (¹ H, DMSO-d ₆): δ 6.94 (d, 1H), 6.53 (d, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.28 (t, 2H), 3.14 (bs, 1H), 2.50 (t, 2H), 2.33 (s, 3H), 1.97 (m, 2H) M/S (m/z): 206 [MH] ⁺ HPLC % a/a 81%

EXAMPLE 2Preparation of Intermediates (IV)

10



To a suspension of intermediate (III) in alcoholic solvents (e.g IPA), aromatic solvents (e.g. Toluene) or etheral solvents (e.g THF), an organic acid (e.g. p-toluenesulfonic acid; methanesulfonic acid) or a mineral acid (e.g. HCl 5-6N in IPA) (1.5 eq) was added at R.T. under N₂. The mixture was heated to reflux for 4-8 hr, allowed to cool down to R.T. and evaporated to low volume. Water was added, the clear solution evaporated again to low volume and treated with NaOH aqueous solution. The mixture was extracted with organic solvent (DCM, ethyl acetate) and the organic layer further washed with NaCl aqueous solution. The organic layer was evaporated down to dryness. The crude product was used as such in the next step.

15

20

1-[2-methyl-4-(methoxy)phenyl]-2-pyrrolidinimine

- 4-[[2-Methyl-4-(methyloxy)phenyl]amino]butanenitrile (0.78Kg; 1eq) was treated with HCl 10% in water (2.34L) and the solution heated to 85°C. After 4 hour the mixture was cooled down to 20°C, diluted with NaOH 10% and extracted with DCM. The aqueous layer was further extracted with DCM. The combined organic layers were washed with NaCl 15%.
- 5 The collected organic phase was diluted with THF, distilled to about 1L volume (50°C jacket, 250mbar). THF was added and the mixture distilled again to about 1L. Fresh THF was added one more time and the mixture again distilled down to about 4L. The product is used as such in the next step.
- Yield: 95-99% th

10

1-[2-methyl-6-(methyloxy)-3-pyridinyl]-2-pyrrolidinimine

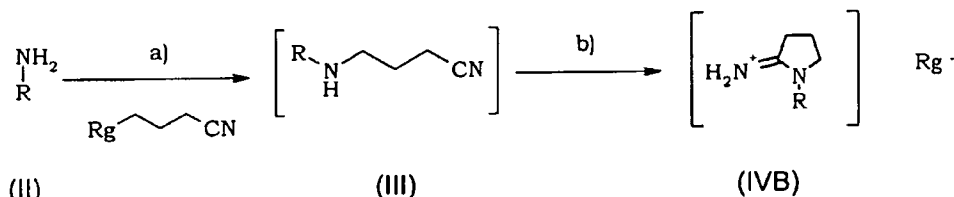
Yield: 78% th

15

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

Table 2-1

Cpd. No.	R	Analytical Data
2-1	2-methyl-4-methoxy-phenyl	NMR (¹ H, DMSO-d ₆): δ 7.09 (d, 1H), 6.87 (d, 1H), 6.80 (dd, 1H), 5.8-5.4 (b, 1H), 3.75 (s, 1H), 3.54 (t, 2H), 2.51 (t, 2H), 2.11 (s, 3H), 2.01 (m, 2H). M/S (m/z): 205 [MH] ⁺ HPLC % a/a > 98
2-2	2-methyl-4-methoxy-3-pyridinyl	NMR (¹ H, DMSO-d ₆): δ 7.53 (d, 1H), 6.68 (d, 1H), 6.1-5.8 (b, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.55 (t, 2H), 2.50 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.02 (m, 2H) M/S (m/z): 205 [MH] ⁺ HPLC % a/a 86%
2-3	2-methyl-4-trifluoromethoxy-phenyl	NMR (¹ H, CDCl ₃): δ 7.84 (d, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.09 (d, 1H), 6.98 (d, 1H), 6.63 (s, 1H), 4.68 (s, 1H), 4.10 (t, 2H), 3.91 (t, 2H), 3.63 (t, 2H), 3.50 (t, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.29 (s, 3H). MS (m/z): 459 [MH] ⁺

EXAMPLE 3**Preparation of Compounds (IVB)**

5

1-[2-methyl-4-(trifluoromethoxy)phenyl]-2-pyrrolidinimine hydrobromide

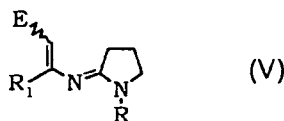
2-Methyl-4-trifluoromethoxyaniline (30g) was dissolved in NMP (90 ml). The resulting solution was heated up to 100 °C. Neat bromobutyronitrile (1.1 eq; 17.2 mL) was then added and the resulting solution was heated at 115-118 °C for 2-4 hours.

The reaction was then allowed to cool to 45°C in 30 min. A seed of the desired compound (0.03g) was added. MTBE (270 ml) was added at 45°C in 30-40 min. The resulting suspension was cooled to 20°C in 20 min, stirred for 2 hrs and then was filtered. The cake was washed with a mixture of 3:1 MTBE/ NMP (3 x 60 mL) and the solid dried overnight at 70 °C for 6 hrs.

Yield: 88 % th from 2-Methyl-4-trifluoromethoxyaniline

NMR (1H, DMSO-d6): 9.83 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.41 (dd, 1H), 3.92 (t, 2H), 3.08 (m, 2H), 2.24 (m, 2H), 2.24 (s, 3H).

HPLC % a/a 99%

EXAMPLE 4**Preparation of Intermediates (V)**

25

To a solution of intermediate (IV) in etheral solvent (e.g. THF), polar aprotic solvents (e.g. acetonitrile), or alcoholic solvents (e.g. IPA); ethyl-2-butynoate (1.0- 1.5 eq) was added at R.T. under N₂. The mixture was heated to reflux and aged for 2-20 hr before allowing cooling down to R.T.. The reaction mixture was evaporated to dryness. The crude oil was used as such in the next step.

30

Ethyl-3-(((2E)-1-[2-methyl-4-(methoxy)phenyl]-2-pyrrolidinylidene)amino)-2-butenate

The solution containing 1-[2-methyl-4-(methyloxy)phenyl]-2-pyrrolidinimine, as previously prepared, was treated with ethyl-2-butyrate (1.1eq, 0.49L). The mixture was heated to reflux for 12-14 hours. The mixture was allowed to cool to room temperature. The product is used as such in the next step.

5 Yield 80-90% th

Ethyl-3-(((2E)-1-[2-methyl-6-(methyloxy)-3-pyridinyl]-2-pyrrolidinylidene)amino)-2-butyrate

Yield 89% th

10

Ethyl-3-(((2E)-1-[2-methyl-4-(trifluoromethyloxy)phenyl]-2-pyrrolidinylidene)amino)-2-butyrate

1-[2-methyl-4-(trifluoromethyloxy)phenyl]-2-pyrrolidinimine hydrobromide (1.4 kg) was treated with 10% NaOH aq. solution (4.2 L) and extracted with DCM (4.2 L). The aqueous layer was further extracted with DCM (2.8 L). The combined organic layers were washed with aqueous sodium chloride w/v 15% (5.6 L). The collected organic phase was diluted with toluene (7 L), distilled to 2.8 L, diluted with toluene (14 L) and distilled to 2.8 L. The solution was treated with ethyl-2-butyrate (1.1eq, 0.53 L). The mixture was heated to reflux for about 9 hours. The mixture was allowed to cool to room temperature. The product is used as such in the next step.

20

All the analytical data are set forth in the following Table 3-1

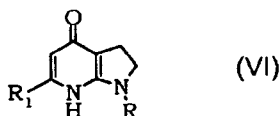
Table 3-1

Cpd. No.	R	Analytical Data
3-1	2-methyl-4-methoxy-phenyl	M/S (m/z): 317 [MH] ⁺ HPLC % a/a > 90
3-2	2-methyl-4-methoxy-3-pyridinyl	M/S (m/z): 318 [MH] ⁺ HPLC % a/a 79%

25

EXAMPLE 5

Preparation of Intermediates (VI)



30

To a solution of intermediate (V) in etheral solvents (e.g THF), alcoholic solvents (e.g. IPA), polar aprotics solvents (e.g. acetonitrile, DMF) was added at R.T. under N₂, a base (e.g. *t*-BuOK, LiHMDS, DABCO, DBU, NaH). The reaction mixture was heated to reflux

40

and stirred for 2-14 hr. The solution was allowed to cool down to R.T., evaporated to low volume and diluted with chlorinated solvent (e.g. DCM). The organic layer was washed with sat.aq. NH_4Cl ; followed by NaCl aqueous solution. The organic layer was evaporated to dryness and the crude product was used as such in the next step.

5

6-methyl-1-[2-methyl-4-(methyloxy)phenyl]-1,2,3,7-tetrahydro-4H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-one

The solution from the previous step containing ethyl-3-(((2E)-1-[2-methyl-4-(methyloxy)phenyl]-2-pyrrolidinylidene)amino)-2-butenate was treated with t-BuOK 1M in THF (7.8L; prepared by dissolution of solid tBuOK- 2eq- in THF). The t-BuOK solution was added the first 20% in 30 minutes and the remaining part in 40-50 minutes. The mixture was refluxed for 6 hours. Then it was cooled to 20°C, concentrated (50°C jacket, 300-250mbar), diluted with NH_4Cl sat. sol. and extracted with DCM. The aqueous layer was back extracted with DCM. The combined organic phases were washed with NaCl 15%. The organic layer was distilled down to about 1L, diluted with MEK and evaporated down to about 4L. Fresh MEK was added and the mixture was concentrated down to about 4L. The product is used as such in the next step.

15

Yield 75-85% th

20

6-methyl-1-[2-methyl-6-(methyloxy)-3-pyridinyl]-1,2,3,7-tetrahydro-4H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-one

Yield: 15-20% th

25

6-methyl-1-[2-methyl-4-(trifluoromethyloxy)phenyl]-1,2,3,7-tetrahydro-4H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-one

The solution from the previous step containing ethyl-3-(((2E)-1-[2-methyl-4-(trifluoromethyloxy)phenyl]-2-pyrrolidinylidene)amino)-2-butenate was treated with t-BuOK 1M in THF (8.26 L; prepared by dissolution of solid tBuOK- 2eq- in THF). The t-BuOK solution was added in 30 minutes. The mixture was refluxed for 3 hours. Then it was cooled to 20°C, concentrated to 4.2 L (50°C jacket, 300-250mbar), diluted with NH_4Cl sat. sol. (7 L) and extracted with DCM (11.2 L). The aqueous layer was back extracted with DCM (4.2 L). The combined organic phases were washed with NaCl 15% (2.8 L). The organic layer was distilled down to 2.8 L (50°C jacket, 300mbar), diluted with THF (11.2 L) and evaporated down to 2.8 L. Fresh THF (7 L) was added. The solution was treated with $\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$ (0.28 L) in a dropwise fashion over 1 hr. Precipitation occurred during the addition of the acid. The suspension was aged for 4-6 hours, then filtered and the cake washed with THF (5.6 L). The collected solid was placed in the oven at 70°C, under reduced pressure for at least 5-6 hours.

30

35

40

Overall yield: 50-65%

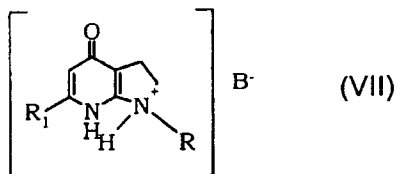
All the analytical data are set forth in the following Table 4-1

Table 4-1

Cpd. No.	R	Analytical Data
4-1	2-methyl-4-methoxy-phenyl	NMR (^1H , $\text{DMSO}-d_6$): δ 9.8 (b, 1H), 7.08 (d, 1H), 6.80 (d, 1H), 6.75 (dd, 1H), 5.92 (s, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.68 (t, 2H), 2.89 (t, 2H), 2.12 (s, 3H), 2.02 (s, 3H). M/S (m/z): 271 $[\text{MH}]^+$ HPLC % a/a 75-80
4-2	2-methyl-4-methoxy-3-piridynyl	NMR (^1H , $\text{DMSO}-d_6$): δ 9.93 (bs, 1H), 7.55 (d, 1H), 6.67 (d, 1H), 5.99 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.73 (t, 2H), 2.94 (t, 2H), 2.28-2.07 (2s, 6H). M/S (m/z): 272 $[\text{MH}]^+$ HPLC % a/a 35-40

5 EXAMPLE 6

Preparation of Intermediates (VII)



- 10 Intermediate (VI) was dissolved in etheral solvents (e.g THF), ketonic solvents (e.g acetone, 2-butanone), treated with sulphonic acid (e.g p-toluensulphonic; methanesulphonic, triflic anhydride) and seeded with intermediate (VII). After 2-10 hr the suspension was filtered and the cake washed with further solvent. The collected solid was placed in the oven at 40°C under reduced pressure for 10-24 hr.

15

6-methyl-1-[2-methyl-4-(methyloxy)phenyl]-1,2,3,7-tetrahydro-4H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-one methanesulfonate

- The solution containing 6-methyl-1-[2-methyl-4-(methyloxy)phenyl]-1,2,3,7-tetrahydro-4H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-one as previously prepared, was treated with $\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$ (0.187L) in a dropwise fashion over 20-25 minutes (temperature rose from 20°C to 30°C internally)
- 20 and seeded with the title compound. Precipitation occurred soon after seeding. The

suspension was aged for 6 hours, then filtered and the cake washed with 2-butanone. The collected solid was placed in the oven at 40°C, under reduced pressure for 10-12 hours.

Yield: 90-95% th

5 6-methyl-1-[2-methyl-4-(methyloxy)phenyl]-1,2,3,7-tetrahydro-4H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-one 4-methylbenzenesulfonate

Yield: 54% th

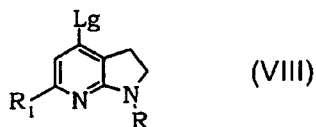
10 6-methyl-1-[2-methyl-4-(trifluoromethyloxy)phenyl]-1,2,3,7-tetrahydro-4H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-one trifluoromethanesulfonate

15 A saturated aqueous solution of NaHCO₃ (6 L) was added at room temperature to a suspension of 6-methyl-1-[2-methyl-4-(trifluoromethyloxy)phenyl]-1,2,3,7-tetrahydro-4H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-one (1 Kg) in dichloromethane (10 L). The resulting mixture was stirred for 20 min at room temperature. The separated organic phase was washed with a 15 % (w/v) aqueous solution of NaCl (3 L), then was diluted with CH₂Cl₂ (10 L). The resulting solution was distilled down to 10 L. Fresh CH₂Cl₂ (5 L) was added and the solution was concentrated to 10 L. Fresh CH₂Cl₂ (5 L) was added and the solution was concentrated again to 10 L. The solution as such is used in the next step.

20 All the analytical data are set forth in the following Table 5-1

Table 5-1

Cpd. No.	R	Analytical Data
5-1	2-methyl-4-methoxy-phenyl	NMR (¹ H, DMSO-d ₆): δ 12.36-12.70 (2bs, 2H), 7.33 (d, 1H), 7.00 (d, 1H), 6.92 (dd, 1H), 6.26 (s, 1H), 4.02 (bm, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.11 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.25-2.20 (2s, 6H). HPLC a/a > 98
5-2	2-methyl-4-methoxy-3-piridinyl	NMR (¹ H, DMSO-d ₆): δ 12.34-12.00 (2bs, 2H), 7.50 (d, 2H), 7.32 (d, 1H), 7.13 (d, 2H), 7.00 (d, 1H), 6.92 (dd, 1H), 6.26 (s, 1H), 4.02 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.11 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.24-2.19 (2s, 6H). HPLC a/a > 98

EXAMPLE 7**Preparation of Intermediates (VIII)**

- 5 To a suspension of intermediate (VII) in chlorinated solvents (e.g. DCM), an inorganic base in aqueous solution was added. After phase separation the organic one was washed with NaCl aqueous solution and dried. An amine (e.g. pyridine, TEA) was added at R.T. under N₂ at the organic solution. The mixture was cooled down to low temperature (below -10°C) and triflic anhydride or methanesulfonic anhydride or methanesulfonyl chloride
- 10 was added in a dropwise fashion. The reaction mixture was allowed to warm up to 5°C over 30 minutes and treated with sat. aq NaHCO₃. Phases were separated and the organic one was further washed with water and concentrated to oil. The oil was dissolved in alcoholic solvent (IPA) and seeded with intermediate (VIII). The suspension was stirred for 1-4 hr, then water was added over 30 minutes and the mixture aged for additional 1-5 hr.
- 15 The suspension was filtered, the cake washed with an alcohol/water mixture 1/1, collected and dried in the oven at 35-40°C under high vacuum for 12-14 hours. The title compound was obtained as a solid.

- 6-methyl-1-[2-methyl-4-(methyloxy)phenyl]-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl
- 20 trifluoromethanesulfonate
- 6-Methyl-1-[2-methyl-4-(methyloxy)phenyl]-1,2,3,7-tetrahydro-4H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-one methanesulfonate as previously prepared (0.4Kg; 1eq) was suspended in DCM (4L) and treated with NaHCO₃ sat. sol. (2.4L). Phases were allowed to separate and the organic one washed with NaCl 15%. The organic layer was diluted with DCM and the
- 25 solution distilled down to 4L. Fresh DCM added again and the mixture distilled down to 4 residual litres. The solution was treated with Pyridine (0.097L, 1.1eq) and cooled down to -15°C. Triflic anhydride (0.193L, 1.05eq) was added over 60min keeping the temperature below -10°C. The mixture was allowed to warm up to 5°C over 20min and quenched with NaHCO₃ sat. over 20 minutes keeping temperature at 5°C. The biphasic mixture was
- 30 allowed to warm up to R.T. while stirring for additional 20 minutes to complete CO₂ evolution; then allowed to separate. The organic one further washed with water, distilled down to 1.6L (50°C jacket, 250mbar) and diluted with IPA. The solution was distilled down to about 2L (50°C jacket, 100-150mbar), diluted with fresh IPA and again distilled down to about 2L (50°C jacket, 100-150mbar). The solution was brought to room temperature and
- 35 seeded with the title compound. The slurry was aged for 60min. Water was added over 30min and the resulting suspension aged for 90min before being filtered. The cake was washed with IPA-water 1:1, collected and placed in the oven at 35°C, under reduced pressure overnight.
- Yield: 80-85% th

6-methyl-1-[2-methyl-4-(methyloxy)phenyl]-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl methanesulfonate

Yield: 82% th

5

6-methyl-1-[2-methyl-4-(trifluoromethyloxy)phenyl]-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl trifluoromethanesulfonate

Pyridine (1.1 equiv, 0.21 L) was added to the solution containing 6-methyl-1-[2-methyl-4-(trifluoromethyloxy)phenyl]-1,2,3,7-tetrahydro-4H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-one trifluoromethanesulfonate and the resulting mixture was cooled down to -15 °C. Neat trifluoromethanesulfonic anhydride (1.05 equiv, 0.41 L) was then added dropwise maintaining the temperature ranging below -10 °C, then the solution was heated up to 5 °C in 40 min. A saturated aqueous solution of NaHCO₃ (5 L) was then added dropwise in 30 min, keeping the temperature below 5 °C. The solution was finally heated up to 20 °C in 30 min. The separated organic layer was then washed with water (5 L) and concentrated to 4 L. Fresh IPA (8 L) was then added and the resulting solution was distilled down to 8 L. Fresh IPA (8 L) was added and the solution was distilled down to 8 L. The solution was cooled down to room temperature. A yellow solid precipitated at room temperature. The resulting suspension was stirred for 0.5 h at room temperature, then water (8 L) was added and the suspension was stirred overnight, filtered and the solid was washed with a mixture of IPA/water 1:1 (2x2 L) and dried overnight at 40 °C under high vacuum.

25

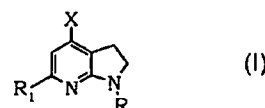
Overall yield: 80-95%

All the analytical data are set forth in the following Table 6-1

Table 6-1

Cpd. No.	R	Analytical Data
6-1	2-methyl-4-methoxy-phenyl	NMR (¹ H, DMSO-d ₆): δ 7.17 (d, 1H), 6.85 (d, 1H), 6.77 (dd, 1H), 6.40 (s, 1H), 3.89 (t, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.16 (t, 2H), 2.17-2.11 (2s, 6H) M/S (m/z): 403 [MH] ⁺ HPLC % a/a > 99

6-2	2-methyl-4-methoxy-3-pyridinyl	NMR (¹ H, DMSO-d ₆): δ 7.22 (d, 1H), 6.89 (d, 1H), 6.82 (dd, 1H), 6.49 (s, 1H), 3.91 (t, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.52 (s, 3H), 3.18 (t, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.15 (s, 3H) M/S (m/z): 349 [MH] ⁺ HPLC % a/a > 99
-----	--------------------------------	---

EXAMPLE 8General preparation of compounds of formula (I)

To a solution of intermediate (VIII) in polar aprotic solvents (e.g. DMF, NMP, acetonitrile), alcoholic solvents (e.g. IPA) or apolar solvents (e.g. toluene) was added an organic acid (e.g. methansulfonic acid, acetic acid, p-toluenesulfonic acid, trifluoroacetic acid, fumaric acid) followed by a halide salt (e.g. LiX, NaX, KX; X = Cl, Br, I) and the resulting mixture was heated at 50-120°C for 2-24 hr.

The mixture was allowed to cool down to R.T. and diluted with ethereal or estereal solvents (e.g. MTBE, AcOEt) and washed with NaOH 1 N; the organic phase was washed twice with water then dried over Na₂SO₄. The removal of solvents under reduced pressure gave the intermediate (VIII) that was used as such in the next step.

3-Chloro-6-methyl-1-[2-methyl-4-(methyloxy)phenyl]-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine
Yield: 85-95% th

3-Bromo-6-methyl-1-[2-methyl-4-(methyloxy)phenyl]-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine
To a solution of 6-methyl-1-[2-methyl-4-(methyloxy)phenyl]-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl trifluoromethanesulfonate as previously prepared (1.2 Kg, 1.0 eq) in DMF (4.2 L) under a N₂ atmosphere, CH₃SO₃H (232.25 ml) was added followed by sodium bromide (460.33 g). The resulting mixture was heated at 85°C for 2.5 h.

The mixture was diluted with MTBE and washed with NaOH 1 N; the aqueous phase was extracted again with MTBE and the combined organic phases washed twice with water. The organic layer was distilled down to 3.0 L (50°C jacket, 500 mbar), diluted with fresh DMF and again distilled down to 3.0 L (50°C jacket, 100-150mbar). The DMF solution was used as such in the next step.

Yield 85-95% th

3-Iodo-6-methyl-1-[2-methyl-4-(methyloxy)phenyl]-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine

To a solution of 6-methyl-1-[2-methyl-4-(methyloxy)phenyl]-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-4-yl trifluoromethanesulfonate (300 g, 1.0 eq) in NMP (1.05 L) under a N₂ atmosphere, CH₃SO₃H (58.06 mL) was added followed by potassium iodide (185.7 g). The resulting mixture was heated at 85°C for 7 h.

- 5 The mixture was diluted with AcOEt and washed with NaOH 1 N; the organic phases washed twice with water. The organic layer was distilled down to about 1 L (50°C jacket, 500 mbar), diluted with fresh NMP and again distilled down to about 1 L (50°C jacket, 100-150mbar). The NMP solution was used as such in the next step. The HPLC purity was greater then 92 % a/a.
- 10 Yield: 85-95% th

4-Iodo-6-methyl-1-[2-methyl-6-(methyloxy)-3-pyridinyl]-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine

The title compound may be prepared according to the procedure described above.

15

3-Iodo-6-methyl-1-[2-methyl-4-(trifluoromethyloxy)phenyl]-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine

- To a solution of 6-methyl-1-[2-methyl-4-(trifluoromethyloxy)phenyl]-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-4-yl trifluoromethanesulfonate (0.4 kg) in NMP (1.6 L) under a N₂ atmosphere, CH₃SO₃H (0.068 L, 1.2 equiv) was added followed by potassium iodide (2.0 eq, 0.291 kg). The resulting mixture was heated to 90°C for 2 hrs.

20 The mixture was cooled down to 25°C, diluted with AcOEt (4 L) and washed with NaOH 1 N (2 L) to reach pH=8-9, then the organic layer was washed 2 times with water (1.6 L).

- 25 The organic layer was distilled down to 1.2 L, further ethyl acetate was added (2 L) diluted and the mixture was distilled down to 1.2 L. NMP (0.8 L) was added and again distilled down to 1.2 L. The NMP solution was used s such in the next step.

The HPLC purity was greater then 95 % a/a.

All the analytical data are set forth in the following Table 7-1

30

Table 7-1

Cpd. No.	X	R	Analytical Data
7-1	Cl	2-methyl-4-methoxy-phenyl	NMR (¹ H, DMSO-d ₆): δ 7.17 (d, 1H), 6.87 (d, 1H), 6.80 (dd, 1H), 6.43 (s, 1H), 3.86 (t, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.11 (t, 2H), 2.14 (2s, 6H) M/S (m/z): 289/291 [MH] ⁺ HPLC % a/a > 92%

7-2	Br	2-methyl-4-methoxy-phenyl	NMR (¹ H, DMSO-d ₆): δ 7.17 (d, 1H), 6.87 (d, 1H), 6.80 (dd, 1H), 6.56 (s, 1H), 3.86 (t, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.06 (t, 2H), 2.15-2.14 (2s, 6H) M/S (m/z): 333/335 [MH] ⁺ HPLC % a/a > 90%
7-3	I	2-methyl-4-methoxy-phenyl	NMR (¹ H, DMSO-d ₆): δ 7.17 (d, 1H), 6.87 (d, 1H), 6.80 (dd, 1H), 6.56 (s, 1H), 3.86 (t, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.06 (t, 2H), 2.15-2.14 (2s, 6H) M/S (m/z): 381 [MH] ⁺ HPLC % a/a > 90%

EXAMPLE 9**General preparation of compounds of formula (IA)**

- 5 A solution of a copper catalyst (e.g. CuI, CuBr, Cu₂Br, Cu(AcO)₂, Cu₂O) and a ligand (e.g. *cis*- or *trans*- *N,N'*-dimethyl-1,2-cyclohexanediamine, a mixture of *cis*- and *trans*- *N,N'*-dimethyl-1,2-cyclohexanediamine, *cis*- or *trans*-1,2-cyclohexanediamine, a mixture of *cis*- and *trans*- 1,2-cyclohexanediamine, *N,N'*-dimethyl-1,2-diaminoethane, *NN,N'*-tetramethyl-1,2-diaminoethane, ethanolamine, 1,10-phenantroline, PPh₃, BINAP, Acac)
- 10 was prepared in a suitable solvent (e.g. DMF, NMP, DMSO, acetonitrile, dioxane, toluene).
- Then an inorganic or organic base (e.g. potassium carbonate, cesium carbonate, potassium phosphate, *ter*-BuOK, DBU, TEA, DIPEA) was added followed by the Z-W-reactive derivative and the intermediate (VIII). The resulting mixture was heated at 80°-
- 15 150°C for 4-48 hr.
- The mixture was cooled at 60°C and water was added dropwise. The suspension was stirred at room temperature for 1 hr, then the white precipitate was filtered and washed upon the filter once with a 1/ 2 mixture of DMF/ water, then twice with water. The solid was dried at 80°C for 24hr to obtain the title compound as crude.
- 20 The crude was dissolved at room temperature in a suitable mixture, such as DCM / MeOH 9/ 1. The solution was filtered through a carbon pad washing upon the filter with a DCM/MeOH mixture 9/ 1. The mixture underwent a solvent exchange into a suitable solvent such as alcohols (e.g. Methanol) or aromatic ether (e. g. Anisole). The resulting suspension was aged for 2 hr, filtered and washed upon the filter with MeOH. The
- 25 collected solid was dried at 80°C for 24 hr to obtain the title compound.

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

2-(1H-pyrazol-3-yl)-1,3-thiazole

- In a 2 liters flask formamide dimethylacetal (1eq, 1.027L) was treated, in a dropwise fashion, with 2-acetylthiazole (0.7eq, 0.57L). The mixture was carefully heated to 75°C, temperature at which initiation occurred with a strong exothermic event. The mixture was heated to reflux for 5 hours, then cooled to 0-5°C and aged for 30 minutes. The resulting suspension was filtered and the cake washed with t-butylmethylether. The mother liquors were again cooled to 0-5°C and the resulting suspension filtered. The cake was washed with t-butylmethylether and the collected solid combined with the previous one to give 704g of (2E)-3-(dimethylamino)-1-(1,3-thiazol-2-yl)-2-propen-1-one.
- The above compound was suspended in ethanol (2.1L) and cooled down to 10-15°C. A solution of hydrazine hydrate 80% (0.85L) was added over 15 minutes. The resulting solution was stirred at R.T. for 7 hours, then heated at 60°C for additional 4 hours and finally cooled again to R.T.. The mixture was treated with water, aged for 1 hour then allowed to stand for 16 hours. The resulting suspension was filtered and the solid washed with water. The mother liquors were extracted with ethyl acetate and the organic layer, previously dried on Na₂SO₄, evaporated to solid. The combined solids were slurried in a mixture of ethanol (0.65L) and dichloromethane (0.25L), filtered to give 430g of 2-(1H-pyrazol-3-yl)-1,3-thiazole.
- Yield 52% th
- The analytical data are according to those reported in WO 03/008412.

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

- To a suspension of CuI (2.84 g) in NMP (0.71 L), *trans*- N,N'-dimethyl-1,2-diaminocyclohexane (31.82 g) was added under a N₂ atmosphere and the green solution stirred at room temperature for 2-12 h (the colour became green-blue). Then potassium carbonate 325 mesh (309.13 g) and 2-(1H-pyrazol-3-yl)-1,3-thiazole (124.01 g) were added followed by the solution of 3-Iodo-6-methyl-1-[2-methyl-4-(methoxy)phenyl]-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine in NMP (0.71 L). The resulting mixture was heated at 125°C for 12-18 h. The mixture was then cooled to room temperature and 2 L L of DCM were added followed by about 3 L of water. The combined organic phases were washed twice with water. The organic layer was distilled down to about 1L (50°C jacket, 650 mbar), diluted with fresh DCM (1.5 L), again distilled to 0.85 L (50°C jacket, 650mbar) and diluted with MeOH (6 L). The methanol solution was heated at 80°C until complete dissolution was observed, then distilled down to 2.4 L (80°C jacket, 300 mbar). The solution was brought to room temperature and the resulting suspension was aged for 2 hrs. The title compound was filtered, washed upon the filter with MeOH and dried at 80°C for 24 h.
- Yield 70% th
- HPLC greater than 99 % a/a
- The analytical data are according to those reported in WO 03/008412.

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

- 5 A portion of the crude material was purified by preparative HPLC (column: ABZ plus, 10cmx21.2mm, 5 μ m; eluting with H₂O/formic acid 0.1%, CH₃CN/formic acid 0.1%, gradient from 0/5% to 0/100%, flow 20mL/min, DAD and MS⁺ detection; R.T. 3.78min) to get the title compound as pale yellow solid.

10 NMR (¹H, CDCl₃): δ 7.87 (d, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.18 (d, 1H), 6.93 (d, 1H), 6.82 (d, 1H), 6.78 (dd, 1H), 6.34 (s, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.77 (t, 2H), 2.85 (t, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.24 (s, 3H).

MS (*m/z*): 404 [MH]⁺.

- 15 Preparation of 6-methyl-1-[2-methyl-6-(methyloxy)-3-pyridinyl]-4-[3-(1,3-thiazol-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl]-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine

The title compound may be prepared according to the procedure described just above.

20 EXAMPLE 10
CRF Binding Activity

- CRF binding affinity has been determined in vitro by the compound ability to displace ¹²⁵I-oCRF and ¹²⁵I-Sauvagine for CRF1 and CRF2 SPA, respectively, from recombinant
25 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 with JA20 rotor). The pellet was resuspended, homogenized and centrifuged as
30 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 (2.5 mg/mL), BSA (1 mg/mL) and membranes (50 and 5 μ g of protein/mL for CRF1 and CRF2 respectively)
35 and 50 pM of radioligand.

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

40 EXAMPLE 11
CRF functional assay



The compound of the invention was 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.

5 CHO cells from a confluent T-flask were resuspended with culture medium without G418 and dispensed in a 96-well plate, 25'000c/well, 100 µL/well and incubated overnight. After the incubation the medium was replaced with 100 µL of cAMP IBMX buffer warmed at 37°C (5mM KCl, 5mM 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 1µL of antagonist dilution in neat DMSO. After 10 additional minutes of incubation at 37°C in a plate
10 incubator without CO₂, 1µL 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.

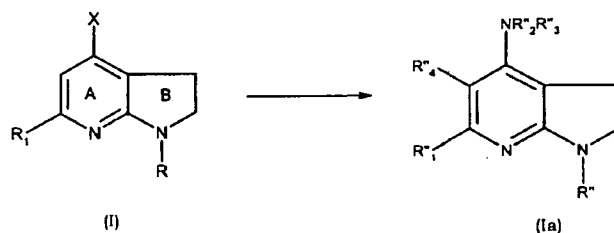
15 All publications, including but not limited to patents and patent applications, cited in this specification are herein incorporated by reference as if each individual publication were specifically and individually indicated to be incorporated by reference herein as though fully set forth.

20 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 may be directed to any feature or combination of features described herein.
25 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:

Claims

1. Process for preparing compounds of formula (IA) starting from compounds of formula (I) by a coupling reaction catalysed by copper between compounds of formula (I) and a reactive derivative of the upper residue $-NR''_2R''_3$



wherein

R is aryl or heteroaryl, each of which may be substituted by 1 to 4 groups selected from: halogen, C1-C6 alkyl, C1-C6 alkoxy, halo C1-C6 alkyl, C2-C6 alkenyl, C2-C6 alkynyl, halo C1-C6 alkoxy, $-C(O)R_5$, nitro, $-NR_6R_7$, cyano, and a group R_8 ;

R_1 is hydrogen, C1-C6 alkyl, C2-C6 alkenyl, C2-C6 alkynyl, halo C1-C6 alkyl, halo C1-C6 alkoxy, halogen, NR_6R_7 or cyano;

R_5 is a C1-C4 alkyl, $-OR_6$ or $-NR_6R_7$;

R_6 is hydrogen or C1-C6 alkyl;

R_7 is hydrogen or C1-C6 alkyl;

R_8 is a 5-6 membered heterocycle, which may be saturated or may contain one to three double bonds, and which may be substituted by 1 or more R_{11} groups;

R_9 is a C1-C6 alkyl that may be substituted by one or more groups selected from: C3-C7 cycloalkyl, C1-C6 alkoxy, haloC1-C6 alkoxy, hydroxy, haloC1-C6 alkyl;

R_{11} is C3-C7 cycloalkyl, C1-C6 alkyl, C1-C6 alkoxy, halo C1-C6 alkyl, C2-C6 alkenyl, C2-C6 alkynyl, halo C1-C6 alkoxy, hydroxy, halogen, nitro, cyano, or $C(O)NR_6R_7$;

X is halogen;

and

R'' corresponds to R;

R''_1 corresponds to R_1 ;

R_2 is hydrogen, C3-C7 cycloalkyl, or a group R_9 ;

R_3 is C3-C7 cycloalkyl, or a group R_9 ; or

R_2 and R_3 together with N form a 5-14 membered heterocycle, which may be substituted by 1 to 3 R_{10} groups;

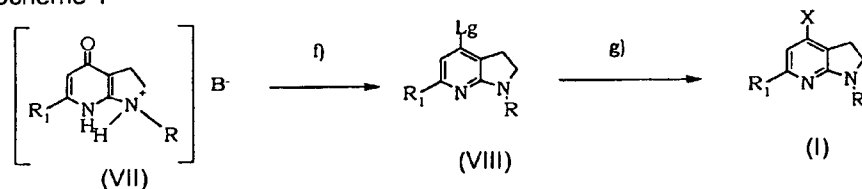
R''_4 is hydrogen;

R''_5 corresponds to R_5 ;

- R''_6 corresponds to R_6 ;
 R''_7 corresponds to R_7 ;
 R''_8 corresponds to R_8 ;
 R''_9 corresponds to R_9 ;
 5 R_{10} is a group R_8 , C3-C7 cycloalkyl, C1-C6 alkyl, C1-C6 alkoxy, halo C1-C6 alkyl, C2-C6 alkenyl, C2-C6 alkynyl, halo C1-C6 alkoxy, hydroxy, halogen, nitro, cyano, $C(O)NR_6R_7$, phenyl which may be substituted by 1 to 4 R_{11} groups;
 R''_{11} corresponds to R_{11} .
- 10 2. Process, according to claim 1, for preparing the following compounds of formula (IIA):
- 3-Methyl-4-[6-methyl-4-(3-thiazol-2-yl-pyrazol-1-yl)-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-1-yl]-benzonitrile;
- 15 1-(2,4-Bis-trifluoromethyl-phenyl)-6-methyl-4-(3-thiazol-2-yl-pyrazol-1-yl)-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine;
- 4-[6-Methyl-4-(3-thiazol-2-yl-pyrazol-1-yl)-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-1-yl]-3-trifluoromethyl-benzonitrile;
- 6-Methyl-1-(2-methyl-4-trifluoromethoxy-phenyl)-4-(3-thiazol-2-yl-pyrazol-1-yl)-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine;
- 20 1-(4-Methoxy-2-methyl-phenyl)-6-methyl-4-(3-thiazol-2-yl-pyrazol-1-yl)-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine;
- 1-(2,4-Bis-trifluoromethyl-phenyl)-6-methyl-4-(3-morpholin-4-yl-pyrazol-1-yl)-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine;
- 25 1-(2,4-Bis-trifluoromethyl-phenyl)-6-methyl-4-(3-pyridin-2-yl-pyrazol-1-yl)-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine;
- 4-[1,3']Bipyrzoly-1'-yl-1-(2,4-bis-trifluoromethyl-phenyl)-6-methyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine.

- 30 3. Process for preparing compounds of formula (I) according to the following Scheme 1:

Scheme 1



- 35 wherein R, R_1 , X are defined as in claim 1, and Lg is a leaving group selected among the reactive derivatives of an alkylsulphonic acid and;

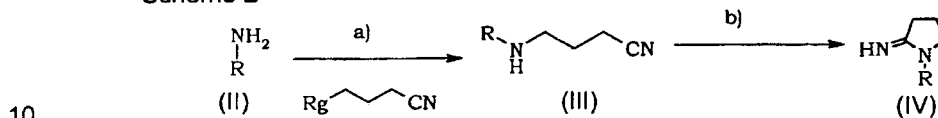
step f stands for the formation of a reactive derivative of the hydroxy pyridine of compounds (VII);

step g stands for nucleophilic displacement of the reactive derivative of compounds (VIII) to give the halogenated compounds (I).

4. An intermediate compound of formula (VII) as defined in claim 2, wherein R and R₁ are defined according to claim 1.

5. Process for the preparation of compounds (IV) starting from compounds of formula (II) and comprising the following steps according to Scheme 2:

Scheme 2



wherein R is defined as in claim 1, Rg is a reactive group selected from: halogen, reactive derivative of an alkylsulphonic acid, and

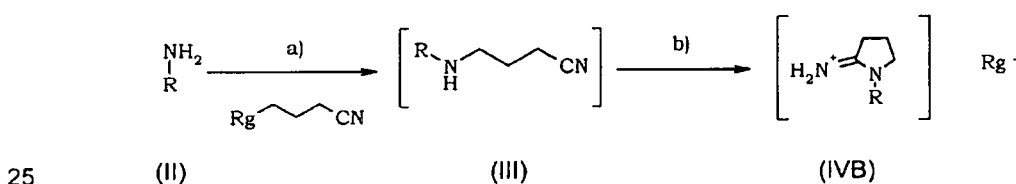
step a stands for alkylation of the suitable aryl or heteroaryl amine of formula (II) with a reactive derivative of butyronitrile in presence of a base by heating;

step b stands for the formation of the pyrrolidinone moiety of compounds (IV) which will form the cycle B present in the final compounds (I), by cyclisation of compounds (III), acid catalysed and by heating to give the desired compounds (IV).

20

6. Process for preparing compounds of formula (IVB) according to claim 3 in which step a and step b are performed continuously without isolating intermediate (III), according to the following Scheme 3.

Scheme 3



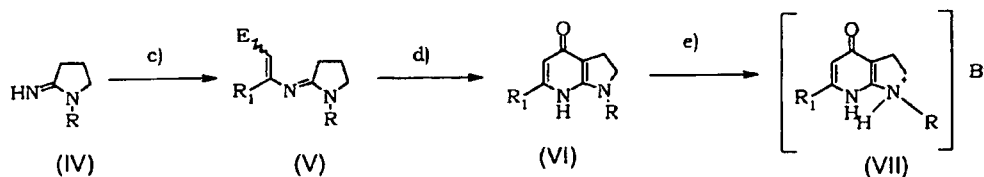
25

7. An intermediate compound of formula (IVB) as defined in claim 5 in the preparation of compounds of formula (I), wherein R is defined according to claim 1 and Rg is defined as in claim 4.

30

8. Process for the preparation of compounds (VII) starting from compounds of formula (IV) and comprising the following steps:

Scheme 4

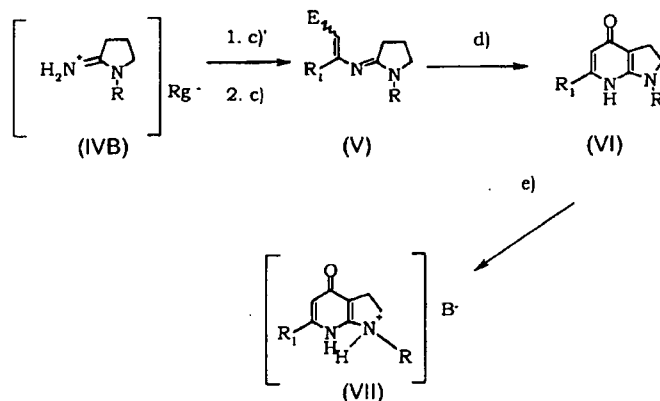


wherein R and R₁ are defined as in claim 1, and

- 5 step c stands for a Michael addition of compounds (IV) to a butynoate derivative by heating;
 step d stands for cyclisation in basic conditions to give the aromatic compounds (VI);
 10 step e stands for salt formation by addition of the suitable acid to the compounds (VI).

9. Process for preparing of compounds (VII), according to claim 7, starting from compounds of formula (IV) in which compounds (IV) are replaced by compounds (IVB) according to the following Scheme 5:

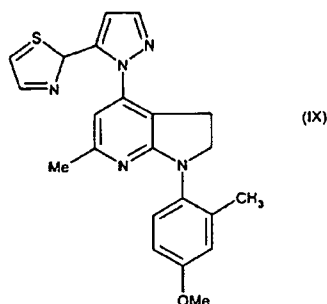
Scheme 5



and

step c' stands for a basic treatment of compounds (IVB) with a suitable base.

10. Compound of formula (IX), 6-methyl-1-[2-methyl-4-(methyloxy)phenyl]-4-[5-(1,3-thiazol-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl]-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine or a pharmaceutically acceptable salt thereof.



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

PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE COMPUESTOS

BICICLICOS

MEMORIA DESCRIPTIVA

5

La presente invención se refiere a un procedimiento novedoso y a un compuesto intermediario, útil para la preparación de intermediarios clave en la síntesis de diversos compuestos bicíclicos, que son antagonistas potentes y específicos de los receptores del factor liberador de corticotropina (CRF).

10

El primer factor liberador de corticotropina (CRF) se aisló a partir de hipotálamos de ovino y se identificó como un péptido de 41 aminoácidos (Vale et al., Science 213: 1394-1397, 1981).

15

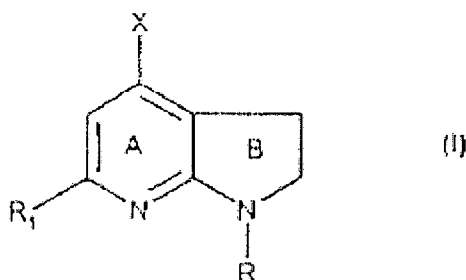
Se encontró que el CRF produce alteraciones profundas en la función del sistema endocrino, nervioso e inmune. Se cree que el CRF es el regulador fisiológico principal de la liberación basal y bajo estrés de la hormona adrenocorticotrópica ("ACTH"), Bendorfina y otros péptidos derivados de la proopiomelanocortina ("POMC") a partir de la pituitaria anterior (Vale et al., Science 213: 1394-1397, 1981).

20

Además de su papel en la estimulación de la producción de ACTH POMC, CRF parece ser uno de los neurotransmisores clave del sistema nervioso central y desempeña un papel crucial en la integración de la respuesta general corporal al estrés.

La administración del CRF directamente al cerebro induce respuestas conductuales, fisiológicas y endócrinas idénticas a aquellas observadas por un animal expuesto a un ambiente con estrés. Por consiguiente, los datos clínicos sugieren que los antagonistas del receptor de CRF pueden representar fármacos antidepresivos y/o ansiolíticos novedosos que pueden ser útiles en el tratamiento de los trastornos neuropsiquiátricos que manifiestan hipersecreción de CRF.

La presente invención se refiere a un procedimiento novedoso para la preparación de antagonistas del CRF bicíclicos de fórmula (IA), como se describe en WO 03/008412, iniciando a partir de los intermediarios clave de fórmula general (I),



En los compuestos de fórmula (I), R y R₁, se definen como en WO 03/008412, por ejemplo:

R es arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales se puede sustituir por 1 a 4 grupos seleccionados a partir de:

halógeno, alquilo de C1-C6, alcoxi de C1-C6, haloalquilo de C1-C6, alquenilo de C2-C6, alquinilo de C2-C6, haloalcoxi de C1-C6, -C(O)R₅, nitro, -NR₆R₇, ciano, y un grupo R₈;

R_1 es hidrógeno, alquilo de C1-C6, alqueno de C2-C6, alquino de C2-C6, haloalquilo de C1-C6, haloalcoxi de C1-C6, halógeno, NR_6R_7 o ciano;

R_5 es un alquilo de C1-C4, $-OR_6$ o $-NR_6R_7$;

5 R_6 es hidrógeno o alquilo de C1-C6;

R_7 es hidrógeno o alquilo de C1-C6;

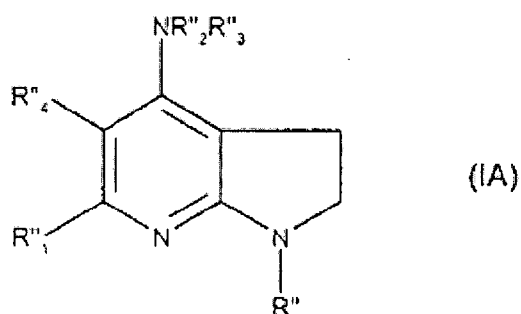
R_8 es un heterociclo de 5-6 miembros, que puede estar saturado o puede contener uno a tres enlaces dobles, y el cual puede estar sustituido por 1 o más grupos R_{11} ;

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

R_{11} es cicloalquilo de C3-C7, alquilo de C1-C6, alcoxi de C1-C6, haloalquilo de C1-C6, alqueno de C2-C6, alquino de C2-C6, haloalcoxi
15 de C1-C6, hidroxilo, halógeno, nitrilo, ciano, o $C(O)NR_6R_7$;

X es halógeno.

En un aspecto la presente invención provee un procedimiento útil para la preparación de compuestos de fórmula (IA), como se describe en WO 03/008412:



en donde

R'' corresponde a R ;

R''_1 corresponde a R_1 ;

R_2 es hidrógeno, cicloalquilo de C3-C7, o un grupo R_9 ;

R_3 es cicloalquilo de C3-C7, o un grupo R_9 ; o

R_2 y R_3 junto con N forman un heterociclo de 5-14 miembros, el cual puede estar sustituido por 1 a 3 grupos R_{10} ;

R''_4 es hidrógeno;

R''_5 corresponde a R_5 ;

R''_6 corresponde a R_6 ;

R''_7 corresponde a R_7 ;

R''_8 corresponde a R_8 ;

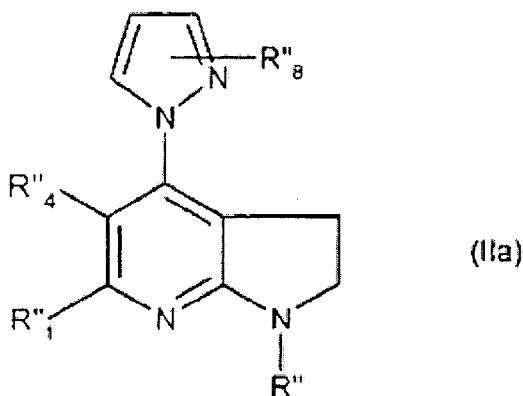
R''_9 corresponde a R_9 ;

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

R''_{11} corresponde a R_{11} .

En otro aspecto la presente invención provee un procedimiento útil para la preparación de compuestos de fórmula (IIA):

5



10 la cual corresponde a los compuestos de fórmula (IA) en donde R''_2 y R''_3 a partir de un anillo pirazol y R'' , R''_1 , R''_4 , R''_8 son como se definieron anteriormente.

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

El término grupo cicloalquilo de C3-C7 significa un anillo hidrocarburo monocíclico no aromático de 3 a 7 átomos de carbono; los
20 ejemplos de dichos grupos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo; mientras que los cicloalquilos no saturados incluyen ciclopentenilo y ciclohexenilo, y los similares.

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

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

El término tioalquilo de C1-C6 puede ser un grupo tioalquilo de cadena lineal o ramificada, por ejemplo tiometilo, tioetilo, tiopropilo, tioisopropilo, tiobutilo, tiosec-butilo, tioter-butilo y los similares.

10 El término alquenilo de C2-C6 define radicales hidrocarburo de cadena recta o ramificada que contienen uno o más enlaces dobles y que tienen de 2 a 6 átomos de carbono; los ejemplos de dichos grupos incluyen etenilo, 2-propenilo, 3-butenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 3-metil-2-butenilo o 3-hexenilo y los similares.

15 El término grupo alcoxi de C1-C6 puede ser un grupo alcoxi de cadena lineal o ramificada; los ejemplos de dichos grupos incluyen metoxi, etoxi, propoxi, prop-2-oxi, butoxi, but-2-oxi o metilprop-2-oxi y los similares.

El término grupo haloalcoxi de C1-C6 puede ser un grupo alcoxi de C1-C6 como se definió anteriormente sustituido con al menos un halógeno;
20 los ejemplos de dichos grupos incluyen OCHF_2 u OCF_3 .

El término alquinilo de C2-C6 define radicales hidrocarburo de cadena recta o ramificada que contienen uno o más enlaces triples y que

tienen de 2 a 6 átomos de carbono incluyendo acetilenilo, propinilo, 1-butinilo, 1-pentinilo, 3-metil-1-butinilo y los similares.

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

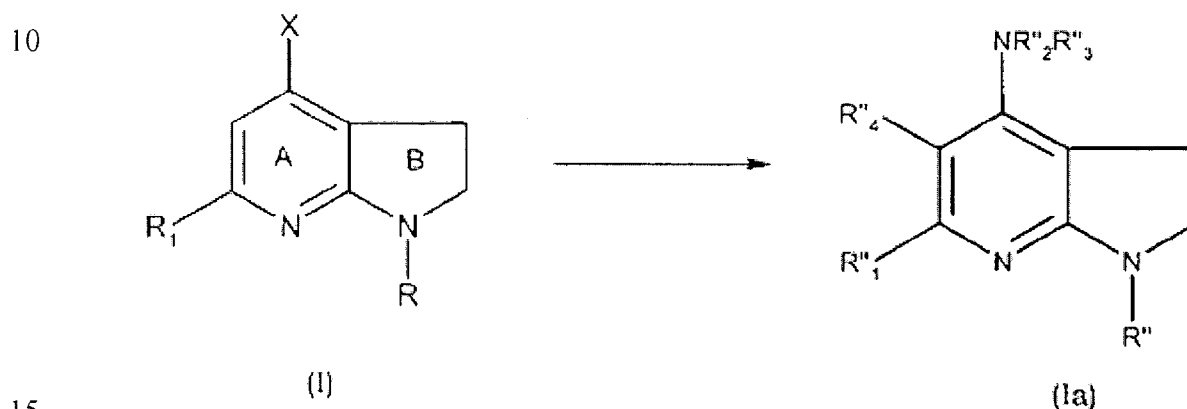
5 El término heteroarilo significa un anillo heterocíclico aromático de 5 a 10 miembros y que tiene al menos un heteroátomo seleccionado a partir de nitrógeno, oxígeno y azufre, y que contiene al menos 1 átomo de carbono, incluyendo tanto sistema de anillo monocíclico como sistema de anillo bicíclico.

10 Los heteroarilos representativos incluyen (pero no se limitan a) furilo, benzofuranilo, tiofenilo, benzotiofenilo, pirrolilo, indolilo, isoindolilo, azaindolilo, piridilo, quinolinilo, isoquinolinilo, oxazolilo, isooxazolilo, benzoxazolilo, pirazolilo, imidazolilo, bencimidazolilo, tiazolilo, benzotiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, quinazolinilo, y benzodioxolilo.

15 El término heterociclo de 5-6 miembros significa, de conformidad con la definición anteriormente mencionada, un anillo heterocíclico monocíclico de 5-6 el cual está ya sea saturado, no saturado o aromático, y el cual contiene de 1 a 4 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno y azufre, y en donde los heteroátomos de
20 nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados, y el heteroátomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado. Los heterociclos incluyen heteroarilos como se definió anteriormente. El heterociclo puede estar unido vía cualquier heteroátomo o átomo de carbono. Por lo tanto, el término incluye

(pero no se limita a) morfolinilo, piridinilo, pirazinilo, pirazolilo, tiazolilo, triazolilo, imidazolilo, oxadiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, pirrolidinonilo, pirrolidinilo, piperidinilo, hidantoinilo, valerolactamilo, oxiranilo, oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, tetrahidropiridinilo, tetrahidropirimidinilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidrotiopiranilo, y los similares.

En un aspecto la presente invención provee un procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula (IA) iniciando a partir de compuestos de fórmula (I), mediante una reacción de acoplamiento catalizada por cobre



En una modalidad de la presente invención la reacción de acoplamiento, similar a la reacción de Goldberg, se puede llevar a cabo de conformidad con el siguiente procedimiento.

Una solución de un catalizador de cobre adecuado seleccionado en el grupo que consiste de: CuI, CuBr, Cu₂Br, Cu(AcO)₂, Cu₂O; y un ligando adecuado seleccionado en el grupo que consiste de: cis- o trans-N,N'-dimetil-1,2-ciclohexandiamina, una mezcla de cis- y trans-N,N'-dimetil-1,2-ciclohexandiamina, cis- o trans-1,2-ciclohexandiamina, una mezcla de cis- y

trans-1,2-ciclohexandiamina, N,N'-dimetil-1,2-diaminoetano, NN,N'N'-tetrametil-1,2-diaminoetano, etanolamina, 1,10-fenantrolina, trifenilfosfina, BINAC, Acac; se preparó en un solvente adecuado seleccionado entre solventes apróticos polares como se definió anteriormente, o tolueno, dioxano,
 5 1,2-bis(metiloxi)etano.

Luego se añadió una base inorgánica u orgánica como se definió anteriormente seguido por el derivado reactivo del residuo superior (grupo -NR'''₂R'''₃ en los compuestos de fórmula (I)) y el compuesto intermediario adecuado (I). La mezcla resultante se mantiene entonces a una temperatura
 10 con un intervalo de 80° a 150°C por 4-48 horas.

La mezcla se enfrió entonces al término y se procesó de manera usual con el objeto de proveer una mezcla en dos capas. La capa orgánica está constituida por un solvente orgánico adecuado como se describió anteriormente. Un solvente adecuado se puede añadir para mejorar la
 15 precipitación.

En un aspecto la presente invención provee un procedimiento para la preparación de los siguientes compuestos:

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

20 1-(2,4-Bis-trifluorometil-fenil)-6-metil-4-(3-tiazol-2-il-pirazol-1-il)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina;

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

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

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

5 1-(2,4-Bis-trifluorometil-fenil)-6-metil-4-(3-morfolin-4-il-pirazol-1-il)-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridina;

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

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

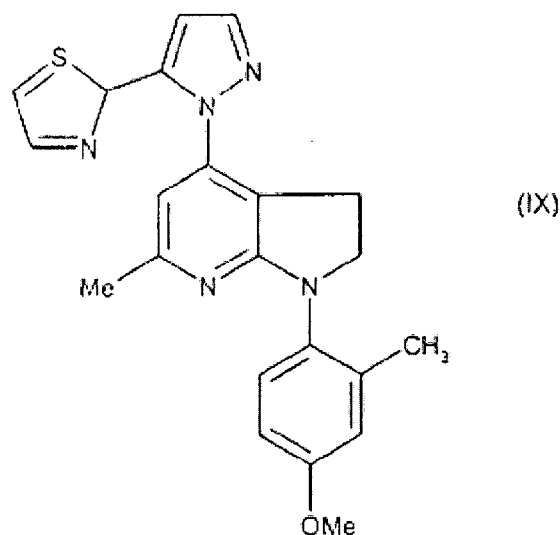
En un aspecto, la presente invención provee la preparación de 6-metil-1-[2-metil-4-(metiloxi)fenil]-4-[3-(1,3-tiazol-2-il)-1-H-pirazol-1-il]-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridina la cual se reporta en la sección experimental como ilustrativa del procedimiento objetivo de la presente invención.

15 Los otros compuestos anteriormente mencionados se pueden preparar fácilmente de conformidad con el procedimiento descrito para 6-metil-1-[2-metil-4-(metiloxi)fenil]-4-[3-(1,3-tiazol-2-il)-1-H-pirazol-1-il]-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridina.

En otro aspecto la presente invención provee el compuesto antagonista de CRF de fórmula (IX), 6-metil-1-[2-metil-4-(metiloxi)fenil]-4-[5-(1,3-tiazol-2-il)-1-H-pirazol-1-il]-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridina, la cual es un producto lateral formado durante la preparación a gran escala de la 6-metil-

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

5



10

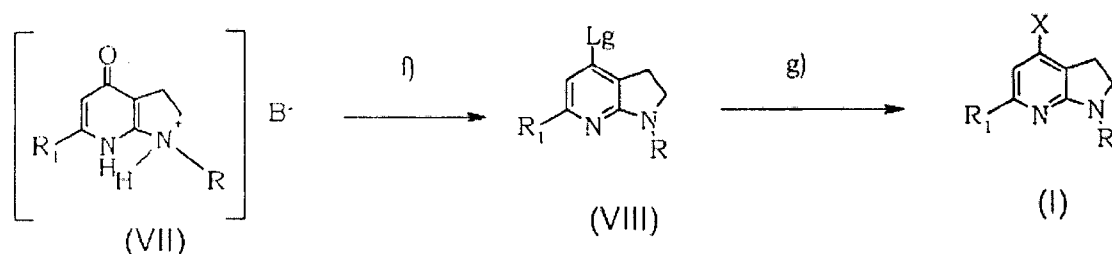
El compuesto (IX) es un compuesto novedoso y es otra modalidad de la presente invención. El compuesto (IX) ha sido evaluado mediante el uso de la técnica homogénea de centelleo por proximidad (SPA). El ligando se une a la preparación de membrana recombinante que expresa los receptores de CRF que a su vez se une a glóbulos de SPA revestidos por aglutinina de germen de trigo. En la parte experimental se describirán los detalles de los experimentos. El compuesto tiene una K_i menor de $0.1 \mu\text{m}$.

Los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar como se describe en WO 04/094420, WO 03/008412 y WO 04/062665. Alternativamente se pueden preparar a partir de los compuestos de fórmula (VII).

20

Los compuestos de fórmula (VII) son intermediarios en el procedimiento para la preparación de los compuestos de fórmula (I), de conformidad con el siguiente esquema 1:

5

ESQUEMA 1

10 en donde R, R₁ y X son como se definió anteriormente, y Lg es un grupo residual seleccionado entre los derivados reactivos de un ácido alquilsulfónico y

el paso f representa la formación de un derivado reactivo de hidroxipiridina de los compuestos (VII);

15 el paso g representa el desplazamiento nucleofílico del derivado reactivo de los compuestos (VIII) para producir los compuestos halogenados (I).

El paso f representa la formación de un derivado reactivo (por ejemplo un grupo residual, Lg) de la hidroxipiridina. El grupo residual puede ser un derivado reactivo de un ácido alquilsulfónico, que incluye pero no se limita mesilato, tosilato, triflato.

20 A una suspensión del compuesto intermediario (VII) en un solvente adecuado que incluye, pero no se limita a, solventes clorados (por

ejemplo diclorometano), se añadió una base inorgánica en solución acuosa con el objeto de proveer la sal correspondiente.

La base inorgánica adecuada se puede seleccionar a partir del grupo que consiste de: carbonato de sodio, carbonato ácido de sodio, 5 carbonato de potasio, carbonato ácido de potasio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio.

La sal así formada se puede separar y luego se añade una amina orgánica a temperatura ambiente bajo N_2 . En una modalidad de la invención la amina orgánica puede ser piridina o trietilamina.

10 Posteriormente la mezcla se enfría a una temperatura baja (por debajo de $-10^{\circ}C$) y se añade cuidadosamente anhídrido tríflico o anhídrido metansulfónico o cloruro de metansulfonilo. La mezcla de reacción se procesó entonces de manera usual.

En otra modalidad de la presente invención a la solución se le 15 pueden añadir semillas puras del compuesto intermediario deseado (VIII), previamente preparado.

El paso g representa el desplazamiento nucleófilo del grupo residual de los compuestos (VIII) para producir los compuestos de fórmula (I).

En una modalidad de la presente invención X puede ser yodo.

20 En otra modalidad X puede ser bromo.

A una solución de los compuestos intermediarios (VIII) en un solvente adecuado que incluye, pero no se limita a, un solvente aprótico polar seleccionado en el grupo que consiste de: dimetilformamida (DMF),

dimetilsulfóxido (DMSO), N-metilpirrolidinona (NMP), acetonitrilo, un solvente alcohólico de C1-C6 de cadena lineal o ramificada o un solvente apolar, un ácido orgánico seleccionado en el grupo que consiste de: ácido metansulfónico, ácido acético, ácido p-toluensulfónico, ácido trifluoroacético, ácido fumárico se añadió, seguido por la adición de una sal de haluro con iones alcalinos que incluye: LiCl, LiBr, LiI, NaCl, NaBr, NaI, KCl, KBr, o KI.

La mezcla resultante usualmente se mantiene a una temperatura que tiene un intervalo de 50 a 120°C por 2-24 horas. Al final la mezcla de reacción se procesó de manera usual con el objeto de proveer una mezcla en dos capas. La capa orgánica usualmente está constituida por un solvente orgánico adecuado tal como un solvente etéreo o éster, como se definió anteriormente.

El producto sin purificar se puede utilizar como tal en el siguiente paso para la formación de los antagonistas CRF bicíclicos que se definirán a continuación.

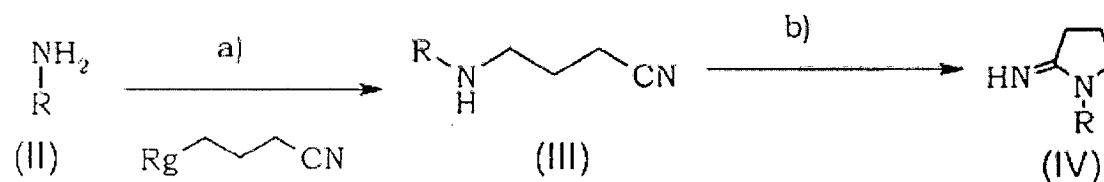
Los compuestos de fórmula (VI) se pueden preparar como se describe en WO 04/062665 y WO 04/094420.

Los compuestos de fórmula (VI) puede existir en la forma tautomérica.



5 Un procedimiento para la preparación de los compuestos (IV) es una modalidad de la presente invención, iniciando a partir de los compuestos de fórmula (II) y comprendiendo los siguientes pasos de conformidad con el esquema 2:

10

ESQUEMA 2

en donde R se define como anteriormente, Rg es un grupo reactivo
15 seleccionado a partir de: halógeno, derivado reactivo de un ácido alquilsulfónico, y

el paso a representa la alquilación de arilo o heteroaril amina adecuada de fórmula (II) con un derivado reactivo de butironitrilo en presencia de una base mediante calentamiento;

20

el paso b representa la formación de la porción pirrolidinona de los compuestos (IV) que formarán el ciclo B presente en los compuestos finales (I), mediante la formación en ciclo de los compuestos (III), ácido

catalizado y y mediante calentamiento para producir los compuestos deseados (IV).

El $R-NH_2$ inicial puede ser un compuesto ya generalmente conocido en la literatura. Si no lo es, éste se puede preparar utilizando el
5 método clásico conocido por la persona experta en la técnica.

El paso a representa la alquilación de arilo o heteroaril amina adecuada de fórmula (II) con un derivado reactivo de butironitrilo en la presencia de una base mediante calentamiento.

La aril o heteroaril amina adecuada se disuelve en un solvente
10 adecuado el cual incluye, pero no se limita a, una dialquilamina terciaria de C1-C6.

En una modalidad de la presente invención la dialquilamina terciaria de C1-C6 puede ser trietilamina o diisopropilamina junto, si es necesario, con un solvente aprótico polar seleccionado en el grupo que
15 consiste de: dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), N-metilpirrolidinona (NMP), acetonitrilo.

La reacción usualmente se lleva a cabo a una temperatura comprendida en el intervalo de 100-150°C.

En una modalidad de la presente invención el derivado reactivo
20 del butironitrilo es un derivado de halógeno. En una modalidad adicional el halógeno puede ser Cl o Br.

El derivado reactivo se añade gota a gota bajo N_2 . La mezcla de reacción se agita entonces por 2-6 horas. Luego la mezcla se enfría a

temperatura ambiente y se diluye con un solvente adecuado que incluye, pero no se limita a, dialquiléter de C1-C6 lineal, ramificado o cíclico.

En una modalidad de la presente invención el solvente se puede seleccionar a partir del grupo que consiste de: metil-t-butil éter, dietiléter,
5 tetrahidrofurano, o dioxano.

La mezcla de reacción se procesa entonces de manera usual y al término se añade un co-solvente adecuado. Se puede seleccionar un co-solvente adecuado en el grupo de alcanos cíclicos de C1-C10.

En una modalidad de la presente invención el co-solvente puede
10 ser ciclohexano.

El producto sin purificar se puede utilizar como tal en el siguiente paso.

El paso b representa la formación de la porción de pirrolidinona de los compuestos (I) que formarán el ciclo B presente en los compuestos
15 finales (I), mediante formación en ciclo de los compuestos (III).

A una suspensión de los compuestos intermediarios (III) en un solvente adecuado, que incluye, pero no se limita a, un solvente alcohólico de C1-C6 lineal o ramificado o un solvente aromático de C1-C10 o un dialquiléter de C1-C6 lineal, ramificado o cíclico.

20 En una modalidad de la presente invención el solvente alcohólico puede ser isopropanol; el solvente aromático puede ser tolueno y el solvente etéreo puede ser tetrahidrofurano (THF). Entonces se añaden 1.5 equivalentes de un ácido a temperatura ambiente bajo N₂.

El ácido más adecuado se puede seleccionar entre los ácidos orgánicos o inorgánicos comunes a la persona experta en la técnica.

Los ácidos orgánicos incluyen, pero no se limitan a: ácido acético, ácido málico, ácido maléico, ácido fumárico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido fórmico, ácido glucónico, ácido succínico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido oxaloacético, ácido trifluoroacético, ácido benzoico, ácido metansulfónico, ácido etansulfónico, ácido bencensulfónico, ácido p-toluensulfónico, ácido metanosulfónico y ácido isetiónico.

Los ácidos inorgánicos incluyen, pero no se limitan a: ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, o ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido hidrogenofosfórico.

En una modalidad de la presente invención el ácido orgánico puede ser ácido p-toluensulfónico o ácido metansulfónico y el ácido inorgánico puede ser ácido clorhídrico (HCl).

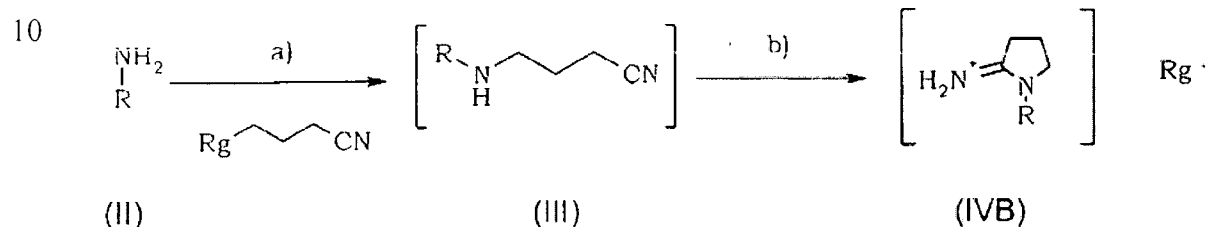
Posteriormente la mezcla usualmente se calienta a reflujo por 4-8 horas, y al final se procesa de manera usual con el objeto de proveer una mezcla de dos capas. La capa orgánica usualmente está constituida por un solvente orgánico adecuado el cual incluye, pero no se limita a, solventes clorados o ésteres de ácidos orgánicos.

En una modalidad de la presente invención el solvente clorado puede ser diclorometano y el éster del ácido orgánico puede ser acetato de etilo.

El producto sin purificar se puede utilizar como tal en el siguiente paso.

En un aspecto de la presente invención el paso a y el paso b se pueden llevar a cabo de manera continua sin aislar el intermediario (III), de conformidad con el siguiente esquema 3, con el objeto de producir los compuestos de fórmula (IVB), los cuales se pueden utilizar como compuestos (IV) después del tratamiento en condiciones básicas.

ESQUEMA 3

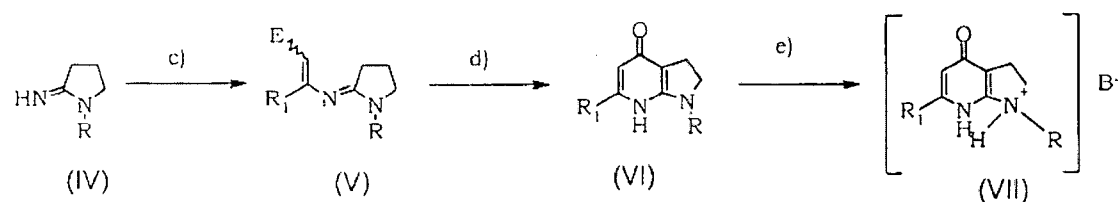


Los compuestos (IV) se pueden aislar como una sal adecuada, por ejemplo bromhidrato, dependiendo del tipo de butironitrilo reactivo utilizado en el paso b). Posteriormente el bromobutironitrilo será utilizado para la obtención de los compuestos (IVB) como bromhidrato.

La preparación de bromhidrato de 1-[2-metil-4-(trifluorometiloxi)fenil]-2-pirrolidinimina incluida en la sección experimental es una ilustración de esta manera alternativa para llevar a cabo el procedimiento de la presente invención.

Un procedimiento para la preparación de los compuestos (VII) es otra modalidad de la presente invención, iniciando a partir de los compuestos de fórmula (IV) y comprendiendo los siguientes pasos:

5

ESQUEMA 4

10 en donde R y R₁, son como se definieron anteriormente y

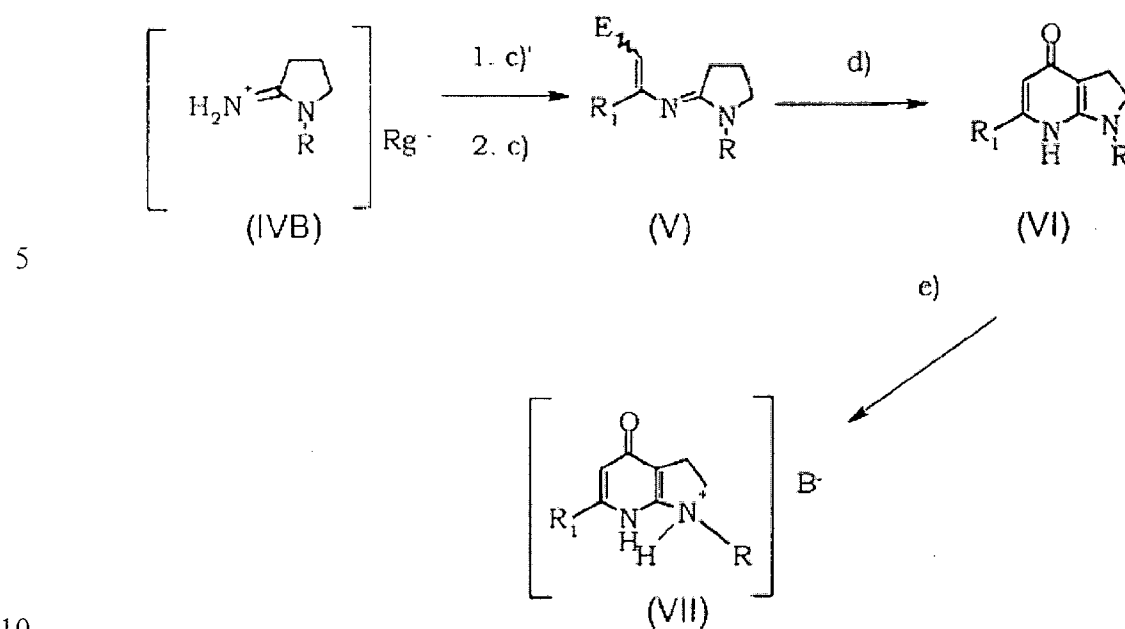
el paso c representa una adición de Michael de los compuestos (IV) hacia un derivado de butinoato mediante calentamiento;

el paso d representa la formación en ciclo en condiciones básicas para producir los compuestos aromáticos (VI);

15 el paso e representa la formación de la sal mediante la adición del ácido adecuado a los compuestos (VI).

Los compuestos (IV) se pueden reemplazar en el esquema 4 por los compuestos (IVB) proveyendo un paso inicial c' de tratamiento básico en una base adecuada como se ilustra en el siguiente esquema 5.

20

ESQUEMA 5

El paso c representa una adición de Michael de los compuestos intermediarios (IV) a un derivado adecuado de butinoato.

A una solución de los compuestos intermediarios (IV) en un solvente adecuado que incluye pero no se limita a, un solvente etéreo, se añadió un solvente aprótico polar o un solvente alcohólico como se definió anteriormente, 1.0-1.5 equivalentes de un derivado éster de 2-butinoato a temperatura ambiente bajo N₂.

15

En una modalidad de la presente invención el derivado éster de 2-butinoato puede ser etil 2-butinoato.

20

La mezcla se calentó a reflujo y se mantuvo así por 2-20 horas antes de permitir el enfriamiento a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se evaporó entonces hasta secado. El aceite sin purificar se puede utilizar como tal en el siguiente paso.

El paso d representa la formación en ciclo en condiciones básicas de los compuestos intermediarios (V) para producir los compuestos aromáticos (VI). A una solución de los compuestos intermediarios (V) en un solvente adecuado seleccionado entre solventes etéreos, solventes
5 alcohólicos o solventes apróticos polares como se definió anteriormente, se añadió una base adecuada seleccionada en el grupo que consiste de: t-butóxido de potasio, hexametildisilazano de litio, diazabicyclo[2.2.2]octano, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undecen-7-eno, hidruro de sodio; a temperatura ambiente bajo N₂.

10 La mezcla de reacción generalmente se calienta entonces a reflujo y se agita por 2-14 horas y al final se procesa de manera usual con el objeto de proveer una mezcla de dos capas. La capa orgánica usualmente está constituida por un solvente orgánico adecuado el cual incluye, pero no se limita a, solventes clorados.

15 En una modalidad de la presente invención el solvente clorado puede ser diclorometano.

El producto sin purificar se puede utilizar como tal en el siguiente paso.

20 El paso e representa la formación de los compuestos (VII) mediante la adición del ácido adecuado a los compuestos intermediarios (VI).

Un compuesto (VI) se disuelve en un solvente adecuado el cual incluye, pero no se limita a, un dialquiléter de C1-C6 lineal, ramificado o

cíclico, un solvente cetónico de C1-C6 alifático lineal o ramificado. La solución se trata entonces con un ácido inorgánico adecuado.

En una modalidad de la presente invención el solvente cetónico puede ser acetona o 2-butanona, el solvente etéreo puede ser tetrahidrofurano (THF) y el ácido puede ser un ácido sulfónico. En una 5 modalidad adicional el ácido sulfónico puede ser ácido p-toluensulfónico o ácido metansulfónico.

En otra modalidad a la solución se le pueden añadir semillas puras del compuesto intermediario deseado (VII), previamente preparado.

10 Después de 2-10 horas la suspensión se filtra y el concentrado se lava con otro solvente. El sólido recolectado se seca entonces de manera usual.

La formación de los compuestos (VII) mejora el manejo del procesamiento en cuanto a lo que concierne a los procedimientos de 15 purificación. De hecho, mediante la introducción de esta formación de sales actualmente es posible tener intermediarios razonablemente limpios sin utilizar procedimientos cromatográficos. Además el aislamiento de dichos intermediarios permite un mejor control sobre el perfil de impurezas en los 20 siguientes pasos.

El compuesto de la invención es útil en el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central en donde participan los receptores de CRF. En particular en el tratamiento o prevención de trastornos depresivos principales incluyendo depresión bipolar, depresión unipolar, episodios

depresivos principales particulares o recurrentes con o sin características psicóticas, características catatónicas, características melancólicas, características atípicas o inicio de posparto, el tratamiento de la ansiedad y el tratamiento de trastornos de pánico. Otros trastornos del humor comprendidos

5 dentro del término de trastornos depresivos principales incluyen el trastorno distímico con inicio temprano o inicio tardío y con o sin características atípicas, depresión neurótica, trastornos de estrés postraumático, estrés post operativo y fobia social; demencia del tipo de Alzheimer, con inicio temprano o tardío, con humor deprimido; demencia vascular con humor deprimido; trastornos del

10 humor inducidos por alcohol, anfetaminas, cocaína, alucinógenos, inhalantes, opioides, fenciclidina, sedantes, hipnóticos, ansiolíticos y otras sustancias; trastornos esquizoafectivo del tipo deprimido; y trastorno de ajuste con humor deprimido. Los trastornos depresivos principales también pueden resultar a partir de una condición médica general incluyendo, pero no limitados a, infarto

15 del miocardio, diabetes, aborto no inducido o aborto inducido, etc.

El compuesto de la invención también es útil en el tratamiento o prevención de trastornos esquizofrénicos incluyendo: esquizofrenia paranoide, esquizofrenia desorganizada, esquizofrenia catatónica, esquizofrenia no diferenciada, esquizofrenia residual.

20 El compuesto de la invención es útil como analgésico. En particular es útil en el tratamiento de dolor traumático tal como dolor post operativo; dolor por avulsión traumática tal como plexo braquial; dolor crónico tal como dolor artrítico tal como el que se presenta en la osteoartritis, artritis

reumatoide o artritis psoriática; dolor neuropático tal como neuralgia post-herpética, neuralgia trigeminal, neuralgia segmental o intercostal, fibromialgia, causalgia, neuropatía periférica, neuropatía diabética, neuropatía inducida por quimioterapia, neuropatía relacionada con SIDA, neuralgia occipital, neuralgia geniculada, neuralgia glossofaríngea, distrofia simpática refleja, dolor de extremidad fantasma; diversas formas de dolor de cabeza tales como migraña, dolor de cabeza agudo o crónico por tensión, dolor temporomandibular, dolor del seno maxilar, dolor de cabeza en racimo; odontalgia; dolor por cáncer; dolor de origen visceral; dolor gastrointestinal; dolor por atrapamiento nervioso; dolor por una lesión deportiva; dismenorrea; dolor menstrual; meningitis; aracnoiditis; dolor músculo esquelético; dolor de la espalda baja por ejemplo estenosis espinal; disco prolapsado; ciática; angina; espondilitis anquilosante; gota; quemaduras; dolor de cicatriz; comezón; y dolor talámico tal como dolor talámico post accidente cerebrovascular.

El compuesto de la invención también se utiliza para el tratamiento de la disfunción del apetito y la ingesta de alimento y en circunstancias tales como anorexia, anorexia nerviosa y bulimia.

El compuesto de la invención también es útil en el tratamiento de trastornos del sueño incluyendo disomnía, insomnio, apnea del sueño, narcolepsia, y trastornos del ritmo circadiano.

El compuesto de la invención también es útil en el tratamiento o prevención de trastornos cognitivos. Los trastornos cognitivos incluyen

demencia, trastornos amnésicos y trastornos cognitivos no especificados de otra manera.

Además el compuesto de invención es útil como potenciador de la memoria y/o de la cognición en humanos sanos sin déficit cognitivo y/o de memoria.

El compuesto de la invención también es útil en el tratamiento de la tolerancia a y dependencia de numerosas sustancias. Por ejemplo, es útil en el tratamiento de la dependencia de la nicotina, alcohol, cafeína, fenciclidina (compuestos semejantes a fenciclidina), o en el tratamiento de la tolerancia a y dependencia de opioides (por ejemplo cannabis, heroína, morfina) o benzodiacepinas; en el tratamiento de la adicción a la cocaína, sedantes hipnóticos, anfetaminas o fármacos relacionados con anfetaminas (por ejemplo dextroanfetamina, metilanfetamina) o una combinación de los mismos.

El compuesto de la invención también es útil como agente antiinflamatorio. En particular son útiles en el tratamiento de la inflamación en el asma, influenza, bronquitis crónica y artritis reumatoide; en el tratamiento de las enfermedades inflamatorias del tracto gastrointestinal tales como enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, íleon gástrico post operativo (POI), enfermedad de intestino inflamatorio (IBD) y daño inducido por fármaco antiinflamatorio no esteroideo; enfermedades inflamatorias de la piel tales como herpes y eczema; enfermedades inflamatorias de la vejiga tales como cistitis e incontinencia apremiante; e inflamación del ojo y dental.

El compuesto de la invención es útil en el tratamiento de trastornos alérgicos, en particular trastornos alérgicos de la piel tal como urticaria, y trastornos alérgicos de las vías aéreas tal como rinitis.

El compuesto de la invención también es útil en el tratamiento de

5 la emesis, por ejemplo náusea, arcada y vómito. La emesis incluye emesis aguda, emesis retrasada y emesis anticipatoria. El compuesto de la invención es útil en el tratamiento de la emesis de cualquier modo inducida. Por ejemplo, la emesis puede ser inducida por fármacos tales como agentes quimioterapéuticos para el cáncer tal como agentes alquilantes, por ejemplo

10 ciclofosfamida, carmustina, lomustina y clorambucil; antibióticos citotóxicos, por ejemplo dactinomicina, doxorubicina, mitomicina C y bleomicina; anti-metabolitos, por ejemplo citarabina, metotrexato y 5-fluorouracilo; alcaloides vinca, por ejemplo etopósido, vinblastina y vincristina; y otros tales como cisplatina, dacarbazina, procarbazina e hidroxiurea; y combinaciones de los

15 mismos; enfermedad por radiación; terapia mediante radiación, por ejemplo irradiación de tórax o del abdomen, tal como en el tratamiento del cáncer; venenos; toxinas tales como toxinas ocasionadas por trastornos metabólicos o mediante infección, por ejemplo gastritis, o liberadas durante la infección gastrointestinal bacteriana o viral; preñez; trastornos vestibulares, tales como

20 enfermedad por movimiento, vértigo, desvanecimiento y enfermedad de Meniere; enfermedad post operativa; obstrucción gastrointestinal; motilidad gastrointestinal reducida; dolor visceral, por ejemplo infarto del miocardio o peritonitis; migraña; presión intracraneal incrementada; presión intracraneal

disminuida (por ejemplo enfermedad por altitud); analgésicos opioides, tal como morfina; y enfermedad de reflujo gastroesofágico, indigestión ácida, exceso en la comida o la bebida, estómago ácido, úlcera estomacal, pirosis/regurgitación, pirosis, tal como pirosis episódica, pirosis nocturna, y
5 pirosis inducida por alimento y dispepsia.

El compuesto de la invención es de uso particular en el tratamiento de trastornos gastrointestinales tales como síndrome de intestino irritable (IBS); trastornos de la piel tales como soriasis; prurito y quemaduras solares; enfermedades vasospásticas tales como angina, dolor de cabeza
10 vascular y enfermedad de Reynaud; isquemia cerebral tal como vasoespasmo cerebral después de hemorragia subaracnoidea; enfermedades fibrosantes y de la colágena tales como escleroderma y fascioliasis eosinofílica; trastornos relacionados con la mejoría inmune o con la supresión inmune tales como lupus eritematoso sistémico y enfermedades reumáticas tales como fibrositis;
15 y tos.

El compuesto de la invención es útil para el tratamiento de la lesión neurotóxica después del accidente cerebrovascular, accidente cerebrovascular tromboembólico, accidente cerebrovascular hemorrágico,
) accidente cerebrovascular, vasoespasmo cerebral, hipoglucemia, hipoxia,
20 anoxia, paro cardíaco por asfixia perinatal.

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

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

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

10 Aunque es posible que, para el uso en terapia, el compuesto de la presente invención pueda ser administrado como el químico sin procesamiento, es preferible presentar el ingrediente activo como una formulación farmacéutica por ejemplo cuando el agente se encuentra en mezcla con un excipiente, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable
15 con respecto a la ruta pretendida de administración y la práctica farmacéutica estándar.

 En un aspecto adicional, la invención provee una composición farmacéutica que comprende el compuesto de la invención o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo en asociación con un vehículo y/o
20 excipiente farmacéuticamente aceptable. El vehículo y/o excipiente debe ser "aceptable" en el sentido de ser compatible con los otros ingredientes de la formulación y no sea deletéreo al recipiente de la misma.

Por consiguiente, la presente invención provee adicionalmente una formulación farmacéutica que comprende el compuesto de la invención o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, en asociación con un vehículo y/o excipiente farmacéuticamente aceptable. El vehículo y/o excipiente debe ser "aceptable" en el sentido de ser compatible con los otros ingredientes de la formulación y no sea deletéreo al recipiente de la misma.

Se provee adicionalmente por la presente invención un procedimiento para la preparación de una composición farmacéutica, dicho procedimiento comprende la mezcla de al menos un compuesto de la invención o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con un vehículo y/o excipiente farmacéuticamente aceptable.

Las composiciones farmacéuticas pueden ser para uso humano o animal en medicina para humano y veterinaria y típicamente comprenderán cualesquiera uno o más de un diluyente, vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable. Los vehículos o diluyentes aceptables para uso terapéutico se conocen bien en la técnica farmacéutica, y se describen, por ejemplo, en Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co. (A.R. Gennaro edit. 1985). La elección del vehículo, excipiente o diluyente farmacéutico se puede seleccionar con respecto a la ruta pretendida de administración y a la práctica farmacéutica estándar. Las composiciones farmacéuticas pueden comprender como - o en adición a - el vehículo, excipiente o diluyente cualquier aglutinante(s), lubricante(s), agente(s) para suspensión, agente(s) para revestimiento, agente(s) solubilizante adecuado.

Los conservadores, estabilizantes, colorantes e incluso agentes saborizantes se pueden proveer en la composición farmacéutica. Los ejemplos de conservadores incluyen benzoato de sodio y ésteres del ácido p-hidroxibenzóico. Los antioxidantes y agentes para suspensión también
5 pueden ser utilizados.

Estos pueden tener diferentes requerimientos de la composición/formulación dependiendo de los diferentes sistemas de administración. A manera de ejemplo, la composición farmacéutica de la presente invención se puede formular para ser administrada utilizando una
10 mini-bomba o mediante una ruta mucosal, por ejemplo, como una aspersion nasal o aerosol para inhalación o solución ingerible, o parenteralmente en la cual la composición se formula mediante una forma inyectable, para administración, por, por ejemplo, una ruta intravenosa, intramuscular o subcutánea. Alternativamente, la formulación se puede diseñar para ser
15 administrada por ambas rutas.

Cuando el agente se va a administrar mucosalmente a través de la mucosa gastrointestinal, ésta debe ser capaz de permanecer estable durante el tránsito a través del tracto gastrointestinal; por ejemplo, debe ser resistente a la degradación proteolítica, estable al pH ácido y resistente a los
20 efectos detergentes de la bilis.

Cuando es apropiado, la composición farmacéutica se puede administrar mediante inhalación, en la forma de un supositorio o supositorio vaginal, tópicamente en la forma de una loción, solución, crema, ungüento o

polvo fino, mediante el uso de un parche para la piel, oralmente en la forma de tabletas que contienen excipientes tales como almidón o lactosa, o en cápsulas u óvulos ya sea solos o en mezcla con excipientes, o en la forma de elixires, soluciones o suspensiones que contienen agentes saborizantes o colorantes, o se pueden inyectar parenteralmente, por ejemplo intravenosamente, intramuscularmente o subcutáneamente. Para administración parenteral, las composiciones se pueden utilizar de mejor manera en la forma de una solución acuosa estéril que puede contener otras sustancias, por ejemplo suficientes sales o monosacáridos para hacer a la solución isotónica con respecto a la sangre. Para administración bucal o sublingual las composiciones se pueden administrar en la forma de tabletas o tabletas que se pueden formular de manera convencional.

Para algunas modalidades, el agente de la presente invención también se puede utilizar en combinación con una ciclodextrina. Se sabe que las ciclodextrinas forman complejos de inclusión y de no inclusión con moléculas del fármaco. La formación de un complejo de fármaco-ciclodextrina puede modificar las propiedades de solubilidad, velocidad de disolución, biodisponibilidad y/o estabilidad de una molécula del fármaco. Los complejos de fármaco-ciclodextrina generalmente se utilizan para la mayoría de las formas de dosis y rutas de administración. Como una alternativa a la formación directa de complejos con el fármaco, la ciclodextrina se puede utilizar como un aditivo a auxiliar, por ejemplo como un vehículo, diluyente o solubilizante. Las ciclodextrinas alfa, beta y gamma son los ejemplos más

comúnmente utilizados y adecuados como se describe en WO-A-91/11172, WO-A-94/02518 y WO-A-98/55148.

En una modalidad, el agente de la presente invención se administra de manera sistémica (tal como oralmente, bucalmente, 5 sublingualmente). En otra modalidad el agente se administra oralmente.

El compuesto de la invención puede ser molido utilizando procedimientos de molienda conocidos tales como molido en húmedo para obtener un tamaño de partícula apropiado para la formación de tabletas y para otros tipos de formulación. Las preparaciones finamente divididas 10 (nanopartículas) de los compuestos de la invención se pueden preparar mediante procedimientos conocidos en la técnica, por ejemplo véase la Solicitud de Patente Internacional No. WO 02/00196 (SmithKline Beecham).

Para administración oral, las composiciones farmacéuticas pueden tomar la forma de, por ejemplo, tabletas o cápsulas preparadas 15 mediante medios convencionales con excipientes farmacéuticamente aceptables tales como agentes aglutinantes (por ejemplo almidón de maíz pregelatinizado, polivinilpirrolidona o hidroxipropilmetilcelulosa); rellenos (por ejemplo lactosa, celulosa microcristalina o fosfato de calcio ácido); lubricantes (por ejemplo estearato de magnesio, talco o sílice); desintegrantes 20 (por ejemplo almidón de patata o glicolato de almidón sódico); o agentes humectantes (por ejemplo lauril sulfato de sodio). Las tabletas se pueden revestir mediante métodos bien conocidos en la técnica. Las preparaciones líquidas para administración oral pueden tomar la forma de, por ejemplo,

- soluciones, jarabes o suspensiones, o pueden estar presentes como un producto seco para constitución con agua u otro vehículo adecuado antes de su uso. Dichas preparaciones líquidas se pueden preparar mediante medios convencionales con aditivos farmacéuticamente aceptables tales como
- 5 agentes para 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, etil alcohol o aceites vegetales fraccionados); y conservadores (por ejemplo metil o propil-p-hidroxibenzoatos o ácido sórbico).
- 10 Las preparaciones también pueden contener sales reguladoras de pH, agentes saborizantes, colorantes y edulcorantes como sea adecuado.

Las preparaciones para administración oral se pueden formular de manera adecuada para producir la liberación controlada del compuesto activo.

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

El compuesto de la invención se puede formular para administración parenteral mediante inyección en bolo o en infusión continua.

- Las formulaciones para inyección pueden estar presentes en formas de dosis
- 20 unitarias por ejemplo en ampollitas o en contenedores de múltiples dosis, con un conservador añadido. Las composiciones pueden tomar formas tales como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos, y pueden contener agentes para formulación tales como agentes para

suspensión, estabilizantes y/o dispersantes. Alternativamente, el ingrediente activo puede estar en forma de polvo para constitución con un vehículo adecuado, por ejemplo agua estéril libre de pirógenos, antes de su uso.

El compuesto de la invención se puede formular para
5 administración tópica en la forma de ungüentos, cremas, geles, lociones, supositorios vaginales, aerosoles o gotas (por ejemplo gotas oculares, para el oído o para la nariz). Los ungüentos y cremas se pueden formular, por ejemplo, con una base acuosa u oleosa con la adición de agentes espesantes y/o gelificantes adecuados. Los ungüentos para administración al ojo se
10 pueden elaborar de manera estéril utilizando componentes esterilizados.

Las lociones se pueden formular con una base acuosa u oleosa y generalmente también contendrán uno o más agentes emulsificantes, agentes estabilizantes, agentes dispersantes, agentes para suspensión, agentes espesantes, o agentes colorantes. Las gotas se pueden formular con
15 una base acuosa o no acuosa que también comprende uno o más agentes dispersantes, agentes solubilizantes, agentes solubilizantes o agentes para suspensión. También pueden contener un conservador.

El compuesto de la invención también se puede formular en composiciones rectales tales como supositorios o enemas de retención, por
20 ejemplo que contienen bases convencionales para supositorios tales como manteca de cocoa u otros glicéridos.

El compuesto de la invención también se puede formular como preparaciones en depósito. Dichas formulaciones de larga duración se pueden

administrar mediante implante (por ejemplo subcutáneamente o intramuscularmente) o mediante inyección intramuscular. Por lo tanto, por ejemplo, los compuestos de la invención se pueden formular con materiales poliméricos o hidrófobos adecuados (por ejemplo como una emulsión en un
5 aceite aceptable) o resinas de intercambio iónico, o como derivados escasamente solubles, por ejemplo, como una sal escasamente soluble.

Para administración intranasal, el compuesto de la invención se puede formular como soluciones para administración vía un dispositivo de dosis medida o unitaria adecuado o alternativamente como una mezcla en
10 polvo con un vehículo adecuado para administración utilizando dispositivo para administración adecuado.

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

Los compuestos antagonistas del CRF que se pueden preparar mediante el procedimiento objetivo de la presente invención pueden estar en

la forma de una sal farmacéuticamente aceptable. Para una revisión de las sales adecuadas véase Berge et al., J. Pharm. Sci., 1977, 66, 1-19.

Típicamente, una sal farmacéuticamente aceptable se puede preparar fácilmente mediante el uso de un ácido o base deseada como sea apropiado. La sal se puede precipitar a partir de la solución y se puede recolectar mediante filtración o se puede recuperar mediante evaporación del solvente.

Las sales de adición adecuadas se forman a partir de ácidos que forman sales no tóxicas y los ejemplos son clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, sulfato, bisulfato, nitrato, fosfato, fosfato ácido, acetato, maleato, malato, fumarato, lactato, tartrato, citrato, formato, gluconato, succinato, piruvato, oxalato, oxaloacetato, trifluoroacetato, sacarato, benzoato, metansulfonato, etansulfonato, bencensulfonato, p-toluensulfonato, metansulfónico, etansulfónico, p-toluensulfónico, y isetionato.

Las sales básicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de amonio, sales de metal alcalino tales como aquéllas de sodio y potasio, sales de metal térreo alcalino tales como aquéllas de calcio y magnesio y sales con bases orgánicas, incluyendo sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, tales como isopropilamina, dimetilamina, etanolamina, trimetilamina, dicitclohexil amina y N-metil-D-glucamina.

Aquellos expertos en la técnica de química orgánica apreciarán que muchos compuestos orgánicos pueden formar complejos con solventes en los cuales reaccionan o a partir de los cuales se precipitan o cristalizan.

Estos complejos se conocen como "solvatos". Por ejemplo, un complejo con agua se conoce como un "hidrato". Los solvatos del compuesto de la invención se encuentran dentro del alcance de la invención.

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

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

EJEMPLOS

15

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

Todas las temperaturas se refieren a °C. Los espectros infrarrojos se midieron en un aparato FT-IR. Los compuestos se analizaron mediante infusión directa de la muestra disuelta en acetonitrilo en un espectro de masas operado en un modo de ionización por electroaspersión positiva (ES+). Los espectros de resonancia magnética del protón (¹H-RMN) se registraron a 400 MHz, los cambios químicos se reportan en ppm de campo

bajo (d) a partir de Me_4Si , utilizado como estándar interno, y son asignados como singuletes (s), singuletes amplios (bs), dobletes (d), dobletes de dobletes (dd), tripletes (t), cuartetos (q) o multipletes (m). Una estrategia que comprende la correlación NOE (efecto Overhauser nuclear) y/o correlaciones escalares con un intervalo largo $1\text{H}, 15\text{N}$ se ha implementado con el objeto de permitir la elucidación de una posible estructura de regio-isómeros de los compuestos de la presente invención. Las estructuras propuestas se verificaron mediante la medición de la vecindad en el espacio de los hidrógeno clave, por lo tanto se utilizaron los espectros de diferencia Overhauser nuclear 1D para medir las correlaciones $1\text{H}, 1\text{H}$ dipolo-dipolo.

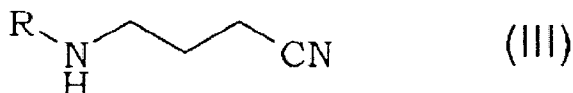
En los casos en donde las mediciones NOE no eran conclusivas, se midieron las correlaciones escalares de intervalo largo $1\text{H}, 15\text{N}$ vía experimentos de $1\text{H}, 15\text{N}$ -HMBC. Un retraso correspondiente a un acoplamiento escala con un intervalo largo promedio $2,3J(1\text{H}, 15\text{N})$ de 6Hz se estableció para un resultado óptimo.

La cromatografía en columna se llevó a cabo sobre gel de sílice (Merck AG Darmstadt, Alemania). Las siguientes abreviaturas se utilizan en el texto: EtOAc = acetato de etilo, cHex = ciclohexano, CH_2Cl_2 = DCM, diclorometano, Et_2O = dietil éter, DMF = N,N'-dimetilformamida, DIPEA = N,N-diisopropiletilamina, DME = etilenglicol dimetil éter, MeOH = metanol, Et_3N = trietilamina, TFA = ácido trifluoroacético, THF = tetrahidrofurano, KOTBu = ter-butóxido de potasio, NMP = N-metil-2-pirrolidinona, MTBE = metil-ter-butil éter, IPA = isopropanol, DABCO = Diazabicyclo[2.2.2]octano, DBU = 1,8-

Diazabicyclo[5.4.0]undecen-7-eno, BINAP = 2,2'-Bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo, Acac = 2,4-Pentanediona, MEK = metil etil cetona.

El método de CLAR utilizado para la determinación de la pureza es el siguiente:

5	Columna	Phenomenex Luna 3 μ C18(2)-50 x 2.0 mm
	Longitud de onda	220 nm
	Flujo	1 mL
	Volumen de inyección	5 μ L (2 μ L)
	Temperatura	40°C
10	Tiempo de procesamiento	10 minutos
	Concentración de la muestra	cerca de 0.5 mg/ml (cerca de 1 mg/ml)
	Fase móvil	Solución A: 0.05% de TFA en agua Solución B: 0.05% de TFA en ACN
15	Gradiente	Gradiente RAPIDO: 0.00 - 8.00 minutos:..... A partir de 100% de A hacia abajo hasta 5%
		8.01-8.10 minutos:..... A partir de 5% de A hasta 100%
20		8.11-10.00 minutos:..... 100% de A

EJEMPLO 1**Preparación del intermediario (III)**

5 Una solución de aminas terciarias (por ejemplo TEA, DIPEA; 1 equivalente) y RNH₂ (1 equivalente) en solvente aprótico polar (por ejemplo DMF, NMP) se calentó a 100-150°C. Se añadió 4-X-butanonitrilo, en donde X = Cl o Br; 1 equivalente) gota a gota bajo N₂. La mezcla de reacción se calentó por 2-6 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con

10 éter (por ejemplo MTBE, Et₂O). Se añadió agua y las fases se separaron. La capa orgánica se lavó adicionalmente con agua y se evaporó hasta un volumen bajo. Se añadió una nueva porción de éter y la mezcla se evaporó de nuevo hasta un volumen bajo. La mezcla se trató con alcanos cíclicos (por ejemplo ciclohexano) durante 20 minutos y la suspensión resultante se

15 envejeció temperatura ambiente por 1-5 horas. La suspensión se filtró y el concentrado se lavó con una mezcla de éter/alcano. El compuesto del título se recolectó como un sólido.

4-{[2-metil-4-(metiloxi)fenil]amino}butanonitrilo

20 Rendimiento: 65-70% th

4-{[2-metil-6-(metiloxi)-3-piridinil]amino}butanonitrilo

Rendimiento: 80%

Todos los datos analíticos se exponen en el siguiente cuadro 1-1

CUADRO 1-1

Compuesto No.	R	Datos analíticos
1-1	2-metil-4-metoxi-fenilo	RMN (^1H , CDCl_3): RMN (^1H , DMSO-d_6): δ 6.65 (d, 1H), 6.63 (dd, 1H), 6.47 (d, 1H), 4.49 (bt, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.10 (q, 2H), 2.59 (t, 2H), 2.09 (s, 3H), 1.86 (m, 2H). M/S (m/z): 205 [MH+] CLAR % a/a >99
1-2	2-metil-4-metoxi-3-piridinilo	RMN (^1H , DMSO-d_6): δ 6.94 (d, 1H), 6.53 (d, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.28 (t, 2H), 3.14 (bs, 1H), 2.50 (t, 2H), 2.33 (s, 3H), 1.97 (m, 2H). M/S (m/z): 206 [MH+] CLAR % a/a 81%

EJEMPLO 2

Preparación de los intermediarios (IV)



A una suspensión del intermediario (III) en solventes alcohólicos (por ejemplo IPA), se añadieron solventes aromáticos (por ejemplo tolueno) o solventes etéreos (por ejemplo THF), un ácido orgánico (por ejemplo ácido p-toluensulfónico; ácido metansulfónico) o un ácido mineral (por ejemplo HCl 5-6N en IPA) (1.5 equivalente) a temperatura ambiente bajo N_2 . La mezcla se

calentó reflujo por 4-8 horas, se dejó enfriar a temperatura ambiente y se evaporó hasta un volumen bajo. Se añadió agua, la solución clara se evaporó de nuevo hasta un volumen bajo y se trató con una solución acuosa de NaOH. La mezcla se extrajo con solvente orgánico (DCM, acetato de etilo) y la capa orgánica se lavó adicionalmente con una solución acuosa de NaCl. La capa orgánica se evaporó hasta secado. El producto sin purificar se utilizó como tal en el siguiente paso.

1-[2-metil-4-(metiloxi)fenil]-2-pirrolidinimina

10 4-{{2-metil-4-(metiloxi)-fenil}amino}butanonitrilo (0.78 kg; 1 equivalente) se trató con HCl al 10% en agua (2.34 L) y la solución se calentó a 85°C. Después de 4 horas la mezcla se enfrió a 20°C, se diluyó con NaOH al 10% y se extrajo con DCM. La capa acuosa se extrajo adicionalmente con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl al 15%. La fase orgánica recolectada se diluyó con THF, se destiló hasta aproximadamente un volumen de 1 L (camisa de refrigeración a 50°C, 245 miliatmósferas). Se añadió THF y la mezcla se destiló de nuevo a aproximadamente 1 L. Se añadió THF recientemente preparado una vez más y la mezcla se destiló de nuevo a aproximadamente 4L. El producto se utilizó como tal en el siguiente paso.

Rendimiento: 95-99% th

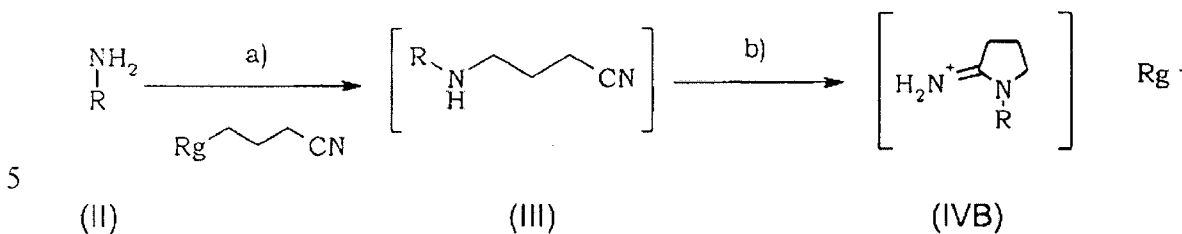
1-[2-metil-4-(metiloxi)-3-piridinil]-2-pirrolidinimina

Rendimiento: 78% th

Todos los datos analíticos se exponen en el siguiente cuadro 2-1

CUADRO 2-1

Compuesto No.	R	Datos analíticos
2-1	2-metil-4-metoxi-fenilo	RMN (^1H , DMSO- d_6): δ 7.09 (d, 1H), 6.87 (d, 1H), 6.80 (dd, 1H), 5.8-5.4 (b, 1H), 3.75 (s, 1H), 3.54 (t, 2H), 2.51 (t, 2H), 2.11 (s, 3H), 2.01 (m, 2H). M/S (m/z): 205 [MH+] CLAR % a/a >98
2-2	2-metil-4-metoxi-3-piridinilo	RMN (^1H , DMSO- d_6): δ 7.53 (d, 1H), 6.68 (d, 1H), 6.1-5.8 (b, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.55 (t, 2H), 2.50 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.02 (m, 2H). M/S (m/z): 205 [MH+] CLAR % a/a 86%
2-3	2-metil-4-trifluorometoxi-fenilo	RMN (^1H , CDCl_3): δ 7.84 (d, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.09 (d, 1H), 6.98 (d, 1H), 6.63 (s, 1H), 4.68 (s, 1H), 4.10 (t, 2H), 3.91 (t, 2H), 3.63 (t, 2H), 3.50 (t, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.29 (s, 3H). M/S (m/z): 459 [MH+]

EJEMPLO 3**Preparación de los compuestos (IVB)**

Bromhidrato de 1-[2-metil-4-(trifluorometiloxi)fenil]-2-pirrolidinimina

2-Metil-4-trifluorometiloxianilina (30 gramos) se disolvió en NMP
 10 (90 ml). La solución resultante se calentó hasta 100°C. Luego se añadió
 bromobutironitrilo puro (1.1 equivalentes; 17.2 mL) y la solución resultante se
 calentó a 115-118°C por 2-4 horas.

Luego la reacción se dejó enfriar a 45°C durante 30 minutos. Se
 añadió una semilla del compuesto deseado (0.03 g). Se añadió MTBE (270
 15 ml) a 45°C durante 30-40 minutos. La suspensión resultante se enfrió a 20°C
 por 20 minutos, se agitó por 2 horas y luego se filtró. El concentrado se lavó
 con una mezcla de MTBE/NMP 3:1 (3 x 60 ml) y el sólido se secó durante
 toda la noche a 70°C por 6 horas.

Rendimiento: 88% th a partir de 2-Metil-4-trifluorometiloxianilina

20

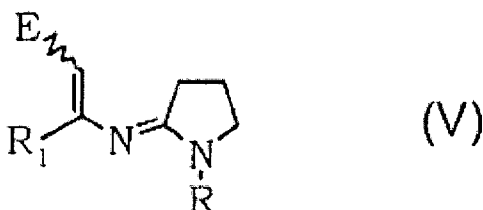
RMN (¹H, DMSO-d₆): 9.83 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.58 (d, 1H),
 7.48 (d, 1H), 7.41 (dd, 1H), 3.92 (t, 2H), 3.08 (m, 2H), 2.24 (m, 2H), 2.24 (s,
 3H).

100

CLAR % a/a 99%

EJEMPLO 4**Preparación de los intermediarios (V)**

5



A una solución del intermediario (IV) el solvente etéreo (por ejemplo THF), se le añadieron solventes apróticos polares (por ejemplo acetonitrilo), o solventes alcohólicos (por ejemplo IPA); etil-2-butinoato (1.0-1.5 equivalente) a temperatura ambiente bajo N₂. La mezcla se calentó a reflujo y se envejeció por 2-20 horas antes de permitir el enfriamiento a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se evaporó hasta secado. El aceite sin purificar se utilizó como tal en el siguiente paso.

15

Etil-3-((2E)-1-[2-metil-4-(metiloxi)fenil]-2-pirrolidinilideno}amino)-2-butenato

La solución que contiene 1-[2-metil-4-(metiloxi)fenil]-2-pirrolidinimina, como se preparó previamente, se trató con etil-2-butinoato (1.1 equivalentes, 0.49 L). La mezcla se calentó a reflujo por 12-14 horas. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente. El producto se utilizó como tal en el siguiente paso.

Rendimiento 80-90% th

Etil-3-((2E)-1-[2-metil-6-(metiloxi)-3-piridinil]-2-pirrolidinilideno)amino)-2-butenato

Rendimiento 89% th

5 Etil-3-((2E)-1-[2-metil-4-(trifluorometiloxi)fenil]-2-pirrolidinilideno)amino)-2-butenato

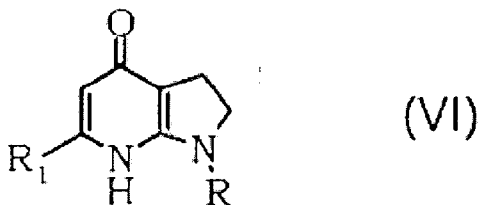
Bromhidrato de 1-[2-metil-4-(trifluorometoxi)fenil]-2-pirrolidinimina (1.4 kg) se trató con una solución acuosa de NaOH al 10% (4.2 L) y se extrajo con DCM (4.2 L). La capa acuosa se extrajo adicionalmente
10 con DCM (2.8 L). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con cloruro de sodio acuoso p/v al 15% (5.6 L). La fase orgánica recolectada se diluyó con tolueno (7 L), se destiló hasta 2.8 L, se diluyó con tolueno (14 L) y se destiló hasta 2.8 L. La solución se trató con etil-2-butinoato (1.1 equivalentes, 0.53 L). La mezcla se calentó a reflujo por aproximadamente 9 horas. La mezcla se
15 dejó enfriar a temperatura ambiente. El producto se utilizó como tal en el siguiente paso.

Todos los datos analíticos se exponen en el siguiente cuadro 3-1

CUADRO 3-1

20

Compuesto No.	R	Datos analíticos
3-1	2-metil-4-metiloxi-fenilo	M/S (m/z): 317 [MH] ⁺ CLAR % a/a > 90
3-2	2-metil-4-metoxi-3-piridinilo	M/S (m/z): 318 [MH] ⁺ CLAR % a/a 79%

EJEMPLO 5**Preparación de los intermediarios (VI)**

5

A una solución del intermediario (V) en solventes etéreos (por ejemplo THF), solventes alcohólicos (por ejemplo IPA), solventes apróticos polares (por ejemplo acetonitrilo, DMF) se le añadió a temperatura ambiente bajo N₂, una base (por ejemplo t-BuOK, LiHMDS, DABCO, DBU, NaH). La

10 mezcla de reacción se calentó a reflujo y se agitó por 2-14 horas. La solución se dejó enfriar a temperatura ambiente, se evaporó hasta un volumen bajo y se diluyó con solvente clorado (por ejemplo DCM). La capa orgánica se lavó con NH₄Cl acuoso saturado; seguido por una solución acuosa de NaCl. La

15 capa orgánica se evaporó hasta secado y el producto sin purificar se utilizó como tal en el siguiente paso.

6-metil-1-[2-metil-4-(metiloxi)fenil]-1,2,3,7-tetrahidro-4H-
pirrolo[2,3-b]piridin-4-ona

La solución a partir del paso previo que contenía etil-3-((2E)-1-[2-metil-4-(metiloxi)fenil]-2-pirrolidinilideno}amino)-2-butenato se trató con t-

20 BuOK 1M en THF (7.8 L; preparado por la disolución de tBuOK sólido - 2 equivalentes - en THF). Se añadió el primer 20% de la solución de t-BuOK durante 30 minutos y la parte remanente durante 40-50 minutos. La mezcla se

sometió a reflujo por 6 horas. Luego se enfrió a 20°C, se concentró (camisa de refrigeración a 50°C, 294-245 miliatmósferas), se diluyó con solución saturada de NH₄Cl y se extrajo con DCM. La capa acuosa se extrajo de nuevo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con NaCl al 15%. La capa orgánica se destiló hasta aproximadamente 1 L, se diluyó con MEK y se evaporó hasta aproximadamente 4 L. Se añadió MEK recientemente preparado y la mezcla se concentró hasta aproximadamente 4 L. El producto se utilizó como tal en el siguiente paso.

Rendimiento 75-85% th

10

6-metil-1-[2-metil-6-(metiloxi)-3-piridinil]-1,2,3,7-tetrahidro-4H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ona

Rendimiento: 15-20% th

15

6-metil-1-[2-metil-4-(trifluorometiloxi)fenil]-1,2,3,7-tetrahidro-4H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ona

20

La solución a partir del paso previo que contenía etil-3-((2E)-1-[2-metil-4-(trifluorometiloxi)fenil]-2-pirrolidinilideno}amino)-2-butenato se trató con t-BuOK 1M en THF (8.26 L; preparado mediante la disolución de tBuOK sólido - 2 equivalentes - en THF). Se añadió la solución de t-BuOK durante 30 minutos. La mezcla se sometió a reflujo por 3 horas. Luego se enfrió a 20°C, se concentró a 4.2 L (camisa de refrigeración a 50°C, 294-245 miliatmósferas), se diluyó con solución saturada de NH₄Cl (7 L) y se extrajo

con DCM (11.2 L). La capa acuosa se extrajo de nuevo con DCM (4.2 L). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con NaCl al 15% (2.8 L). La capa orgánica se destiló hasta aproximadamente 2.8 L (camisa de refrigeración a 50°C, 294 miliatmósferas), se diluyó con THF (11.2 L) y se evaporó hasta 2.8 L. Se añadió THF (7 L) recientemente preparado. La solución se trató con CH₃SO₃H (0.28 L) de manera gota a gota durante 1 hora. La precipitación se presentó durante la adición del ácido. La suspensión se envejeció por 4-6 horas, luego se filtró y el concentrado se lavó con THF (5.6 L). El sólido recolectado se colocó en el horno a 70°C, bajo presión reducida por al menos 5-6 horas.

Rendimiento general 50-65%

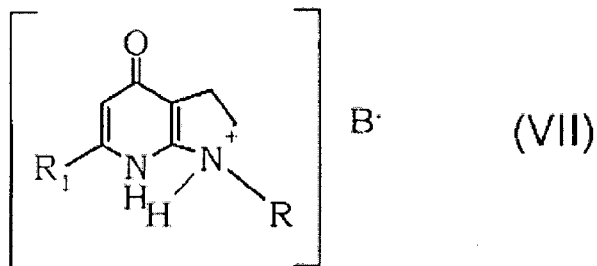
Todos los datos analíticos se exponen en el siguiente cuadro 4-1

CUADRO 4-1

Compuesto No.	R	Datos analíticos
4-1	2-metil-4-metoxi-fenilo	RMN (¹ H, DMSO-d ₆): δ 9.8 (b, 1H), 7.08 (d, 1H), 6.80 (d, 1H), 6.75 (dd, 1H), 5.92 (s, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.68 (t, 2H), 2.89 (t, 2H), 2.12 (s, 3H), 2.02 (s, 3H). M/S (m/z): 271 [MH] ⁺ CLAR % a/a 75-80
4-2	2-metil-4-metoxi-3-piridinilo	RMN (¹ H, DMSO-d ₆): δ 9.93 (bs, 1H), 7.55 (d, 1H), 6.67 (d, 1H), 5.99 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.73 (t, 2H), 2.94 (t, 2H), 2.28-2.07 (2s, 6H). M/S (m/z): 272 [MH] ⁺ CLAR % a/a 35-40

EJEMPLO 6

Preparación de los intermediarios (VII)



El intermediario (VI) se disolvió en solventes etéreos (por ejemplo THF), solventes cetónicos (por ejemplo acetona, 2-butanona), se trató con ácido sulfónico (por ejemplo p-toluensulfónico; metansulfónico, anhídrido trifílico) y se sembró con el intermediario (VII). Después de 2-10 horas la suspensión se filtró y el concentrado se lavó con solvente adicional. El sólido recolectado se colocó en el horno a 40°C bajo presión reducida por 10-24 horas.

15

Metansulfonato de 6-metil-1-[2-metil-4-(metiloxi)fenil]-1,2,3,7-tetrahidro-4H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ona

La solución que contenía 6-metil-1-[2-metil-4-(metiloxi)fenil]-1,2,3,7-tetrahidro-4H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ona como se preparó previamente, se trató con CH₃SO₃H (0.187 L) de manera gota a gota durante 20-25 minutos (la temperatura se elevó de 20°C a 30°C internamente) y se sembró con el compuesto del título. La precipitación se presentó poco después de la siembra. La suspensión se envejeció por 6 horas, luego se filtró y el

20

concentrado se lavó con 2-butanona. El sólido recolectado se colocó en el horno a 40°C, bajo presión reducida por 10-12 horas.

Rendimiento: 90-95% th

5 4-metilbencensulfonato de 6-metil-1-[2-metil-4-(metiloxi)fenil]-
1,2,3,7-tetrahidro-4H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ona

Rendimiento: 54% th

10 Trifluorometansulfonato de 6-metil-1-[2-metil-4-
(trifluorometiloxi)fenil]-1,2,3,7-tetrahidro-4H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ona

Una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (6 L) se añadió a temperatura ambiente a una suspensión de 6-metil-1-[2-metil-4-(trifluorometiloxi)fenil]-1,2,3,7-tetrahidro-4H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ona (1 kg) en diclorometano (10 L). La mezcla resultante se agitó por 20 minutos a

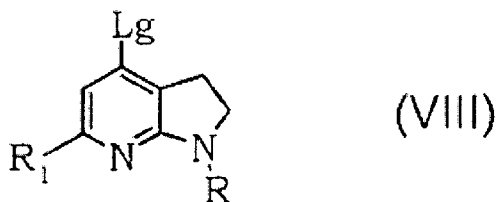
15 temperatura ambiente. La fase orgánica separada se lavó con una solución acuosa al 15% (p/v) de NaCl (3 L), luego se diluyó con CH₂Cl₂ (10 L). La solución resultante se destiló hasta 10 L. Se añadió CH₂Cl₂ recientemente preparado (5 L) y la solución se concentró hasta 10 L. Se añadió CH₂Cl₂ recientemente preparado (5 L) y la solución se concentró de nuevo hasta 10 L.

20 La solución como tal se utilizó en el siguiente paso.

Todos los datos analíticos se exponen en el siguiente cuadro 5-1

CUADRO 5-1

Compuesto No.	R	Datos analíticos
5-1	2-metil-4-metoxi-fenilo	RMN (^1H , DMSO- d_6): δ 12.36-12.70 (2bs, 2H), 7.33 (d, 1H), 7.00 (d, 1H), 6.92 (dd, 1H), 6.26 (s, 1H), 4.02 (bm, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.11 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.25-2.20 (2s, 6H). CLAR a/a 98
5-2	2-metil-4-metoxi-3-piridinilo	RMN (^1H , DMSO- d_6): δ 12.34-12.00 (2bs, 2H), 7.50 (d, 2H), 7.32 (d, 1H), 7.13 (d, 2H), 7.00 (d, 1H), 6.92 (dd, 1H), 6.26 (s, 1H), 4.02 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.11 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.24-2.19 (2s, 6H). CLAR a/a > 98

EJEMPLO 7**Preparación de los intermediarios (VIII)**

A una suspensión del intermediario (VII) en solventes clorados (por ejemplo DCM), se le añadió una base inorgánica en solución acuosa. Después de la separación de la fase la capa orgánica se lavó con solución acuosa de NaCl y se secó. Se añadió amina (por ejemplo piridina, TEA) a temperatura ambiente bajo N_2 a la solución orgánica. La mezcla se enfrió a

baja temperatura (por debajo de -10°C) y se añadió anhídrido triflico o anhídrido metansulfónico o cloruro de metansulfonilo de manera gota a gota. La mezcla de reacción se dejó calentar a 5°C durante 30 minutos y se trató con NaHCO_3 acuoso saturado. Las fases se separaron y la capa orgánica se lavó adicionalmente con agua y se concentró hasta obtener un aceite. El aceite se disolvió en solvente alcohólico (IPA) y se sembró con el intermediario (VIII). La suspensión se agitó por 1-4 horas, luego se añadió agua durante 30 minutos y la mezcla se envejeció por 1-5 horas adicionales. La suspensión se filtró, el concentrado se lavó con una mezcla de alcohol/agua 1/1, se recolectó y se secó en el horno a $35-40^{\circ}\text{C}$ bajo alto vacío por 12-14 horas. El compuesto del título se obtuvo como un sólido.

Trifluorometansulfonato de 6-metil-1-[2-metil-4-(metiloxi)fenil]-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilo

Metansulfonato de 6-metil-1-[2-metil-4-(metiloxi)fenil]-1,2,3,7-tetrahidro-4H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ona como se preparó previamente (0.4 kg; 1 equivalente) se suspendió en DCM (4 L) y se trató con solución saturada de NaHCO_3 (2.4 L). Las fases se dejaron separar y la capa orgánica se lavó con NaCl al 15%. La capa orgánica se diluyó con DCM y la solución se destiló hasta 4 L. Se añadió de nuevo DC; recientemente preparado y la mezcla se destiló hasta 4 litros residuales. La solución se trató con piridina (0.097 L, 1.1 equivalentes) y se enfrió a -15°C . Se añadió anhídrido triflico (0.193 L, 1.05 equivalentes) durante 60 minutos manteniendo la temperatura por debajo de -

10°C. La mezcla se dejó calentar hasta 5°C durante 20 minutos y se detuvo con solución saturada de NaHCO₃ durante 20 minutos manteniendo la temperatura a 5°C. La mezcla bifásica se dejó calentar hasta temperatura ambiente a la vez que se agitaba por 20 minutos adicionales para completar la
5 evolución del CO₂; luego se dejó separar. La capa orgánica se lavó adicionalmente con agua, se destiló hasta 1.6 L (camisa de refrigeración a 50°C, 245 miliatmósferas) y se diluyó con IPA. La solución se destiló hasta aproximadamente 2 L (camisa de refrigeración a 50°C, 98-148 miliatmósferas), se diluyó con IPA recientemente preparada y de nuevo se
10 destiló hasta aproximadamente 2 L (camisa de refrigeración a 50°C, 98-148 miliatmósferas). La solución se llevó a temperatura ambiente y se sembró con el compuesto del título. La pasta aguada se envejeció por 60 minutos. Se añadió agua durante 30 minutos y la suspensión resultante se envejeció por 90 minutos antes de ser filtrada. El concentrado se lavó con IPA-agua 1:1, se
15 recolectó y se colocó en el horno a 35°C, bajo presión reducida durante toda la noche.

Rendimiento: 80-85% th

Metansulfonato de 6-metil-1-[2-metil-4-(metiloxi)fenil]-2,3-dihidro-
20 1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilo

Rendimiento: 82% th

Trifluorometansulfonato de 6-metil-1-[2-metil-4-(trifluorometiloxi)fenil]-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilo

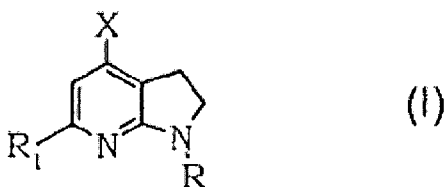
Se añadió piridina (1.1 equivalentes, 0.21 L) a la solución que contenía trifluorometansulfonato de 6-metil-1-[2-metil-4-(trifluorometiloxi)fenil]-
5 1,2,3,7-tetrahidro-4H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ona y la mezcla resultante se enfrió a -15°C. Luego se añadió anhídrido trifluorometansulfónico puro (1.05 equivalentes, 0.41 L) gota a gota, manteniendo el intervalo de temperatura por debajo de -10°C, luego la solución se calentó hasta 5°C durante 40 minutos. Luego se añadió una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (5 L) gota a gota
10 durante 30 minutos, manteniendo la temperatura por debajo de 5°C. La solución se calentó finalmente hasta 20°C durante 30 minutos. La capa orgánica separada se lavó entonces con agua (5 L) y se concentró hasta 4 L. Luego se añadió IPA recientemente preparado (8 L) y la solución resultante se destiló hasta 8 L. Se añadió IPA recientemente preparado (8 L) y la solución
15 se destiló hasta 8 L. La solución se enfrió a temperatura ambiente. Un sólido de color amarillo se precipitó a temperatura ambiente. La suspensión resultante se agitó por 0.5 horas a temperatura ambiente, luego se añadió agua (8 L) y la suspensión se agitó durante toda la noche, se filtró y el sólido se lavó con una mezcla de IPA/agua 1:1 (2x2 L) y se secó durante toda la
20 noche a 40°C bajo alto vacío.

Rendimiento general: 80-95%

Todos los datos analíticos se exponen en el siguiente cuadro 6-1

CUADRO 6-1

Compuesto No.	R	Datos analíticos
6-1	2-metil-4-metoxi-fenilo	RMN (^1H , DMSO- d_6): δ 7.17 (d, 1H), 6.85 (d, 1H), 6.77 (dd, 1H), 6.40 (s, 1H), 3.89 (t, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.16 (t, 2H), 2.17-2.11 (2s, 6H). M/S (m/z): 403 [MH] ⁺ CLAR % a/a > 99
6-2	2-metil-4-metoxi-3-piridinilo	RMN (^1H , DMSO- d_6): δ 7.22 (d, 1H), 6.89 (d, 1H), 6.82 (dd, 1H), 6.49 (s, 1H), 3.91 (t, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.52 (s, 3H), 3.18 (t, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.15 (s, 3H). M/S (m/z): 349 [MH] ⁺ CLAR % a/a > 99

EJEMPLO 8**Preparación general de los compuestos de fórmula (I)**

15

20

A una solución del intermediario (VIII) en solventes apróticos polares (por ejemplo DMF, NMP, acetonitrilo), solventes alcohólicos (por ejemplo IPA) o solventes apolares (por ejemplo tolueno) se le añadió un ácido orgánico (por ejemplo ácido metansulfónico, ácido acético, ácido p-toluensulfónico, ácido trifluoroacético, ácido fumárico) seguido por una sal de haluro (por ejemplo LiX, NaX, KX; X = Cl, Br, I) y la mezcla resultante se calentó a 50-120°C por 2-24 horas.

La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se diluyó con solventes etéreos o a partir de ésteres (por ejemplo MTBE, AcOEt) y se lavó con NaOH 1N; la fase orgánica se lavó dos veces con agua luego se secó sobre Na₂SO₄. La remoción de los solventes bajo presión reducida
5 produjo el intermediario (VIII) que se utilizó como tal en el siguiente paso.

3-Cloro-6-metil-1-[2-metil-4-(metiloxi)fenil]-2,3-dihidro-1H-
pirrolo[2,3-b]piridina

Rendimiento: 85-95% th

10

3-Bromo-6-metil-1-[2-metil-4-(metiloxi)fenil]-2,3-dihidro-1H-
pirrolo[2,3-b]piridina

A una solución de trifluorometansulfonato de 6-metil-1-[2-metil-4-(metiloxi)fenil]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilo como se preparó
15 previamente (1.2 kg, 1.0 equivalente) en DMF (4.2 L) bajo una atmósfera de N₂, CH₃SO₃H (232.25 ml) se añadió seguido por bromuro de sodio (460.33 g). La mezcla resultante se calentó a 85°C por 2.5 horas.

La mezcla se diluyó con MTBE y se lavó con NaOH 1N; la fase acuosa se extrajo de nuevo con MTBE y las fases orgánicas combinadas se
20 lavaron dos veces con agua. La capa orgánica se destiló hasta 3.0 L (camisa de refrigeración a 50°C, 490 miliatmósferas), se diluyó con DMF recientemente preparado y se destiló de nuevo hasta 3.0 L (camisa de

refrigeración a 50°C, 98-148 miliatmósferas). La solución de DMF se utilizó como tal en el siguiente paso.

Rendimiento 85-95% th

5 3-yodo-6-metil-1-[2-metil-4-(metiloxi)fenil]-2,3-dihidro-1H-
pirrolo[2,3-b]piridina

A una solución de trifluorometansulfonato de 6-metil-1-[2-metil-4-(metiloxi)fenil]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilo (300 g, 1.0 equivalente) en NMP (1.05 L) bajo una atmósfera de N₂, se le añadió CH₃SO₃H (58.06 mL)
10 seguido por yoduro de potasio (185.7 g). La mezcla resultante se calentó a 85°C por 7 horas.

La mezcla se diluyó con AcOEt y se lavó con NaOH 1N; las fases orgánicas se lavaron dos veces con agua. La capa orgánica se destiló hasta aproximadamente 1 L (camisa de refrigeración a 50°C, 490
15 miliatmósferas), se diluyó con NMP recientemente preparado y se destiló de nuevo hasta aproximadamente 1 L (camisa de refrigeración a 50°C, 98-148 miliatmósferas). La solución de NMP se utilizó como tal en el siguiente paso. La pureza por CLAR fue mayor del 92% a/a.

Rendimiento: 85-95% th

4-Yodo-6-metil-1-[2-metil-6-(metiloxi)-3-piridinil]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina

El compuesto del título se puede preparar de conformidad con el procedimiento anteriormente descrito.

5

3-Yodo-6-metil-1-[2-metil-4-(trifluorometiloxi)fenil]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina

A una solución de trifluorometansulfonato de 6-metil-1-[2-metil-4-(trifluorometiloxi)fenil]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilo (0.4 kg) en NMP
10 (1.6 L) bajo una atmósfera de N₂, se añadió CH₃SO₃H (0.068 L, 1.2 equivalentes) seguido por yoduro de potasio (2.0 equivalentes, 0.201 kg). La mezcla resultante se calentó a 90°C por 2 horas.

La mezcla se enfrió a 25°C, se diluyó con AcOEt (4 L) y se lavó con NaOH 1N (2 L) hasta alcanzar un pH = 8-9, luego la capa orgánica se lavó
15 2 veces con agua (1.6 L). La capa orgánica se destiló hasta 1.2 L, se añadió acetato de etilo adicional (2 L) diluido y la mezcla se destiló hasta 1.2 L. Se añadió NMP (0.8 L) y se destiló de nuevo hasta 1.2 L. La solución de NMP se utilizó como tal en el siguiente paso.

La pureza por CLAR fue mayor del 95% a/a.

20

Todos los datos analíticos se exponen en el siguiente cuadro 7-1

CUADRO 7-1

Compuesto No.	X	R	Datos analíticos
7-1	Cl	2-metil-4-metoxi-fenilo	RMN (^1H , DMSO- d_6): δ 7.17 (d, 1H), 6.87 (d, 1H), 6.80 (dd, 1H), 6.43 (s, 1H), 3.86 (t, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.11 (t, 2H), 2.14 (2s, 6H). M/S (m/z): 289/291 [MH] ⁺ CLAR % a/a > 92%
7-2	Br	2-metil-4-metoxi-fenilo	RMN (^1H , DMSO- d_6): δ 7.17 (d, 1H), 6.87 (d, 1H), 6.80 (dd, 1H), 6.56 (s, 1H), 3.86 (t, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.06 (t, 2H), 2.15-2.14 (2s, 6H). M/S (m/z): 333/335 [MH] ⁺ CLAR % a/a > 90%
7-3	I	2-metil-4-metoxi-fenilo	RMN (^1H , DMSO- d_6): δ 7.17 (d, 1H), 6.87 (d, 1H), 6.80 (dd, 1H), 6.56 (s, 1H), 3.86 (t, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.06 (t, 2H), 2.15-2.14 (2s, 6H). M/S (m/z): 381 [MH] ⁺ CLAR % a/a > 90%

EJEMPLO 9

Preparación general de los compuestos de fórmula (IA)

Una solución de un catalizador de cobre (por ejemplo CuI, CuBr,
5 Cu₂Br, Cu(AcO)₂, Cu₂O) y un ligando (por ejemplo cis- o trans-N,N'-dimetil-
1,2-ciclohexandiamina, una mezcla de cis- y trans-N,N'-dimetil-1,2-
ciclohexandiamina, cis- o trans-1,2-ciclohexandiamina, una mezcla de cis- y
trans-1,2-ciclohexandiamina, N,N'-dimetil-1,2-diaminoetano, NN,N'N'-
tetrametil-1,2-diaminoetano, etanolamina, 1,10-fenantrolina, PPh₃, BINAP,
10 Acac) se preparó en un solvente adecuado (por ejemplo DMF, NMP, DMSO,
acetonitrilo, dioxano, tolueno).

Posteriormente se añadió una base inorgánica u orgánica (por
ejemplo carbonato de potasio, carbonato de cesio, fosfato de potasio, ter-
BuOK, DBU, TEA, DIPEA) seguido por el derivado de Z-W-reactivo y el
15 intermediario (VIII). La mezcla resultante se calentó 80°-150°C por 4-48 horas.

La mezcla se enfrió a 60°C y se añadió agua gota a gota. La
suspensión se agitó temperatura ambiente por 1 hora, luego el precipitado de
color blanco se filtró y se lavó sobre el filtro una vez con una mezcla 1/2 de
DMF/agua, luego dos veces con agua. El sólido se secó a 80°C por 24 horas
20 para obtener el compuesto del título como un producto sin purificar.

El producto sin purificar se disolvió a temperatura ambiente en
una mezcla adecuada, tal como DCM/MeOH 9/1. La solución se filtró a través
de una almohadilla de carbón lavando posteriormente el filtro con una mezcla

de DCM/MeOH 9/1. La mezcla se sometió a un intercambio de solvente en un solvente adecuado tales como alcoholes (por ejemplo metanol) o un éter aromático (por ejemplo anisol). La suspensión resultante se envejeció por 2 horas, se filtró y se lavó sobre el filtro con MeOH. El sólido recolectado se
 5 secó a 80°C por 24 horas para obtener el compuesto del título.

Preparación de 6-Metil-1-[2-metil-4-(metiloxi)fenil]-4-[3-(1,3-tiazol-2-il)-1-H-pirazol-1-il]-2,3-dihidro-1H-pirrolol[2,3-b]piridina
2-(1H-pirazol-3-il)-1,3-tiazol

10 En una botella de 2 litros se trató formamida dimetilacetal (1 equivalente, 1.027 L), de manera gota a gota, con 2-acetiltiazol (0.7 equivalentes, 0.57 L). La mezcla se calentó cuidadosamente a 75°C, temperatura a la cual ocurrió el inicio con un evento exotérmico fuerte. La mezcla se calentó reflujo por 5 horas, luego se enfrió a 0-5°C y se envejeció
 15 por 30 minutos. La suspensión resultante se filtró y el concentrado se lavó con t-butilmetiléter. Los licores madre se enfriaron de nuevo a 0-5°C y la suspensión resultante se filtró. El concentrado se lavó con t-butilmetiléter y el sólido recolectado se combinó con el previo para producir 704 g de (2E)-3-(dimetilamino)-1-(1,3-tiazol-2-il)-2-propen-1-ona.

20 El compuesto anteriormente mencionado se suspendió en etanol (2.1 L) y se enfrió a 10-15°C. Se añadió una solución de hidrato de hidrazina al 80% (0.85 L) durante 15 minutos. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente por 7 horas, luego se calentó a 60°C por 4 horas

adicionales y finalmente se enfrió de nuevo a temperatura ambiente. La mezcla se trató con agua, se envejeció por 1 hora luego se dejó reposar por 16 horas. La suspensión resultante se filtró y el sólido se lavó con agua. Los licores madre se extrajeron con acetato de etilo y la capa orgánica, previamente secada sobre Na_2SO_4 , se evaporó hasta obtener un sólido. Los sólidos combinados se convirtieron hacia una pasta aguada en una mezcla de etanol (0.65 L) y diclorometano (0.25 L), se filtró para producir 430 g de 2-(1H-pirazol-3-il)-1,3-tiazol.

Rendimiento 52% th.

Los datos analíticos están de acuerdo con aquellos reportados en WO 03/008412.

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

A una suspensión de CuI (2.84 g) en NMP (0.71 L), se le añadió trans-N,N'-dimetil-1,2-diaminociclohexano (31.82 g) bajo una atmósfera de N_2 y la solución de color verde se agitó a temperatura ambiente por 2-12 horas (el color se volvió verde-azul). El carbonato de potasio malla 325 (309.13 g) y 2-(1H-pirazol-3-il)-1,3-tiazol (124.01 g) se añadieron seguidos por la solución de 3-Yodo-6-metil-1-[2-metil-4-(metiloxi)fenil]-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridina en NMP (0.71 L). La mezcla resultante se calentó a 125 grados por 12-18 horas. La mezcla se enfrió entonces a temperatura ambiente y se añadieron 2 L de DCM seguido por aproximadamente 3L de agua. Las fases

120

orgánicas combinadas se lavaron dos veces con agua. La capa orgánica se destiló hasta aproximadamente 1 L (camisa de refrigeración a 50°C, 637 miliatmósferas), se diluyó con DCM recientemente preparado (1.5 L), se destiló de nuevo hasta 0.85 L (camisa de refrigeración a 50°C, 637 miliatmósferas) y se diluyó con MeOH (6 L). La solución de metanol se calentó a 80°C hasta que se observó la disolución completa, luego se destiló hasta 2.4 L (camisa de refrigeración a 80°C, 294 miliatmósferas). La solución se llevó a temperatura ambiente y la suspensión resultante se envejeció por 2 horas. El compuesto del título se filtró, se lavó sobre el filtro con MeOH y se secó a 80°C por 24 horas.

Rendimiento 70% th.

CLAR mayor de 99% a/a.

Los datos analíticos están de acuerdo con aquellos reportados en WO 03/008412.

15

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

Una porción del material sin purificar se purificó mediante CLAR preparativa (columna: ABZ plus, 10 cmx21.2 mm, 5 µm; eluyendo con H₂O/ácido fórmico al 0.1%, CH₃CN/ácido fórmico al 0.1%, gradiente de 0/5% a 0/100%, flujo 20 ml/minuto, detección por DAD y MS+; R.T. 3.78 minutos) para obtener el compuesto del título como un sólido de color amarillo claro.

RMN (^1H , CDCl_3): δ 7.87 (d, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.18 (d, 1H), 6.93 (d, 1H), 6.82 (d, 1H), 6.78 (dd, 1H), 6.34 (s, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.77 (t, 2H), 2.85 (t, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.24 (s, 3H).

MS (m/z): 404 [MH] $^+$

5

Preparación de 6-metil-1-[2-metil-6-(metiloxi)-3-piridinil]-4-[3-(1,3-tiazol-2-il)-1H-pirazol-1-il]-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridina

El compuesto del título se preparó de conformidad con el procedimiento descrito anteriormente.

10

EJEMPLO 10

Actividad de unión al CRF

La afinidad de unión al CRF se ha determinado in vitro por la
 15 habilidad el compuesto para desplazar ^{125}I -oCRF y ^{125}I -Sauvinage por CRF1 y
 CRF1 SPA, respectivamente, a partir de los receptores de CRF de humano
 recombinantes expresados en las membranas celulares del ovario de hámster
 chino (CHO). Para la preparación de la membrana, las células CHO a partir de
 botellas T confluentes se recolectaron en regulador de pH SPA (HEPES/KOH
 20 50 mM, EDTA 2 mM, MgCl_2 10 mM, pH 7.4) en tubos para centrífuga de 50 ml
 con un Polytron y se centrifugaron (50,000 g por 5 minutos a 4°C: centrífuga
 Beckman con el rotor JA20). El concentrado se resuspendió, se homogeneizó
 y se centrifugó como se mencionó anteriormente.

El experimento SPA se ha llevado a cabo en Optiplate mediante la adición de 100 μ L de la mezcla del reactivo a 1 μ L de la dilución del compuesto (solución DMSO al 100%) por pozo. La mezcla para ensayo se preparó mediante la mezcla del regulador de pH SPA, glóbulos WGA SPA (2.5 mg/mL), BSA (1 mg/mL) y membranas (50 y 5 μ g de proteína/mL para CRF1 y CRF2 respectivamente) y 50 pM de radioligando.

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

10

EJEMPLO 11

Ensayo funcional del CRF

El compuesto de la invención se caracterizó en un ensayo funcional para la determinación de su efecto inhibidor. Las células CRF-CHO de humano se estimularon con CRF y la activación del receptor se evaluó mediante la medición de la acumulación del AMPc.

Las células CHO a partir de una botella T confluyente se resuspendieron en medio de cultivo sin G418 y se dispensaron en una placa de 96 pozos, 25,000 células/pozo, 100 μ L/pozo y se incubaron durante toda la noche. Después de la incubación el medio se reemplazó con 100 μ L de regulador de pH AMPc IBMX calentado a 37°C (KCl 5 mM, NaHCO₃ 5 mM, NaCl 154 mM, HEPES 5 mM, CaCl₂ 2.3 mM, MgCl₂ 1 mM, 1 g/L de glucosa,

pH 7.4 adicionado con 1 mg/ml de BSA e IBMX 1 mM) y 1 μ L de la dilución del antagonista en DMSO puro. Después de diez minutos adicionales de incubación a 37°C en una incubadora para placa sin CO₂, se añadió 1 μ L de la dilución del agonista en DMSO puro. Como anteriormente, la placa se incubó
5 por 10 minutos y luego se midió el contenido celular de AMPc mediante el uso del equipo Amersham RPA 538.

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

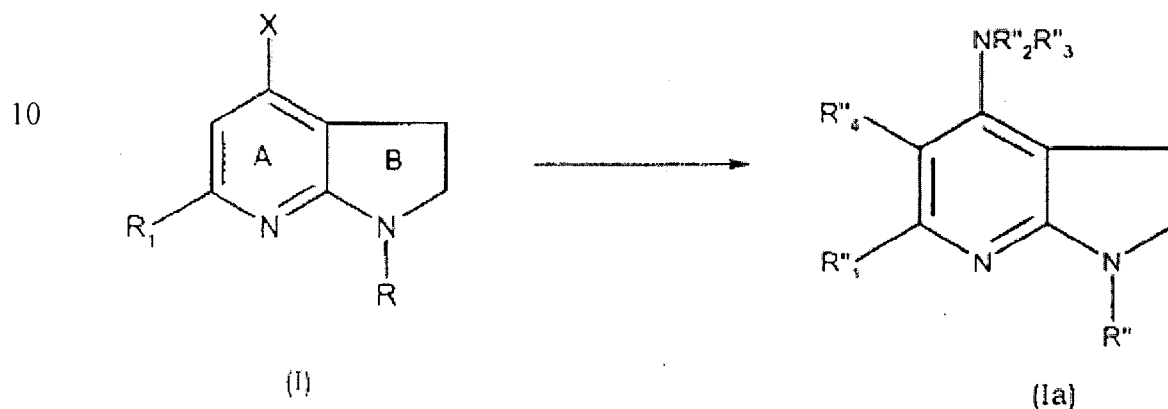
Se debe entender que la presente invención abarca todas las combinaciones de elementos particulares y grupos preferidos descritos anteriormente en la presente invención.

15 La aplicación de la cual esta descripción y reivindicaciones forman parte, se puede utilizar como una base para prioridad con respecto a cualquier solicitud subsecuente. Las reivindicaciones de dicha solicitud subsecuente se pueden dirigir a cualquier característica o combinación de características descritas en la presente invención. Estos pueden tomar la
20 forma de un producto, composición, procedimiento, o reivindicaciones de uso y puede incluir, a manera de ejemplo y sin limitación, las siguientes reivindicaciones:

NOVEDAD DE LA INVENCION

REIVINDICACIONES

- 5 1.- Un procedimiento para la preparación de los compuestos de fórmula (IA) iniciando a partir de los compuestos de fórmula (I) mediante una reacción de acoplamiento catalizada por cobre entre los compuestos de fórmula (I) y un derivado reactivo del residuo superior $-NR''_2R''_3$



- 15 en donde R es arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales se puede sustituir por 1 a 4 grupos seleccionados a partir de: halógeno, alquilo de C1-C6, alcoxi de C1-C6, haloalquilo de C1-C6, alquenilo de C2-C6, alquinilo de C2-C6, haloalcoxi de C1-C6, $-C(O)R_5$, nitro, $-NR_6R_7$, ciano, y un grupo R_8 ; R_1 es hidrógeno, alquilo de C1-C6, alquenilo de C2-C6, alquinilo de C2-C6,
- 20 haloalquilo de C1-C6, haloalcoxi de C1-C6, halógeno, NR_6R_7 o ciano; R_5 es un alquilo de C1-C4, $-OR_6$ o $-NR_6R_7$; R_6 es hidrógeno o alquilo de C1-C6; R_7 es hidrógeno o alquilo de C1-C6; R_8 es un heterociclo de 5-6 miembros, que puede estar saturado o puede contener uno a tres enlaces dobles, y el cual

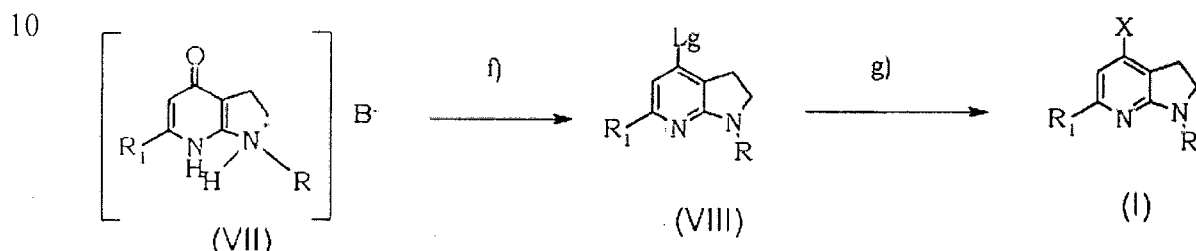
puede estar sustituido por 1 o más grupos R_{11} ; R_9 es un alquilo de C1-C6 que puede estar sustituido por uno o más grupos seleccionados a partir de: cicloalquilo de C3-C7, alcoxi de C1-C6, haloalcoxi de C1-C6, hidroxilo, haloalquilo de C1-C6; R_{11} es cicloalquilo de C3-C7, alquilo de C1-C6, alcoxi de C1-C6, haloalquilo de C1-C6, alqueno de C2-C6, alquino de C2-C6, haloalcoxi de C1-C6, hidroxilo, halógeno, nitrilo, ciano, o $C(O)NR_6R_7$; X es halógeno; y R'' corresponde a R; R''_1 corresponde a R_1 ; R_2 es hidrógeno, cicloalquilo de C3-C7, o un grupo R_9 ; R_3 es cicloalquilo de C3-C7, o un grupo R_9 ; o R_2 y R_3 junto con N forman un heterociclo de 5-14 miembros, el cual puede estar sustituido por 1 a 3 grupos R_{10} ; R''_4 es hidrógeno; R''_5 corresponde a R_5 ; R''_6 corresponde a R_6 ; R''_7 corresponde a R_7 ; R''_8 corresponde a R_8 ; R''_9 corresponde a R_9 ; R_{10} es un grupo R_8 , cicloalquilo de C3-C7, alquilo de C1-C6, alcoxi de C1-C6, haloalquilo de C1-C6, alqueno de C2-C6, alquino de C2-C6, haloalcoxi de C1-C6, hidroxilo, halógeno, nitrilo, ciano, $C(O)NR_6R_7$, fenilo que puede estar sustituido por 1 a 4 grupos R_{11} ; R''_{11} corresponde a R_{11} .

2.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 1, para la preparación de los siguientes compuestos de fórmula (IIA): 3-Metil-4-[6-metil-4-(3-tiazol-2-il-pirazol-1-il)-2,3-dihidro-1H-pirrol-2-il]piridin-1-il]-benzonitrilo; 1-(2,4-Bis-trifluorometil-fenil)-6-metil-4-(3-tiazol-2-il-pirazol-1-il)-2,3-dihidro-1H-pirrol-2-il]piridina; 4-[6-Metil-4-(3-tiazol-2-il-pirazol-1-il)-2,3-dihidro-1H-pirrol-2-il]piridin-1-il]-3-trifluorometil-benzonitrilo; 6-Metil-1-(2-metil-4-trifluorometoxi-fenil)-4-(3-tiazol-2-il-pirazol-1-il)-2,3-dihidro-1H-

pirrolo[2,3-b]piridina; 1-(4-Metoxi-2-metil-fenil)-6-metil-4-(3-tiazol-2-il-pirazol-1-il)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina; 1-(2,4-Bis-trifluorometil-fenil)-6-metil-4-(3-morfolin-4-il-pirazol-1-il)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina; 1-(2,4-Bis-trifluorometil-fenil)-6-metil-4-(3-piridin-2-il-pirazol-1-il)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina; 4-[1,3']Bipirazolil-1'-il-1-(2,4-bis-trifluorometil-fenil)-6-metil-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina.

3.- Un procedimiento para la preparación de los compuestos de fórmula (I) de conformidad con el siguiente esquema 1:

ESQUEMA 1

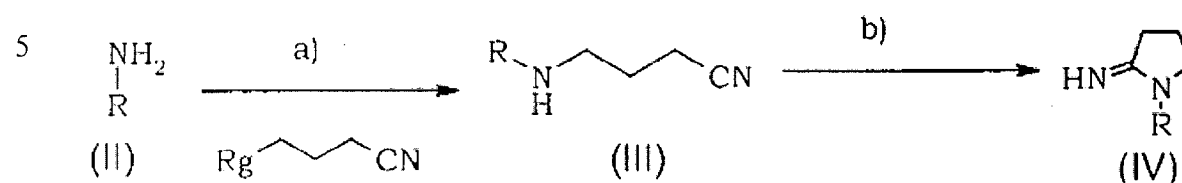


en donde R, R₁ y X son como se definieron en la reivindicación 1, y Lg es un grupo residual seleccionado entre los derivados reactivos de un ácido alquilsulfónico y el paso f representa la formación de un derivado reactivo de hidroxipiridina de los compuestos (VII); el paso g representa el desplazamiento nucleofílico del derivado reactivo de los compuestos (VIII) para producir los compuestos halogenados (I).

20 4.- Un compuesto intermediario de fórmula (VII) como se define en la reivindicación 2, en donde R y R₁ se definieron de acuerdo con la reivindicación 1.

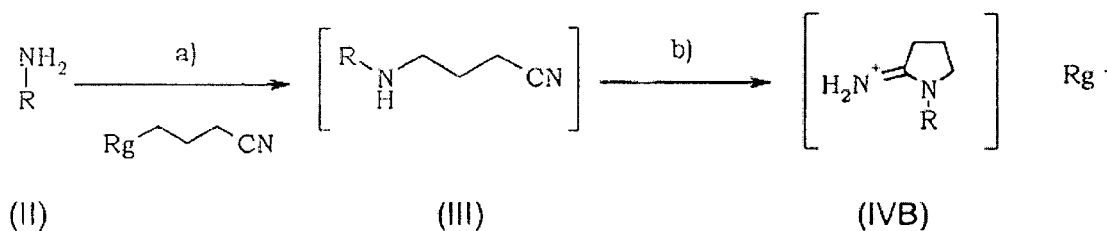
5.- Un procedimiento para la preparación de los compuestos (IV) iniciando a partir de los compuestos de fórmula (II) y que comprende los siguientes pasos de conformidad con el esquema 2:

ESQUEMA 2



en donde R se define como en la reivindicación 1, Rg es un grupo reactivo seleccionado a partir de: halógeno, derivado reactivo de un ácido alquilsulfónico, y el paso a representa la alquilación de arilo o heteroaril amina adecuada de fórmula (II) con un derivado reactivo de butironitrilo en la presencia de una base mediante calentamiento; el paso b representa la formación de la porción de pirrolidinona de los compuestos (IV) que formarán el ciclo B presente en los compuestos finales (I), mediante formación en ciclo de los compuestos (III), catalizada por ácido y mediante calentamiento para producir los compuestos deseados (IV).

6.- El procedimiento para la preparación de los compuestos de fórmula (IVB) de conformidad con la reivindicación 3, caracterizado además porque el paso a y el paso b se llevan a cabo de manera continua sin el aislamiento del intermediario (III), de conformidad con el siguiente esquema 3.

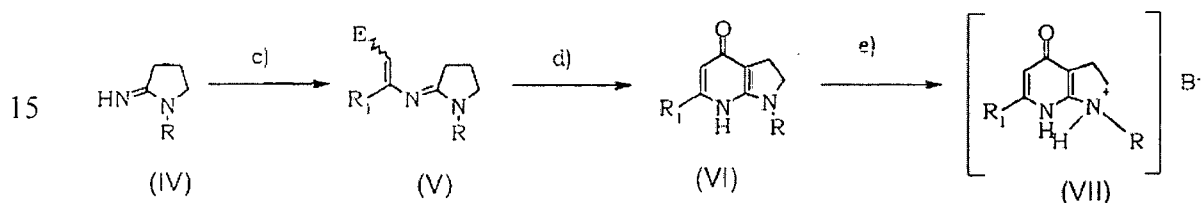
ESQUEMA 3

5

7.- Un compuesto intermediario de fórmula (IVB) como se define en la reivindicación 5, para la preparación de los compuestos de fórmula (I), en donde R se define de acuerdo con la reivindicación 1 y Rg es como se definió en la reivindicación 4.

10

8.- Un procedimiento para la preparación de los compuestos (VII) iniciando a partir de los compuestos de fórmula (IV) y comprendiendo los siguientes pasos:

ESQUEMA 4

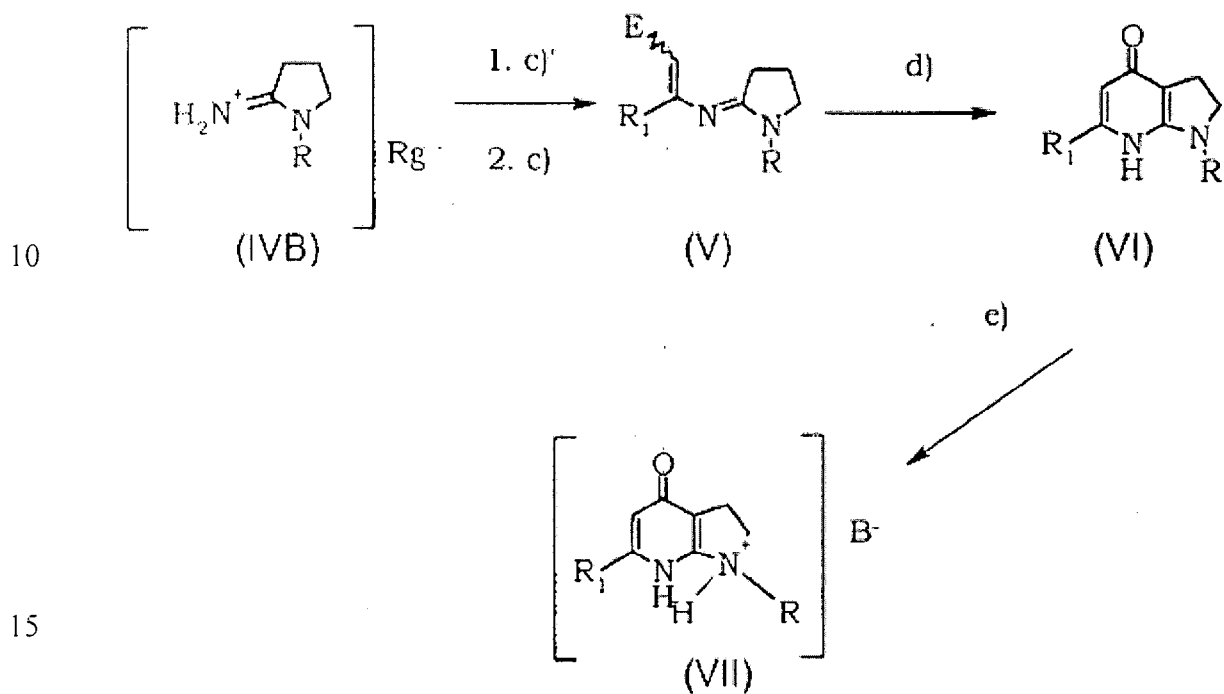
15

en donde R y R₁, se definen como en la reivindicación 1, y el paso c representa una adición de Michael de los compuestos (IV) hacia un derivado de butinoato mediante calentamiento; el paso d representa la formación en ciclo en condiciones básicas para producir los compuestos aromáticos (VI); el paso e representa la formación de la sal mediante la adición del ácido adecuado a los compuestos (VI).

20

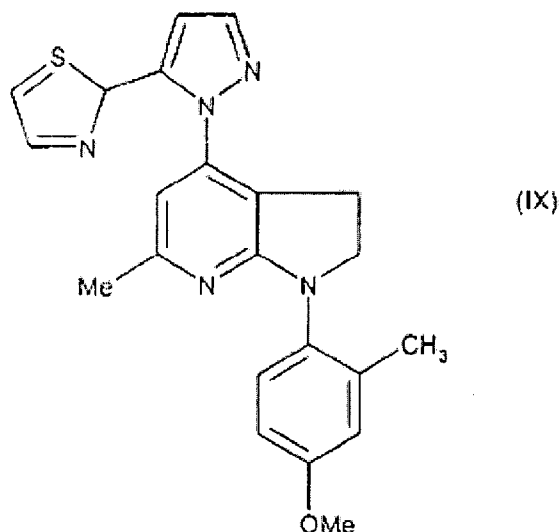
9.- El procedimiento para la preparación de los compuestos (VII), de conformidad con la reivindicación 7, caracterizado además porque inicia a partir de los compuestos de fórmula (IV) en la cual los compuestos (IV) se reemplazan por los compuestos (IVB) de conformidad con el siguiente esquema 5:

ESQUEMA 5



y el paso c' representa un tratamiento básico de los compuestos (IVB) con una base adecuada.

10.- Un compuesto de fórmula (IX), 6-metil-1-[2-metil-4-(metiloxi)fenil]-4-[5-(1,3-tiazol-2-il)-1H-pirazol-1-il]-2,3-dihidro-1H-pirrólo[2,3-b]piridina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.



5

10 11.- El uso del compuesto (IX) en la preparación del medicamento para uso en el tratamiento de las condiciones mediadas por CRF (factor liberador de corticotropina).

12.- El uso del compuesto (IX) como el que se reclama en la reivindicación 10, en la preparación de un medicamento para uso en el
15 tratamiento de la depresión y la ansiedad.

13.- El uso del compuesto (IX) como el que se reclama en la reivindicación 10, en la preparación de un medicamento para uso en el tratamiento de IBS (enfermedad de intestino irritable) e IBD (enfermedad de intestino inflamatorio).

20 14.- El compuesto (IX) para uso en el tratamiento de las condiciones mediadas por CRF (factor liberador de corticotropina).

15.- El compuesto (IX) de la reivindicación 13, para uso en el tratamiento de la depresión y la ansiedad.

16.- El compuesto (IX) de la reivindicación 13, para uso en el tratamiento de IBS (enfermedad de intestino irritable) e IBD (enfermedad de intestino inflamatorio).

5 17.- Una composición farmacéutica que comprende el compuesto (IX) y en mezcla con uno o más vehículos o excipientes fisiológicamente aceptables.

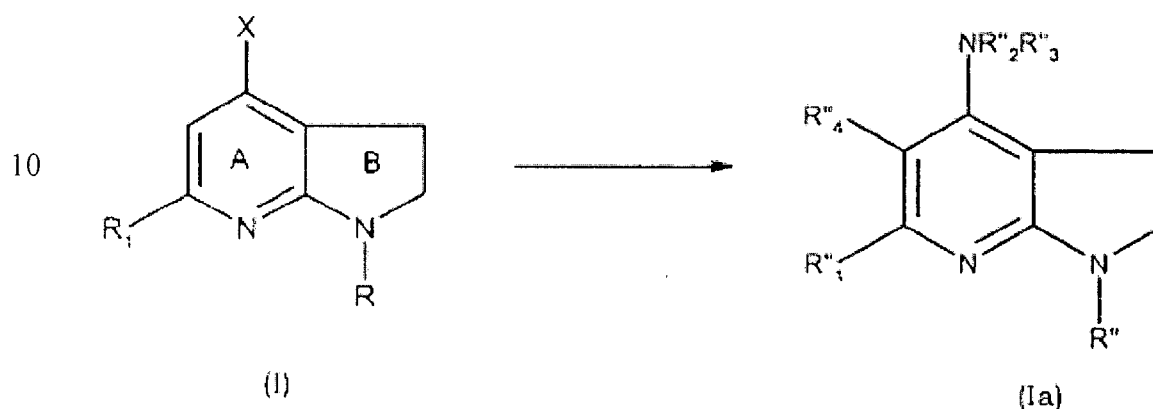
18.- Un método para el tratamiento de un mamífero, incluyendo el hombre, en particular en el tratamiento de las condiciones mediadas por CRF (factor liberador de corticotropina), que comprende la administración de
10 una cantidad efectiva del compuesto (IX).

19.- El método de conformidad con la reivindicación 17, caracterizado además porque se utiliza en el tratamiento de la depresión y la ansiedad, que comprende la administración de una cantidad efectiva del compuesto (IX).

15 20.- El método de conformidad con la reivindicación 17, caracterizado además porque se utiliza en el tratamiento de IBS (enfermedad de intestino irritable) e IBD (enfermedad e intestino inflamatorio), que comprende la administración de una cantidad efectiva del compuesto (IX).

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a un procedimiento novedoso para la preparación de compuestos de fórmula (IA), que son antagonistas potentes y específicos del receptor del factor liberador de corticotropina (CRF), a partir de compuestos intermediarios de fórmula (I), mediante una reacción de acoplamiento catalizada por cobre (I) (Ia)



en donde R es arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido por 1 a 4 grupos seleccionados a partir de: halógeno, alquilo de C1-
 15 C6, alcoxi de C1-C6, haloalquilo de C1-C6, alquenilo de C2-C6, alquinilo de C2-C6, haloalcoxi de C1-C6, -C(O)R₅, nitro, -NR₆R₇, ciano, y un grupo R₈; R₁ es hidrógeno, alquilo de C1-C6, alquenilo de C2-C6, alquinilo de C2-C6, haloalquilo de C1-C6, haloalcoxi de C1-C6, halógeno, NR₆R₇ o ciano; R₅ es un
 20 alquilo de C1-C4, -OR₆ o -NR₆R₇; R₆ es hidrógeno o alquilo de C₁-C₆; R₇ es hidrógeno o alquilo de C₁-C₆; R₈ es un heterociclo de 5-6 miembros, que puede estar saturado o puede contener uno a tres enlaces dobles, y el cual puede estar sustituido por 1 o más grupos R₁₁; R₉ es un alquilo de C1-C6 que

puede estar sustituido por uno o más grupos seleccionados a partir de: cicloalquilo de C3-C7, alcoxi de C1-C6, haloalcoxi de C1-C6, hidroxí, haloalquilo de C1-C6; R_{11} es cicloalquilo de C3-C7, alquilo de C1-C6, alcoxi de C1-C6, haloalquilo de C1-C6, alquénilo de C2-C6, alquínilo de C2-C6, haloalcoxi de C1-C6, hidroxí, halógeno, nitro, ciano, o $C(O)NR_6R_7$; X es halógeno; y R'' corresponde a R; R''_1 corresponde a R_1 ; R_2 es hidrógeno, cicloalquilo de C3-C7, o un grupo R_9 ; R_3 es cicloalquilo de C3-C7, o un grupo R_9 ; o R_2 y R_3 junto con N forman un heterociclo de 5-14 miembros, el cual puede estar sustituido por 1 a 3 grupos R_{10} ; R''_4 es hidrógeno; R''_5 corresponde a R_5 ; R''_6 corresponde a R_6 ; R''_7 corresponde a R_7 ; R''_8 corresponde a R_8 ; R''_9 corresponde a R_9 ; R_{10} es un grupo R_8 , cicloalquilo de C3-C7, alquilo de C1-C6, alcoxi de C1-C6, haloalquilo de C1-C6, alquénilo de C2-C6, alquínilo de C2-C6, haloalcoxi de C1-C6, hidroxí, halógeno, nitro, ciano, $C(O)NR_6R_7$, fenilo que puede estar sustituido por 1 a 4 grupos R_{11} ; R''_{11} corresponde a R_{11} .

PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE COMPUESTOS

BICICLICOS

MEMORIA DESCRIPTIVA

5

La presente invención se refiere a un procedimiento novedoso y a un compuesto intermediario, útil para la preparación de intermediarios clave en la síntesis de diversos compuestos bicíclicos, que son antagonistas potentes y específicos de los receptores del factor liberador de corticotropina (CRF).

10

El primer factor liberador de corticotropina (CRF) se aisló a partir de hipotálamos de ovino y se identificó como un péptido de 41 aminoácidos (Vale et al., Science 213: 1394-1397, 1981).

15

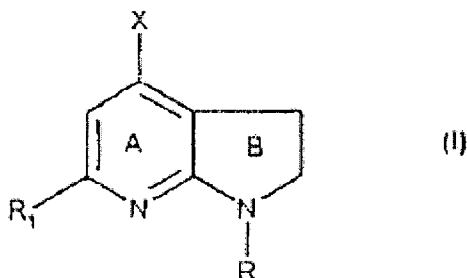
Se encontró que el CRF produce alteraciones profundas en la función del sistema endocrino, nervioso e inmune. Se cree que el CRF es el regulador fisiológico principal de la liberación basal y bajo estrés de la hormona adrenocorticotrópica ("ACTH"), Bendorfina y otros péptidos derivados de la proopiomelanocortina ("POMC") a partir de la pituitaria anterior (Vale et al., Science 213: 1394-1397, 1981).

20

Además de su papel en la estimulación de la producción de ACTH POMC, CRF parece ser uno de los neurotransmisores clave del sistema nervioso central y desempeña un papel crucial en la integración de la respuesta general corporal al estrés.

La administración del CRF directamente al cerebro induce respuestas conductuales, fisiológicas y endócrinas idénticas a aquellas observadas por un animal expuesto a un ambiente con estrés. Por consiguiente, los datos clínicos sugieren que los antagonistas del receptor de CRF pueden representar fármacos antidepresivos y/o ansiolíticos novedosos que pueden ser útiles en el tratamiento de los trastornos neuropsiquiátricos que manifiestan hipersecreción de CRF.

La presente invención se refiere a un procedimiento novedoso para la preparación de antagonistas del CRF bicíclicos de fórmula (IA), como se describe en WO 03/008412, iniciando a partir de los intermediarios clave de fórmula general (I),



En los compuestos de fórmula (I), R y R₁, se definen como en WO 03/008412, por ejemplo:

R es arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales se puede sustituir por 1 a 4 grupos seleccionados a partir de:

halógeno, alquilo de C1-C6, alcoxi de C1-C6, haloalquilo de C1-C6, alquenilo de C2-C6, alquinilo de C2-C6, haloalcoxi de C1-C6, -C(O)R₅, nitro, -NR₆R₇, ciano, y un grupo R₈;

R_1 es hidrógeno, alquilo de C1-C6, alqueno de C2-C6, alquino de C2-C6, haloalquilo de C1-C6, haloalcoxi de C1-C6, halógeno, NR_6R_7 o ciano;

R_5 es un alquilo de C1-C4, $-OR_6$ o $-NR_6R_7$;

5 R_6 es hidrógeno o alquilo de C1-C6;

R_7 es hidrógeno o alquilo de C1-C6;

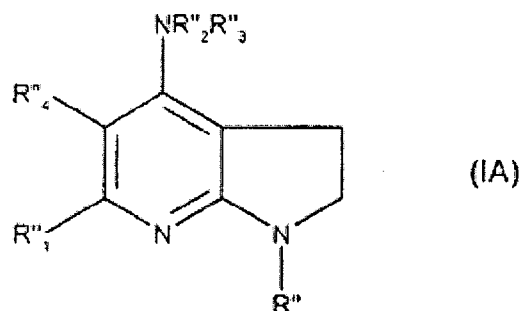
R_8 es un heterociclo de 5-6 miembros, que puede estar saturado o puede contener uno a tres enlaces dobles, y el cual puede estar sustituido por 1 o más grupos R_{11} ;

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

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

X es halógeno.

En un aspecto la presente invención provee un procedimiento útil para la preparación de compuestos de fórmula (IA), como se describe en WO 03/008412:



5

en donde

R'' corresponde a R ;

R''_1 corresponde a R_1 ;

10 R_2 es hidrógeno, cicloalquilo de C3-C7, o un grupo R_9 ;

R_3 es cicloalquilo de C3-C7, o un grupo R_9 ; o

R_2 y R_3 junto con N forman un heterociclo de 5-14 miembros, el cual puede estar sustituido por 1 a 3 grupos R_{10} ;

R''_4 es hidrógeno;

15 R''_5 corresponde a R_5 ;

R''_6 corresponde a R_6 ;

R''_7 corresponde a R_7 ;

R''_8 corresponde a R_8 ;

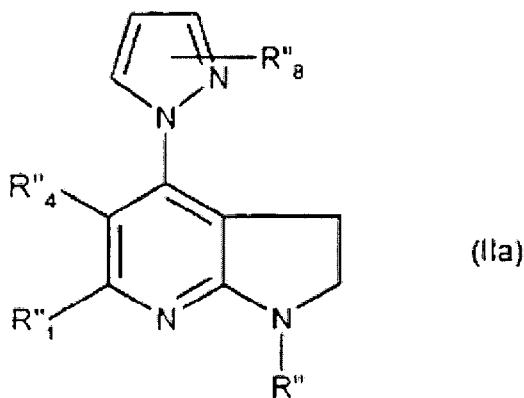
R''_9 corresponde a R_9 ;

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

R''_{11} corresponde a R_{11} .

En otro aspecto la presente invención provee un procedimiento útil para la preparación de compuestos de fórmula (IIA):

5



10 la cual corresponde a los compuestos de fórmula (IA) en donde R''_2 y R''_3 a partir de un anillo pirazol y R'' , R''_1 , R''_4 , R''_8 son como se definieron anteriormente.

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

El término grupo cicloalquilo de C3-C7 significa un anillo hidrocarburo monocíclico no aromático de 3 a 7 átomos de carbono; los
 20 ejemplos de dichos grupos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo; mientras que los cicloalquilos no saturados incluyen ciclopentenilo y ciclohexenilo, y los similares.

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

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

El término tioalquilo de C1-C6 puede ser un grupo tioalquilo de cadena lineal o ramificada, por ejemplo tiometilo, tioetilo, tiopropilo, tioisopropilo, tiobutilo, tiosec-butilo, tioter-butilo y los similares.

El término alquenilo de C2-C6 define radicales hidrocarburo de cadena recta o ramificada que contienen uno o más enlaces dobles y que tienen de 2 a 6 átomos de carbono; los ejemplos de dichos grupos incluyen etenilo, 2-propenilo, 3-butenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 3-metil-2-butenilo o 3-hexenilo y los similares.

El término grupo alcoxi de C1-C6 puede ser un grupo alcoxi de cadena lineal o ramificada; los ejemplos de dichos grupos incluyen metoxi, etoxi, propoxi, prop-2-oxi, butoxi, but-2-oxi o metilprop-2-oxi y los similares.

El término grupo haloalcoxi de C1-C6 puede ser un grupo alcoxi de C1-C6 como se definió anteriormente sustituido con al menos un halógeno; los ejemplos de dichos grupos incluyen OCHF_2 u OCF_3 .

El término alquinilo de C2-C6 define radicales hidrocarburo de cadena recta o ramificada que contienen uno o más enlaces triples y que

tienen de 2 a 6 átomos de carbono incluyendo acetilenilo, propinilo, 1-butinilo, 1-pentinilo, 3-metil-1-butinilo y los similares.

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

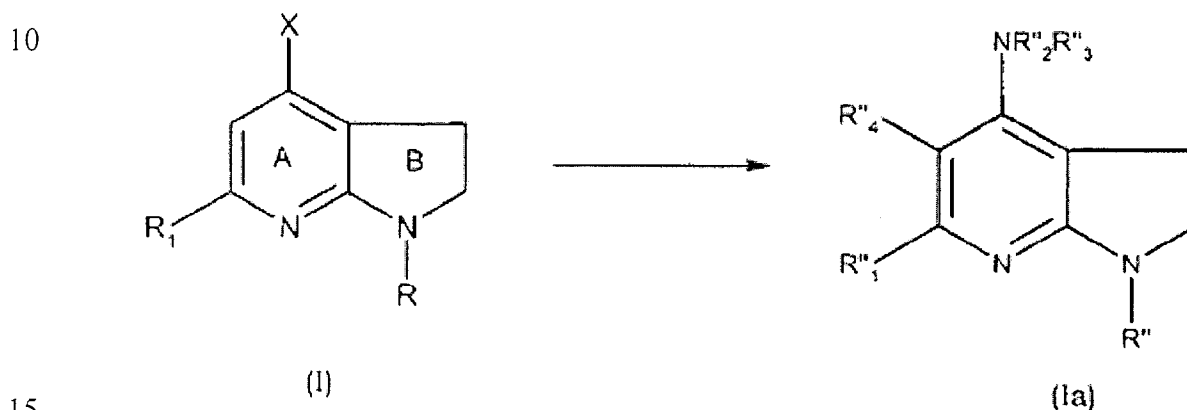
5 El término heteroarilo significa un anillo heterocíclico aromático de 5 a 10 miembros y que tiene al menos un heteroátomo seleccionado a partir de nitrógeno, oxígeno y azufre, y que contiene al menos 1 átomo de carbono, incluyendo tanto sistema de anillo monocíclico como sistema de anillo bicíclico.

10 Los heteroarilos representativos incluyen (pero no se limitan a) furilo, benzofuranilo, tiofenilo, benzotiofenilo, pirrolilo, indolilo, isoindolilo, azaindolilo, piridilo, quinolinilo, isoquinolinilo, oxazolilo, isooxazolilo, benzoxazolilo, pirazolilo, imidazolilo, bencimidazolilo, tiazolilo, benzotiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, quinazolinilo, y benzodioxolilo.

15 El término heterociclo de 5-6 miembros significa, de conformidad con la definición anteriormente mencionada, un anillo heterocíclico monocíclico de 5-6 el cual está ya sea saturado, no saturado o aromático, y el cual contiene de 1 a 4 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno y azufre, y en donde los heteroátomos de
20 nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados, y el heteroátomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado. Los heterociclos incluyen heteroarilos como se definió anteriormente. El heterociclo puede estar unido vía cualquier heteroátomo o átomo de carbono. Por lo tanto, el término incluye

(pero no se limita a) morfolinilo, piridinilo, pirazinilo, pirazolilo, tiazolilo, triazolilo, imidazolilo, oxadiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, pirrolidinonilo, pirrolidinilo, piperidinilo, hidantoinilo, valerolactamilo, oxiranilo, oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, tetrahidropiridinilo, tetrahidropirimidinilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidrotiopiranilo, y los similares.

En un aspecto la presente invención provee un procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula (IA) iniciando a partir de compuestos de fórmula (I), mediante una reacción de acoplamiento catalizada por cobre



En una modalidad de la presente invención la reacción de acoplamiento, similar a la reacción de Goldberg, se puede llevar a cabo de conformidad con el siguiente procedimiento.

Una solución de un catalizador de cobre adecuado seleccionado en el grupo que consiste de: CuI, CuBr, Cu₂Br, Cu(AcO)₂, Cu₂O; y un ligando adecuado seleccionado en el grupo que consiste de: cis- o trans-N,N'-dimetil-1,2-ciclohexandiamina, una mezcla de cis- y trans-N,N'-dimetil-1,2-ciclohexandiamina, cis- o trans-1,2-ciclohexandiamina, una mezcla de cis- y

20

trans-1,2-ciclohexandiamina, N,N'-dimetil-1,2-diaminoetano, NN,N'N'-tetrametil-1,2-diaminoetano, etanolamina, 1,10-fenantrolina, trifenilfosfina, BINAC, Acac; se preparó en un solvente adecuado seleccionado entre solventes apróticos polares como se definió anteriormente, o tolueno, dioxano,
 5 1,2-bis(metiloxi)etano.

Luego se añadió una base inorgánica u orgánica como se definió anteriormente seguido por el derivado reactivo del residuo superior (grupo -NR'''₂R'''₃ en los compuestos de fórmula (I)) y el compuesto intermediario adecuado (I). La mezcla resultante se mantiene entonces a una temperatura
 10 con un intervalo de 80° a 150°C por 4-48 horas.

La mezcla se enfrió entonces al término y se procesó de manera usual con el objeto de proveer una mezcla en dos capas. La capa orgánica está constituida por un solvente orgánico adecuado como se describió anteriormente. Un solvente adecuado se puede añadir para mejorar la
 15 precipitación.

En un aspecto la presente invención provee un procedimiento para la preparación de los siguientes compuestos:

3-Metil-4-[6-metil-4-(3-tiazol-2-il-pirazol-1-il)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il]-benzonitrilo;
 20 1-(2,4-Bis-trifluorometil-fenil)-6-metil-4-(3-tiazol-2-il-pirazol-1-il)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina;
 4-[6-Metil-4-(3-tiazol-2-il-pirazol-1-il)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il]-3-trifluorometil-benzonitrilo;

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

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

5 1-(2,4-Bis-trifluorometil-fenil)-6-metil-4-(3-morfolin-4-il-pirazol-1-il)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina;

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

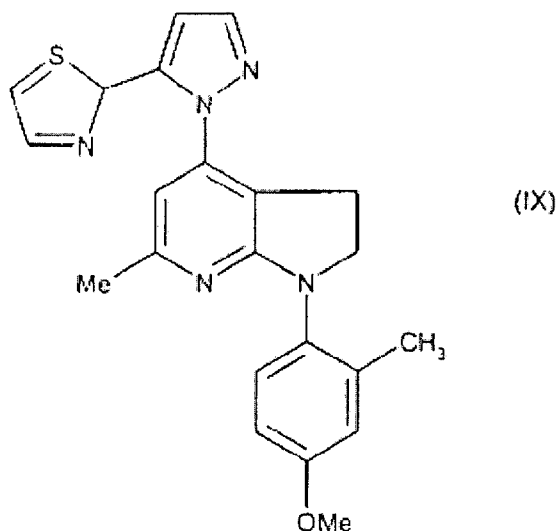
4-[1,3']Bipirazolil-1'-il-1-(2,4-bis-trifluorometil-fenil)-6-metil-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina.

En un aspecto, la presente invención provee la preparación de 6-metil-1-[2-metil-4-(metiloxi)fenil]-4-[3-(1,3-tiazol-2-il)-1-H-pirazol-1-il]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina la cual se reporta en la sección experimental como ilustrativa del procedimiento objetivo de la presente invención.

15 Los otros compuestos anteriormente mencionados se pueden preparar fácilmente de conformidad con el procedimiento descrito para 6-metil-1-[2-metil-4-(metiloxi)fenil]-4-[3-(1,3-tiazol-2-il)-1-H-pirazol-1-il]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina.

En otro aspecto la presente invención provee el compuesto antagonista de CRF de fórmula (IX), 6-metil-1-[2-metil-4-(metiloxi)fenil]-4-[5-(1,3-tiazol-2-il)-1-H-pirazol-1-il]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina, la cual es un producto lateral formado durante la preparación a gran escala de la 6-metil-

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



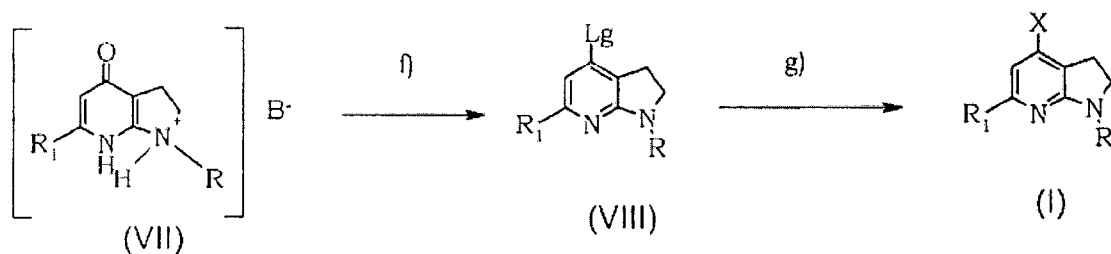
El compuesto (IX) es un compuesto novedoso y es otra modalidad de la presente invención. El compuesto (IX) ha sido evaluado mediante el uso de la técnica homogénea de centelleo por proximidad (SPA). El ligando se une a la preparación de membrana recombinante que expresa los receptores de CRF que a su vez se une a glóbulos de SPA revestidos por aglutinina de germen de trigo. En la parte experimental se describirán los detalles de los experimentos. El compuesto tiene una K_i menor de $0.1 \mu\text{m}$.

Los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar como se describe en WO 04/094420, WO 03/008412 y WO 04/062665. Alternativamente se pueden preparar a partir de los compuestos de fórmula (VII).

Los compuestos de fórmula (VII) son intermediarios en el procedimiento para la preparación de los compuestos de fórmula (I), de conformidad con el siguiente esquema 1:

5

ESQUEMA 1



10 en donde R, R₁ y X son como se definió anteriormente, y Lg es un grupo residual seleccionado entre los derivados reactivos de un ácido alquilsulfónico y

el paso f representa la formación de un derivado reactivo de hidroxipiridina de los compuestos (VII);

15 el paso g representa el desplazamiento nucleofílico del derivado reactivo de los compuestos (VIII) para producir los compuestos halogenados (I).

El paso f representa la formación de un derivado reactivo (por ejemplo un grupo residual, Lg) de la hidroxipiridina. El grupo residual puede ser un derivado reactivo de un ácido alquilsulfónico, que incluye pero no se limita mesilato, tosilato, triflato.

20

A una suspensión del compuesto intermediario (VII) en un solvente adecuado que incluye, pero no se limita a, solventes clorados (por

ejemplo diclorometano), se añadió una base inorgánica en solución acuosa con el objeto de proveer la sal correspondiente.

La base inorgánica adecuada se puede seleccionar a partir del grupo que consiste de: carbonato de sodio, carbonato ácido de sodio,
5 carbonato de potasio, carbonato ácido de potasio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio.

La sal así formada se puede separar y luego se añade una amina orgánica a temperatura ambiente bajo N_2 . En una modalidad de la invención la amina orgánica puede ser piridina o trietilamina.

10 Posteriormente la mezcla se enfría a una temperatura baja (por debajo de $-10^{\circ}C$) y se añade cuidadosamente anhídrido tríflico o anhídrido metansulfónico o cloruro de metansulfonilo. La mezcla de reacción se procesó entonces de manera usual.

En otra modalidad de la presente invención a la solución se le
15 pueden añadir semillas puras del compuesto intermediario deseado (VIII), previamente preparado.

El paso g representa el desplazamiento nucleófilo del grupo residual de los compuestos (VIII) para producir los compuestos de fórmula (I).

En una modalidad de la presente invención X puede ser yodo.

20 En otra modalidad X puede ser bromo.

A una solución de los compuestos intermediarios (VIII) en un solvente adecuado que incluye, pero no se limita a, un solvente aprótico polar seleccionado en el grupo que consiste de: dimetilformamida (DMF),

dimetilsulfóxido (DMSO), N-metilpirrolidinona (NMP), acetonitrilo, un solvente alcohólico de C1-C6 de cadena lineal o ramificada o un solvente apolar, un ácido orgánico seleccionado en el grupo que consiste de: ácido metansulfónico, ácido acético, ácido p-toluensulfónico, ácido trifluoroacético, 5 ácido fumárico se añadió, seguido por la adición de una sal de haluro con iones alcalinos que incluye: LiCl, LiBr, LiI, NaCl, NaBr, NaI, KCl, KBr, o KI.

La mezcla resultante usualmente se mantiene a una temperatura que tiene un intervalo de 50 a 120°C por 2-24 horas. Al final la mezcla de reacción se procesó de manera usual con el objeto de proveer una mezcla en 10 dos capas. La capa orgánica usualmente está constituida por un solvente orgánico adecuado tal como un solvente etéreo o éster, como se definió anteriormente.

El producto sin purificar se puede utilizar como tal en el siguiente paso para la formación de los antagonistas CRF bicíclicos que se definirán a 15 continuación.

Los compuestos de fórmula (VI) se pueden preparar como se describe en WO 04/062665 y WO 04/094420.

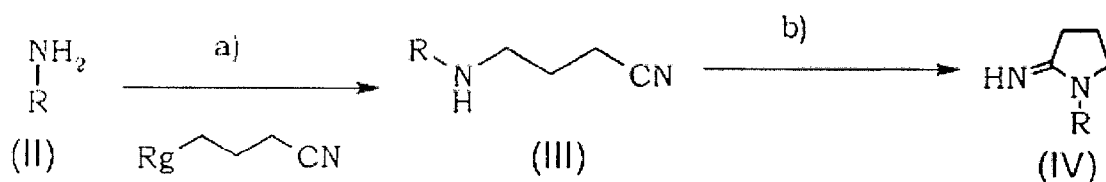
Los compuestos de fórmula (VI) puede existir en la forma tautomérica.



5 Un procedimiento para la preparación de los compuestos (IV) es una modalidad de la presente invención, iniciando a partir de los compuestos de fórmula (II) y comprendiendo los siguientes pasos de conformidad con el esquema 2:

10

ESQUEMA 2



15 en donde R se define como anteriormente, Rg es un grupo reactivo seleccionado a partir de: halógeno, derivado reactivo de un ácido alquilsulfónico, y

 el paso a representa la alquilación de arilo o heteroaril amina adecuada de fórmula (II) con un derivado reactivo de butironitrilo en presencia de una base mediante calentamiento;

20 el paso b representa la formación de la porción pirrolidinona de los compuestos (IV) que formarán el ciclo B presente en los compuestos finales (I), mediante la formación en ciclo de los compuestos (III), ácido

catalizado y y mediante calentamiento para producir los compuestos deseados (IV).

El R-NH₂ inicial puede ser un compuesto ya generalmente conocido en la literatura. Si no lo es, éste se puede preparar utilizando el
5 método clásico conocido por la persona experta en la técnica.

El paso a representa la alquilación de arilo o heteroaril amina adecuada de fórmula (II) con un derivado reactivo de butironitrilo en la presencia de una base mediante calentamiento.

La aril o heteroaril amina adecuada se disuelve en un solvente
10 adecuado el cual incluye, pero no se limita a, una dialquilamina terciaria de C1-C6.

En una modalidad de la presente invención la dialquilamina terciaria de C1-C6 puede ser trietilamina o diisopropilamina junto, si es necesario, con un solvente aprótico polar seleccionado en el grupo que
15 consiste de: dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), N-metilpirrolidinona (NMP), acetonitrilo.

La reacción usualmente se lleva a cabo a una temperatura comprendida en el intervalo de 100-150°C.

En una modalidad de la presente invención el derivado reactivo
20 del butironitrilo es un derivado de halógeno. En una modalidad adicional el halógeno puede ser Cl o Br.

El derivado reactivo se añade gota a gota bajo N₂. La mezcla de reacción se agita entonces por 2-6 horas. Luego la mezcla se enfría a

temperatura ambiente y se diluye con un solvente adecuado que incluye, pero no se limita a, dialquiléter de C1-C6 lineal, ramificado o cíclico.

En una modalidad de la presente invención el solvente se puede seleccionar a partir del grupo que consiste de: metil-t-butil éter, dietiléter,
5 tetrahidrofurano, o dioxano.

La mezcla de reacción se procesa entonces de manera usual y al término se añade un co-solvente adecuado. Se puede seleccionar un co-solvente adecuado en el grupo de alcanos cíclicos de C1-C10.

En una modalidad de la presente invención el co-solvente puede
10 ser ciclohexano.

El producto sin purificar se puede utilizar como tal en el siguiente paso.

El paso b representa la formación de la porción de pirrolidinona de los compuestos (I) que formarán el ciclo B presente en los compuestos
15 finales (I), mediante formación en ciclo de los compuestos (III).

A una suspensión de los compuestos intermediarios (III) en un solvente adecuado, que incluye, pero no se limita a, un solvente alcohólico de C1-C6 lineal o ramificado o un solvente aromático de C1-C10 o un dialquiléter de C1-C6 lineal, ramificado o cíclico.

20 En una modalidad de la presente invención el solvente alcohólico puede ser isopropanol; el solvente aromático puede ser tolueno y el solvente etéreo puede ser tetrahidrofurano (THF). Entonces se añaden 1.5 equivalentes de un ácido a temperatura ambiente bajo N₂.

El ácido más adecuado se puede seleccionar entre los ácidos orgánicos o inorgánicos comunes a la persona experta en la técnica.

Los ácidos orgánicos incluyen, pero no se limitan a: ácido acético, ácido málico, ácido maléico, ácido fumárico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido fórmico, ácido glucónico, ácido succínico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido oxaloacético, ácido trifluoroacético, ácido benzoico, ácido metansulfónico, ácido etansulfónico, ácido bencensulfónico, ácido p-toluensulfónico, ácido metanosulfónico y ácido isetiónico.

Los ácidos inorgánicos incluyen, pero no se limitan a: ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, o ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido hidrogenofosfórico.

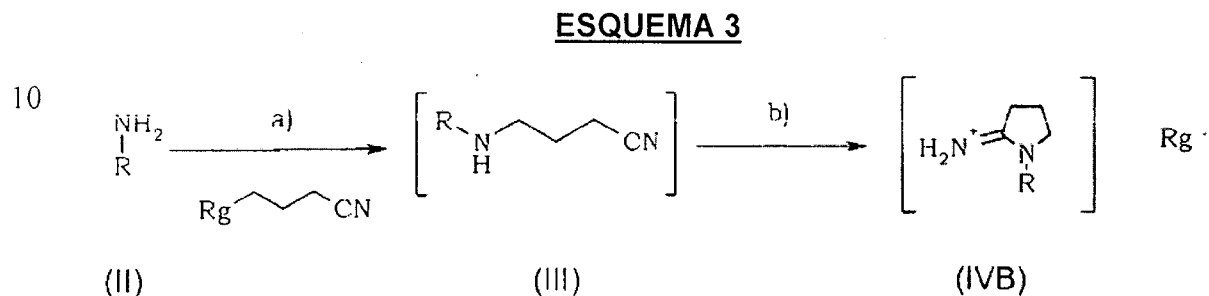
En una modalidad de la presente invención el ácido orgánico puede ser ácido p-toluensulfónico o ácido metansulfónico y el ácido inorgánico puede ser ácido clorhídrico (HCl).

Posteriormente la mezcla usualmente se calienta a reflujo por 4-8 horas, y al final se procesa de manera usual con el objeto de proveer una mezcla de dos capas. La capa orgánica usualmente está constituida por un solvente orgánico adecuado el cual incluye, pero no se limita a, solventes clorados o ésteres de ácidos orgánicos.

En una modalidad de la presente invención el solvente clorado puede ser diclorometano y el éster del ácido orgánico puede ser acetato de etilo.

El producto sin purificar se puede utilizar como tal en el siguiente paso.

En un aspecto de la presente invención el paso a y el paso b se pueden llevar a cabo de manera continua sin aislar el intermediario (III), de conformidad con el siguiente esquema 3, con el objeto de producir los compuestos de fórmula (IVB), los cuales se pueden utilizar como compuestos (IV) después del tratamiento en condiciones básicas.



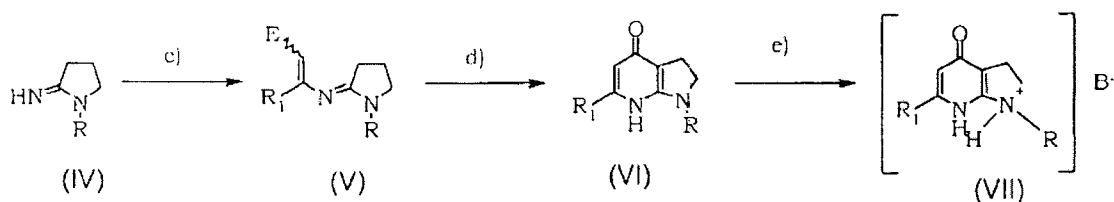
Los compuestos (IV) se pueden aislar como una sal adecuada, por ejemplo bromhidrato, dependiendo del tipo de butironitrilo reactivo utilizado en el paso b). Posteriormente el bromobutironitrilo será utilizado para la obtención de los compuestos (IVB) como bromhidrato.

La preparación de bromhidrato de 1-[2-metil-4-(trifluorometiloxi)fenil]-2-pirrolidinimina incluida en la sección experimental es una ilustración de esta manera alternativa para llevar a cabo el procedimiento de la presente invención.

Un procedimiento para la preparación de los compuestos (VII) es otra modalidad de la presente invención, iniciando a partir de los compuestos de fórmula (IV) y comprendiendo los siguientes pasos:

5

ESQUEMA 4



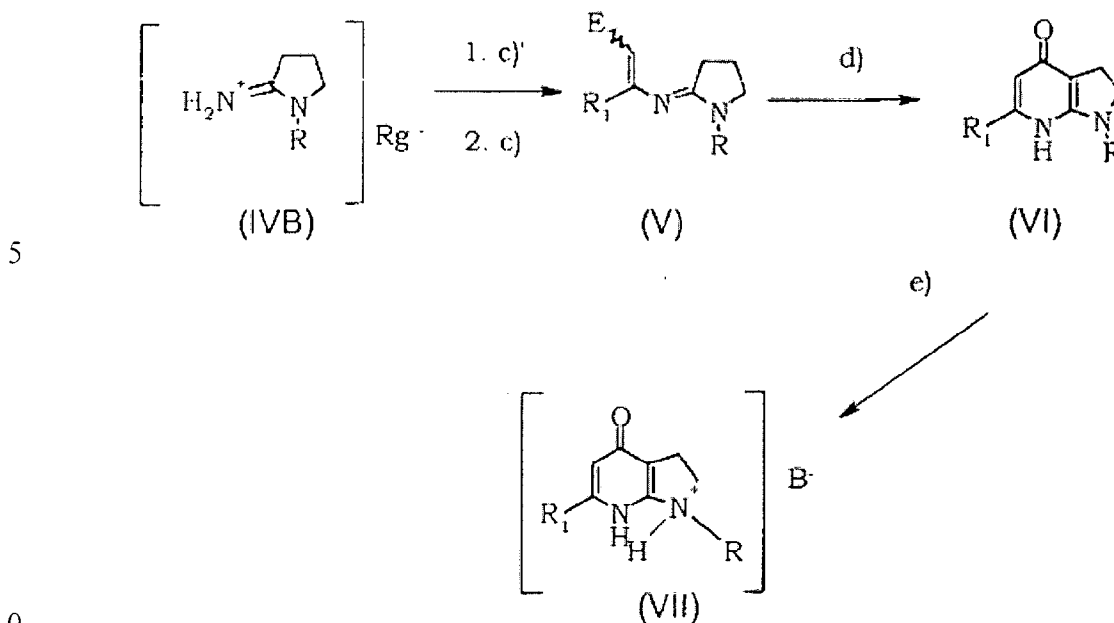
10 en donde R y R₁, son como se definieron anteriormente y

el paso c representa una adición de Michael de los compuestos (IV) hacia un derivado de butinoato mediante calentamiento;

el paso d representa la formación en ciclo en condiciones básicas para producir los compuestos aromáticos (VI);

15 el paso e representa la formación de la sal mediante la adición del ácido adecuado a los compuestos (VI).

Los compuestos (IV) se pueden reemplazar en el esquema 4 por los compuestos (IVB) proveyendo un paso inicial c' de tratamiento básico en una base adecuada como se ilustra en el siguiente esquema 5.

ESQUEMA 5

El paso c representa una adición de Michael de los compuestos intermediarios (IV) a un derivado adecuado de butinoato.

A una solución de los compuestos intermediarios (IV) en un solvente adecuado que incluye pero no se limita a, un solvente etéreo, se
 15 añadió un solvente aprótico polar o un solvente alcohólico como se definió anteriormente, 1.0-1.5 equivalentes de un derivado éster de 2-butinoato a temperatura ambiente bajo N_2 .

En una modalidad de la presente invención el derivado éster de 2-butinoato puede ser etil 2-butinoato.

20 La mezcla se calentó a reflujo y se mantuvo así por 2-20 horas antes de permitir el enfriamiento a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se evaporó entonces hasta secado. El aceite sin purificar se puede utilizar como tal en el siguiente paso.

El paso d representa la formación en ciclo en condiciones básicas de los compuestos intermediarios (V) para producir los compuestos aromáticos (VI). A una solución de los compuestos intermediarios (V) en un solvente adecuado seleccionado entre solventes etéreos, solventes
5 alcohólicos o solventes apróticos polares como se definió anteriormente, se añadió una base adecuada seleccionada en el grupo que consiste de: t-butóxido de potasio, hexametildisilazano de litio, diazabicyclo[2.2.2]octano, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undecen-7-eno, hidruro de sodio; a temperatura ambiente bajo N₂.

10 La mezcla de reacción generalmente se calienta entonces a reflujo y se agita por 2-14 horas y al final se procesa de manera usual con el objeto de proveer una mezcla de dos capas. La capa orgánica usualmente está constituida por un solvente orgánico adecuado el cual incluye, pero no se limita a, solventes clorados.

15 En una modalidad de la presente invención el solvente clorado puede ser diclorometano.

El producto sin purificar se puede utilizar como tal en el siguiente paso.

El paso e representa la formación de los compuestos (VII)
20 mediante la adición del ácido adecuado a los compuestos intermediarios (VI).

Un compuesto (VI) se disuelve en un solvente adecuado el cual incluye, pero no se limita a, un dialquiléter de C1-C6 lineal, ramificado o

cíclico, un solvente cetónico de C1-C6 alifático lineal o ramificado. La solución se trata entonces con un ácido inorgánico adecuado.

En una modalidad de la presente invención el solvente cetónico puede ser acetona o 2-butanona, el solvente etéreo puede ser tetrahidrofurano (THF) y el ácido puede ser un ácido sulfónico. En una
5 modalidad adicional el ácido sulfónico puede ser ácido p-toluensulfónico o ácido metansulfónico.

En otra modalidad a la solución se le pueden añadir semillas puras del compuesto intermediario deseado (VII), previamente preparado.

10 Después de 2-10 horas la suspensión se filtra y el concentrado se lava con otro solvente. El sólido recolectado se seca entonces de manera usual.

La formación de los compuestos (VII) mejora el manejo del procesamiento en cuanto a lo que concierne a los procedimientos de
15 purificación. De hecho, mediante la introducción de esta formación de sales actualmente es posible tener intermediarios razonablemente limpios sin utilizar procedimientos cromatográficos. Además el aislamiento de dichos intermediarios permite un mejor control sobre el perfil de impurezas en los siguientes pasos.

20 El compuesto de la invención es útil en el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central en donde participan los receptores de CRF. En particular en el tratamiento o prevención de trastornos depresivos principales incluyendo depresión bipolar, depresión unipolar, episodios

depresivos principales particulares o recurrentes con o sin características psicóticas, características catatónicas, características melancólicas, características atípicas o inicio de posparto, el tratamiento de la ansiedad y el tratamiento de trastornos de pánico. Otros trastornos del humor comprendidos

5 dentro del término de trastornos depresivos principales incluyen el trastorno distímico con inicio temprano o inicio tardío y con o sin características atípicas, depresión neurótica, trastornos de estrés postraumático, estrés post operativo y fobia social; demencia del tipo de Alzheimer, con inicio temprano o tardío, con humor deprimido; demencia vascular con humor deprimido; trastornos del

10 humor inducidos por alcohol, anfetaminas, cocaína, alucinógenos, inhalantes, opioides, fenciclidina, sedantes, hipnóticos, ansiolíticos y otras sustancias; trastornos esquizoafectivo del tipo deprimido; y trastorno de ajuste con humor deprimido. Los trastornos depresivos principales también pueden resultar a partir de una condición médica general incluyendo, pero no limitados a, infarto

15 del miocardio, diabetes, aborto no inducido o aborto inducido, etc.

El compuesto de la invención también es útil en el tratamiento o prevención de trastornos esquizofrénicos incluyendo: esquizofrenia paranoide, esquizofrenia desorganizada, esquizofrenia catatónica, esquizofrenia no diferenciada, esquizofrenia residual.

20 El compuesto de la invención es útil como analgésico. En particular es útil en el tratamiento de dolor traumático tal como dolor post operativo; dolor por avulsión traumática tal como plexo braquial; dolor crónico tal como dolor artrítico tal como el que se presenta en la osteoartritis, artritis

reumatoide o artritis psoriática; dolor neuropático tal como neuralgia post-herpética, neuralgia trigeminal, neuralgia segmental o intercostal, fibromialgia, causalgia, neuropatía periférica, neuropatía diabética, neuropatía inducida por quimioterapia, neuropatía relacionada con SIDA, neuralgia occipital, neuralgia geniculada, neuralgia glossofaríngea, distrofia simpática refleja, dolor de extremidad fantasma; diversas formas de dolor de cabeza tales como migraña, dolor de cabeza agudo o crónico por tensión, dolor temporomandibular, dolor del seno maxilar, dolor de cabeza en racimo; odontalgia; dolor por cáncer; dolor de origen visceral; dolor gastrointestinal; dolor por entrampado nervioso; dolor por una lesión deportiva; dismenorrea; dolor menstrual; meningitis; aracnoiditis; dolor músculo esquelético; dolor de la espalda baja por ejemplo estenosis espinal; disco prolapsado; ciática; angina; espondilitis anquilosante; gota; quemaduras; dolor de cicatriz; comezón; y dolor talámico tal como dolor talámico post accidente cerebrovascular.

El compuesto de la invención también se utiliza para el tratamiento de la disfunción del apetito y la ingesta de alimento y en circunstancias tales como anorexia, anorexia nerviosa y bulimia.

El compuesto de la invención también es útil en el tratamiento de trastornos del sueño incluyendo disomnia, insomnio, apnea del sueño, narcolepsia, y trastornos del ritmo circadiano.

El compuesto de la invención también es útil en el tratamiento o prevención de trastornos cognitivos. Los trastornos cognitivos incluyen

demencia, trastornos amnésicos y trastornos cognitivos no especificados de otra manera.

Además el compuesto de invención es útil como potenciador de la memoria y/o de la cognición en humanos sanos sin déficit cognitivo y/o de memoria.

El compuesto de la invención también es útil en el tratamiento de la tolerancia a y dependencia de numerosas sustancias. Por ejemplo, es útil en el tratamiento de la dependencia de la nicotina, alcohol, cafeína, fenciclidina (compuestos semejantes a fenciclidina), o en el tratamiento de la tolerancia a y dependencia de opioides (por ejemplo cannabis, heroína, morfina) o benzodiacepinas; en el tratamiento de la adicción a la cocaína, sedantes hipnóticos, anfetaminas o fármacos relacionados con anfetaminas (por ejemplo dextroanfetamina, metilanfetamina) o una combinación de los mismos.

El compuesto de la invención también es útil como agente antiinflamatorio. En particular son útiles en el tratamiento de la inflamación en el asma, influenza, bronquitis crónica y artritis reumatoide; en el tratamiento de las enfermedades inflamatorias del tracto gastrointestinal tales como enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, íleon gástrico post operativo (POI), enfermedad de intestino inflamatorio (IBD) y daño inducido por fármaco antiinflamatorio no esteroideo; enfermedades inflamatorias de la piel tales como herpes y eczema; enfermedades inflamatorias de la vejiga tales como cistitis e incontinencia apremiante; e inflamación del ojo y dental.

160

El compuesto de la invención es útil en el tratamiento de trastornos alérgicos, en particular trastornos alérgicos de la piel tal como urticaria, y trastornos alérgicos de las vías aéreas tal como rinitis.

El compuesto de la invención también es útil en el tratamiento de la emesis, por ejemplo náusea, arcada y vómito. La emesis incluye emesis aguda, emesis retrasada y emesis anticipatoria. El compuesto de la invención es útil en el tratamiento de la emesis de cualquier modo inducida. Por ejemplo, la emesis puede ser inducida por fármacos tales como agentes quimioterapéuticos para el cáncer tal como agentes alquilantes, por ejemplo ciclofosfamida, carmustina, lomustina y clorambucil; antibióticos citotóxicos, por ejemplo dactinomicina, doxorubicina, mitomicina C y bleomicina; anti-metabolitos, por ejemplo citarabina, metotrexato y 5-fluorouracilo; alcaloides vinca, por ejemplo etopósido, vinblastina y vincristina; y otros tales como cisplatina, dacarbazina, procarbazona e hidroxiurea; y combinaciones de los mismos; enfermedad por radiación; terapia mediante radiación, por ejemplo irradiación de tórax o del abdomen, tal como en el tratamiento del cáncer; venenos; toxinas tales como toxinas ocasionadas por trastornos metabólicos o mediante infección, por ejemplo gastritis, o liberadas durante la infección gastrointestinal bacteriana o viral; preñez; trastornos vestibulares, tales como enfermedad por movimiento, vértigo, desvanecimiento y enfermedad de Meniere; enfermedad post operativa; obstrucción gastrointestinal; motilidad gastrointestinal reducida; dolor visceral, por ejemplo infarto del miocardio o peritonitis; migraña; presión intracraneal incrementada; presión intracraneal

disminuida (por ejemplo enfermedad por altitud); analgésicos opioides, tal como morfina; y enfermedad de reflujo gastroesofágico, indigestión ácida, exceso en la comida o la bebida, estómago ácido, úlcera estomacal, pirosis/regurgitación, pirosis, tal como pirosis episódica, pirosis nocturna, y
5 pirosis inducida por alimento y dispepsia.

El compuesto de la invención es de uso particular en el tratamiento de trastornos gastrointestinales tales como síndrome de intestino irritable (IBS); trastornos de la piel tales como soriasis; prurito y quemaduras solares; enfermedades vasospásticas tales como angina, dolor de cabeza
10 vascular y enfermedad de Reynaud; isquemia cerebral tal como vasoespasma cerebral después de hemorragia subaracnoidea; enfermedades fibrosantes y de la colágena tales como escleroderma y fascioliasis eosinofílica; trastornos relacionados con la mejoría inmune o con la supresión inmune tales como lupus eritematoso sistémico y enfermedades reumáticas tales como fibrositis;
15 y tos.

El compuesto de la invención es útil para el tratamiento de la lesión neurotóxica después del accidente cerebrovascular, accidente cerebrovascular tromboembólico, accidente cerebrovascular hemorrágico, accidente cerebrovascular, vasoespasma cerebral, hipoglucemia, hipoxia,
20 anoxia, paro cardíaco por asfixia perinatal.

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

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

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

10 Aunque es posible que, para el uso en terapia, el compuesto de la presente invención pueda ser administrado como el químico sin procesamiento, es preferible presentar el ingrediente activo como una formulación farmacéutica por ejemplo cuando el agente se encuentra en mezcla con un excipiente, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable
15 con respecto a la ruta pretendida de administración y la práctica farmacéutica estándar.

 En un aspecto adicional, la invención provee una composición farmacéutica que comprende el compuesto de la invención o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo en asociación con un vehículo y/o
20 excipiente farmacéuticamente aceptable. El vehículo y/o excipiente debe ser "aceptable" en el sentido de ser compatible con los otros ingredientes de la formulación y no sea deletéreo al recipiente de la misma.

Por consiguiente, la presente invención provee adicionalmente una formulación farmacéutica que comprende el compuesto de la invención o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, en asociación con un vehículo y/o excipiente farmacéuticamente aceptable. El vehículo y/o excipiente debe ser "aceptable" en el sentido de ser compatible con los otros ingredientes de la formulación y no sea deletéreo al recipiente de la misma.

Se provee adicionalmente por la presente invención un procedimiento para la preparación de una composición farmacéutica, dicho procedimiento comprende la mezcla de al menos un compuesto de la invención o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con un vehículo y/o excipiente farmacéuticamente aceptable.

Las composiciones farmacéuticas pueden ser para uso humano o animal en medicina para humano y veterinaria y típicamente comprenderán cualesquiera uno o más de un diluyente, vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable. Los vehículos o diluyentes aceptables para uso terapéutico se conocen bien en la técnica farmacéutica, y se describen, por ejemplo, en Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co. (A.R. Gennaro edit. 1985). La elección del vehículo, excipiente o diluyente farmacéutico se puede seleccionar con respecto a la ruta pretendida de administración y a la práctica farmacéutica estándar. Las composiciones farmacéuticas pueden comprender como - o en adición a - el vehículo, excipiente o diluyente cualquier aglutinante(s), lubricante(s), agente(s) para suspensión, agente(s) para revestimiento, agente(s) solubilizante adecuado.

Los conservadores, estabilizantes, colorantes e incluso agentes saborizantes se pueden proveer en la composición farmacéutica. Los ejemplos de conservadores incluyen benzoato de sodio y ésteres del ácido p-hidroxibenzóico. Los antioxidantes y agentes para suspensión también
5 pueden ser utilizados.

Estos pueden tener diferentes requerimientos de la composición/formulación dependiendo de los diferentes sistemas de administración. A manera de ejemplo, la composición farmacéutica de la presente invención se puede formular para ser administrada utilizando una
10 mini-bomba o mediante una ruta mucosal, por ejemplo, como una aspersión nasal o aerosol para inhalación o solución ingerible, o parenteralmente en la cual la composición se formula mediante una forma inyectable, para administración, por, por ejemplo, una ruta intravenosa, intramuscular o subcutánea. Alternativamente, la formulación se puede diseñar para ser
15 administrada por ambas rutas.

Cuando el agente se va a administrar mucosalmente a través de la mucosa gastrointestinal, ésta debe ser capaz de permanecer estable durante el tránsito a través del tracto gastrointestinal; por ejemplo, debe ser resistente a la degradación proteolítica, estable al pH ácido y resistente a los
20 efectos detergentes de la bilis.

Cuando es apropiado, la composición farmacéutica se puede administrar mediante inhalación, en la forma de un supositorio o supositorio vaginal, tópicamente en la forma de una loción, solución, crema, ungüento o

polvo fino, mediante el uso de un parche para la piel, oralmente en la forma de tabletas que contienen excipientes tales como almidón o lactosa, o en cápsulas u óvulos ya sea solos o en mezcla con excipientes, o en la forma de elixires, soluciones o suspensiones que contienen agentes saborizantes o colorantes, o se pueden inyectar parenteralmente, por ejemplo intravenosamente, intramuscularmente o subcutáneamente. Para administración parenteral, las composiciones se pueden utilizar de mejor manera en la forma de una solución acuosa estéril que puede contener otras sustancias, por ejemplo suficientes sales o monosacáridos para hacer a la solución isotónica con respecto a la sangre. Para administración bucal o sublingual las composiciones se pueden administrar en la forma de tabletas o tabletas que se pueden formular de manera convencional.

Para algunas modalidades, el agente de la presente invención también se puede utilizar en combinación con una ciclodextrina. Se sabe que las ciclodextrinas forman complejos de inclusión y de no inclusión con moléculas del fármaco. La formación de un complejo de fármaco-ciclodextrina puede modificar las propiedades de solubilidad, velocidad de disolución, biodisponibilidad y/o estabilidad de una molécula del fármaco. Los complejos de fármaco-ciclodextrina generalmente se utilizan para la mayoría de las formas de dosis y rutas de administración. Como una alternativa a la formación directa de complejos con el fármaco, la ciclodextrina se puede utilizar como un aditivo a auxiliar, por ejemplo como un vehículo, diluyente o solubilizante. Las ciclodextrinas alfa, beta y gamma son los ejemplos más

comúnmente utilizados y adecuados como se describe en WO-A-91/11172, WO-A-94/02518 y WO-A-98/55148.

En una modalidad, el agente de la presente invención se administra de manera sistémica (tal como oralmente, bucalmente, 5 sublingualmente). En otra modalidad el agente se administra oralmente.

El compuesto de la invención puede ser molido utilizando procedimientos de molienda conocidos tales como molido en húmedo para obtener un tamaño de partícula apropiado para la formación de tabletas y para otros tipos de formulación. Las preparaciones finamente divididas 10 (nanopartículas) de los compuestos de la invención se pueden preparar mediante procedimientos conocidos en la técnica, por ejemplo véase la Solicitud de Patente Internacional No. WO 02/00196 (SmithKline Beecham).

Para administración oral, las composiciones farmacéuticas pueden tomar la forma de, por ejemplo, tabletas o cápsulas preparadas 15 mediante medios convencionales con excipientes farmacéuticamente aceptables tales como agentes aglutinantes (por ejemplo almidón de maíz pregelatinizado, polivinilpirrolidona o hidroxipropilmetilcelulosa); rellenos (por ejemplo lactosa, celulosa microcristalina o fosfato de calcio ácido); lubricantes (por ejemplo estearato de magnesio, talco o sílice); desintegrantes 20 (por ejemplo almidón de patata o glicolato de almidón sódico); o agentes humectantes (por ejemplo lauril sulfato de sodio). Las tabletas se pueden revestir mediante métodos bien conocidos en la técnica. Las preparaciones líquidas para administración oral pueden tomar la forma de, por ejemplo,

- soluciones, jarabes o suspensiones, o pueden estar presentes como un producto seco para constitución con agua u otro vehículo adecuado antes de su uso. Dichas preparaciones líquidas se pueden preparar mediante medios convencionales con aditivos farmacéuticamente aceptables tales como
- 5 agentes para 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, etil alcohol o aceites vegetales fraccionados); y conservadores (por ejemplo metil o propil-p-hidroxibenzoatos o ácido sórbico).
- 10 Las preparaciones también pueden contener sales reguladoras de pH, agentes saborizantes, colorantes y edulcorantes como sea adecuado.

Las preparaciones para administración oral se pueden formular de manera adecuada para producir la liberación controlada del compuesto activo.

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

- El compuesto de la invención se puede formular para administración parenteral mediante inyección en bolo o en infusión continua. Las formulaciones para inyección pueden estar presentes en formas de dosis
- 20 unitarias por ejemplo en ampollitas o en contenedores de múltiples dosis, con un conservador añadido. Las composiciones pueden tomar formas tales como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos, y pueden contener agentes para formulación tales como agentes para

suspensión, estabilizantes y/o dispersantes. Alternativamente, el ingrediente activo puede estar en forma de polvo para constitución con un vehículo adecuado, por ejemplo agua estéril libre de pirógenos, antes de su uso.

El compuesto de la invención se puede formular para
5 administración tópica en la forma de ungüentos, cremas, geles, lociones, supositorios vaginales, aerosoles o gotas (por ejemplo gotas oculares, para el oído o para la nariz). Los ungüentos y cremas se pueden formular, por ejemplo, con una base acuosa u oleosa con la adición de agentes espesantes y/o gelificantes adecuados. Los ungüentos para administración al ojo se
10 pueden elaborar de manera estéril utilizando componentes esterilizados.

Las lociones se pueden formular con una base acuosa u oleosa y generalmente también contendrán uno o más agentes emulsificantes, agentes estabilizantes, agentes dispersantes, agentes para suspensión, agentes espesantes, o agentes colorantes. Las gotas se pueden formular con
15 una base acuosa o no acuosa que también comprende uno o más agentes dispersantes, agentes solubilizantes, agentes solubilizantes o agentes para suspensión. También pueden contener un conservador.

El compuesto de la invención también se puede formular en composiciones rectales tales como supositorios o enemas de retención, por
20 ejemplo que contienen bases convencionales para supositorios tales como manteca de cocoa u otros glicéridos.

El compuesto de la invención también se puede formular como preparaciones en depósito. Dichas formulaciones de larga duración se pueden

administrar mediante implante (por ejemplo subcutáneamente o intramuscularmente) o mediante inyección intramuscular. Por lo tanto, por ejemplo, los compuestos de la invención se pueden formular con materiales poliméricos o hidrófobos adecuados (por ejemplo como una emulsión en un aceite aceptable) o resinas de intercambio iónico, o como derivados escasamente solubles, por ejemplo, como una sal escasamente soluble.

Para administración intranasal, el compuesto de la invención se puede formular como soluciones para administración vía un dispositivo de dosis medida o unitaria adecuado o alternativamente como una mezcla en polvo con un vehículo adecuado para administración utilizando dispositivo para administración adecuado.

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

Los compuestos antagonistas del CRF que se pueden preparar mediante el procedimiento objetivo de la presente invención pueden estar en

170

la forma de una sal farmacéuticamente aceptable. Para una revisión de las sales adecuadas véase Berge et al., J. Pharm. Sci., 1977, 66, 1-19.

Típicamente, una sal farmacéuticamente aceptable se puede preparar fácilmente mediante el uso de un ácido o base deseada como sea apropiado. La sal se puede precipitar a partir de la solución y se puede recolectar mediante filtración o se puede recuperar mediante evaporación del solvente.

Las sales de adición adecuadas se forman a partir de ácidos que forman sales no tóxicas y los ejemplos son clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, sulfato, bisulfato, nitrato, fosfato, fosfato ácido, acetato, maleato, malato, fumarato, lactato, tartrato, citrato, formato, gluconato, succinato, piruvato, oxalato, oxaloacetato, trifluoroacetato, sacarato, benzoato, metansulfonato, etansulfonato, bencensulfonato, p-toluensulfonato, metansulfónico, etansulfónico, p-toluensulfónico, y isetionato.

Las sales básicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de amonio, sales de metal alcalino tales como aquéllas de sodio y potasio, sales de metal térreo alcalino tales como aquéllas de calcio y magnesio y sales con bases orgánicas, incluyendo sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, tales como isopropilamina, dimetilamina, etanolamina, trimetilamina, dicitclohexil amina y N-metil-D-glucamina.

Aquellos expertos en la técnica de química orgánica apreciarán que muchos compuestos orgánicos pueden formar complejos con solventes en los cuales reaccionan o a partir de los cuales se precipitan o cristalizan.

Estos complejos se conocen como "solvatos". Por ejemplo, un complejo con agua se conoce como un "hidrato". Los solvatos del compuesto de la invención se encuentran dentro del alcance de la invención.

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

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

EJEMPLOS

15

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

Todas las temperaturas se refieren a °C. Los espectros infrarrojos se midieron en un aparato FT-IR. Los compuestos se analizaron mediante infusión directa de la muestra disuelta en acetonitrilo en un espectro de masas operado en un modo de ionización por electroaspersión positiva (ES+). Los espectros de resonancia magnética del protón (¹H-RMN) se registraron a 400 MHz, los cambios químicos se reportan en ppm de campo

bajo (d) a partir de Me_4Si , utilizado como estándar interno, y son asignados como singuletes (s), singuletes amplios (bs), dobletes (d), dobletes de dobletes (dd), tripletes (t), cuartetos (q) o multipletes (m). Una estrategia que comprende la correlación NOE (efecto Overhauser nuclear) y/o correlaciones
5 escalares con un intervalo largo $^1\text{H},^{15}\text{N}$ se ha implementado con el objeto de permitir la elucidación de una posible estructura de regio-isómeros de los compuestos de la presente invención. Las estructuras propuestas se verificaron mediante la medición de la vecindad en el espacio de los hidrógeno clave, por lo tanto se utilizaron los espectros de diferencia Overhauser nuclear
10 ^1D para medir las correlaciones $^1\text{H},^1\text{H}$ dipolo-dipolo.

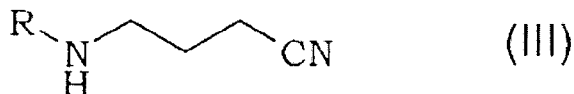
En los casos en donde las mediciones NOE no eran conclusivas, se midieron las correlaciones escalares de intervalo largo $^1\text{H},^{15}\text{N}$ vía experimentos de $^1\text{H},^{15}\text{N}$ -HMBC. Un retraso correspondiente a un acoplamiento escala con un intervalo largo promedio $2,3J(^1\text{H},^{15}\text{N})$ de 6Hz se
15 estableció para un resultado óptimo.

La cromatografía en columna se llevó a cabo sobre gel de sílice (Merck AG Darmstadt, Alemania). Las siguientes abreviaturas se utilizan en el texto: EtOAc = acetato de etilo, cHex = ciclohexano, CH_2Cl_2 = DCM, diclorometano, Et_2O = dietil éter, DMF = N,N'-dimetilformamida, DIPEA = N,N-
20 diisopropiletilamina, DME = etilenglicol dimetil éter, MeOH = metanol, Et_3N = trietilamina, TFA = ácido trifluoroacético, THF = tetrahidrofurano, KOtBu = ter-butóxido de potasio, NMP = N-metil-2-pirrolidinona, MTBE = metil-ter-butil éter, IPA = isopropanol, DABCO = Diazabicyclo[2.2.2]octano, DBU = 1,8-

Diazabicyclo[5.4.0]undecen-7-eno, BINAP = 2,2'-Bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo, Acac = 2,4-Pentanediona, MEK = metil etil cetona.

El método de CLAR utilizado para la determinación de la pureza es el siguiente:

5	Columna	Phenomenex Luna 3 μ C18(2)-50 x 2.0 mm
	Longitud de onda	220 nm
	Flujo	1 mL
	Volumen de inyección	5 μ L (2 μ L)
	Temperatura	40°C
10	Tiempo de procesamiento	10 minutos
	Concentración de la muestra	cerca de 0.5 mg/ml (cerca de 1 mg/ml)
	Fase móvil	Solución A: 0.05% de TFA en agua Solución B: 0.05% de TFA en ACN
15	Gradiente	Gradiente RAPIDO: 0.00 - 8.00 minutos:..... A partir de 100% de A hacia abajo hasta 5%
		8.01-8.10 minutos:..... A partir de 5% de A hasta 100%
20		8.11-10.00 minutos:..... 100% de A

EJEMPLO 1**Preparación del intermediario (III)**

5 Una solución de aminas terciarias (por ejemplo TEA, DIPEA; 1 equivalente) y RNH₂ (1 equivalente) en solvente aprótico polar (por ejemplo DMF, NMP) se calentó a 100-150°C. Se añadió 4-X-butanonitrilo, en donde X = Cl o Br; 1 equivalente) gota a gota bajo N₂. La mezcla de reacción se calentó por 2-6 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con

10 éter (por ejemplo MTBE, Et₂O). Se añadió agua y las fases se separaron. La capa orgánica se lavó adicionalmente con agua y se evaporó hasta un volumen bajo. Se añadió una nueva porción de éter y la mezcla se evaporó de nuevo hasta un volumen bajo. La mezcla se trató con alcanos cíclicos (por ejemplo ciclohexano) durante 20 minutos y la suspensión resultante se

15 envejeció temperatura ambiente por 1-5 horas. La suspensión se filtró y el concentrado se lavó con una mezcla de éter/alcano. El compuesto del título se recolectó como un sólido.

4-{[2-metil-4-(metiloxi)fenil]amino}butanonitrilo

20 Rendimiento: 65-70% th

4-{[2-metil-6-(metiloxi)-3-piridinil]amino}butanonitrilo

Rendimiento: 80%

Todos los datos analíticos se exponen en el siguiente cuadro 1-1

CUADRO 1-1

Compuesto No.	R	Datos analíticos
1-1	2-metil-4-metoxi-fenilo	RMN (^1H , CDCl_3): RMN (^1H , $\text{DMSO}-d_6$): δ 6.65 (d, 1H), 6.63 (dd, 1H), 6.47 (d, 1H), 4.49 (bt, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.10 (q, 2H), 2.59 (t, 2H), 2.09 (s, 3H), 1.86 (m, 2H). M/S (m/z): 205 [MH+] CLAR % a/a >99
1-2	2-metil-4-metoxi-3-piridinilo	RMN (^1H , $\text{DMSO}-d_6$): δ 6.94 (d, 1H), 6.53 (d, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.28 (t, 2H), 3.14 (bs, 1H), 2.50 (t, 2H), 2.33 (s, 3H), 1.97 (m, 2H). M/S (m/z): 206 [MH+] CLAR % a/a 81%

EJEMPLO 2

Preparación de los intermediarios (IV)



A una suspensión del intermediario (III) en solventes alcohólicos (por ejemplo IPA), se añadieron solventes aromáticos (por ejemplo tolueno) o solventes etéreos (por ejemplo THF), un ácido orgánico (por ejemplo ácido p-toluensulfónico; ácido metansulfónico) o un ácido mineral (por ejemplo HCl 5-6N en IPA) (1.5 equivalente) a temperatura ambiente bajo N_2 . La mezcla se

calentó reflujo por 4-8 horas, se dejó enfriar a temperatura ambiente y se evaporó hasta un volumen bajo. Se añadió agua, la solución clara se evaporó de nuevo hasta un volumen bajo y se trató con una solución acuosa de NaOH. La mezcla se extrajo con solvente orgánico (DCM, acetato de etilo) y la capa orgánica se lavó adicionalmente con una solución acuosa de NaCl. La capa orgánica se evaporó hasta secado. El producto sin purificar se utilizó como tal en el siguiente paso.

1-[2-metil-4-(metiloxi)fenil]-2-pirrolidinimina

10 4-[[2-metil-4-(metiloxi)-fenil]amino}butanonitrilo (0.78 kg; 1 equivalente) se trató con HCl al 10% en agua (2.34 L) y la solución se calentó a 85°C. Después de 4 horas la mezcla se enfrió a 20°C, se diluyó con NaOH al 10% y se extrajo con DCM. La capa acuosa se extrajo adicionalmente con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl al 15%. La fase orgánica recolectada se diluyó con THF, se destiló hasta aproximadamente un volumen de 1 L (camisa de refrigeración a 50°C, 245 miliatmósferas). Se añadió THF y la mezcla se destiló de nuevo a aproximadamente 1 L. Se añadió THF recientemente preparado una vez más y la mezcla se destiló de nuevo a aproximadamente 4L. El producto se utilizó como tal en el siguiente paso.

Rendimiento: 95-99% th

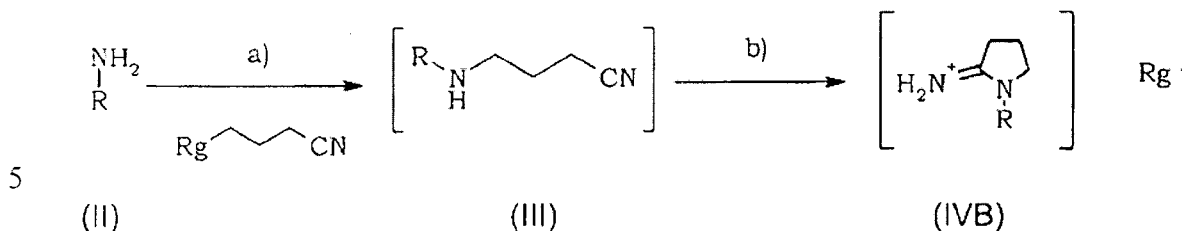
1-[2-metil-4-(metiloxi)-3-piridinil]-2-pirrolidinimina

Rendimiento: 78% th

Todos los datos analíticos se exponen en el siguiente cuadro 2-1

CUADRO 2-1

Compuesto No.	R	Datos analíticos
2-1	2-metil-4-metoxi-fenilo	RMN (^1H , DMSO- d_6): δ 7.09 (d, 1H), 6.87 (d, 1H), 6.80 (dd, 1H), 5.8-5.4 (b, 1H), 3.75 (s, 1H), 3.54 (t, 2H), 2.51 (t, 2H), 2.11 (s, 3H), 2.01 (m, 2H). M/S (m/z): 205 [MH+] CLAR % a/a >98
2-2	2-metil-4-metoxi-3-piridinilo	RMN (^1H , DMSO- d_6): δ 7.53 (d, 1H), 6.68 (d, 1H), 6.1-5.8 (b, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.55 (t, 2H), 2.50 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.02 (m, 2H). M/S (m/z): 205 [MH+] CLAR % a/a 86%
2-3	2-metil-4-trifluorometoxi-fenilo	RMN (^1H , CDCl_3): δ 7.84 (d, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.09 (d, 1H), 6.98 (d, 1H), 6.63 (s, 1H), 4.68 (s, 1H), 4.10 (t, 2H), 3.91 (t, 2H), 3.63 (t, 2H), 3.50 (t, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.29 (s, 3H). M/S (m/z): 459 [MH+]

EJEMPLO 3**Preparación de los compuestos (IVB)**

Bromhidrato de 1-[2-metil-4-(trifluorometiloxi)fenil]-2-pirrolidinimina

2-Metil-4-trifluorometiloxianilina (30 gramos) se disolvió en NMP
 10 (90 ml). La solución resultante se calentó hasta 100°C. Luego se añadió bromobutironitrilo puro (1.1 equivalentes; 17.2 mL) y la solución resultante se calentó a 115-118°C por 2-4 horas.

Luego la reacción se dejó enfriar a 45°C durante 30 minutos. Se añadió una semilla del compuesto deseado (0.03 g). Se añadió MTBE (270
 15 ml) a 45°C durante 30-40 minutos. La suspensión resultante se enfrió a 20°C por 20 minutos, se agitó por 2 horas y luego se filtró. El concentrado se lavó con una mezcla de MTBE/NMP 3:1 (3 x 60 ml) y el sólido se secó durante toda la noche a 70°C por 6 horas.

Rendimiento: 88% th a partir de 2-Metil-4-trifluorometiloxianilina

20

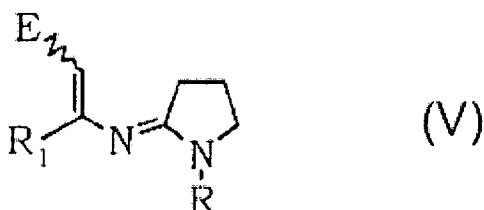
RMN (¹H, DMSO-d₆): 9.83 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.41 (dd, 1H), 3.92 (t, 2H), 3.08 (m, 2H), 2.24 (m, 2H), 2.24 (s, 3H).

CLAR % a/a 99%

EJEMPLO 4

Preparación de los intermediarios (V)

5



A una solución del intermediario (IV) el solvente etéreo (por ejemplo THF), se le añadieron solventes apróticos polares (por ejemplo acetonitrilo), o solventes alcohólicos (por ejemplo IPA); etil-2-butinoato (1.0-1.5 equivalente) a temperatura ambiente bajo N₂. La mezcla se calentó a reflujo y se envejeció por 2-20 horas antes de permitir el enfriamiento a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se evaporó hasta secado. El aceite sin purificar se utilizó como tal en el siguiente paso.

15

Etil-3-((2E)-1-[2-metil-4-(metiloxi)fenil]-2-pirrolidinilideno}amino)-2-butenoato

La solución que contiene 1-[2-metil-4-(metiloxi)fenil]-2-pirrolidinimina, como se preparó previamente, se trató con etil-2-butinoato (1.1 equivalentes, 0.49 L). La mezcla se calentó a reflujo por 12-14 horas. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente. El producto se utilizó como tal en el siguiente paso.

Rendimiento 80-90% th

Etil-3-((2E)-1-[2-metil-6-(metiloxi)-3-piridinil]-2-pirrolidinilideno)amino)-2-butenato

Rendimiento 89% th

5 Etil-3-((2E)-1-[2-metil-4-(trifluorometiloxi)fenil]-2-pirrolidinilideno)amino)-2-butenato

Bromhidrato de 1-[2-metil-4-(trifluorometoxi)fenil]-2-pirrolidinimina (1.4 kg) se trató con una solución acuosa de NaOH al 10% (4.2 L) y se extrajo con DCM (4.2 L). La capa acuosa se extrajo adicionalmente
10 con DCM (2.8 L). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con cloruro de sodio acuoso p/v al 15% (5.6 L). La fase orgánica recolectada se diluyó con tolueno (7 L), se destiló hasta 2.8 L, se diluyó con tolueno (14 L) y se destiló hasta 2.8 L. La solución se trató con etil-2-butenato (1.1 equivalentes, 0.53 L). La mezcla se calentó a reflujo por aproximadamente 9 horas. La mezcla se
15 dejó enfriar a temperatura ambiente. El producto se utilizó como tal en el siguiente paso.

Todos los datos analíticos se exponen en el siguiente cuadro 3-1

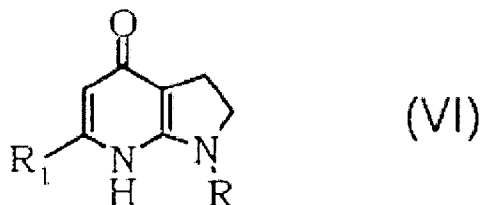
CUADRO 3-1

20

Compuesto No.	R	Datos analíticos
3-1	2-metil-4-metiloxi-fenilo	M/S (m/z): 317 [MH] ⁺ CLAR % a/a > 90
3-2	2-metil-4-metoxi-3-piridinilo	M/S (m/z): 318 [MH] ⁺ CLAR % a/a 79%

EJEMPLO 5

Preparación de los intermediarios (VI)



5 A una solución del intermediario (V) en solventes etéreos (por ejemplo THF), solventes alcohólicos (por ejemplo IPA), solventes apróticos polares (por ejemplo acetonitrilo, DMF) se le añadió a temperatura ambiente bajo N₂, una base (por ejemplo t-BuOK, LiHMDS, DABCO, DBU, NaH). La

10 mezcla de reacción se calentó a reflujo y se agitó por 2-14 horas. La solución se dejó enfriar a temperatura ambiente, se evaporó hasta un volumen bajo y se diluyó con solvente clorado (por ejemplo DCM). La capa orgánica se lavó con NH₄Cl acuoso saturado; seguido por una solución acuosa de NaCl. La

15 capa orgánica se evaporó hasta secado y el producto sin purificar se utilizó como tal en el siguiente paso.

6-metil-1-[2-metil-4-(metiloxi)fenil]-1,2,3,7-tetrahidro-4H-pirrololo[2,3-b]piridin-4-ona

La solución a partir del paso previo que contenía etil-3-((2E)-1-[2-metil-4-(metiloxi)fenil]-2-pirrolidinilideno}amino)-2-butenato se trató con t-

20 BuOK 1M en THF (7.8 L; preparado por la disolución de tBuOK sólido - 2 equivalentes - en THF). Se añadió el primer 20% de la solución de t-BuOK durante 30 minutos y la parte remanente durante 40-50 minutos. La mezcla se

sometió a reflujo por 6 horas. Luego se enfrió a 20°C, se concentró (camisa de refrigeración a 50°C, 294-245 miliatmósferas), se diluyó con solución saturada de NH₄Cl y se extrajo con DCM. La capa acuosa se extrajo de nuevo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con NaCl al 15%. La capa orgánica se destiló hasta aproximadamente 1 L, se diluyó con MEK y se evaporó hasta aproximadamente 4 L. Se añadió MEK recientemente preparado y la mezcla se concentró hasta aproximadamente 4 L. El producto se utilizó como tal en el siguiente paso.

Rendimiento 75-85% th

10

6-metil-1-[2-metil-6-(metiloxi)-3-piridinil]-1,2,3,7-tetrahidro-4H-pirrolol[2,3-b]piridin-4-ona

Rendimiento: 15-20% th

15

6-metil-1-[2-metil-4-(trifluorometiloxi)fenil]-1,2,3,7-tetrahidro-4H-pirrolol[2,3-b]piridin-4-ona

20

La solución a partir del paso previo que contenía etil-3-((2E)-1-[2-metil-4-(trifluorometiloxi)fenil]-2-pirrolidinilideno}amino)-2-butenato se trató con t-BuOK 1M en THF (8.26 L; preparado mediante la disolución de tBuOK sólido - 2 equivalentes - en THF). Se añadió la solución de t-BuOK durante 30 minutos. La mezcla se sometió a reflujo por 3 horas. Luego se enfrió a 20°C, se concentró a 4.2 L (camisa de refrigeración a 50°C, 294-245 miliatmósferas), se diluyó con solución saturada de NH₄Cl (7 L) y se extrajo

con DCM (11.2 L). La capa acuosa se extrajo de nuevo con DCM (4.2 L). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con NaCl al 15% (2.8 L). La capa orgánica se destiló hasta aproximadamente 2.8 L (camisa de refrigeración a 50°C, 294 miliatmósferas), se diluyó con THF (11.2 L) y se evaporó hasta 2.8 L. Se añadió THF (7 L) recientemente preparado. La solución se trató con CH₃SO₃H (0.28 L) de manera gota a gota durante 1 hora. La precipitación se presentó durante la adición del ácido. La suspensión se envejeció por 4-6 horas, luego se filtró y el concentrado se lavó con THF (5.6 L). El sólido recolectado se colocó en el horno a 70°C, bajo presión reducida por al menos 5-6 horas.

Rendimiento general 50-65%

Todos los datos analíticos se exponen en el siguiente cuadro 4-1

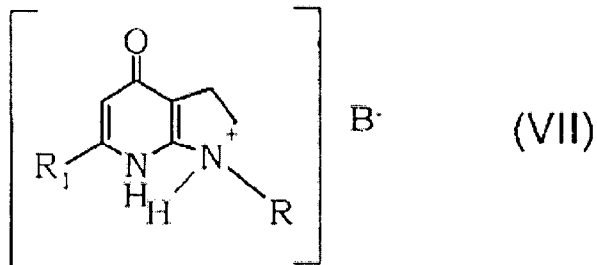
CUADRO 4-1

Compuesto No.	R	Datos analíticos
4-1	2-metil-4-metoxifenilo	RMN (¹ H, DMSO-d ₆): δ 9.8 (b, 1H), 7.08 (d, 1H), 6.80 (d, 1H), 6.75 (dd, 1H), 5.92 (s, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.68 (t, 2H), 2.89 (t, 2H), 2.12 (s, 3H), 2.02 (s, 3H). M/S (m/z): 271 [MH] ⁺ CLAR % a/a 75-80
4-2	2-metil-4-metoxi-3-piridinilo	RMN (¹ H, DMSO-d ₆): δ 9.93 (bs, 1H), 7.55 (d, 1H), 6.67 (d, 1H), 5.99 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.73 (t, 2H), 2.94 (t, 2H), 2.28-2.07 (2s, 6H). M/S (m/z): 272 [MH] ⁺ CLAR % a/a 35-40

EJEMPLO 6

Preparación de los intermediarios (VII)

5



El intermediario (VI) se disolvió en solventes etéreos (por ejemplo THF), solventes cetónicos (por ejemplo acetona, 2-butanona), se trató con ácido sulfónico (por ejemplo p-toluensulfónico; metansulfónico, anhídrido tríflico) y se sembró con el intermediario (VII). Después de 2-10 horas la suspensión se filtró y el concentrado se lavó con solvente adicional. El sólido recolectado se colocó en el horno a 40°C bajo presión reducida por 10-24 horas.

15

Metansulfonato de 6-metil-1-[2-metil-4-(metiloxi)fenil]-1,2,3,7-tetrahydro-4H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ona

La solución que contenía 6-metil-1-[2-metil-4-(metiloxi)fenil]-1,2,3,7-tetrahydro-4H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ona como se preparó previamente, se trató con CH₃SO₃H (0.187 L) de manera gota a gota durante 20-25 minutos (la temperatura se elevó de 20°C a 30°C internamente) y se sembró con el compuesto del título. La precipitación se presentó poco después de la siembra. La suspensión se envejeció por 6 horas, luego se filtró y el

concentrado se lavó con 2-butanona. El sólido recolectado se colocó en el horno a 40°C, bajo presión reducida por 10-12 horas.

Rendimiento: 90-95% th

5 4-metilbencensulfonato de 6-metil-1-[2-metil-4-(metiloxi)fenil]-1,2,3,7-tetrahidro-4H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ona

Rendimiento: 54% th

10 Trifluorometansulfonato de 6-metil-1-[2-metil-4-(trifluorometiloxi)fenil]-1,2,3,7-tetrahidro-4H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ona

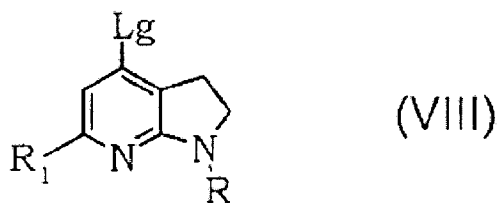
Una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (6 L) se añadió a temperatura ambiente a una suspensión de 6-metil-1-[2-metil-4-(trifluorometiloxi)fenil]-1,2,3,7-tetrahidro-4H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ona (1 kg) en diclorometano (10 L). La mezcla resultante se agitó por 20 minutos a temperatura ambiente. La fase orgánica separada se lavó con una solución acuosa al 15% (p/v) de NaCl (3 L), luego se diluyó con CH₂Cl₂ (10 L). La solución resultante se destiló hasta 10 L. Se añadió CH₂Cl₂ recientemente preparado (5 L) y la solución se concentró hasta 10 L. Se añadió CH₂Cl₂ recientemente preparado (5 L) y la solución se concentró de nuevo hasta 10 L.

20 La solución como tal se utilizó en el siguiente paso.

Todos los datos analíticos se exponen en el siguiente cuadro 5-1

CUADRO 5-1

Compuesto No.	R	Datos analíticos
5-1	2-metil-4-metoxi-fenilo	RMN (^1H , DMSO- d_6): δ 12.36-12.70 (2bs, 2H), 7.33 (d, 1H), 7.00 (d, 1H), 6.92 (dd, 1H), 6.26 (s, 1H), 4.02 (bm, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.11 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.25-2.20 (2s, 6H). CLAR a/a 98
5-2	2-metil-4-metoxi-3-piridinilo	RMN (^1H , DMSO- d_6): δ 12.34-12.00 (2bs, 2H), 7.50 (d, 2H), 7.32 (d, 1H), 7.13 (d, 2H), 7.00 (d, 1H), 6.92 (dd, 1H), 6.26 (s, 1H), 4.02 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.11 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.24-2.19 (2s, 6H). CLAR a/a > 98

EJEMPLO 7**Preparación de los intermediarios (VIII)**

A una suspensión del intermediario (VII) en solventes clorados (por ejemplo DCM), se le añadió una base inorgánica en solución acuosa. Después de la separación de la fase la capa orgánica se lavó con solución acuosa de NaCl y se secó. Se añadió amina (por ejemplo piridina, TEA) a temperatura ambiente bajo N_2 a la solución orgánica. La mezcla se enfrió a

baja temperatura (por debajo de -10°C) y se añadió anhídrido triflico o anhídrido metansulfónico o cloruro de metansulfonilo de manera gota a gota. La mezcla de reacción se dejó calentar a 5°C durante 30 minutos y se trató con NaHCO_3 acuoso saturado. Las fases se separaron y la capa orgánica se lavó adicionalmente con agua y se concentró hasta obtener un aceite. El aceite se disolvió en solvente alcohólico (IPA) y se sembró con el intermediario (VIII). La suspensión se agitó por 1-4 horas, luego se añadió agua durante 30 minutos y la mezcla se envejeció por 1-5 horas adicionales. La suspensión se filtró, el concentrado se lavó con una mezcla de alcohol/agua 1/1, se recolectó y se secó en el horno a $35-40^{\circ}\text{C}$ bajo alto vacío por 12-14 horas. El compuesto del título se obtuvo como un sólido.

Trifluorometansulfonato de 6-metil-1-[2-metil-4-(metiloxi)fenil]-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilo

Metansulfonato de 6-metil-1-[2-metil-4-(metiloxi)fenil]-1,2,3,7-tetrahidro-4H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ona como se preparó previamente (0.4 kg; 1 equivalente) se suspendió en DCM (4 L) y se trató con solución saturada de NaHCO_3 (2.4 L). Las fases se dejaron separar y la capa orgánica se lavó con NaCl al 15%. La capa orgánica se diluyó con DCM y la solución se destiló hasta 4 L. Se añadió de nuevo DC; recientemente preparado y la mezcla se destiló hasta 4 litros residuales. La solución se trató con piridina (0.097 L, 1.1 equivalentes) y se enfrió a -15°C . Se añadió anhídrido triflico (0.193 L, 1.05 equivalentes) durante 60 minutos manteniendo la temperatura por debajo de -

10°C. La mezcla se dejó calentar hasta 5°C durante 20 minutos y se detuvo con solución saturada de NaHCO₃ durante 20 minutos manteniendo la temperatura a 5°C. La mezcla bifásica se dejó calentar hasta temperatura ambiente a la vez que se agitaba por 20 minutos adicionales para completar la evolución del CO₂; luego se dejó separar. La capa orgánica se lavó
 5 adicionalmente con agua, se destiló hasta 1.6 L (camisa de refrigeración a 50°C, 245 miliatmósferas) y se diluyó con IPA. La solución se destiló hasta aproximadamente 2 L (camisa de refrigeración a 50°C, 98-148 miliatmósferas), se diluyó con IPA recientemente preparada y de nuevo se
 10 destiló hasta aproximadamente 2 L (camisa de refrigeración a 50°C, 98-148 miliatmósferas). La solución se llevó a temperatura ambiente y se sembró con el compuesto del título. La pasta aguada se envejeció por 60 minutos. Se añadió agua durante 30 minutos y la suspensión resultante se envejeció por 90 minutos antes de ser filtrada. El concentrado se lavó con IPA-agua 1:1, se
 15 recolectó y se colocó en el horno a 35°C, bajo presión reducida durante toda la noche.

Rendimiento: 80-85% th

Metansulfonato de 6-metil-1-[2-metil-4-(metiloxi)fenil]-2,3-dihidro-
 20 1H-pirrollo[2,3-b]piridin-4-ilo

Rendimiento: 82% th

Trifluorometansulfonato de 6-metil-1-[2-metil-4-(trifluorometiloxi)fenil]-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilo

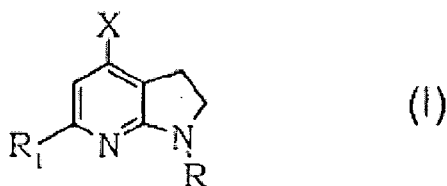
Se añadió piridina (1.1 equivalentes, 0.21 L) a la solución que contenía trifluorometansulfonato de 6-metil-1-[2-metil-4-(trifluorometiloxi)fenil]-
5 1,2,3,7-tetrahidro-4H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ona y la mezcla resultante se enfrió a -15°C. Luego se añadió anhídrido trifluorometansulfónico puro (1.05 equivalentes, 0.41 L) gota a gota, manteniendo el intervalo de temperatura por debajo de -10°C, luego la solución se calentó hasta 5°C durante 40 minutos. Luego se añadió una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (5 L) gota a gota
10 durante 30 minutos, manteniendo la temperatura por debajo de 5°C. La solución se calentó finalmente hasta 20°C durante 30 minutos. La capa orgánica separada se lavó entonces con agua (5 L) y se concentró hasta 4 L. Luego se añadió IPA recientemente preparado (8 L) y la solución resultante se destiló hasta 8 L. Se añadió IPA recientemente preparado (8 L) y la solución
15 se destiló hasta 8 L. La solución se enfrió a temperatura ambiente. Un sólido de color amarillo se precipitó a temperatura ambiente. La suspensión resultante se agitó por 0.5 horas a temperatura ambiente, luego se añadió agua (8 L) y la suspensión se agitó durante toda la noche, se filtró y el sólido se lavó con una mezcla de IPA/agua 1:1 (2x2 L) y se secó durante toda la
20 noche a 40°C bajo alto vacío.

Rendimiento general: 80-95%

Todos los datos analíticos se exponen en el siguiente cuadro 6-1

CUADRO 6-1

Compuesto No.	R	Datos analíticos
6-1	2-metil-4-metoxi-fenilo	RMN (^1H , DMSO- d_6): δ 7.17 (d, 1H), 6.85 (d, 1H), 6.77 (dd, 1H), 6.40 (s, 1H), 3.89 (t, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.16 (t, 2H), 2.17-2.11 (2s, 6H). M/S (m/z): 403 [MH] ⁺ CLAR % a/a > 99
6-2	2-metil-4-metoxi-3-piridinilo	RMN (^1H , DMSO- d_6): δ 7.22 (d, 1H), 6.89 (d, 1H), 6.82 (dd, 1H), 6.49 (s, 1H), 3.91 (t, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.52 (s, 3H), 3.18 (t, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.15 (s, 3H). M/S (m/z): 349 [MH] ⁺ CLAR % a/a > 99

EJEMPLO 8**Preparación general de los compuestos de fórmula (I)**

15

20

A una solución del intermediario (VIII) en solventes apróticos polares (por ejemplo DMF, NMP, acetonitrilo), solventes alcohólicos (por ejemplo IPA) o solventes apolares (por ejemplo tolueno) se le añadió un ácido orgánico (por ejemplo ácido metansulfónico, ácido acético, ácido p-toluensulfónico, ácido trifluoroacético, ácido fumárico) seguido por una sal de haluro (por ejemplo LiX, NaX, KX; X = Cl, Br, I) y la mezcla resultante se calentó a 50-120°C por 2-24 horas.

La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se diluyó con solventes etéreos o a partir de ésteres (por ejemplo MTBE, AcOEt) y se lavó con NaOH 1N; la fase orgánica se lavó dos veces con agua luego se secó sobre Na₂SO₄. La remoción de los solventes bajo presión reducida
5 produjo el intermediario (VIII) que se utilizó como tal en el siguiente paso.

3-Cloro-6-metil-1-[2-metil-4-(metiloxi)fenil]-2,3-dihidro-1H-
pirrolo[2,3-b]piridina

Rendimiento: 85-95% th

10

3-Bromo-6-metil-1-[2-metil-4-(metiloxi)fenil]-2,3-dihidro-1H-
pirrolo[2,3-b]piridina

A una solución de trifluorometansulfonato de 6-metil-1-[2-metil-4-(metiloxi)fenil]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilo como se preparó
15 previamente (1.2 kg, 1.0 equivalente) en DMF (4.2 L) bajo una atmósfera de N₂, CH₃SO₃H (232.25 ml) se añadió seguido por bromuro de sodio (460.33 g). La mezcla resultante se calentó a 85°C por 2.5 horas.

La mezcla se diluyó con MTBE y se lavó con NaOH 1N; la fase acuosa se extrajo de nuevo con MTBE y las fases orgánicas combinadas se
20 lavaron dos veces con agua. La capa orgánica se destiló hasta 3.0 L (camisa de refrigeración a 50°C, 490 miliatmósferas), se diluyó con DMF recientemente preparado y se destiló de nuevo hasta 3.0 L (camisa de

refrigeración a 50°C, 98-148 miliatmósferas). La solución de DMF se utilizó como tal en el siguiente paso.

Rendimiento 85-95% th

5 3-yodo-6-metil-1-[2-metil-4-(metiloxi)fenil]-2,3-dihidro-1H-
pirrolo[2,3-b]piridina

A una solución de trifluorometansulfonato de 6-metil-1-[2-metil-4-(metiloxi)fenil]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilo (300 g, 1.0 equivalente) en NMP (1.05 L) bajo una atmósfera de N₂, se le añadió CH₃SO₃H (58.06 mL)
10 seguido por yoduro de potasio (185.7 g). La mezcla resultante se calentó a 85°C por 7 horas.

La mezcla se diluyó con AcOEt y se lavó con NaOH 1N; las fases orgánicas se lavaron dos veces con agua. La capa orgánica se destiló hasta aproximadamente 1 L (camisa de refrigeración a 50°C, 490
15 miliatmósferas), se diluyó con NMP recientemente preparado y se destiló de nuevo hasta aproximadamente 1 L (camisa de refrigeración a 50°C, 98-148 miliatmósferas). La solución de NMP se utilizó como tal en el siguiente paso. La pureza por CLAR fue mayor del 92% a/a.

Rendimiento: 85-95% th

4-Yodo-6-metil-1-[2-metil-6-(metiloxi)-3-piridinil]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina

El compuesto del título se puede preparar de conformidad con el procedimiento anteriormente descrito.

5

3-Yodo-6-metil-1-[2-metil-4-(trifluorometiloxi)fenil]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina

A una solución de trifluorometansulfonato de 6-metil-1-[2-metil-4-(trifluorometiloxi)fenil]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilo (0.4 kg) en NMP
10 (1.6 L) bajo una atmósfera de N₂, se añadió CH₃SO₃H (0.068 L, 1.2 equivalentes) seguido por yoduro de potasio (2.0 equivalentes, 0.201 kg). La mezcla resultante se calentó a 90°C por 2 horas.

La mezcla se enfrió a 25°C, se diluyó con AcOEt (4 L) y se lavó con NaOH 1N (2 L) hasta alcanzar un pH = 8-9, luego la capa orgánica se lavó
15 2 veces con agua (1.6 L). La capa orgánica se destiló hasta 1.2 L, se añadió acetato de etilo adicional (2 L) diluido y la mezcla se destiló hasta 1.2 L. Se añadió NMP (0.8 L) y se destiló de nuevo hasta 1.2 L. La solución de NMP se utilizó como tal en el siguiente paso.

La pureza por CLAR fue mayor del 95% a/a.

20

Todos los datos analíticos se exponen en el siguiente cuadro 7-1

CUADRO 7-1

Compuesto No.	X	R	Datos analíticos
7-1	Cl	2-metil-4-metoxi-fenilo	RMN (^1H , DMSO- d_6): δ 7.17 (d, 1H), 6.87 (d, 1H), 6.80 (dd, 1H), 6.43 (s, 1H), 3.86 (t, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.11 (t, 2H), 2.14 (2s, 6H). M/S (m/z): 289/291 [MH] ⁺ CLAR % a/a > 92%
7-2	Br	2-metil-4-metoxi-fenilo	RMN (^1H , DMSO- d_6): δ 7.17 (d, 1H), 6.87 (d, 1H), 6.80 (dd, 1H), 6.56 (s, 1H), 3.86 (t, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.06 (t, 2H), 2.15-2.14 (2s, 6H). M/S (m/z): 333/335 [MH] ⁺ CLAR % a/a > 90%
7-3	I	2-metil-4-metoxi-fenilo	RMN (^1H , DMSO- d_6): δ 7.17 (d, 1H), 6.87 (d, 1H), 6.80 (dd, 1H), 6.56 (s, 1H), 3.86 (t, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.06 (t, 2H), 2.15-2.14 (2s, 6H). M/S (m/z): 381 [MH] ⁺ CLAR % a/a > 90%

EJEMPLO 9

Preparación general de los compuestos de fórmula (IA)

Una solución de un catalizador de cobre (por ejemplo CuI, CuBr, Cu₂Br, Cu(AcO)₂, Cu₂O) y un ligando (por ejemplo cis- o trans-N,N'-dimetil-1,2-ciclohexandiamina, una mezcla de cis- y trans-N,N'-dimetil-1,2-ciclohexandiamina, cis- o trans-1,2-ciclohexandiamina, una mezcla de cis- y trans-1,2-ciclohexandiamina, N,N'-dimetil-1,2-diaminoetano, NN,N'N'-tetrametil-1,2-diaminoetano, etanolamina, 1,10-fenantrolina, PPh₃, BINAP, Acac) se preparó en un solvente adecuado (por ejemplo DMF, NMP, DMSO, acetonitrilo, dioxano, tolueno).

Posteriormente se añadió una base inorgánica u orgánica (por ejemplo carbonato de potasio, carbonato de cesio, fosfato de potasio, t-BuOK, DBU, TEA, DIPEA) seguido por el derivado de Z-W-reactivo y el intermediario (VIII). La mezcla resultante se calentó 80°-150°C por 4-48 horas.

La mezcla se enfrió a 60°C y se añadió agua gota a gota. La suspensión se agitó temperatura ambiente por 1 hora, luego el precipitado de color blanco se filtró y se lavó sobre el filtro una vez con una mezcla 1/2 de DMF/agua, luego dos veces con agua. El sólido se secó a 80°C por 24 horas para obtener el compuesto del título como un producto sin purificar.

El producto sin purificar se disolvió a temperatura ambiente en una mezcla adecuada, tal como DCM/MeOH 9/1. La solución se filtró a través de una almohadilla de carbón lavando posteriormente el filtro con una mezcla

de DCM/MeOH 9/1. La mezcla se sometió a un intercambio de solvente en un solvente adecuado tales como alcoholes (por ejemplo metanol) o un éter aromático (por ejemplo anisol). La suspensión resultante se envejeció por 2 horas, se filtró y se lavó sobre el filtro con MeOH. El sólido recolectado se
 5 secó a 80°C por 24 horas para obtener el compuesto del título.

Preparación de 6-Metil-1-[2-metil-4-(metiloxi)fenil]-4-[3-(1,3-tiazol-2-il)-1-H-pirazol-1-il]-2,3-dihidro-1H-pirrolol[2,3-b]piridina

2-(1H-pirazol-3-il)-1,3-tiazol

10 En una botella de 2 litros se trató formamida dimetilacetal (1 equivalente, 1.027 L), de manera gota a gota, con 2-acetiltiazol (0.7 equivalentes, 0.57 L). La mezcla se calentó cuidadosamente a 75°C, temperatura a la cual ocurrió el inicio con un evento exotérmico fuerte. La mezcla se calentó reflujo por 5 horas, luego se enfrió a 0-5°C y se envejeció
 15 por 30 minutos. La suspensión resultante se filtró y el concentrado se lavó con t-butilmetiléter. Los licores madre se enfriaron de nuevo a 0-5°C y la suspensión resultante se filtró. El concentrado se lavó con t-butilmetiléter y el sólido recolectado se combinó con el previo para producir 704 g de (2E)-3-(dimetilamino)-1-(1,3-tiazol-2-il)-2-propen-1-ona.

20 El compuesto anteriormente mencionado se suspendió en etanol (2.1 L) y se enfrió a 10-15°C. Se añadió una solución de hidrato de hidrazina al 80% (0.85 L) durante 15 minutos. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente por 7 horas, luego se calentó a 60°C por 4 horas

adicionales y finalmente se enfrió de nuevo a temperatura ambiente. La mezcla se trató con agua, se envejeció por 1 hora luego se dejó reposar por 16 horas. La suspensión resultante se filtró y el sólido se lavó con agua. Los licores madre se extrajeron con acetato de etilo y la capa orgánica, previamente secada sobre Na_2SO_4 , se evaporó hasta obtener un sólido. Los sólidos combinados se convirtieron hacia una pasta aguada en una mezcla de etanol (0.65 L) y diclorometano (0.25 L), se filtró para producir 430 g de 2-(1H-pirazol-3-il)-1,3-tiazol.

Rendimiento 52% th.

Los datos analíticos están de acuerdo con aquellos reportados en WO 03/008412.

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

A una suspensión de CuI (2.84 g) en NMP (0.71 L), se le añadió trans-N,N'-dimetil-1,2-diaminociclohexano (31.82 g) bajo una atmósfera de N_2 y la solución de color verde se agitó a temperatura ambiente por 2-12 horas (el color se volvió verde-azul). El carbonato de potasio malla 325 (309.13 g) y 2-(1H-pirazol-3-il)-1,3-tiazol (124.01 g) se añadieron seguidos por la solución de 3-Yodo-6-metil-1-[2-metil-4-(metiloxi)fenil]-2,3-dihidro-1H-pirrolol[2,3-b]piridina en NMP (0.71 L). La mezcla resultante se calentó a 125 grados por 12-18 horas. La mezcla se enfrió entonces a temperatura ambiente y se añadieron 2 L de DCM seguido por aproximadamente 3L de agua. Las fases

orgánicas combinadas se lavaron dos veces con agua. La capa orgánica se destiló hasta aproximadamente 1 L (camisa de refrigeración a 50°C, 637 miliatmósferas), se diluyó con DCM recientemente preparado (1.5 L), se destiló de nuevo hasta 0.85 L (camisa de refrigeración a 50°C, 637
 5 miliatmósferas) y se diluyó con MeOH (6 L). La solución de metanol se calentó a 80°C hasta que se observó la disolución completa, luego se destiló hasta 2.4 L (camisa de refrigeración a 80°C, 294 miliatmósferas). La solución se llevó a temperatura ambiente y la suspensión resultante se envejeció por 2 horas. El compuesto del título se filtró, se lavó sobre el filtro con MeOH y se secó a
 10 80°C por 24 horas.

Rendimiento 70% th.

CLAR mayor de 99% a/a.

Los datos analíticos están de acuerdo con aquellos reportados en WO 03/008412.

15

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

Una porción del material sin purificar se purificó mediante CLAR preparativa (columna: ABZ plus, 10 cmx21.2 mm, 5 µm; eluyendo con
 20 H₂O/ácido fórmico al 0.1%, CH₃CN/ácido fórmico al 0.1%, gradiente de 0/5% a 0/100%, flujo 20 ml/minuto, detección por DAD y MS+; R.T. 3.78 minutos) para obtener el compuesto del título como un sólido de color amarillo claro.

RMN (^1H , CDCl_3): δ 7.87 (d, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.18 (d, 1H), 6.93 (d, 1H), 6.82 (d, 1H), 6.78 (dd, 1H), 6.34 (s, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.77 (t, 2H), 2.85 (t, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.24 (s, 3H).

MS (m/z): 404 [MH] $^+$

5

Preparación de 6-metil-1-[2-metil-6-(metiloxi)-3-piridinil]-4-[3-(1,3-tiazol-2-il)-1H-pirazol-1-il]-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridina

El compuesto del título se preparó de conformidad con el procedimiento descrito anteriormente.

10

EJEMPLO 10

Actividad de unión al CRF

La afinidad de unión al CRF se ha determinado in vitro por la
 15 habilidad el compuesto para desplazar ^{125}I -oCRF y ^{125}I -Sauvinage por CRF1 y CRF1 SPA, respectivamente, a partir de los receptores de CRF de humano recombinantes expresados en las membranas celulares del ovario de hámster chino (CHO). Para la preparación de la membrana, las células CHO a partir de
 20 botellas T confluentes se recolectaron en regulador de pH SPA (HEPES/KOH 50 mM, EDTA 2 mM, MgCl_2 10 mM, pH 7.4) en tubos para centrífuga de 50 ml con un Polytron y se centrifugaron (50,000 g por 5 minutos a 4°C: centrífuga Beckman con el rotor JA20). El concentrado se resuspendió, se homogeneizó y se centrifugó como se mencionó anteriormente.

El experimento SPA se ha llevado a cabo en Optiplate mediante la adición de 100 μ L de la mezcla del reactivo a 1 μ l de la dilución del compuesto (solución DMSO al 100%) por pozo. La mezcla para ensayo se preparó mediante la mezcla del regulador de pH SPA, glóbulos WGA SPA (2.5
5 mg/mL), BSA (1 mg/mL) y membranas (50 y 5 μ g de proteína/mL para CRF1 y CRF2 respectivamente) y 50 pM de radioligando.

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

10

EJEMPLO 11

Ensayo funcional del CRF

El compuesto de la invención se caracterizó en un ensayo
15 funcional para la determinación de su efecto inhibitor. Las células CRF-CHO de humano se estimularon con CRF y la activación del receptor se evaluó mediante la medición de la acumulación del AMPc.

Las células CHO a partir de una botella T confluyente se resuspendieron en medio de cultivo sin G418 y se dispensaron en una placa
20 de 96 pozos, 25,000 células/pozo, 100 μ L/pozo y se incubaron durante toda la noche. Después de la incubación el medio se reemplazó con 100 μ L de regulador de pH AMPc IBMX calentado a 37°C (KCl 5 mM, NaHCO₃ 5 mM, NaCl 154 mM, HEPES 5 mM, CaCl₂ 2.3 mM, MgCl₂ 1 mM, 1 g/L de glucosa,



pH 7.4 adicionado con 1 mg/ml de BSA e IBMX 1 mM) y 1 μ L de la dilución del antagonista en DMSO puro. Después de diez minutos adicionales de incubación a 37°C en una incubadora para placa sin CO₂, se añadió 1 μ L de la dilución del agonista en DMSO puro. Como anteriormente, la placa se incubó
5 por 10 minutos y luego se midió el contenido celular de AMPc mediante el uso del equipo Amersham RPA 538.

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

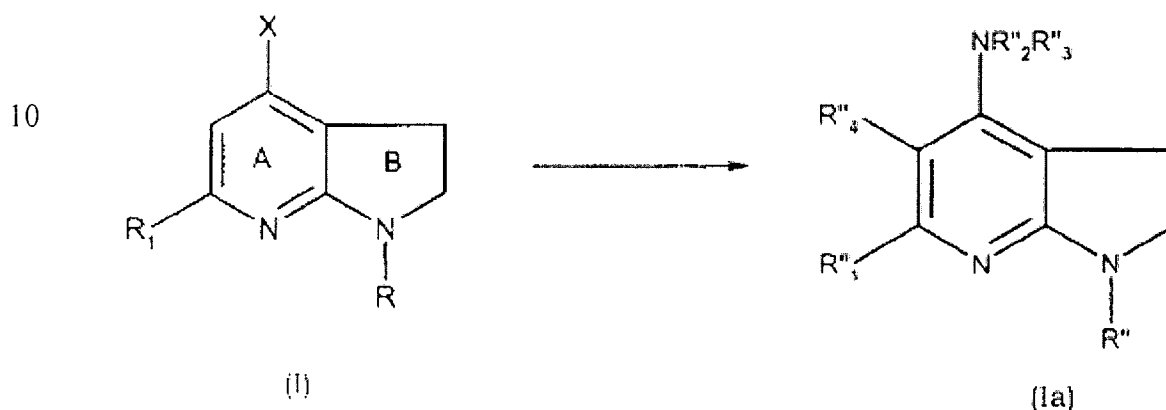
Se debe entender que la presente invención abarca todas las combinaciones de elementos particulares y grupos preferidos descritos anteriormente en la presente invención.

15 La aplicación de la cual esta descripción y reivindicaciones forman parte, se puede utilizar como una base para prioridad con respecto a cualquier solicitud subsecuente. Las reivindicaciones de dicha solicitud subsecuente se pueden dirigir a cualquier característica o combinación de características descritas en la presente invención. Estos pueden tomar la
20 forma de un producto, composición, procedimiento, o reivindicaciones de uso y puede incluir, a manera de ejemplo y sin limitación, las siguientes reivindicaciones:

NOVEDAD DE LA INVENCION

REIVINDICACIONES

- 5 1.- Un procedimiento para la preparación de los compuestos de fórmula (IA) iniciando a partir de los compuestos de fórmula (I) mediante una reacción de acoplamiento catalizada por cobre entre los compuestos de fórmula (I) y un derivado reactivo del residuo superior $-NR''_2R''_3$



- 15 en donde R es arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales se puede sustituir por 1 a 4 grupos seleccionados a partir de: halógeno, alquilo de C1-C6, alcoxi de C1-C6, haloalquilo de C1-C6, alquenilo de C2-C6, alquinilo de C2-C6, haloalcoxi de C1-C6, $-C(O)R_5$, nitro, $-NR_6R_7$, ciano, y un grupo R_8 ; R_1 es hidrógeno, alquilo de C1-C6, alquenilo de C2-C6, alquinilo de C2-C6,
- 20 haloalquilo de C1-C6, haloalcoxi de C1-C6, halógeno, NR_6R_7 o ciano; R_5 es un alquilo de C1-C4, $-OR_6$ o $-NR_6R_7$; R_6 es hidrógeno o alquilo de C1-C6; R_7 es hidrógeno o alquilo de C1-C6; R_8 es un heterociclo de 5-6 miembros, que puede estar saturado o puede contener uno a tres enlaces dobles, y el cual

752

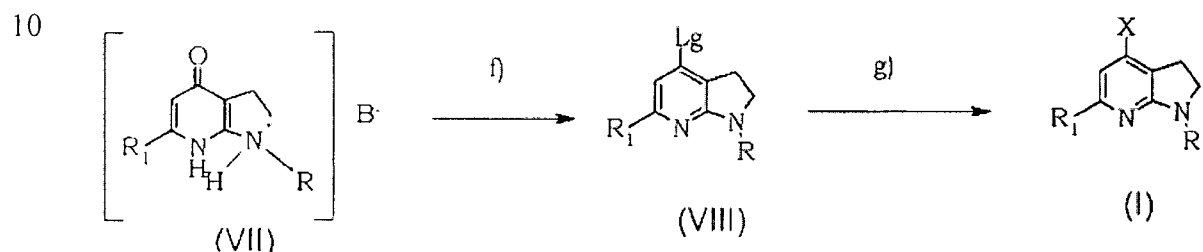
puede estar sustituido por 1 o más grupos R_{11} ; R_9 es un alquilo de C1-C6 que puede estar sustituido por uno o más grupos seleccionados a partir de: cicloalquilo de C3-C7, alcoxi de C1-C6, haloalcoxi de C1-C6, hidroxilo, haloalquilo de C1-C6; R_{11} es cicloalquilo de C3-C7, alquilo de C1-C6, alcoxi de C1-C6, haloalquilo de C1-C6, alquenilo de C2-C6, alquinilo de C2-C6, haloalcoxi de C1-C6, hidroxilo, halógeno, nitro, ciano, o $C(O)NR_6R_7$; X es halógeno; y R'' corresponde a R; R''_1 corresponde a R_1 ; R_2 es hidrógeno, cicloalquilo de C3-C7, o un grupo R_9 ; R_3 es cicloalquilo de C3-C7, o un grupo R_9 ; o R_2 y R_3 junto con N forman un heterociclo de 5-14 miembros, el cual puede estar sustituido por 1 a 3 grupos R_{10} ; R''_4 es hidrógeno; R''_5 corresponde a R_5 ; R''_6 corresponde a R_6 ; R''_7 corresponde a R_7 ; R''_8 corresponde a R_8 ; R''_9 corresponde a R_9 ; R_{10} es un grupo R_8 , cicloalquilo de C3-C7, alquilo de C1-C6, alcoxi de C1-C6, haloalquilo de C1-C6, alquenilo de C2-C6, alquinilo de C2-C6, haloalcoxi de C1-C6, hidroxilo, halógeno, nitro, ciano, $C(O)NR_6R_7$, fenilo que puede estar sustituido por 1 a 4 grupos R_{11} ; R''_{11} corresponde a R_{11} .

2.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 1, para la preparación de los siguientes compuestos de fórmula (IIA): 3-Metil-4-[6-metil-4-(3-tiazol-2-il-pirazol-1-il)-2,3-dihidro-1H-pirrol-2-il]piridin-1-il]-benzonitrilo; 1-(2,4-Bis-trifluorometil-fenil)-6-metil-4-(3-tiazol-2-il-pirazol-1-il)-2,3-dihidro-1H-pirrol-2-il]piridina; 4-[6-Metil-4-(3-tiazol-2-il-pirazol-1-il)-2,3-dihidro-1H-pirrol-2-il]piridin-1-il]-3-trifluorometil-benzonitrilo; 6-Metil-1-(2-metil-4-trifluorometoxi-fenil)-4-(3-tiazol-2-il-pirazol-1-il)-2,3-dihidro-1H-

pirrolo[2,3-b]piridina; 1-(4-Metoxi-2-metil-fenil)-6-metil-4-(3-tiazol-2-il-pirazol-1-il)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina; 1-(2,4-Bis-trifluorometil-fenil)-6-metil-4-(3-morfolin-4-il-pirazol-1-il)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina; 1-(2,4-Bis-trifluorometil-fenil)-6-metil-4-(3-piridin-2-il-pirazol-1-il)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina; 4-[1,3']Bipirazolil-1'-il-1-(2,4-bis-trifluorometil-fenil)-6-metil-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina.

3.- Un procedimiento para la preparación de los compuestos de fórmula (I) de conformidad con el siguiente esquema 1:

ESQUEMA 1



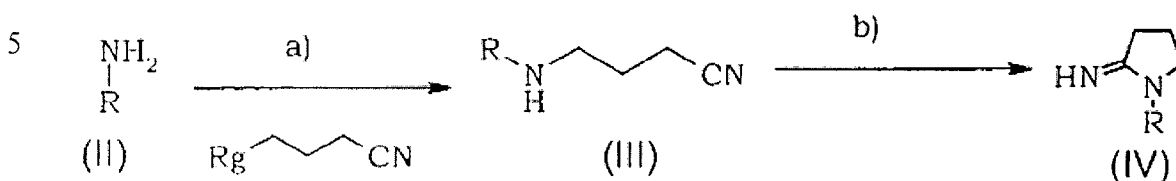
en donde R, R₁ y X son como se definieron en la reivindicación 1, y Lg es un grupo residual seleccionado entre los derivados reactivos de un ácido alquilsulfónico y el paso f representa la formación de un derivado reactivo de hidroxipiridina de los compuestos (VII); el paso g representa el desplazamiento nucleofílico del derivado reactivo de los compuestos (VIII) para producir los compuestos halogenados (I).

20 4.- Un compuesto intermediario de fórmula (VII) como se define en la reivindicación 2, en donde R y R₁ se definieron de acuerdo con la reivindicación 1.

204

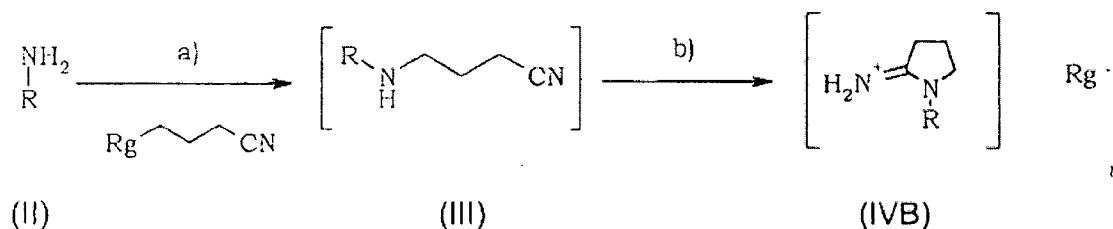
5.- Un procedimiento para la preparación de los compuestos (IV) iniciando a partir de los compuestos de fórmula (II) y que comprende los siguientes pasos de conformidad con el esquema 2:

ESQUEMA 2



en donde R se define como en la reivindicación 1, Rg es un grupo reactivo seleccionado a partir de: halógeno, derivado reactivo de un ácido alquilsulfónico, y el paso a representa la alquilación de arilo o heteroaril amina adecuada de fórmula (II) con un derivado reactivo de butironitrilo en la presencia de una base mediante calentamiento; el paso b representa la formación de la porción de pirrolidinona de los compuestos (IV) que formarán el ciclo B presente en los compuestos finales (I), mediante formación en ciclo de los compuestos (III), catalizada por ácido y mediante calentamiento para producir los compuestos deseados (IV).

6.- El procedimiento para la preparación de los compuestos de fórmula (IVB) de conformidad con la reivindicación 3, caracterizado además porque el paso a y el paso b se llevan a cabo de manera continua sin el aislamiento del intermediario (III), de conformidad con el siguiente esquema 3.

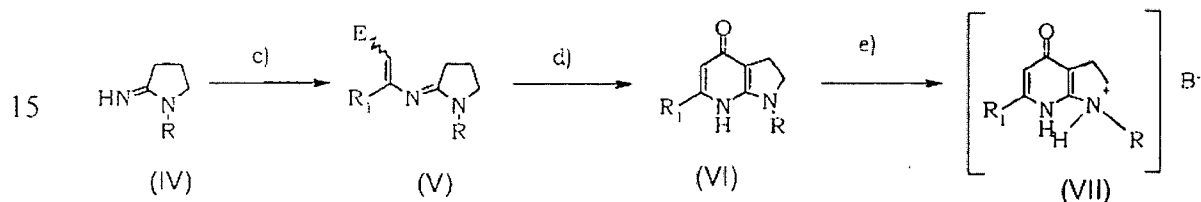
ESQUEMA 3

5

7.- Un compuesto intermediario de fórmula (IVB) como se define en la reivindicación 5, para la preparación de los compuestos de fórmula (I), en donde R se define de acuerdo con la reivindicación 1 y Rg es como se definió en la reivindicación 4.

10

8.- Un procedimiento para la preparación de los compuestos (VII) iniciando a partir de los compuestos de fórmula (IV) y comprendiendo los siguientes pasos:

ESQUEMA 4

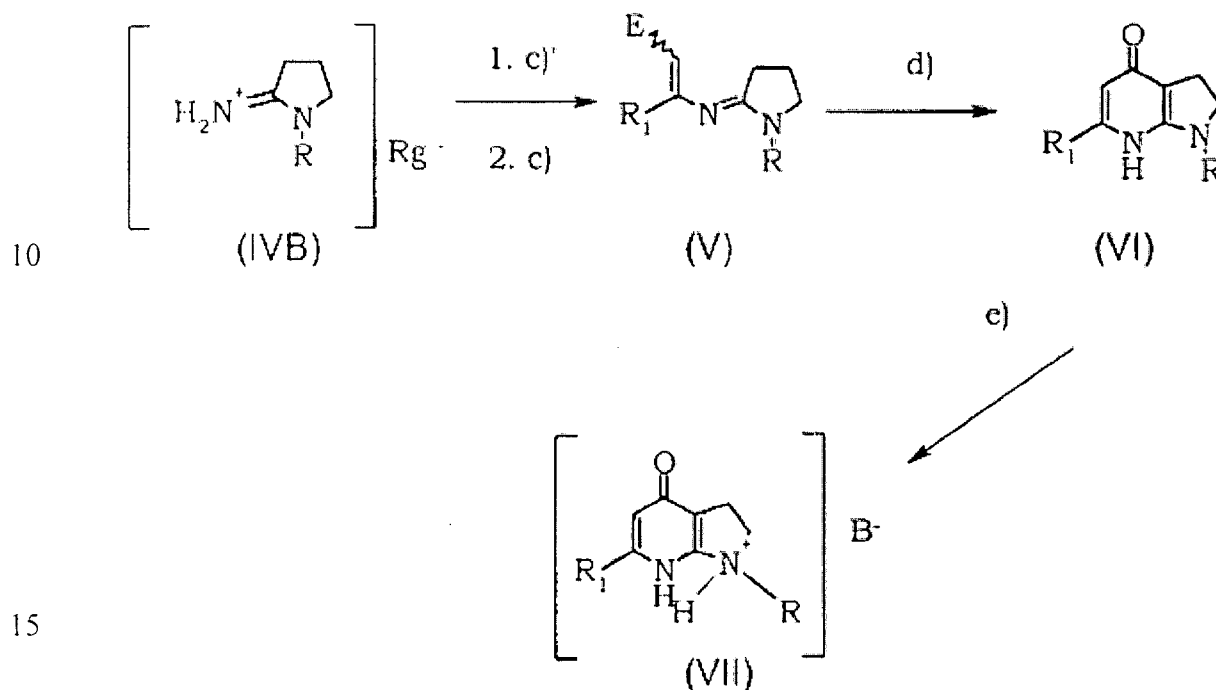
15

en donde R y R₁, se definen como en la reivindicación 1, y el paso c representa una adición de Michael de los compuestos (IV) hacia un derivado de butinoato mediante calentamiento; el paso d representa la formación en ciclo en condiciones básicas para producir los compuestos aromáticos (VI); el paso e representa la formación de la sal mediante la adición del ácido adecuado a los compuestos (VI).

20

9.- El procedimiento para la preparación de los compuestos (VII), de conformidad con la reivindicación 7, caracterizado además porque inicia a partir de los compuestos de fórmula (IV) en la cual los compuestos (IV) se reemplazan por los compuestos (IVB) de conformidad con el siguiente esquema 5:

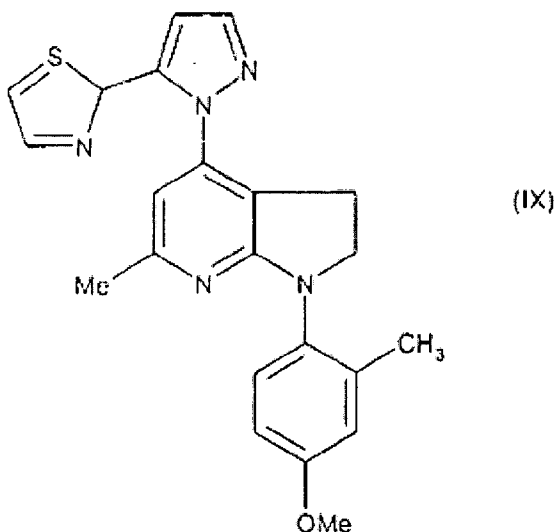
ESQUEMA 5



y el paso c' representa un tratamiento básico de los compuestos (IVB) con una base adecuada.

10.- Un compuesto de fórmula (IX), 6-metil-1-[2-metil-4-(metiloxi)fenil]-4-[5-(1,3-tiazol-2-il)-1H-pirazol-1-il]-2,3-dihidro-1H-pirrololo[2,3-b]piridina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20



5

10 11.- El uso del compuesto (IX) en la preparación del medicamento para uso en el tratamiento de las condiciones mediadas por CRF (factor liberador de corticotropina).

12.- El uso del compuesto (IX) como el que se reclama en la reivindicación 10, en la preparación de un medicamento para uso en el
15 tratamiento de la depresión y la ansiedad.

13.- El uso del compuesto (IX) como el que se reclama en la reivindicación 10, en la preparación de un medicamento para uso en el tratamiento de IBS (enfermedad de intestino irritable) e IBD (enfermedad de intestino inflamatorio).

20 14.- El compuesto (IX) para uso en el tratamiento de las condiciones mediadas por CRF (factor liberador de corticotropina).

15.- El compuesto (IX) de la reivindicación 13, para uso en el tratamiento de la depresión y la ansiedad.

16.- El compuesto (IX) de la reivindicación 13, para uso en el tratamiento de IBS (enfermedad de intestino irritable) e IBD (enfermedad de intestino inflamatorio).

5 17.- Una composición farmacéutica que comprende el compuesto (IX) y en mezcla con uno o más vehículos o excipientes fisiológicamente aceptables.

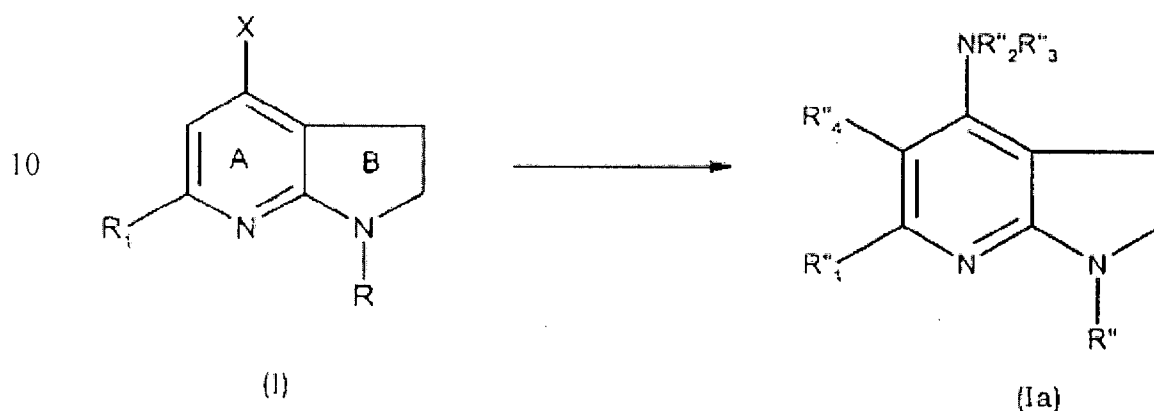
18.- Un método para el tratamiento de un mamífero, incluyendo el hombre, en particular en el tratamiento de las condiciones mediadas por CRF (factor liberador de corticotropina), que comprende la administración de
10 una cantidad efectiva del compuesto (IX).

19.- El método de conformidad con la reivindicación 17, caracterizado además porque se utiliza en el tratamiento de la depresión y la ansiedad, que comprende la administración de una cantidad efectiva del compuesto (IX).

15 20.- El método de conformidad con la reivindicación 17, caracterizado además porque se utiliza en el tratamiento de IBS (enfermedad de intestino irritable) e IBD (enfermedad de intestino inflamatorio), que comprende la administración de una cantidad efectiva del compuesto (IX).

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a un procedimiento novedoso para la preparación de compuestos de fórmula (IA), que son antagonistas potentes y específicos del receptor del factor liberador de corticotropina (CRF), a partir de compuestos intermediarios de fórmula (I), mediante una reacción de acoplamiento catalizada por cobre (I) (Ia)



en donde R es arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido por 1 a 4 grupos seleccionados a partir de: halógeno, alquilo de C1-15 C6, alcoxi de C1-C6, haloalquilo de C1-C6, alquenilo de C2-C6, alquinilo de C2-C6, haloalcoxi de C1-C6, -C(O)R5, nitro, -NR6R7, ciano, y un grupo R8; R1 es hidrógeno, alquilo de C1-C6, alquenilo de C2-C6, alquinilo de C2-C6, haloalquilo de C1-C6, haloalcoxi de C1-C6, halógeno, NR6R7 o ciano; R5 es un alquilo de C1-C4, -OR6 o -NR6R7; R6 es hidrógeno o alquilo de C1-C6; R7 es 20 hidrógeno o alquilo de C1-C6; R8 es un heterociclo de 5-6 miembros, que puede estar saturado o puede contener uno a tres enlaces dobles, y el cual puede estar sustituido por 1 o más grupos R11; R9 es un alquilo de C1-C6 que

20

puede estar sustituido por uno o más grupos seleccionados a partir de: cicloalquilo de C3-C7, alcoxi de C1-C6, haloalcoxi de C1-C6, hidroxí, haloalquilo de C1-C6; R_{11} es cicloalquilo de C3-C7, alquilo de C1-C6, alcoxi de C1-C6, haloalquilo de C1-C6, alquénilo de C2-C6, alquínilo de C2-C6, haloalcoxi de C1-C6, hidroxí, halógeno, nitro, ciano, o $C(O)NR_6R_7$; X es halógeno; y R'' corresponde a R; R''_1 corresponde a R_1 ; R_2 es hidrógeno, cicloalquilo de C3-C7, o un grupo R_9 ; R_3 es cicloalquilo de C3-C7, o un grupo R_9 ; o R_2 y R_3 junto con N forman un heterociclo de 5-14 miembros, el cual puede estar sustituido por 1 a 3 grupos R_{10} ; R''_4 es hidrógeno; R''_5 corresponde a R_5 ; R''_6 corresponde a R_6 ; R''_7 corresponde a R_7 ; R''_8 corresponde a R_8 ; R''_9 corresponde a R_9 ; R_{10} es un grupo R_8 , cicloalquilo de C3-C7, alquilo de C1-C6, alcoxi de C1-C6, haloalquilo de C1-C6, alquénilo de C2-C6, alquínilo de C2-C6, haloalcoxi de C1-C6, hidroxí, halógeno, nitro, ciano, $C(O)NR_6R_7$, fenilo que puede estar sustituido por 1 a 4 grupos R_{11} ; R''_{11} corresponde a R_{11} .

20

MA

P07/1760F

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference MMV/PB61354	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/EP2006/003480	International filing date (day/month/year) 06/04/2006	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 08/04/2005
Applicant SB PHARMCO PUERTO RICO INC		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 6 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. **Basis of the report**

a. With regard to the **language**, the international search was carried out on the basis of:

- ☒ the international application in the language in which it was filed
☐ a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

b. ☐ With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☐ **Certain claims were found unsearchable** (See Box No. II)

3. ☒ **Unity of invention is lacking** (see Box No III)

4. With regard to the **title**,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant
☐ the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the **abstract**,

- ☐ the text is approved as submitted by the applicant
☒ the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the **drawings**,

- a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. _____
☐ as suggested by the applicant
☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure
☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention
b. ☐ none of the figures is to be published with the abstract

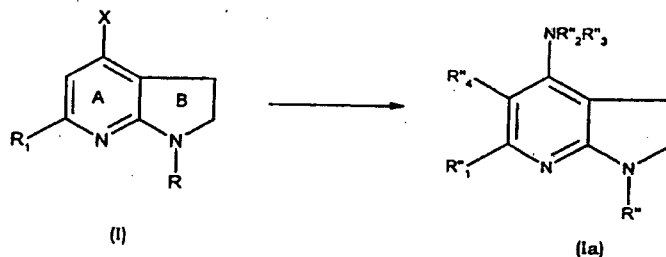
INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP2006/003480

Box No. IV Text of the abstract (Continuation of item 5 of the first sheet)

The present invention relates to a novel process for preparing compounds of formula (IA), which are potent and specific antagonists of corticotropin-releasing factor (CRF) receptors, from intermediate compounds of formula (I), by a coupling reaction catalysed by copper



wherein

X is halogen;
and the other substituents are as defined in the description.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2006/003480

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D471/04 A61K31/437 A61P1/00 A61P25/00

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)
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, WPI Data, PAJ, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2004/094420 A (SB PHARMCO PUERTO RICO INC; NEUROCRINE BIOSCIENCES INC; ANDREOTTI, DAN) 4 November 2004 (2004-11-04) cited in the application scheme 2 on page 20 examples 3-1, 4-1 and 7-1 -----	1,2

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family 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.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

26 July 2006

Date of mailing of the international search report

18.10.06

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Bérillon, Laurent

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2006/003480

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

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

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claims 18-20 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

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

see additional sheet

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

1, 2

Remark on Protest

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

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

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

1. claims: 1, 2

Process for the preparation of (Ia)

2. claims: 3, 4, 8, 9

Process for the preparation of (I); intermediate (VII) used therein and process for the preparation thereof

3. claims: 5-7

Process for the preparation of (IV) and (IVb); intermediate (IVb)

4. claims: 10-20

Compound (IX), use thereof and methods of treatment

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2006/003480

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2004094420 A	04-11-2004	AU 2004232551 A1	04-11-2004
		BR PI0409117 A	28-03-2006
		CA 2521929 A1	04-11-2004
		EP 1611133 A1	04-01-2006
		EP 1618107 A1	25-01-2006
		WO 2004094419 A1	04-11-2004
		MA 27796 A1	01-03-2006
		MX PA05010874 A	21-03-2006

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:

see form PCT/ISA/220

PCT

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY (PCT Rule 43bis.1)

Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA/220

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No.
PCT/EP2006/003480

International filing date (day/month/year)
06.04.2006

Priority date (day/month/year)
08.04.2005

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. C07D471/04 A61K31/437 A61P1/00 A61P25/00

Applicant
SB PHARMCO PUERTO RICO INC

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☐ Box No. II Priority
- ☒ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☒ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☐ Box No. VI Certain documents cited
- ☒ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. **FURTHER ACTION**

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1b/s(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:



European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d
Fax: +49 89 2399 - 4465

Date of completion of
this opinion

see form
PCT/ISA/210

Authorized Officer

Bérillon, Laurent

Telephone No. +49 89 2399-7078



**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/EP2006/003480

Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of:
 - ☒ the international application in the language in which it was filed
 - ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1 (b)).
2. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:
 - a. type of material:
 - ☐ a sequence listing
 - ☐ table(s) related to the sequence listing
 - b. format of material:
 - ☐ on paper
 - ☐ in electronic form
 - c. time of filing/furnishing:
 - ☐ contained in the international application as filed.
 - ☐ filed together with the international application in electronic form.
 - ☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.
3. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
4. Additional comments:

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/EP2006/003480

Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

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. 3-20

because:

☐ the said international application, or the said claims Nos. relate to the following subject matter which does not require an international search (*specify*):

☐ 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 (*specify*):

☒ no international search report has been established for the whole application or for said claims Nos. 3-20

☐ a meaningful opinion could not be formed without the sequence listing; the applicant did not, within the prescribed time limit:

☐ furnish a sequence listing on paper complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.

☐ furnish a sequence listing in electronic form complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.

☐ pay the required late furnishing fee for the furnishing of a sequence listing in response to an invitation under Rules 13ter.1(a) or (b).

☐ a meaningful opinion could not be formed without the tables related to the sequence listings; the applicant did not, within the prescribed time limit, furnish such tables in electronic form complying with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions, and such tables were not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.

☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in electronic form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions.

☐ See Supplemental Box for further details

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/EP2006/003480

220

Box No. IV Lack of unity of invention

1. ☒ In response to the invitation (Form PCT/ISA/206) to pay additional fees, the applicant has, within the applicable time limit:
- ☐ paid additional fees
 - ☐ paid additional fees under protest and, where applicable, the protest fee
 - ☐ paid additional fees under protest but the applicable protest fee was not paid
 - ☒ not paid additional fees
2. ☐ This Authority found that the requirement of unity of invention is not complied with and chose not to invite the applicant to pay additional fees.
3. This Authority considers that the requirement of unity of invention in accordance with Rule 13.1, 13.2 and 13.3 is
- ☐ complied with
 - ☒ not complied with for the following reasons:
see separate sheet
4. Consequently, this report has been established in respect of the following parts of the international application:
- ☐ all parts.
 - ☒ the parts relating to claims Nos. 1, 2

Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	2
	No: Claims	1
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	1-2
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/EP2006/003480

221

Box No. VII Certain defects in the international application

The following defects in the form or contents of the international application have been noted:

see separate sheet



Re Item III

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

Claims 18-20 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).

Re Item IV

Non-unity

In order to be unitary, an application shall relate to a group of inventions so linked as to form a single inventive concept (Rule 13.1 PCT). Rule 13.2 PCT further specifies that said inventions must have a common special technical feature i.e. a common technical feature that defines a contribution made over the prior art.

The present claims 1 and 2 relate to a process for the preparation of compounds (Ia) starting from compounds (I). Closest prior art is represented by WO 2004/094420 which discloses the preparation of similar compounds (see e.g. scheme 2 on page 20). Inventive step if any could originate from the reaction conditions used i.e. catalyst, solvent etc.

The present claims 3, 4, 8 and 9 relate to the preparation of compounds (I) starting from compound (VII) and to said compounds of formula (VII). Said compounds (I) are already disclosed in WO 2004/094420 (see compound XXVIII, scheme 2, page 20). In addition, the reaction used for the preparation of compounds (I) is a halogenation and belongs therefore to a completely different class of reaction than reaction used in claims 1 and 2 (amination). Hence, even if inventive, claims 3, 4, 8 and 9 do not have any special technical feature (as defined in Rule 13.2 PCT) in common with claims 1 and 2.

The present claims 5-7 relate to the preparation of compounds (IV) and (IVb) starting from compounds (II) and to said compound (IVb). Again the type of reaction used (cyclisation) differs from claims 1 and 2 (amination) and claims 3,4,8 and 9 (halogenation). Hence, even if claims 5-7 are based on an inventive step, they do not have any special technical feature (as defined in Rule 13.2 PCT) in common with claims 1 and 2 nor with claims 3, 4, 8 and 9.

The present claims 10-20 relate to compound (IX) and use thereof in the treatment of conditions mediated by CRF. Should inventive step be acknowledged for said compound (IX), it could then be regarded as a special technical feature in common with a claim directed to a process for the preparation of said compound (IX). Neither claim 1 nor claim 2 are restricted to the preparation of compound (IX) and claims 3-9 do not involve compound (IX) resulting therefore in non-unity as set forth in Rule 13.1 PCT.

Re Item V

Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1 Prior art

Reference is made to D1: WO 2004/094420

2 Novelty (Article 33(2) PCT)

Present claim 1 overlap with D1 (see scheme 2, on page 20, see step f'). Since present claim 1 does not appear to relate to any new technical teaching, D1 is prejudicial to the novelty of present claim 1.

3 Inventive step (Article 33(3) PCT)

Present claims 1 and 2 relate to the preparation of compounds (Ia) starting from halide (I) using a copper catalysed amination. Since copper catalysed amination using halide (I) as starting material are equally disclosed in closest prior art D1 (see D1, scheme 2 and examples 3-1, 4-1 and 7-1) it is not clear at present where an inventive step may reside.

4 Industrial applicability (Article 33(4) PCT)

For the assessment of the present claims 18-20 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.

Re Item VII

Certain defects in the international application

- 1 In claim 1, the definitions given for R_2 and R_3 appears to be the definitions for R''_2 and R''_3 respectively.
- 2 Numerous errors in the dependency of dependent claims.



No. 07-105200- -00000-0000

Fecha: 2007-10-08 15:54:26 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 224



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE PCT

PATENTE DE INVENCION ☒

MODELO DE UTILIDAD ☐

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente ☒
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☒
- ◆ Descripción de la invención ☒
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☒

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial ☐
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado ☐
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

Claudia M. Nava Cortes
Firma Responsable

Fecha _____

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: Info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia