



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 271 327**

51 Int. Cl.:
C07D 471/04 (2006.01)
A61K 31/4375 (2006.01)
A61P 25/22 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **02764696 .7**
86 Fecha de presentación : **15.07.2002**
87 Número de publicación de la solicitud: **1425280**
87 Fecha de publicación de la solicitud: **09.06.2004**

54 Título: **Antagonistas heterobíclicos de CRF.**

30 Prioridad: **17.07.2001 GB 0117396**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.04.2007

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.04.2007

73 Titular/es: **GLAXO GROUP LIMITED**
Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue
Greenford, Middlesex UB6 0NN, GB

72 Inventor/es: **Di Fabio, Romano;**
Micheli, Fabrizio y
St-Denis, Yves

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 271 327 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

ES 2 271 327 T3

DESCRIPCIÓN

Antagonistas heterobíclicos de CRF.

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

10 El primer factor de liberación de corticotropina (CRF) se aisló a partir de hipotálamos ovinos y se identificó como un péptido de 41 aminoácidos (Vale *et al.*, Science, 213: 1394-1397, 1981). Se ha descubierto que CRF produce profundas alteraciones en la función endocrina, nerviosa y del sistema inmune. Se cree que el CRF es el regulador fisiológico principal de la corticotropina ("ACTH"), B-endorfina y otros péptidos derivados de la proopiomelanocortina ("POMC") de la adenohipófisis (Vale *et al.*, Science 213: 1394-1397, 1981).

15 Además de su papel en la estimulación de la producción de ACTH y POMC, el CRF parece ser uno de los neurotransmisores fundamentales del sistema nervioso central y desempeña un papel crucial en la integración de la respuesta global del cuerpo al estrés.

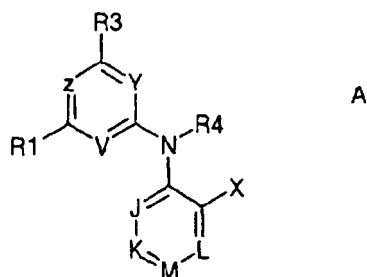
20 La administración del CRF directamente al cerebro provoca respuestas conductuales, fisiológicas y endocrinas idénticas a las observadas para un animal expuesto a un entorno estresante.

25 Por consiguiente, los datos clínicos sugieren que los antagonistas del receptor de CRF pueden representar nuevos fármacos antidepresivos y/o ansiolíticos que pueden ser útiles en el tratamiento de trastornos neuropsiquiátricos que manifiestan hipersecreción de CRF.

30 Los primeros antagonistas del receptor de CRF eran péptidos (véase, por ejemplo, Rivier *et al.*, Patente de Estados Unidos N° 4.605.642; Rivier *et al.*, Science, 224: 889, 1984). Aunque estos péptidos establecieron que los antagonistas del receptor de CRF pueden atenuar las respuestas farmacológicas al CRF, los antagonistas del receptor de CRF tienen los inconvenientes habituales de los agentes terapéuticos peptídicos, incluyendo la falta de estabilidad y una actividad oral limitada. En fechas más recientes, se ha informado acerca de antagonistas del receptor de CRF de molécula pequeña.

35 El documento WO 95/10506 describe, entre otros, compuestos de fórmula general (A) con actividad antagonista del CRF general

35

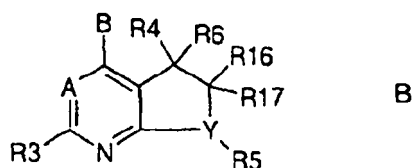


50 en la que Y puede ser CR29; V puede ser nitrógeno, Z puede ser carbono, R3 puede corresponder a un derivado de amina y R4 se puede coger junto con R29 para formar un anillo de 5 miembros y es -CH(R28) cuando R29 es -CH (R30). No hay ninguna descripción específica de compuestos que correspondan a esta definición.

55 El documento WO 95/33750 también describe compuestos de fórmula general (B) que tienen actividad antagonista del CRF,

55

60



65 en la que A e Y puede ser nitrógeno y carbono y B puede corresponder a un derivado de amina. No hay ninguna descripción específica de compuestos que correspondan a esta definición.

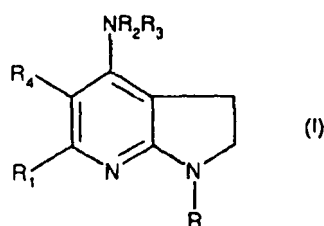
ES 2 271 327 T3

Debido al significado fisiológico del CRF, sigue siendo un objetivo deseable el desarrollo de moléculas pequeñas biológicamente activas que tengan una actividad de unión significativa al receptor de CRF y que sean capaces de antagonizar el receptor de CRF. Estos antagonistas del receptor de CRF podrían ser útiles en el tratamiento de trastornos o enfermedades endocrinas, psiquiátricas y neurológicas, incluyendo trastornos relacionados con el estrés en general.

Aunque se ha avanzado significativamente en la obtención de la regulación de CRF a través de la administración de antagonistas del receptor de CRF, sigue existiendo la necesidad en la técnica de antagonistas del receptor de CRF de molécula pequeña eficaces. También existe la necesidad de composiciones farmacéuticas que contengan estos antagonistas del receptor de CRF, así como métodos relacionados con el uso de las mismas para tratar, por ejemplo, trastornos relacionados con el estrés. La presente invención satisface estas necesidades y proporciona otras ventajas relacionadas.

En particular, la invención se refiere a nuevos compuestos que son antagonistas potentes y específicos de los receptores del factor de liberación de corticotropina (CRF).

La presente invención proporciona compuestos de fórmula (I), incluyendo sus estereoisómeros, profármacos y sales o solvatos farmacéuticamente aceptables

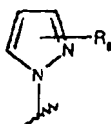


R es arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido por 1 a 4 grupos seleccionados de:

halógeno, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, halo alquilo C1-C6, alquenido C2-C6, alquinilo C2-C6, halo alcoxi C1-C6, -C(O)R₅, nitro, -NR₆R₇, ciano y un grupo R₈;

R₁ es hidrógeno, alquilo C1-C6, alquenido C2-C6, alquinilo C2-C6, halo-alquilo C1-C6, halo-alcoxi C1-C6, halógeno, NR₆R₇ o ciano;

R₂ y R₃ junto con N forman:



R₄ es hidrógeno, alquilo C1-C6, halógeno o halo alquilo C1-C6;

R₅ es un alquilo C1-C4, -OR₆ o -NR₆R₇;

R₆ es hidrógeno o alquilo C1-C6;

R₇ es hidrógeno o alquilo C1-C6;

R₈ es un heterociclo de 5-6 miembros, que puede ser saturado o puede contener de uno a tres dobles enlaces, y que puede estar sustituido por 1 o más grupos R₁₁;

R₁₁ es cicloalquilo C3-C7, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, halo alquilo C1-C6, alquenido C2-C6, alquinilo C2-C6, halo alcoxi C1-C6, hidroxilo, halógeno, nitro, ciano, o C(O)NR₆R₇.

Las sales de adición de ácidos de los compuestos amino de base libre de la presente invención pueden prepararse por métodos bien conocidos en la técnica, y pueden formarse a partir de ácidos orgánicos e inorgánicos. Los ácidos orgánicos adecuados incluyen ácidos maleico, málico, fumárico, benzoico, ascórbico, succínico, metanosulfónico, p-toluensulfónico, acético, oxálico, propiónico, tartárico, salicílico, cítrico, glucónico, láctico, mandélico, cinámico, aspártico, esteárico, palmítico, glicólico, glutámico y benzenosulfónico. Los ácidos inorgánicos adecuados incluyen ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfórico y nítrico. De esta manera, la expresión "sal farmacéuticamente aceptable" de estructura (I) pretende incluir cualquiera y todas las formas salinas aceptables.

Los solvatos pueden ser, por ejemplo, hidratos.

ES 2 271 327 T3

En lo sucesivo las referencias a un compuesto según la invención comprenden tanto los compuestos de fórmula (I) como sus sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables y sus solvatos farmacéuticamente aceptables.

Además, dentro del contexto de esta invención se incluyen profármacos. Los profármacos son cualquier vehículo unido covalentemente que libera un compuesto de la estructura (I) *in vivo* cuando dicho profármaco se administra a un paciente. Los profármacos generalmente se preparan modificando grupos funcionales de tal manera que se escinda la modificación, por una manipulación rutinaria o *in vivo*, produciendo el compuesto de origen. Los profármacos incluyen, por ejemplo, compuesto de esta invención en los que los grupos hidroxilo, amina o sulfhidrilo están unidos a cualquier grupo que, cuando se administra a un paciente, se escinde para dar los grupos hidroxilo, amina o sulfhidrilo. Por tanto, los ejemplos representativos de profármacos incluyen (pero no se limitan a éstos) derivados de acetato, formiato y benzoato de grupos funcionales alcohol, sulfhidrilo y amina de los compuestos de estructura (I). Además, en el caso de un ácido carboxílico (-COOH), pueden emplearse ésteres, tales como ésteres metílicos, ésteres etílicos y similares.

Con respecto a los estereoisómeros, los compuestos de estructura (I) pueden tener centros quirales y pueden existir como racematos, mezclas racémicas y como enantiómeros o diastereómeros individuales. Todas estas formas isómeras se incluyen dentro de la presente invención, incluyendo sus mezclas. Además, algunas de las formas cristalinas de los compuestos de estructura (I) pueden existir como polimorfos, que se incluyen en la presente invención.

La terminología alquilo C1-C6 como se utiliza en la presente memoria como un grupo o una parte del grupo se refiere a un grupo alquilo lineal o ramificado que contiene de 1 a 6 átomos de carbono; los ejemplos de tales grupos incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, pentilo o hexilo.

La expresión cicloalquilo C3-C7 significa un anillo hidrocarbonado monocíclico no aromático de 3 a 7 átomos de carbono como, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo; mientras que los cicloalquilos insaturados incluyen ciclopentenilo y ciclohexenilo, y similares.

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

La terminología halo alquilo C1-C6, o halo alquilo C1-C2 significa un grupo alquilo que tiene uno o más átomos de carbono y en el que por lo menos un átomo de hidrógeno se sustituye por halógeno tal como por ejemplo un grupo trifluorometilo y similares.

La expresión alqueno C2-C6 define radicales hidrocarbonados lineales o ramificados que contienen uno o más dobles enlaces y que tienen de 2 a 6 átomos de carbono como, por ejemplo, etenilo, 2-propenilo, 3-butenilo, 2-butenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 3-metil-2-butenilo o 3-hexenilo y similares.

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

La expresión grupo haloalcoxi C1-C6 puede ser un grupo alcoxi C1-C6 como se definió anteriormente, sustituido con al menos un halógeno, preferiblemente flúor, como OCHF₂ o OCF₃.

La expresión alquínico C2-C6 define radicales hidrocarbonados de cadena lineal o ramificada que contienen uno o más triples enlaces y que tienen de 2 a 6 átomos de carbono, incluyendo acetilenilo, propinilo, 1-butinilo, 1-pentinilo, 3-metil-1-butinilo y similares.

El término arilo significa un resto carbocíclico aromático como fenilo, bifenilo o naftilo.

El término heteroarilo significa un anillo heterocíclico aromático de 5 a 10 miembros y que tiene por lo menos un heteroátomo seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre, y que contiene por lo menos 1 átomo de carbono, incluyendo tanto los sistemas de anillo monocíclicos como los bicíclicos.

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, benzimidazolilo, tiazolilo, benzotiazolilo, isotiazolilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, cinnolinilo, ftalazinilo, triazolilo, tetrazolilo, y quinazolinilo.

La terminología heterociclo de 5-6 miembros significa, según la definición anterior, un anillo heterocíclico monocíclico que es saturado, insaturado o aromático, y que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, y en el que los heteroátomos de nitrógeno y azufre opcionalmente pueden estar oxidados, y el heteroátomo nitrógeno opcionalmente puede estar cuaternizado. Los heterociclos incluyen los heteroarilos que se han descrito anteriormente. El heterociclo puede unirse mediante cualquier heteroátomo o átomo de carbono. Así, la terminología incluye (pero no se limita a) morfolinilo, piridinilo, pirazinilo, pirazolilo, tiazolilo, triazolilo, imidazolilo, oxadiazolilo, oxazolilo, pirrolidinonilo, pirrolidinilo, piperidinilo, hidantoinilo, valerolactamilo, oxiranilo, oxetano, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, tetrahidropiridinilo, tetrahidroprimidinilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidrotiopiranilo, tetrahidropirimidinilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidrotiopiranilo, y similares.

ES 2 271 327 T3

En la Parte Experimental se presentan Ejemplos de compuestos de fórmula (I).

Aún más, las realizaciones preferidas de la invención incluyen, pero no se limitan a, compuestos de la fórmula (I):

5 en la que:

R₁ es un grupo alquilo C1-C3 o grupo halo alquilo C1-C3, preferentemente metilo o trifluorometilo;

10 R₄ es hidrógeno; y

R es un grupo arilo seleccionado de: 2,4-diclorofenilo, 2-cloro-4-metilfenilo, 2-cloro-4-trifluorometilfenilo, 2-cloro-4-metoxifenilo, 2,4,5-trimetilfenilo, 2,4-dimetilfenilo, 2-metil-4-metoxifenilo, 2-metil-4-clorofenilo, 2-metil-4-trifluorometilfenilo, 2,4-dimetoxifenilo, 2-metoxi-4-trifluorometilfenilo, 2-metoxi-4-clorofenilo, 3-metoxi-4-clorofenilo, 2,5-dimetoxi-4-clorofenilo, 2-metoxi-4-isopropilfenilo, 2-metoxi-4-trifluorometilfenilo, 2-metoxi-4-isopropilfenilo, 2-metoxi-4-metilfenilo, 2-trifluorometil-4-clorofenilo, 2,4-trifluorometilfenilo, 2-trifluorometil-4-metilfenilo, 2-trifluorometil-4-metoxifenilo, 2-bromo-4-isopropilfenilo, 2-metil-4-cianofenilo, 2-cloro-4-cianofenilo, 4-metil-6-dimetilaminopiridin-3-ilo, 3,5-dicloropiridin-2-ilo, 2,6-bis-metoxipiridin-3-ilo y 3-cloro-5-triclorometilpiridin-2-ilo.

20 Los compuestos preferidos según la invención son:

- 1-(2,4-bis-trifluorometilfenil)-6-metil-4-(3-tiazol-2-ilpirazol-1-il)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina;
3-metil-4-[6-metil-4-(3-tiazol-2-ilpirazol-1-il)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il]benzoniitrilo;
25 4-[6-metil-4-(3-tiazol-2-ilpirazol-1-il)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il]-3-trifluorometilbenzoniitrilo;
6-metil-1-(2-metil-4-trifluorometoxifenil)-4-(3-tiazol-2-ilpirazol-1-il)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo(2,3-*b*)piridina;
1-(2,4-bis-trifluorometilfenil)-7-metil-5-(3-tiazol-2-ilpirazol-1-il)-1,2,3,4-tetrahidro-[1,8]naftiridina;
30 1-(4-metoxi-2-metilfenil)-6-metil-4-(3-tiazol-2-ilpirazol-1-il)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina
1-(2,4-bis-trifluorometilfenil)-6-metil-4-(3-morfolin-4-ilpirazol-1-il)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina
35 1-(2,4-bis-trifluorometilfenil)-6-metil-4-(3-piridin-2-ilpirazol-1-il)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina
4-[1,3']bipirazolil-1'-il-1-(2,4-bis-trifluorometilfenil)-6-metil-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina.

40 En general, los compuestos de estructura (I) pueden fabricarse de acuerdo con las técnicas de síntesis orgánica conocidas por los especialistas en este campo, así como mediante los métodos representativos indicados en los Ejemplos.

Los compuestos de la fórmula (I) y sus sales y solvatos se pueden preparar mediante los métodos generales esbozados de aquí en adelante en la presente memoria. En la descripción siguiente, los grupos R, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, y n tienen los significados definidos previamente para los compuestos de fórmula (I) a no ser que se indique lo contrario.

Los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar convenientemente según el Esquema 1 siguiente:

50

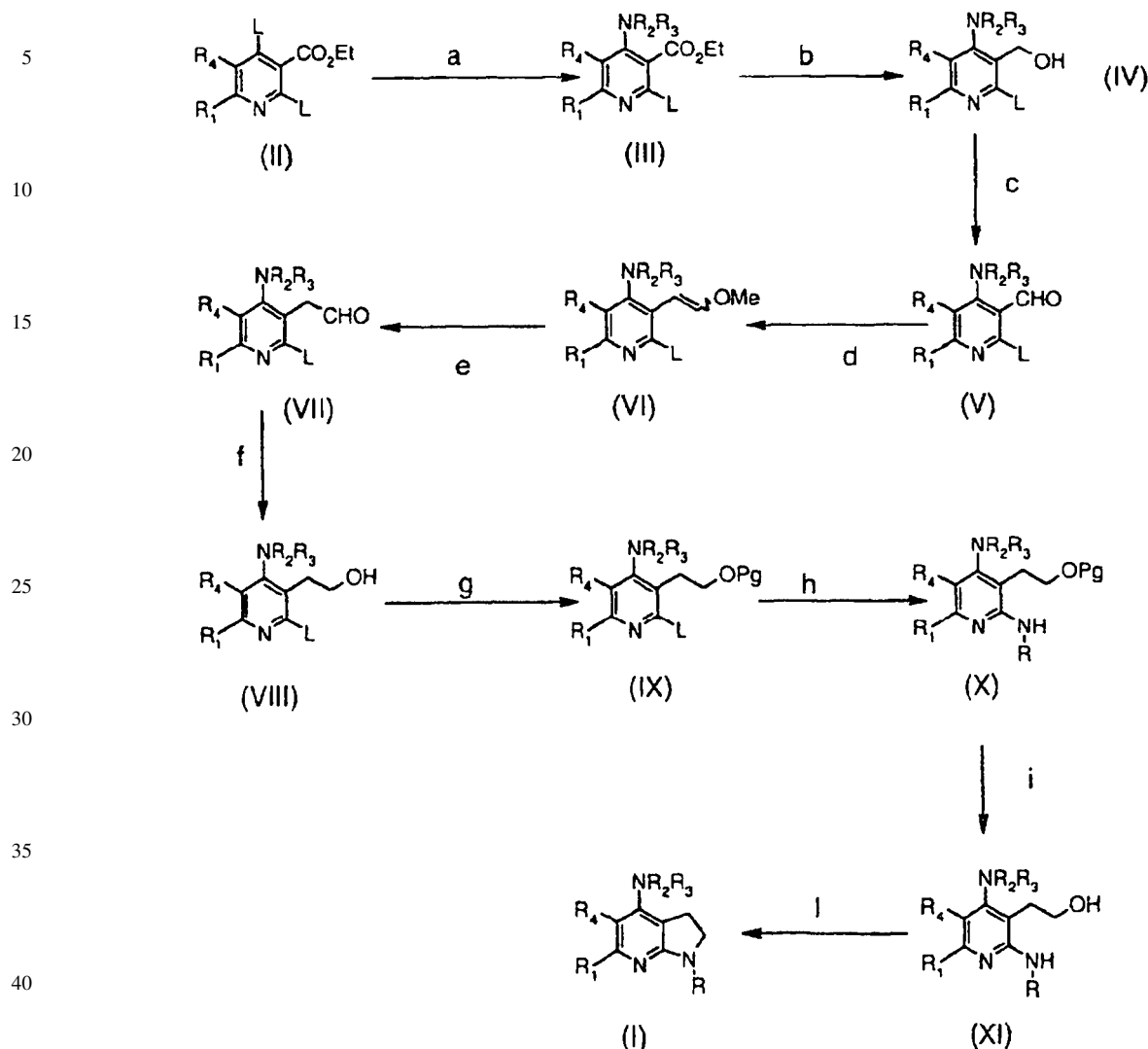
(Esquema pasa a página siguiente)

55

60

65

Esquema 1



45 en el que

etapa a representa la conversión del grupo saliente L , seleccionado en un grupo que consiste en: halógeno o residuo reactivo de ácido sulfónico (por ejemplo mesilato, tosilato), preferentemente cloruro, en el grupo amino de los compuestos (III), por reacción con la amina adecuada NR_2R_3 en condiciones básicas;

50 etapa b representa la reducción del grupo éster con un agente reductor adecuado (tal como DIBAL-H) al grupo hidroxilo de los compuestos (IV);

etapa c representa la oxidación del grupo hidroxilo con un agente oxidante adecuado (tal como peryodinato de Dess-Martin) al grupo aldehído del compuesto (V);

etapa d representa la formación del grupo aldehído de los compuestos (VII) por reacción de Wittig en las condiciones habituales, a través de la formación del enol éter seguida por hidrólisis ácida (etapa e);

60 etapa f representa la reducción del grupo aldehído con un agente reductor adecuado (tal como $NaBH_4$) al grupo hidroxilo de los compuestos (VIII);

etapa g representa la conversión del grupo hidroxilo en el grupo protector adecuado de los compuestos (IX) (tal como TBS: terc-butildimetilsililo);

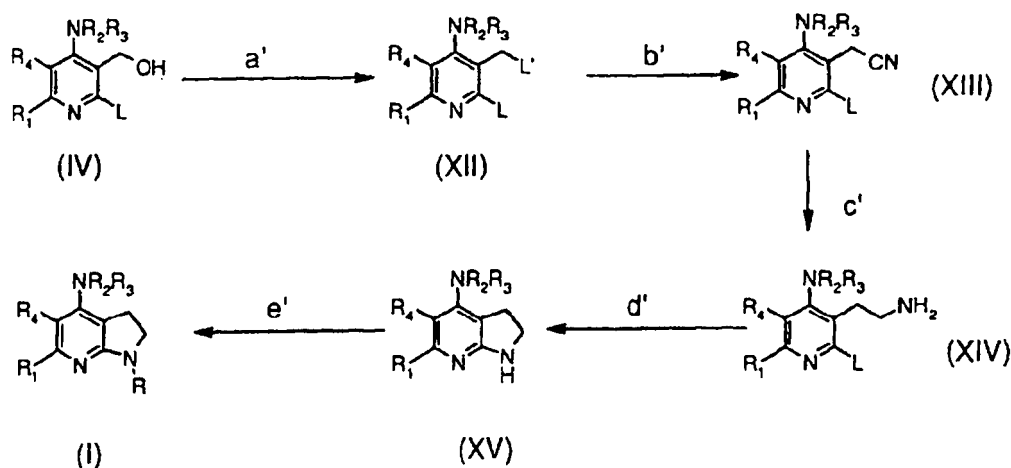
65 etapa h representa la reacción de Buchwald por acoplamiento con la amina RNH_2 adecuada;

etapa i representa la reacción de desprotección para dar el grupo hidroxilo de los compuesto (XI);

etapa l representa la ciclación intramolecular por calefacción después de la conversión del grupo hidroxilo de los compuestos (XI) en un grupo saliente adecuado (tal como bromo, por reacción con CBr₄ y PPh₃) para dar los compuestos finales (I).

Alternativamente, los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar convenientemente según el Esquema 2 siguiente:

Esquema 2



en el que

etapa a' representa la conversión del grupo hidroxilo en un grupo saliente adecuado L' de los compuestos (XII), que independientemente de L, tiene la misma definición (por ejemplo mesilato, por reacción con MsCl en Et₃N);

etapa b' representa la conversión de L' en el derivado ciano de los compuestos (XIII) por reacción con, por ejemplo KCN en un disolvente aprótico dipolar, como la DMF;

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

etapa d' representa la ciclación intramolecular de los compuestos (XIV) por calefacción en un disolvente adecuado (tal como NMP) a temperatura alta;

etapa e' corresponde a la etapa previa h.

Los compuestos de fórmula (II) son compuestos conocidos o se pueden preparar según métodos conocidos en la bibliografía.

Los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar según los Esquemas previos 1 y 2, una vez preparado el residuo reactivo heterocíclico según métodos conocidos por los expertos en la técnica.

Los ejemplos de grupos protectores de hidroxilo adecuados incluyen trihidrocarbilo silil éteres, como el trimetilsililo o t-butildimetilsililo éter. Los grupos protectores de hidroxilo pueden retirarse según procedimientos convencionales muy conocidos (como los descritos en Protective Groups in Organic Chemistry, pp. 46-119, editado por J.F.W. McOmie (Plenum Press, 1973)). Por ejemplo, cuando Pg es un grupo t-butildimetilsililo, puede retirarse mediante un tratamiento con trihidrofluoruro de trietilamina.

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

Los compuestos de fórmula (I) pueden aislarse con facilidad juntamente con moléculas de disolvente mediante cristalización o evaporación de un disolvente apropiado para dar los correspondientes solvatos.

Cuando se requiere un enantiómero específico de un compuesto de fórmula general (I), éste puede obtenerse, por ejemplo, mediante resolución de la mezcla enantiomérica correspondiente de un compuesto de fórmula (I) utilizando

ES 2 271 327 T3

métodos convencionales. Por tanto, el enantiómero requerido puede obtenerse a partir del compuesto racémico de fórmula (I) mediante el uso de un procedimiento de HPLC quiral.

5 La presente invención también incluye compuestos marcados con isótopos, que son idénticos a los citados en las fórmulas I y siguientes salvo en que uno o más átomos se han reemplazado por un átomo que tiene una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico encontrado habitualmente en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor, yodo y cloro, tales como ^3H , ^{11}C , ^{14}C , ^{18}F , ^{123}I y ^{125}I .

10 Dentro del alcance de la presente invención se encuentran compuestos de la presente invención y sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos que contienen los isótopos mencionados anteriormente y/u otros isótopos de otros átomos. Los compuestos marcados con isótopos de la presente invención, por ejemplo aquellos en los que se incorporan isótopos radioactivos tales como ^3H o ^{14}C son útiles en ensayos de distribución de fármacos y/o sustratos en tejidos. Se prefieren particularmente los isótopos tritio, es decir ^3H , y carbono-14, es decir, ^{14}C , por su facilidad de preparación y detectabilidad. Los isótopos ^{11}C y ^{18}F son particularmente útiles en PET (tomografía de emisión de positrones), y los isótopos ^{125}I son particularmente útiles en SPECT (tomografía computerizada de emisión monofotónica), todos ellos útiles en imagen del cerebro. Además, la sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio, es decir ^2H , puede producir ciertas ventajas terapéuticas debidas a una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo una mayor vida media *in vivo* o menores requisitos de dosificación y, por lo tanto, pueden preferirse en algunas circunstancias. Los compuestos isotópicamente marcados de fórmula I y que siguen esta invención se pueden preparar generalmente llevando a cabo los procedimientos descritos en los Esquemas y/o en los Ejemplos de más abajo, sustituyendo un reactivo no marcado isotópicamente por un reactivo isotópicamente marcado fácilmente disponible.

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

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

35 El ensayo de unión a receptores de CRF se realizó utilizando la técnica homogénea de proximidad de centelleo (SPA). El ligando se une a la preparación de membrana recombinante que expresa los receptores del CRF que a su vez se unen a las perlas de SPA recubiertas de aglutinina de germen de trigo. En la Parte Experimental se describirán los detalles de los experimentos.

40 Con referencia a las afinidades de unión al receptor del CRF, los antagonistas del receptor del CRF de esta invención tienen una K_i menor de $10 \mu\text{M}$.

45 Los compuestos de la invención son útiles en el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central en los que están implicados receptores de CRF, en particular, en el tratamiento o prevención de trastornos depresivos graves, incluyendo la depresión bipolar, depresión unipolar, episodios depresivos graves aislados o recurrentes con o sin manifestaciones psicóticas, manifestaciones catatónicas, manifestaciones melancólicas, manifestaciones atípicas o al comienzo del posparto, el tratamiento de la ansiedad y el tratamiento de los trastornos de pánico. Otros trastornos de estados de ánimo incluidos dentro de la expresión trastornos depresivos graves incluyen trastorno distímico de aparición temprana o tardía y con o sin manifestaciones atípicas, depresión neurótica, trastornos de estrés postraumático y fobia social; demencia de tipo Alzheimer, de aparición temprana o tardía, con estado de ánimo deprimido; demencia vascular con estado de ánimo deprimido; trastornos del estado de ánimo inducidos por el alcohol, anfetaminas, cocaína, alucinógenos, inhalantes, opioides, fenciclidina, sedantes, hipnóticos, ansiolíticos y otras sustancias; trastorno esquizoafectivo de tipo depresivo; y trastorno de ajuste con estado de ánimo deprimido.

55 Los trastornos depresivos graves también pueden ser el resultado de un trastorno médico general que incluye, pero no se limita a infarto de miocardio, diabetes, aborto natural o provocado, etc.

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

65 Los compuestos de la invención son útiles como analgésicos. En particular, son útiles en el tratamiento del dolor traumático, como el dolor posoperatorio; dolor de avulsión traumática, como plexo braquial; dolor crónico, como dolor artrítico como el que se produce en la osteoartritis, artritis reumatoide o psoriásica; dolor neuropático, como neuralgia posherpética, neuralgia del trigémino, neuralgia segmental o intercostal, fibromialgia, causalgia, neuropatía periférica, neuropatía diabética, neuropatía inducida por quimioterapia, neuropatía relacionado con SIDA, neuralgia occipital, neuralgia geniculada, neuralgia glossofaríngea, distrofia simpática refleja, dolor del miembro fantasma; di-

versas formas de cefaleas, como migraña, cefaleas de tensión agudas o crónicas, dolor temporomandibular, dolor del seno maxilar, cefalea en racimos; odontalgia; dolor oncológico; dolor de origen visceral; dolor gastrointestinal; dolor de nervios atrapados; dolor de lesiones deportivas; dismenorrea; dolor menstrual; meningitis; aracnoiditis; dolor musculoesquelético; dolor lumbar, por ejemplo estenosis espinal; disco prolapsado; ciática; angina; espondilitis anquilosante; gota; quemaduras; dolor de las cicatrices; picores; y dolor talámico, como el dolor talámico tras accidentes cerebrovasculares.

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

Los compuestos de la invención son también útiles en el tratamiento de los trastornos del sueño que comprenden disomnio, insomnio, apnea del sueño, narcolepsia y trastornos del ritmo circadiano.

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

Además los compuestos de la invención son también útiles como potenciadores de la memoria y/o de la cognición en personas sanas sin insuficiencias cognitivas y/o de la memoria.

Los compuestos de la invención son también útiles en el tratamiento de la tolerancia a numerosas sustancias y de la dependencia de las mismas. Por ejemplo, son útiles en el tratamiento de la dependencia de la nicotina, alcohol, cafeína, fenciclidina (compuestos del tipo de la fenciclidina), o en el tratamiento de la tolerancia y dependencia a opiáceos (por ejemplo, cannabis, heroína, morfina) o benzodiazepinas; en el tratamiento de la adicción a la cocaína; de la adicción a hipnóticos sedantes, anfetamina o fármacos relacionados con la anfetamina (por ejemplo dextroanfetamina, metilamfetamina) o una combinación de las mismas.

Los compuestos de la invención son también útiles como agentes antiinflamatorios. En particular, son útiles en el tratamiento de la inflamación en el asma, gripe, bronquitis crónica y artritis reumatoide; en el tratamiento de enfermedades inflamatorias del tracto gastrointestinal, como enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, enfermedad del intestino inflamatoria (IBD) y lesiones inducidas por fármacos antiinflamatorios no esteroideos; enfermedades inflamatorias de la piel, como herpes y eczema; enfermedades inflamatorias de la vejiga, como cistitis e impulsos de incontinencia; e inflamación ocular y dental.

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

Los compuestos de la invención son también útiles en el tratamiento de vómitos, es decir náuseas, esfuerzos para vomitar y vómitos. Los vómitos comprenden vómitos agudos, vómitos retardados y vómitos preventivos. Los compuestos de la invención son útiles en el tratamiento de vómitos provocados, no obstante. Por ejemplo, los vómitos pueden ser inducidos por fármacos, como agentes antineoplásicos del cáncer, como agentes alquilantes, por ejemplo ciclofosfamida, carmustina, lomustina y clorambucilo; antibióticos citotóxicos, por ejemplo dactinomicina, doxorubicina, mitomicina-C y bleomicina; antimetabolitos, por ejemplo citarabina, metotrexato y 5-fluorouracilo; vinca alcaloides, por ejemplo etopósido, vinblastina y vincristina; y otros como cisplatino, dacarbazina, procarbazina e hidroxurea; y sus combinaciones; enfermedad de radiación; terapia de radiación, por ejemplo del tórax o el abdomen, tal como en el tratamiento del cáncer; venenos; toxinas, como las toxinas provocadas por trastornos metabólicos o por infección, por ejemplo gastritis, o liberadas durante una infección gastrointestinal bacteriana o vírica; embarazo; trastornos vestibulares, como enfermedad del movimiento, vértigo, mareos y enfermedad de Meniere; enfermedad posoperatoria; obstrucción gastrointestinal; motilidad gastrointestinal reducida; dolor visceral, por ejemplo infarto de miocardio o peritonitis; migrañas; aumento de la presión intracraneal; disminución de la presión intracraneal (por ejemplo mal de altura); analgésicos opiáceos, como morfina; y enfermedad de reflujo gastroesofágico, indigestión ácida, abuso de comida o bebida, acidez de estómago, amargor de estómago, pirosis/regurgitación, como pirosis episódica, pirosis nocturna y pirosis inducida por comidas, y dispepsia.

Los compuestos de la invención tienen un uso particular en el tratamiento de trastornos gastrointestinales, como el síndrome del intestino irritable (IBS); trastornos cutáneos, como psoriasis, prurito y quemaduras solares; enfermedades vasoespásticas como angina, cefalea vascular y enfermedad de Reynaud; isquemia cerebral, como vasoespasmo cerebral tras una hemorragia subaracnoide; enfermedades fibrosantes y del colágeno, como escleroderma y fascioliasis eosinófila; trastornos relacionados con una potenciación o supresión inmunológica, como lupus eritematoso sistémico, y enfermedades reumáticas, como fibromialgia; y tos.

Los compuestos de la invención son útiles para el tratamiento de lesiones neurotóxicas que se producen tras accidentes cerebrovasculares, accidentes cerebrovasculares tromboembólicos, accidentes cerebrovasculares hemorrágicos, isquemia cerebral, vasoespasmo cerebral, hipoglucemia, hipoxia, anoxia y parada cardíaca por asfixia perinatal.

La invención proporciona por consiguiente un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables para su utilización en terapia, en particular en medicina humana.

ES 2 271 327 T3

Como un aspecto adicional de la invención se proporciona también el uso de un compuesto de fórmula (I) o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable para la preparación de un medicamento destinado a su utilización en el tratamiento de trastornos mediados por CRF.

5 En un aspecto alternativo o adicional se proporciona un método para el tratamiento de un mamífero, incluyendo al ser humano, en particular para el tratamiento de un trastorno mediado por CRF, que comprende la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable.

10 Se apreciará que la referencia al tratamiento esté destinada a incluir la profilaxis, así como el alivio de los síntomas demostrados.

Los compuestos de fórmula (I) pueden administrarse como producto químico en bruto, pero el ingrediente activo se presenta preferiblemente como una formulación farmacéutica.

15 Por consiguiente, la invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y está formulado para la administración por cualquier vía conveniente. Dichas composiciones están preferiblemente en una forma adaptada para su utilización en medicina, en particular en medicina humana, y pueden formularse apropiadamente de manera convencional utilizando uno o más vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables.

20 De esta manera, los compuestos de fórmula (I) pueden formularse para administración oral, bucal, parenteral, tópica (incluyendo oftálmica y nasal), de liberación retardada o rectal o en una forma adecuada para administración por inhalación o aspiración (a través de la boca o de la nariz).

25 Para la administración oral, las composiciones farmacéuticas pueden tomar la forma, por ejemplo, de comprimidos o cápsulas preparados por medios convencionales con excipientes farmacéuticamente aceptables, como agentes ligantes (por ejemplo, almidón de maíz pregelatinizado, polivinilpirrolidona o hidroxipropilmetilcelulosa); cargas (por ejemplo, lactosa, celulosa microcristalina o hidrógeno fosfato cálcico); lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio, talco o sílice); disgregantes (por ejemplo, almidón de patata o almidón glicolato sódico); o agentes humectantes (por ejemplo, laurilsulfato de sodio). Los comprimidos se pueden revestir de acuerdo con métodos bien conocidos en la técnica. Las preparaciones líquidas para la administración oral pueden tener la forma, por ejemplo, de disoluciones, jarabes o suspensiones, o se pueden presentar como un producto seco para su constitución en agua u otro vehículo adecuado antes de su uso. Estas preparaciones líquidas pueden prepararse por medios convencionales con aditivos farmacéuticamente aceptables, como agentes de suspensión (por ejemplo, jarabe de sorbitol, derivados de celulosa o grasas comestibles hidrogenadas); agentes emulsionantes (por ejemplo, lectina o goma arábiga); vehículos no acuosos (por ejemplo, aceite de almendras, ésteres oleosos, alcohol etílico o aceites vegetales fraccionados); y conservantes (por ejemplo, metil- o propil-p-hidroxibenzoatos o ácido sórbico). Las preparaciones también pueden contener sales en tampón, agentes potenciadores de sabor, colorantes y edulcorantes según convenga.

40 Las preparaciones para administración oral se pueden formular adecuadamente para dar liberación controlada del compuesto activo.

Para administración bucal la composición puede tomar la forma de comprimidos o formularse de una manera convencional.

45 Los compuestos de la invención se pueden formular para administración parenteral por inyección o infusión continua. Las formulaciones para inyección se pueden presentar en forma de dosis unitaria por ejemplo en ampollas, o en recipientes multi-dosis con un conservante añadido. Las composiciones pueden tomar formas tales como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos, y pueden contener agentes de formulación tales como agentes de suspensión, estabilizantes y/o dispersantes. Como alternativa, el ingrediente activo puede estar en forma de polvo para reconstituirse con un vehículo adecuado, por ejemplo agua estéril apirógena, antes de su uso.

55 Los compuestos de la invención pueden formularse para administración tópica en forma de pomadas, cremas, geles, lociones, supositorios vaginales, aerosoles o gotas (por ejemplo, gotas oculares, para los oídos o nasales). Pueden formularse pomadas y cremas, por ejemplo, con una base acuosa u oleosa con la adición de agentes espesantes y/o gelificantes adecuados. Las pomadas para administración oftálmica se pueden fabricar de manera estéril usando componentes esterilizados.

60 Pueden formularse lociones con una base acuosa u oleosa y, en general, contendrán también uno o más agentes emulsionantes, agentes estabilizantes, agentes dispersantes, agentes de suspensión, agentes espesantes o agentes colorantes. Pueden formularse gotas con una base acuosa o no acuosa que también comprenden uno o más agentes dispersantes, agentes estabilizantes, agentes solubilizantes o agentes de suspensión. Pueden contener también un conservante.

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

ES 2 271 327 T3

Los compuestos de la invención también se pueden preparar como preparaciones de liberación prolongada. Estas formulaciones de actuación prolongada pueden administrarse por implantación (por ejemplo, por vía subcutánea o intramuscular) o por inyección intramuscular. De esta manera, por ejemplo, los compuestos de la invención pueden formularse con materiales poliméricos o hidrófobos adecuados (por ejemplo, como una emulsión en un aceite acceptable) o resinas de intercambio iónico, o como derivados poco solubles, por ejemplo, como una sal poco soluble.

Para la administración intranasal, los compuestos de la invención pueden formularse como soluciones para administración por medio de un dispositivo dosificador o de dosis unitarias o, como alternativa, como una mezcla en polvo con un vehículo adecuado para administración usando un dispositivo de liberación adecuado.

Una dosis propuesta de los compuestos de la invención es de 1 a aproximadamente 1000 mg al día. Se apreciará que pueda ser necesario realizar variaciones de rutina a la dosis, dependiendo de la edad y afección del paciente y por último la dosis exacta estará a discreción del médico adjunto o veterinario. La dosificación también dependerá de la ruta de administración y del compuesto concreto seleccionado. Así, para la administración parenteral, una dosis diaria estará comprendida, de forma típica, en el intervalo de 1 a aproximadamente 100 mg, preferiblemente de 1 a 80 mg diarios. Para administración oral, una dosis diaria estará comprendida típicamente dentro del intervalo de 1 a 300 mg, por ejemplo, de 1 a 100 mg.

Ejemplos

En los Intermedios y los Ejemplos, a no ser que se indique lo contrario:

Los puntos de fusión (p.f.) fueron determinados en un aparato de p.f. Gallenkamp, y están sin corregir. Todas las temperaturas se refieren a °C. Los espectros de infrarrojo fueron medidos en un instrumento FT-IR. Los espectros de Resonancia Magnética de Protones (RMN ¹H) fueron registrados a 400 MHz, los desplazamientos químicos se informan en ppm a campo bajo (δ) desde Me₄Si, usado como patrón interno, y se asignan como singletes (s), dobletes (d), dobletes de dobletes (dd), tripletes (t), cuartetos (c) o multipletes (m). Se llevó a cabo cromatografía de columna sobre gel de sílice (Merck AG Darmstadt, Alemania). En el texto se utilizan las siguientes abreviaturas: EtOAc = acetato de etilo, cHex = ciclohexano, CH₂Cl₂ = diclorometano, Et₂O = éter dietílico, DMF = N,N'-dimetilformamida, DIPEA = N,N-diisopropiletilamina. DME = éter dimetílico del etilenglicol, MeOH = metanol, Et₃N = trietilamina, TFA = ácido trifluoroacético, THF = tetrahidrofurano, DIBAL-H = hidruro de diisobutilaluminio, DMAP = dimetilaminopiridina, LHMSD = hexametildisilazano de litio; Tlc se refiere a una cromatografía en capa fina sobre placas de sílice, y un secado se refiere a una disolución secada sobre sulfato de sodio anhidro; t.a. (TA) se refiere a temperatura ambiente.

Intermedio 1

Éster etílico del ácido 2,4-dicloro-6-metilnicotínico

El compuesto del título se preparó según un procedimiento ya publicado: Mittelbach, Martin; *Syntesis*, **1988**, 6, p.479-80.

Intermedio 2

Éster etílico del ácido 2-cloro-6-metil-4-(3-tiazol-2-ilpirazol-1-il)nicotínico

A una disolución de 2-(1H-pirazol-3-il)-1,3-tiazol (7,71 g, 1,05 eq) en DMF anh. (61 mL), a 0°C, bajo N₂, se añadió NaH al 60% en aceite mineral (2,03 g, 1,05 eq) y la mezcla de reacción se agitó durante 10 min. a 0°C y después durante 1 hora a temperatura ambiente. A continuación se añadió el Intermedio 1 (11,34 g, 48,0 mmol) como una disolución en DMF anh. (35 mL) a 0°C y la disolución resultante se calentó a 110°C durante 3 horas. Después la reacción se detuvo con agua, se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anh., se filtró y se concentró a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía instantánea ("flash") (gel de sílice, cHex/EtOAc 7:3) para dar 7,02 g del *compuesto del título* como un sólido blanco.

RMN (¹H, CDCl₃): δ 7,91 (d, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,18 (d, 1H), 4,50 (c, 2H), 2,78 (s, 3H), 1,25 (t, 3H).

MS (m/z): 349 [MH⁺].

Intermedio 3

[2-Cloro-6-metil-4-(3-tiazol-2-ilpirazol-1-ilpiridin-3-il)metanol

A una disolución del Intermedio 2 (1,5 g, 4,3 mmol) en CH₂Cl₂ anh. (30 mL), a -78°C, bajo N₂, se añadió DIBAL-H 1,0 M en ciclohexano (12,9 mL, 3,0 eq). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a -78°C y a continuación durante 1 hora a temperatura ambiente. Después la reacción se detuvo con una disolución saturada de sal de Rochelle, se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anh., se filtró y se concentró a vacío. El producto

ES 2 271 327 T3

bruto se purificó por cromatografía instantánea ("flash") (gel de sílice, cHex/EtOAc 1:1) para dar 1,02 g del *compuesto del título* como un sólido blanco.

5 RMN (¹H, CDCl₃): δ 8,05 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,10 (d, 1H), 4,65 (s, 2H), 4,0 (s ancho, 1H), 2,60 (s, 3H).

MS (m/z): 307 [M]⁺.

Intermedio 4

10

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

15 A una disolución del Intermedio 3 (150 mg, 0,5 mmol) en CH₂Cl₂ anh. (5 mL), a temperatura ambiente, bajo N₂, se añadió el peryodinano de Dess Martin (237 mg, 1,12 eq) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. A continuación la reacción se detuvo con una disolución de 0,5 g de tiosulfato de sodio disuelto en una disolución saturada de bicarbonato sódico, se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía instantánea (gel de sílice, cHex/EtOAc 1:1) para dar 124 mg del *compuesto del título* como un sólido blanco.

20 RMN (¹H, CDCl₃): δ 10,4 (s, 1H), 8,0-7,9 (2d, 2H), 7,40 (2d, 2H), 7,10 (s, 1H), 2,70 (s, 3H).

MS (m/z): 305 [MH⁺].

Intermedio 5

25

2-Cloro-3-(2-metoxivinil)-6-metil-4-(3-tiazol-2-ilpirazol-1-il)piridina

30 A una disolución de cloruro de (metoximetil)trifenilfosfonio (4,24 g, 3 eq) en THF anh. (20 mL), a 0°C, bajo N₂, se añadió n-BuLi 1,6 M en ciclohexano (7,73 ml, 12,37 mmol) y la mezcla de reacción se llevó a temperatura ambiente y después se agitó durante 15 min. A continuación se añadió una disolución del Intermedio 4 (1,25 g, 4,1 mmol) en THF anh. (15 mL) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Después la reacción se detuvo con agua, se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anh., se filtró y se concentró a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía instantánea (gel de sílice, cHex/EtOAc 4:1) para dar 961 mg del *compuesto del título* como un sólido blanco (mezcla E:Z = 3:2, utilizada como tal en la siguiente etapa).

35

RMN (¹H, CDCl₃) producto principal E: δ 7,90 (m, 1H), 7,83 (m, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,05 (m, 1H), 7,00 (m, 1H), 6,51 (d, 1H), 5,63 (d, 1H), 3,64 (s, 3H), 2,60 (s, 3H).

MS (m/z): 333 [MH⁺].

40

Intermedio 6

(2-Cloro-6-metil-4-(3-tiazol-2-ilpirazol-1-il)piridin-3-il)acetaldehído

45 A una disolución del Intermedio 5 (936 mg, 2,8 mmol) en THF anh. (15 mL) se añadió HCl 6 N (21 ml, 45 eq) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. A continuación la reacción se detuvo con NaHCO₃ acuoso sat. hasta pH=7, se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anh., se filtró y se concentró a vacío para dar 893 mg del *compuesto del título* como un sólido blanco, que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

50

RMN (¹H, CDCl₃): δ 9,80 (s, 1H), 7,90-7,80 (2d, 2H), 7,70 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,0 (s, 1H), 4,25 (s, 2H), 2,70 (s, 3H).

MS (m/z): 319 [MH⁺].

55

Intermedio 7

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

60 A una disolución del Intermedio 6 (903 mg, 2,84 mmol) en MeOH anh. (10 mL) se añadieron CeCl₃ (700 mg, 1 eq) y NaBH₄ (107 mg, 1 eq) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 min. A continuación la reacción se detuvo con agua, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anh., se filtró y se concentró a vacío para dar 848 mg del *compuesto del título* como un sólido blanco, que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

65

RMN (¹H, CDCl₃): δ 8,00 (m, 2H), 7,50 (d, 1H), 7,20 (m, 2H), 4,25 (t, 2H), 3,20 (t, 2H), 2,70 (s, 3H).

MS (m/z): 321 [MH⁺].

ES 2 271 327 T3

Intermedio 8

3-[2-(terc-Butildimetilsilaniloxi)etil]-2-cloro-6-metil-4-(3-tiazol-2-ilpirazol-1-il)piridina

5 A una disolución del Intermedio 7 (840 mg, 2,6 mmol) en CH₂Cl₂ anh. (10 mL) se añadieron 2,6-lutidina (0,67 ml, 2,2 eq) y triflato de terc-butildimetilsililo (0,89 ml, 1,5 eq) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. A continuación la reacción se detuvo con una disolución acuosa de NH₄Cl saturado, se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anh., se filtró y se concentró a vacío. El producto se purificó por
10 cromatografía instantánea (gel de sílice, cHex/EtOAc 3:2) para dar 950 mg del *compuesto del título* como un aceite incoloro.

RMN (¹H, CDCl₃): δ 8,20 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,00 (m, 2H), 4,00 (t, 2H), 3,05 (t, 2H), 2,55 (s, 3H), 0,80 (s, 9H), -0,10 (s, 6H).

15 MS (m/z): 435 [MH⁺].

Intermedio 9

(2,4-Bis-trifluorometilfenil)-[3-(2-(terc-butildimetilsilaniloxi)etil)-6-metil-4-(3-tiazol-2-ilpirazol-1-il)piridin-2-il]ami- 20 na

A una disolución del Intermedio 8 (240 mg, 0,553 mmol) en DME anh. (1 mL) se añadieron Pd₂(dba)₃ (51 mg, 0,1 eq), 2-(dodiclohexilfosfino)-2'-metilbifenilo (60 mg, 0,3 eq), K₃PO₄ (317 mg, 3 eq) y 2,4-bis(trifluorometil)anilina (0,17 ml, 2 eq) y la mezcla de reacción se sometió a irradiación de microondas (150 W, 100°C, 4,14 bares (60 psi))
25 durante 20 min. A continuación la reacción se detuvo con una disolución acuosa de NH₄Cl saturado, se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anh., se filtró y se concentró a vacío. El producto se purificó por cromatografía instantánea (gel de sílice, cHex/EtOAc 9:1) para dar 180 mg del *compuesto del título* como un aceite incoloro.

30 RMN (¹H, CDCl₃): δ 8,55 (d, 1H), 8,20 (s ancho, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,80 (m, 2H), 7,65 (dd, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,05 (d, 1H), 6,85 (s, 1H), 4,20 (t, 2H), 2,90 (t, 2H), 2,60 (s, 3H), 0,80 (s, 9H), 0,10 (s, 6H).

MS (m/z): 628 [MH⁺].

35 Intermedio 10

2-[2-(2,4-Bis-trifluorometilfenilamino)-6-metil-4-(3-tiazol-2-ilpirazol-1-il)piridin-3-il]etanol

A una disolución del Intermedio 9 (240 mg, 0,38 mmol) en THF anh. (5 mL) se añadió Et₃N·3HF (0,187 ml, 3 eq)
40 y la mezcla de reacción se agitó durante 15 horas a temperatura ambiente. A continuación la reacción se detuvo con una disolución acuosa de NH₄Cl saturado, se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anh., se filtró y se concentró a vacío. El producto se purificó por cromatografía instantánea (gel de sílice, cHex/EtOAc 1:1) para dar 180 mg del *compuesto del título* como un aceite incoloro.

45 RMN (¹H, CDCl₃): δ 8,45 (s ancho, 1H), 8,20 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,85 (2d, 2H), 7,65 (dd, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,05 (d, 1H), 6,85 (s, 1H), 4,20 (t, 2H), 2,85 (t, 2H), 2,50 (s, 3H).

MS (m/z): 514 [MH⁺].

50 Intermedio 11

Éster de 2-cloro-6-metil-4-(3-tiazol-2-ilpirazol-1-il)piridin-3-ilmetilo del ácido metanosulfónico

A una disolución del Intermedio 3 (308 mg, 1,01 mmol) en CH₂Cl₂ anh. (2,5 mL), a -25°C, bajo N₂, se añadió Et₃N
55 (280 μL, 2 eq) y CH₃SO₂Cl (120 μL, 1,5 eq). La mezcla de reacción se agitó a -25°C durante 2 horas y a continuación a -5°C durante otras 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con CH₂Cl₂. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ anh., se filtraron y se concentraron a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía instantánea (gel de sílice, cHex/EtOAc 6:4 → 1:1) para dar 88 mg del *compuesto del título* como un
60 aceite incoloro.

RMN (¹H, CDCl₃): δ 7,90 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,14 (d, 1H), 5,5 (s, 2H), 3,0 (s, 3H), 2,78 (s, 3H).

65 MS (m/z): 385 [MH⁺]⁺, Cl

ES 2 271 327 T3

Intermedio 12

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

5 A una disolución del Intermedio 11 (88 mg, 0,229 mmol) en DMF anh. (2,5 mL), a 0°C, bajo N₂, se añadió KCN (15 mg, 1 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y NaOH 1 M y se extrajo con Et₂O. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ anh., se filtraron y se concentraron a vacío. Se obtuvo el *compuesto del título* como un sólido amarillo (60 mg) y se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

10 RMN (¹H, CDCl₃): δ 7,92 (d, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,18 (d, 1H), 3,99 (s, 2H), 2,78 (s, 3H).

MS (m/z): 316 [MH]⁺, Cl

15 Intermedio 13

2-(2-Cloro-6-metil-4-(3-tiazol-2-ilpirazol-1-il)piridin-3-il)etilamina

20 A una disolución del Intermedio 12 (810 mg, 2,571 mmol) en THF anh. (6 mL), a t.a., bajo N₂, se añadió BH₃·THF (10,3 mL, 4 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura de reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a vacío y se diluyó con MeOH. Se añadió HCl 1 M en Et₂O (7,7 μL, 3 eq) a t.a. y la disolución se agitó a reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se basificó con NaOH 1M a pH = 12. El producto bruto se purificó por cromatografía instantánea (gel de sílice CH₁C₂/MeOH 6:4). Se obtuvo el *compuesto del título* como un sólido amarillo claro (690 mg).

25 RMN (¹H, CDCl₃): δ 8,42 (d, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,07 (d, 1H), 2,81 (m, 4H), 2,51 (s, 3H), 2,0 (s ancho, 2H).

MS (m/z): 320 [MH]⁺, Cl

30

Intermedio 14

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

35 A una disolución del Intermedio 13 (640 mg, 2,01 mmol) en N-metilpirrolidinona seca (13 mL), a t.a., bajo N₂, se añadió Et₃N (1,12 mL, 4 eq). La mezcla de reacción se agitó a 110°C durante 7 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ anh., se filtraron y se concentraron a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía instantánea (gel de sílice, CH₂Cl₂/MeOH 98:2). Se obtuvo el *compuesto del título* como un sólido blanco (187 mg).

40 RMN (¹H, CDCl₃): δ 7,98 (d, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,06 (d, 1H), 4,65 (s ancho, 1H), 3,72 (t, 2H), 3,48 (t, 2H), 2,42 (s, 3H)

MS (m/z): 284 [MH]⁺

45

Intermedio 15

4-[3-[2-(terc-Butildimetilsilanilo)etil]-6-metil-4-(3-tiazol-2-ilpirazol-1-il)piridin-2-ilamino]-3-metilbenzonitrilo

50 A una disolución del Intermedio 8 (186 mg, 0,43 mmol) en DME anh. (1 mL) se añadieron Pd₂(dba)₃ (39 mg, 0,1 eq), 2-(diciclohexilfosfino)-2'-metilbifenilo (47 mg, 0,3 eq), K₃PO₄ (246 mg, 2,6 eq) y 3-metil-4-aminobenzonitrilo (113 mg, 2 eq) y la mezcla de reacción se sometió a irradiación de microondas (150 W, 100°C, 4,14 bares (60 psi)) durante 20 min. A continuación la reacción se detuvo con una disolución acuosa de NH₄Cl saturado, se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anh., se filtró y se concentró a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía instantánea (gel de sílice, cHex/EtOAc 8:2) para dar 61 mg del *compuesto del título* como un sólido blanco.

55 RMN (¹H, CDCl₃): δ 8,30 (d, 1H), 8,06 (s ancho, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,46 (dd, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,09 (d, 1H), 6,81 (s, 1H), 4,34 (m, 2H), 2,82 (t, 2H), 2,56 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 0,85 (s, 9H), 0,02 (s, 6H).

60

MS (m/z): 531 [MH]⁺.

Intermedio 16

4-[3-(2-Hidroxietil)-6-metil-4-(3-tiazol-2-ilpirazol-1-il)piridin-2-ilamino]-3-metilbenzonitrilo

65 A una disolución del Intermedio 15 (61 mg, 0,115 mmol) en THF anh. (2 mL) se añadió Et₃N·3HF (0,056 ml, 3 eq) y la mezcla de reacción se agitó durante 15 horas a temperatura ambiente. A continuación la reacción se detuvo

ES 2 271 327 T3

con una disolución acuosa de NH₄Cl saturado, se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anh., se filtró y se concentró a vacío. El producto se purificó por cromatografía instantánea (gel de sílice, cHex/EtOAc 1:1) para dar 46 mg del *compuesto del título* como un sólido blanco.

5 RMN (¹H, CDCl₃): δ 8,39 (s ancho, 1H), 8,14 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,46 (m, 2H), 7,36 (d, 1H), 7,09 (d, 1H), 6,82 (s, 1H), 4,34 (m, 2H), 2,83 (t, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,34 (s, 3H).

MS (m/z): 417 [MH⁺].

10 Intermedio 17

4-[3-(2-Hidroxietil)-6-metil-4-(3-tiazol-2-ilpirazol-1-ilpiridin-2-ilaminol-3-trifluorometilbenzoniitrilo

15 A una disolución del Intermedio 8 (106 mg, 0,244 mmol) en DME anh. (1 mL) se añadieron Pd₂(dba)₃ (22 mg, 0,1 eq), 2-(diciclohexilfosfino)-2'-metilbifenilo (27 mg, 0,3 eq), K₃PO₄ (140 mg, 2,7 eq) y 3-trifluorometil-4-aminobenzoniitrilo (91 mg, 2 eq) y la mezcla de reacción se sometió a irradiación de microondas (150 W, 100°C, 4,14 bares (60 psi)) durante 20 min. A continuación la reacción se detuvo con una disolución acuosa de NH₄Cl saturado, se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anh., se filtró y se concentró a vacío. El producto se purificó por cromatografía instantánea (gel de sílice, cHex/EtOAc 8:2) y el producto aislado que contenía algo de anilina sin reaccionar se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

20 A una disolución de la mezcla obtenida más arriba (120 mg) en THF anh. (5 mL) se añadió Et₃N·3HF (0,063 ml, 3 eq) y la reacción se agitó durante 15 horas a temperatura ambiente. A continuación la reacción se detuvo con una disolución acuosa de NH₄Cl saturado, se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anh., se filtró y se concentró a vacío. El producto se purificó por cromatografía instantánea (gel de sílice, cHex/EtOAc 1:1) para dar 40 mg del *compuesto del título* como un sólido blanco.

30 RMN (¹H, CDCl₃): δ 8,81 (s ancho, 1H), 8,22 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,68 (dd, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,17 (d, 1H), 6,92 (s, 1H), 4,26 (c, 2H), 2,87 (t, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,63 (t, 1H).

MS (m/z): 471 [MH⁺].

Intermedio 18

35 *[3-[2-(terc-Butildimetilsilaniloxi)etil]-6-metil-4-(3-tiazol-2-ilpirazol-1-il)piridin-2-il]-(2-metil-4-trifluorometoxifenil)amina*

40 A una disolución del Intermedio 8 (110 mg, 0,253 mmol) en DME anh. (1 mL), a t.a., bajo N₂, se añadieron Pd₂(dba)₃ (23 mg, 0,1 eq), 2-(diciclohexilfosfino)-2'-metilbifenilo (28 mg, 0,3 eq), K₃PO₄ (145 mg, 2,7 eq) y 2-metil-4-trifluorometilanilina (97 mg, 2 eq) y la mezcla de reacción se sometió a irradiación de microondas (150 W, 100°C, 4,14 bares (60 psi)) durante 20 min. A continuación la reacción se detuvo con una disolución acuosa de NH₄Cl saturado, se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anh., se filtró y se concentró a vacío. El producto se purificó por cromatografía instantánea (gel de sílice, cHex/EtOAc 7:3) para dar 80 mg del *compuesto del título* como un aceite amarillo.

45 RMN (¹H, CDCl₃): δ 8,05 (d, 1H), 7,83 (s ancho, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,7 (d, 1H), 7,46 (dd, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,09 (d, 1H), 6,81 (s, 1H), 4,34 (m, 2H), 2,82 (t, 2H), 2,56 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 0,85 (s, 9H), 0,023 (s, 6H).

MS (m/z): 590 [MH⁺].

50

Intermedio 19

2-[6-Metil-2-(2-metil-4-trifluorometoxifenilamino)-4-(3-tiazol-2-ilpirazol-1-il)piridin-3-il]etanol

55 A una disolución del Intermedio 18 (80 mg, 0,135 mmol) en THF anh. (2 mL) se añadió Et₃N·3HF (66 μL, 8 eq) y la mezcla de reacción se agitó durante 15 horas a temperatura ambiente.

60 A continuación la reacción se detuvo con una disolución acuosa de NH₄Cl saturado, se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a vacío. El producto se purificó por cromatografía instantánea (gel de sílice, cHex/EtOAc 1:1) para dar 48 mg del *compuesto del título* como un aceite incoloro.

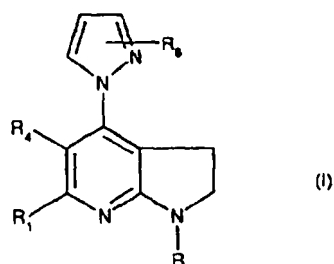
RMN (¹H, CDCl₃): δ 7,91 (s ancho, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,7 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,15-6,95 (m, 3H), 6,65 (s, 1H), 4,34 (m, 2H), 2,83 (t, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,34 (s, 3H).

65

ES 2 271 327 T3

Ejemplo 1

Síntesis de compuestos representativos de estructura (I)



Ejemplo 1-1

1-(2,4-Bis-trifluorometilfenil)-6-metil-4-(3-tiazol-2-ilpirazol-1-il)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina

A una disolución del Intermedio 10 (40 mg, 0,078 mmol) en CH₂Cl₂ anh. (2 mL), a t.a., bajo N₂, se añadieron CBr₄ (52 mg, 2 eq) y PPh₃ (41 mg, 2 eq) y la mezcla de reacción se agitó durante 3 horas. A continuación la reacción se detuvo con una disolución acuosa de NaHCO₃ saturado, se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anh., se filtró y se concentró a vacío. El producto se purificó por cromatografía instantánea (gel de sílice, cHex/EtOAc 2:1) para dar 18 mg del *compuesto del título* como un sólido blanco.

Como alternativa:

Ejemplo 1-1

1-(2,4-Bis-trifluorometilfenil)-6-metil-4-(3-tiazol-2-ilpirazol-1-il)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina

A una mezcla de tris(dibencilidenoacetona)paladio(0) (3,2 mg, 0,1 eq), 2-(diclohexilfosfina)-2'-metilbifenilo (3,8 mg, 0,3 eq) y K₃PO₄ (20 mg, 2,8 eq) en un vial de microondas cerrado con cápsula engarzada se añadió una disolución del Intermedio 14 (10 mg, 0,035 mmol) y 2,4-bis(trifluorometil)bromobenceno (6 μL, 1 eq) en DME anh. (1 mL), bajo N₂. La mezcla de reacción se sometió a irradiación de microondas durante dos ciclos (2 x 10 min) con estos parámetros observados: P = 150 W; T = 100°C, p = 4,14 bares (60 psi). A continuación se añadió agua (1 mL) y el producto se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaCl acuoso sat. (5 mL) y se secaron sobre Na₂SO₄ anh.. Los sólidos se filtraron y el disolvente se evaporó para producir un producto bruto, que se purificó mediante cromatografía instantánea (gel de sílice, cHex/EtOAc 7:3). Se obtuvo el *compuesto del título* como un aceite incoloro (1 mg, 0,002 mmol).

Ejemplo 1-2

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

A una disolución del Intermedio 16 (44 mg, 0,106 mmol) en CH₂Cl₂ anh. (2 mL) se añadieron CBr₄ (71 mg, 2 eq) y PPh₃ (60 mg, 2 eq) y la mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. A continuación la reacción se detuvo con una disolución acuosa de NaHCO₃ saturado, se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anh., se filtró y se concentró a vacío. El producto se purificó por cromatografía instantánea (gel de sílice, cHex/EtOAc 4:1) para dar 18 mg del *compuesto del título* como un sólido blanco.

Ejemplo 1-3

4-[6-Metil-4-(3-tiazol-2-ilpirazol-1-il)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il]-3-trifluorometilbenzoniitrilo

A una disolución del Intermedio 17 (40 mg, 0,085 mmol) en CH₂Cl₂ anh. (2 mL) se añadieron CBr₄ (56 mg, 2 eq) y PPh₃ (45 mg, 2 eq) y la mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. A continuación la reacción se detuvo con una disolución acuosa de NaHCO₃ saturado, se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anh., se filtró y se concentró a vacío. El producto se purificó por cromatografía instantánea (gel de sílice, cHex/EtOAc 2:1) para dar 13 mg del *compuesto del título* como un sólido blanco.

ES 2 271 327 T3

Ejemplo 1-4

6-Metil-1-(2-metil-4-trifluorometoxifenil)-4-(3-tiazol)-2-ilpirazol-1-il)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina

5 A una disolución del Intermedio 19 (48 mg, 0,101 mmol) en CH₂Cl₂ anh. (2 mL) se añadieron CBr₄ (66 mg, 2 eq) y PPh₃ (53 mg, 2 eq) y la mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. A continuación la reacción se detuvo con una disolución acuosa de NaHCO₃ saturado, se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anh., se filtró y se concentró a vacío. El producto se purificó por cromatografía instantánea (gel de sílice, cHex/EtOAc 8:2) para dar 10 mg del *compuesto del título* como un sólido blanco.

10

Ejemplo 1-5

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

15 A una disolución del Intermedio apropiado (31 mg, 0,075 mmol, 1 eq.) en DCM seco (5 ml), se añadió CBr₄ (53 mg, 0,16 mmol, 2,1 eq.) y trifetilfosfina (42 mg, 0,16 mmol, 2,1 eq.) bajo N₂. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 15 horas. A continuación se añadió agua (10 ml) y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (20 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a vacío. El bruto se purificó por cromatografía instantánea (Eluyentes: ciclohexano/acetato de etilo 7:3) para dar 5,2 mg del *compuesto del título* como un aceite incoloro.

20

Ejemplo 1-6

1-(2,4-Bis-trifluorometilfenil)-6-metil-4-(3-morfolin-4-ilpirazol-1-il)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina

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

Ejemplo 1-7

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

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

35

Ejemplo 1-8

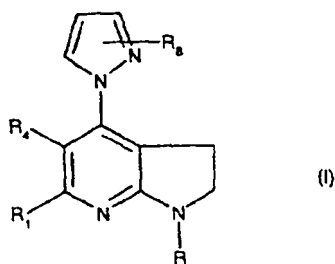
4-[1,3']Bipirazolil-1'-il-1-(2,4-bis-trifluorometilfenil)-6-metil-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina

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

Todos los datos analíticos se exponen en la Tabla 1-1 siguiente.

45

50

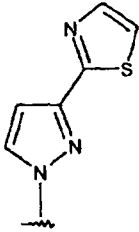
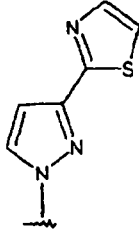
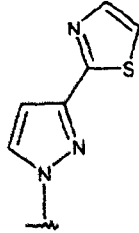
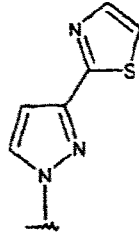
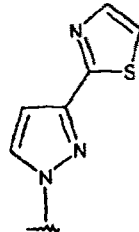


60

65

ES 2 271 327 T3

TABLA 1-1

Comp. N°	R	R ₁	R ₂ -R ₃	Datos analíticos
1-1	2,4-bistrifluoro- metilfenilo	CH ₃		RMN (¹ H, DMSO): δ 8,64 (d, 1H), 8,17 (dd, 1H), 8,13 (d, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,09 (m, 2H), 3,97 (t, 2H), 3,56 (t, 2H), 2,24 (s, 3H). MS (m/z): 496 [MH ⁺].
1-2	2-metil-4-ciano	CH ₃		RMN (¹ H, DMSO): δ 8,02 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,53 (dd, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,38 (d, 1H), 6,76 (s, 1H), 4,04 (t, 2H), 3,62 (t, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,33 (s, 3H). MS (m/z): 399 [MH ⁺].
1-3	2-trifluorometil-4-ciano	CH ₃		RMN (¹ H, CDCl ₃): δ 8,00 (m, 2H), 7,9-7,8 (d+d, 2H), 7,65 (d, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,10 (d, 1H), 6,80 (s, 1H), 4,00 (t, 2H), 3,60 (t, 2H), 3,56 (t, 2H), 2,40 (s, 3H). MS (m/z): 453 [MH ⁺].
1-4	2-metil-4-trifluorometoxi	CH ₃		RMN (¹ H, DMSO): δ 8,01 (d, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,5 (d, 1H), 7,45 (dd, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,1 (dd, 2H), 6,65 (s, 1H), 3,9 (t, 2H), 3,56 (t, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,25 (s, 3H). MS (m/z): 458,5 [MH ⁺].
1-5	2-metil-4-metoxi	CH ₃		RMN (¹ H, CDCl ₃): δ 7,97 (d, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,17 (d, 1H), 7,10 (d, 1H), 6,78 (m, 2H), 6,61 (s, 1H), 3,90 (t, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,52 (t, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,23 (s, 3H). MS (m/z): 404 [M+1] ⁺ .

Ejemplo 2

Actividad de unión a CRF

Se determinó la afinidad de unión a CRF in vitro mediante la capacidad que poseen los compuestos para desplazar el ¹²⁵I-oCRF y ¹²⁵I-sauvagina para SPA CRF1 y CRF2, respectivamente, de receptores CRF humanos recombinantes expresados en membranas celulares de ovario de hámster chino (CHO). Para la preparación de membranas, se recogieron células CHO a partir de frascos T confluentes en tampón de SPA (HEPES/KOH 50 mM, EDTA 2 mM; MgCl₂ 10 mM, pH 7,4.) en tubos de centrifuga de 50 mL, se homogeneizaron con un Polytron y se centrifugaron (50'000 g durante 5 min a 4°C: centrifuga Beckman con rotor JA20). El sedimento se resuspendió, se homogeneizó y se centrifugó como antes.

El experimento de SPA se realizó en un Optiplat mediante la adición de 100 μl de la mezcla de reactivo a 1 μl de la dilución del compuesto (disolución de DMSO al 100%) por pocillo. La mezcla de ensayo se preparó mezclando el

ES 2 271 327 T3

tampón SPA, esferas 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.

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

Ejemplo 3

Ensayo funcional de CRF

10

Los compuestos de la invención se caracterizaron en un análisis funcional para la determinación de su efecto inhibidor. Células CRF-CHO humanas se estimularon con CRF y se evaluó la activación de los receptores midiendo la acumulación de AMPc.

15

Las células CHO obtenidas a partir de un frasco T confluyente se resuspendieron con medio de cultivo sin G418 y se dispensaron en una placa de 96 pocillos, 25'000 c/pocillo, 100 μ L/pocillo y se incubaron durante toda la noche. Después de la incubación el medio se sustituyó por 100 μ L de tampón de IBMX AMPc 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 más 1 mg/mL de BSA y IBMX 1 mM) y 1 μ L de la dilución del antagonista en DMSO puro. Después de 10 minutos adicionales de incubación a 37°C en un incubador de placas con CO₂, se añadió 1 μ L de la dilución de agonista en DMSO puro. Como antes, la placa se incubó durante 10 minutos y después se midió el contenido de AMPc celular utilizando el kit Amersham RPA 538.

20

25

Todas las publicaciones, incluyendo, pero no limitándose a, las patentes y solicitudes de patentes citadas en esta memoria descriptiva, se incorporan como referencia como si se hubiera indicado de forma específica e individual que cada publicación individual se incorpora como referencia en toda su extensión en esta memoria.

30

Se tiene que entender que la presente invención cubre todas las combinaciones de grupos particulares y preferidos descritos en la presente memoria anteriormente.

35

40

45

50

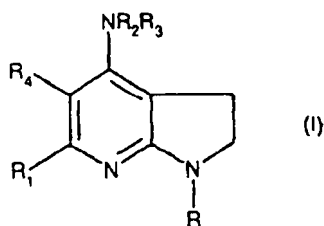
55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de fórmula (I), incluyendo sus estereoisómeros, y sales o solvatos farmacéuticamente aceptables



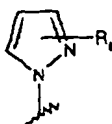
en la que

R es arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido por 1 a 4 grupos seleccionados de:

halógeno, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, halo alquilo C1-C6, alqueno C2-C6, alquino C2-C6, halo alcoxi C1-C6, -C(O)R₅, nitro, -NR₆R₇, ciano y un grupo R₈;

R₁ es hidrógeno, alquilo C1-C6, alqueno C2-C6, alquino C2-C6, halo-alquilo C1-C6, halo-alcoxi C1-C6, halógeno, NR₆R₇ o ciano;

R₂ y R₃ junto con N forman:



R₄ es hidrógeno, alquilo C1-C6, halógeno o halo alquilo C1-C6;

R₅ es un alquilo C1-C4, -OR₆ o -NR₆R₇;

R₆ es hidrógeno o alquilo C1-C6;

R₇ es hidrógeno o alquilo C1-C6;

R₈ es un heterociclo de 5-6 miembros, que puede ser saturado o puede contener de uno a tres dobles enlaces, y que puede estar sustituido por 1 o más grupos R₁₁;

R₁₁ es cicloalquilo C3-C7, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, halo alquilo C1-C6, alqueno C2-C6, alquino C2-C6, halo alcoxi C1-C6, hidroxilo, halógeno, nitro, ciano, o C(O)NR₆R₇.

2. Los compuestos según la reivindicación 1, en los que

R₁ es el grupo alquilo C1-C3 o el grupo halo-alquilo C1-C3 y R₄ es hidrógeno.

3. Los compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en los que

R₁ es metilo y R₄ es hidrógeno.

4. Los compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en los que

R es un grupo arilo seleccionado de: 2,4-diclorofenilo, 2-cloro-4-metilfenilo, 2-cloro-4-trifluorometilfenilo, 2-cloro-4-metoxifenilo, 2,4,5-trimetilfenilo, 2,4-dimetilfenilo, 2-metil-4-metoxifenilo, 2-metil-4-clorofenilo, 2-metil-4-trifluorometilfenilo, 2,4-dimetoxifenilo, 2-metoxi-4-trifluorometilfenilo, 2-metoxi-4-clorofenilo, 3-metoxi-4-clorofenilo, 2,5-dimetoxi-4-clorofenilo, 2-metoxi-4-isopropilfenilo, 2-metoxi-4-trifluorometilfenilo, 2-metoxi-4-isopropilfenilo, 2-metoxi-4-metilfenilo, 2-trifluorometil-4-clorofenilo, 2,4-trifluorometilfenilo, 2-trifluorometil-4-metilfenilo, 2-trifluorometil-4-metoxifenilo, 2-bromo-4-isopropilfenilo, 2-metil-4-cianofenilo, 2-cloro-4-cianofenilo, 4-metil-6-dimetilaminopiridin-3-ilo, 3,5-dicloropiridin-2-ilo, 2,6-bis(metoxi)piridin-3-ilo y 3-cloro-5-triclorometilpiridin-2-ilo.

5. La 1-(2,4-bis-trifluorometilfenil)-6-metil-4-(3-tiazol-2-ilpirazol-1-il)-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridina incluyendo sus sales farmacéuticamente aceptables, según la reivindicación 1.

6. El 3-metil-4-[6-metil-4-(3-tiazol-2-ilpirazol-1-il)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il]benzoniitrilo incluyendo sus sales farmacéuticamente aceptables, según la reivindicación 1.

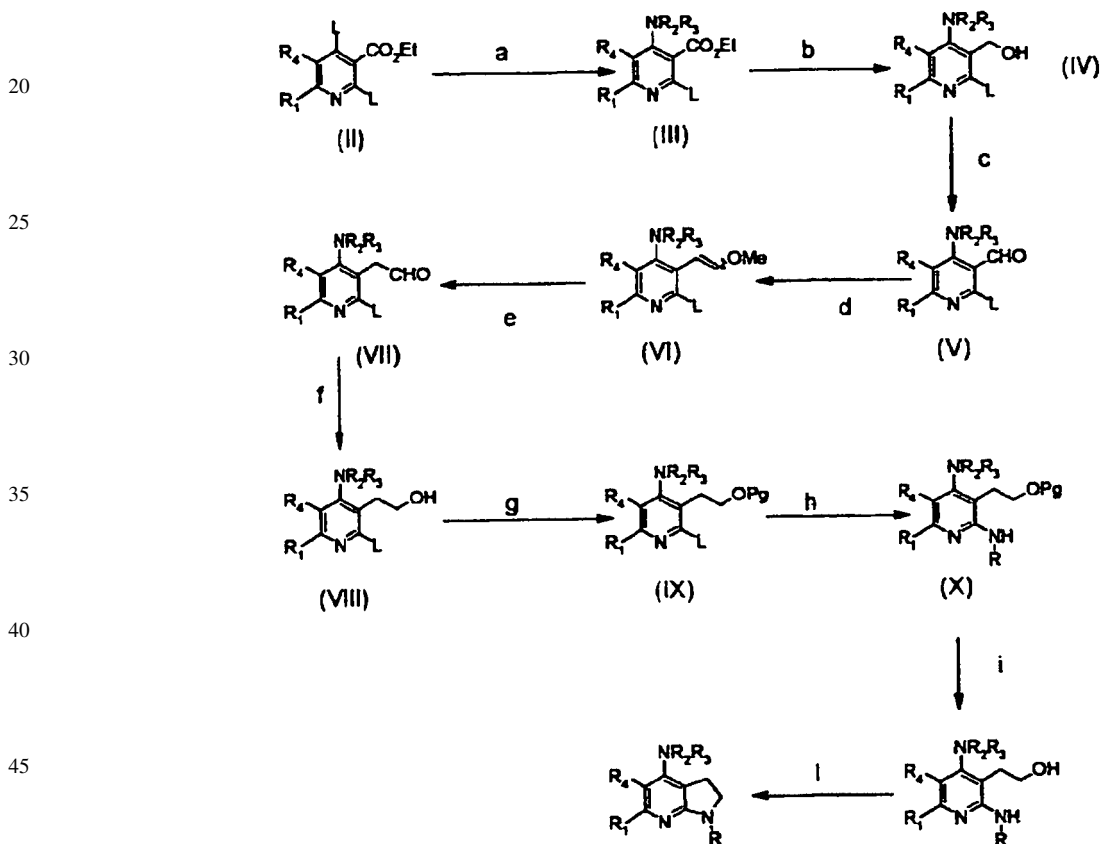
7. El 4-[6-metil-4-(3-tiazol-2-ilpirazol-1-il)-2,3-dihidro-1H-pirazol[2,3-b]piridin-1-il]-3-trifluorometilbenzoniitrilo incluyendo sus sales farmacéuticamente aceptables, según la reivindicación 1.

8. La 6-metil-1-(2-metil-4-trifluorometoxifenil)-4-(3-tiazol-2-ilpirazol-1-il)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina incluyendo sus sales farmacéuticamente aceptables, según la reivindicación 1.

9. La 1-(4-metoxi-2-metilfenil)-6-metil-4-(3-tiazol-2-ilpirazol-1-il)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina incluyendo sus sales farmacéuticamente aceptables, según la reivindicación 1.

10. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, según el Esquema siguiente en el que NR₂R₃ se define como en la reivindicación 1:

15



50 en el que

etapa a representa la conversión del grupo saliente L, seleccionado en un grupo que consiste en: halógeno o residuo reactivo de ácido sulfónico (por ejemplo mesilato, tosilato), preferentemente cloruro, en el grupo amino de los compuestos (III), por reacción con la amina adecuada NR₂R₃ en condiciones básicas;

55

etapa b representa la reducción del grupo éster con un agente reductor adecuado (tal como DIBAL-H) al grupo hidroxilo de los compuestos (IV);

60

etapa c representa la oxidación del grupo hidroxilo con un agente oxidante adecuado (tal como peryodinano de Dess-Martin) al grupo aldehído del compuesto (V);

etapa d representa la formación del grupo aldehído de los compuestos (VII) por reacción de Wittig en las condiciones habituales, a través de la formación del enol éter seguida por hidrólisis ácida (etapa e);

65

etapa f representa la reducción del grupo aldehído con un agente reductor adecuado (tal como NaBH₄) al grupo hidroxilo de los compuestos (VIII);

ES 2 271 327 T3

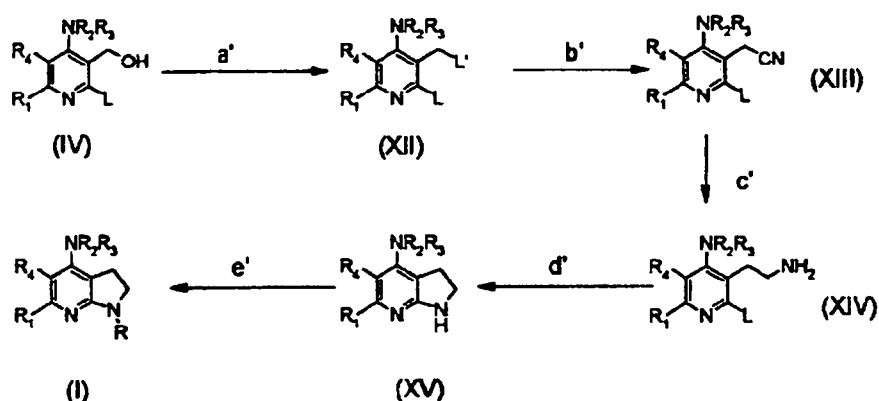
etapa g etapa g representa la conversión del grupo hidroxilo en el grupo protector adecuado de los compuestos (IX) (tal como TBS: *tert*-butildimetilsililo);

etapa h representa la reacción de Buchwald por acoplamiento con la amina RNH₂ adecuada;

etapa i representa la reacción de desprotección para dar el grupo hidroxilo de los compuesto (XI);

etapa l representa la ciclación intramolecular por calefacción después de la conversión del grupo hidroxilo de los compuestos (XI) en un grupo saliente adecuado (tal como bromo, por reacción con CBr₄ y PPh₃) para dar los compuestos finales (IIa).

11. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, según el Esquema siguiente, en el que NR₂R₃ se define como en la reivindicación 1:



en el que

etapa a' representa la conversión del grupo hidroxilo en un grupo saliente adecuado L' de los compuestos (XII), que independientemente de L, tiene la misma definición (por ejemplo mesilato, por reacción con MsCl en Et₃N);

etapa b' representa la conversión de L' en el derivado ciano de los compuestos (XIII) por reacción con, por ejemplo KCN en un disolvente aprótico dipolar, como la DMF;

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

etapa d' representa la ciclación intramolecular de los compuestos (XIV) por calefacción en un disolvente adecuado (tal como NMP) a temperatura alta;

etapa e' corresponde a la etapa previa h de la reivindicación 10.

12. El uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en la preparación de un medicamento para su uso en el tratamiento de enfermedades mediadas por el CRF (factor de liberación de corticotropina).

13. El uso de un compuesto según la reivindicación 12, en la preparación de un medicamento para su uso en el tratamiento de la depresión y ansiedad.

14. El uso de un compuesto según la reivindicación 12, en la preparación de un medicamento para su uso en el tratamiento del IBS (enfermedad del intestino irritable) y la IBD (enfermedad inflamatoria del intestino).

15. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, para su uso en el tratamiento de enfermedades mediadas por el CRF (factor de liberación de corticotropina).

16. Un compuesto según la reivindicación 15, para su uso en el tratamiento de la depresión y ansiedad.

17. Un compuesto según la reivindicación 15, para su uso en el tratamiento del IBS (enfermedad del intestino irritable) y la IBD (enfermedad inflamatoria del intestino).

18. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en mezcla con uno o más vehículos o excipientes fisiológicamente aceptables.