



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

⑪ Número de publicación: **2 326 827**

⑤① Int. Cl.:  
**C07D 471/04** (2006.01)  
**A61K 31/437** (2006.01)

⑫

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

⑨⑥ Número de solicitud europea: **05814807 .3**  
⑨⑥ Fecha de presentación : **17.10.2005**  
⑨⑦ Número de publicación de la solicitud: **1802621**  
⑨⑦ Fecha de publicación de la solicitud: **04.07.2007**

⑤④ Título: **Antagonistas del receptor de CRF y métodos relacionados.**

③⑩ Prioridad: **19.10.2004 US 620012 P**

④⑤ Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**20.10.2009**

④⑤ Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**20.10.2009**

⑦③ Titular/es: **SmithKline Beecham (Cork) Limited**  
**Currabinny**  
**Carrigaline, Cork, IE**  
**NEUROCRINE BIOSCIENCES, Inc.**

⑦② Inventor/es: **Lanier, Marion;**  
**Moorjani, Manisha;**  
**Tellew, John, Edward y**  
**Williams, John P.**

⑦④ Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 326 827 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).

## DESCRIPCIÓN

Antagonistas del receptor de CRF y métodos relacionados.

5 **Campo técnico**

Esta invención se refiere en general a antagonistas del receptor de CRF, y a métodos de tratamiento de trastornos por administración de tales antagonistas a un mamífero que tiene necesidad de ello.

10 **Antecedentes de la invención**

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 y otros, *Science* 213:1394-1397, 1981). Posteriormente, se aislaron secuencias de CRF humano y de rata y, según se determinó, eran idénticas pero diferentes del CRF ovino en 7 de los 41 restos aminoacídicos (Rivier *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 80:4851, 1983; Shibahara y otros, *EMBO J.* 2:775, 1983).

Se ha descubierto que el CRF produce profundas alteraciones en la función endocrina, nerviosa y del sistema inmunológico. Se cree que el CRF es el regulador fisiológico principal de la liberación basal y bajo estrés de la hormona adrenocorticotrópica ("ACTH"),  $\beta$ -endorfina y otros péptidos derivados de pro-opiomelanocortina ("POMC") desde la pituitaria anterior (Vale y otros, *Science* 213:1394-1397, 1981). En resumen, se cree que el CRF inicia sus efectos biológicos por medio de su unión a un receptor de la membrana plasmática que se ha descubierto que está distribuido por todo el cerebro (DeSouza y otros, *Science* 224:1449-1451, 1984), la pituitaria (DeSouza y otros, *Methods Enzymol.* 124:560, 1986; Wynn y otros, *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 110:602-608, 1983), las cápsulas suprarrenales (Udelsman y otros, *Nature* 319:147-150, 1986) y el bazo (Webster, E.L., y E.B. DeSouza, *Endocrinology* 122:609-617, 1988). El receptor de CRF está acoplado a una proteína de unión a GTP (Perrin y otros, *Endocrinology* 118:1171-1179, 1986) que media el aumento estimulado por CRF de la producción intracelular de AMPc (Bilezikjian, L.M., y W.W. Vale, *Endocrinology* 113:657-662, 1983). Ahora se ha clonado el receptor de CRF procedente de cerebro de rata (Perrin y otros, *Endo* 133(6):3058-3061, 1993) y humano (Chen y otros, *PNAS* 90(19):8967-8971, 1993; Vita y otros, *FEBS* 335(1):1-5, 1993). Este receptor es una proteína de 415 aminoácidos que comprende siete dominios transmembrana. Una comparación de identidad entre las secuencias de rata y humana muestra un alto grado de homología (97%) a nivel de los aminoácidos.

Además de su papel en la estimulación de la producción de ACTH y POMC, también se cree que el CRF coordina muchas de las respuestas endocrinas, autónomas y de comportamiento al estrés, y puede estar implicado en la patofisiología de trastornos afectivos. Además, se cree que el CRF es un intermedio clave en la comunicación entre los sistemas inmune, nervioso central, endocrino y cardiovascular (Crofford y otros, *J. Clin. Invest.* 90:2555-2564, 1992; Sapolsky y otros, *Science* 238:522-524, 1987; Tilders y otros, *Regul. Peptides* 5:77-84, 1982). En general, el CRF parece ser uno de los neurotransmisores principales del sistema nervioso central y representa un papel crucial en la integración de la respuesta global del cuerpo a condiciones de estrés.

La administración de CRF directamente al cerebro induce respuestas de comportamiento, fisiológicas y endocrinas idénticas a las observadas para un animal expuesto a un entorno con condiciones de estrés. Por ejemplo, la inyección intracerebroventricular de CRF ocasiona una activación conductual (Sutton y otros, *Nature* 297:331, 1982), una activación persistente del electroencefalograma (Ehlers y otros, *Brain Res.* 278:332, 1983), la estimulación de la ruta simpatoadrenomedular (Brown y otros, *Endocrinology* 110:928, 1982), un aumento del ritmo cardíaco y de la presión sanguínea (Fisher y otros, *Endocrinology* 110:2222, 1982), un aumento del consumo de oxígeno (Brown y otros, *Life Sciences* 30:207, 1982), una alteración de la actividad gastrointestinal (Williams y otros, *Am. J. Physiol.* 253:G582, 1987), supresión del consumo de alimentos (Levine y otros, *Neuropharmacology* 22:337, 1983), una modificación del comportamiento sexual (Sirinathsinghi y otros, *Nature* 305:232, 1983) y un compromiso de la función inmune (Irwin y otros, *Am. J. Physiol.* 255:R744, 1988). Además, ciertos datos clínicos sugieren que puede secretarse un exceso de CRF en el cerebro en estados de depresión, en trastornos relacionados con la ansiedad y en caso de anorexia nerviosa. (DeSouza, *Ann. Reports in Med. Chem.* 25:215-223, 1990). 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.

Los primeros antagonistas del receptor de CRF eran péptidos (véase, por ejemplo, Rivier y otros, Patente de Estados Unidos N° 4.605.642; Rivier y otros, *Science* 224:889, 1984). Aunque estos péptidos establecieron que los antagonistas del receptor del CRF pueden atenuar las respuestas farmacológicas al CRF, los antagonistas del receptor del CRF péptídicos tienen los inconvenientes habituales de los agentes terapéuticos péptídicos, incluyendo la falta de estabilidad y una actividad oral limitada.

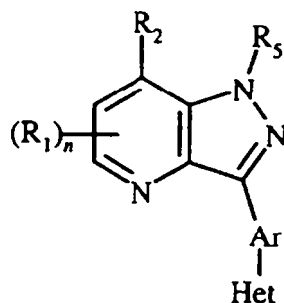
La solicitud publicada WO 98/43962, que describe compuestos que son ésteres alquílicos con grupos amonio de ácido 6,5-bicíclicos, condensados o espiro, como profármacos de antagonistas de los receptores de la integrina, y WO 97/23480, que describe derivados de indazol sustituidos con heterociclilo como antagonistas de los receptores de vitronectina, describen compuestos que tienen un núcleo de pirazolo[4,3-b]piridina. Se describen antagonistas de CRF en los documentos WO 9534563, WO 9945007 y WO 03048160.

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 pueden ser útiles en el tratamiento de afecciones o enfermedades endocrinas, psiquiátricas y neurológicas, incluyendo trastornos relacionados con 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 del 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.

### Compendio de la invención

Esta invención se refiere, en general, a antagonistas del receptor de CRF, y más específicamente a antagonistas del receptor de CRF que tienen la siguiente estructura general (I):



y las sales farmacéuticamente aceptables, ésteres, solvatos, estereoisómeros y profármacos de los mismos,

en donde:

$R_1$  en cada caso es independientemente alquilo  $C_1$ - $C_6$ ;

$n$  es 0, 1 ó 2;

$R_2$  es alquilo  $C_1$ - $C_{10}$ , alquilo  $C_1$ - $C_{10}$  sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido,  $-OR_3$ , o  $-NR_{4a}R_{4b}$ ;

$R_3$  es alquilo  $C_1$ - $C_{10}$ , alquilo  $C_1$ - $C_{10}$  sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, alcoxilalquilo  $C_1$ - $C_{10}$ , alcoxilalquilo  $C_1$ - $C_{10}$  sustituido, heterocicloalquilo, o heterocicloalquilo sustituido;

$R_{4a}$  y  $R_{4b}$  son iguales o diferentes e independientemente hidrógeno, alquilo  $C_1$ - $C_{10}$ , alquilo  $C_1$ - $C_{10}$  sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo sustituido, alcoxilalquilo  $C_1$ - $C_{10}$  o alcoxilalquilo  $C_1$ - $C_{10}$  sustituido, con la condición de que  $R_{4a}$  y  $R_{4b}$  no pueden ser ambos hidrógeno;

$R_5$  es hidrógeno o alquilo  $C_1$ - $C_6$ ;

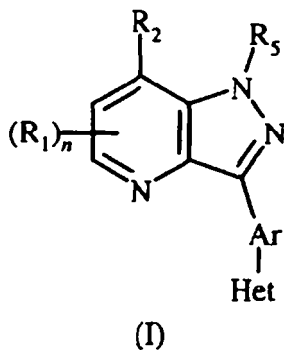
Ar es fenilo sustituido, piridilo o piridilo sustituido; y

Het es heterociclilo o heterociclilo sustituido.

Estos y otros aspectos de la invención serán evidentes después de consultar la siguiente descripción detallada. Para este fin, en esta memoria se exponen varias referencias que describen con más detalle ciertos procedimientos, compuestos y/o composiciones.

**Descripción detallada de la invención**

La presente invención se refiere, en general, a compuestos usados como antagonistas del receptor del factor de liberación de corticotropina (CRF). En una primera realización, los antagonistas del receptor de CRF de esta invención tienen la siguiente estructura (I):



y las sales farmacéuticamente aceptables, ésteres, solvatos, estereoisómeros y profármacos de los mismos,

en donde:

$R_1$  en cada caso es independientemente alquilo  $C_1-C_6$ ;

$n$  es 0, 1 ó 2;

$R_2$  es alquilo  $C_1-C_{10}$ , alquilo  $C_1-C_{10}$  sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido,  $-OR_3$ , o  $-NR_{4a}R_{4b}$ ;

$R_3$  es alquilo  $C_1-C_{10}$ , alquilo  $C_1-C_{10}$  sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, alcoxilalquilo  $C_1-C_{10}$ , alcoxilalquilo  $C_1-C_{10}$  sustituido, heterocicloalquilo, o heterocicloalquilo sustituido;

$R_{4a}$  y  $R_{4b}$  son iguales o diferentes e independientemente hidrógeno, alquilo  $C_1-C_{10}$ , alquilo  $C_1-C_{10}$  sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo sustituido, alcoxilalquilo  $C_1-C_{10}$  o alcoxilalquilo  $C_1-C_{10}$  sustituido, con la condición de que  $R_{4a}$  y  $R_{4b}$  no pueden ser ambos hidrógeno;

$R_5$  es hidrógeno o alquilo  $C_1-C_6$ ;

Ar es fenilo sustituido, piridilo o piridilo sustituido; y

Het es heterociclilo o heterociclilo sustituido.

Los antagonistas del receptor de CRF de esta invención pueden tener utilidad sobre una amplia gama de aplicaciones terapéuticas, y pueden usarse para tratar una variedad de trastornos o enfermedades, incluyendo trastornos relacionados con el estrés. Tales métodos incluyen administrar una cantidad eficaz de un antagonista del receptor de CRF de esta invención, preferiblemente en forma de una composición farmacéutica, a un animal que necesite del mismo. Por consiguiente, en otra realización, se describen composiciones farmacéuticas que contienen uno o más antagonistas del receptor de CRF de esta invención junto con un vehículo y/o diluyente farmacéuticamente aceptable.

Según se usan en este documento, los términos anteriores tienen los siguientes significados:

“Alquilo” se refiere a hidrocarburos alifáticos de 1 a 10 átomos de carbono de cadena lineal o ramificada, acíclicos o cíclicos, insaturados o saturados, mientras que la expresión “alquilo inferior” tiene el mismo significado que alquilo pero contiene de 1 a 6 átomos de carbono. Así, la expresión “alquilo inferior” es intercambiable con la expresión “alquilo  $C_1-C_6$ ”. Alquilos de cadena lineal saturados representativos incluyen metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, n-pentilo, n-hexilo y similares; mientras que alquilos ramificados saturados incluyen isopropilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, isopentilo y similares. Alquilos cíclicos saturados representativos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo,  $-CH_2$ -ciclopropilo,  $-CH_2$ -ciclobutilo,  $-CH_2$ -ciclopentilo,  $-CH_2$ -ciclohexilo y similares; mientras que alquilos cíclicos insaturados incluyen ciclopentenilo, ciclohexenilo y similares. Los alquilos cíclicos, también denominados “anillos homocíclicos”, incluyen anillos di- y poli-homocíclicos tales como decalina y adamantilo. Alquilos insaturados contienen al menos un doble o triple enlace entre átomos de carbono adyacentes (denominados “alquenilo” o “alquinilo”, respectivamente). Alquenilos de cadena lineal y ramificados representativos incluyen etilenilo, propilenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, isobutilenilo, 1-pentenilo, 2-pentenilo, 3-metil-1-butenilo, 2-metil-2-butenilo, 2,3-dimetil-

## ES 2 326 827 T3

2-butenilo y similares; mientras que alquinos de cadena lineal y ramificados representativos incluyen acetileno, propino, 1-butenilo, 2-butenilo, 1-penteno, 2-penteno, 3-metil-1-butenilo y similares.

Un grupo "arilo" significa un resto carbocíclico aromático tal como fenilo o naftilo.

5

Un grupo "arilalquilo" significa un alquilo que tiene al menos un átomo de hidrógeno del alquilo reemplazado por un resto arilo, tal como bencilo (es decir,  $-\text{CH}_2$ -fenilo),  $-\text{CH}_2$ -(1- o 2-naftilo),  $-(\text{CH}_2)_2$ fenilo,  $-(\text{CH}_2)_3$ fenilo,  $-\text{CH}(\text{fenilo})_2$  y similares.

10

Un grupo "heteroarilo" significa un anillo heterociclo aromático de 5 a 10 miembros que tiene al menos un heteroátomo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre, y que contiene al menos 1 átomo de carbono, incluyendo sistemas de anillos mono- y bicíclicos. Los grupos heteroarilo representativos incluyen (pero sin limitación) furilo, benzofuranilo, tiofenilo, benzotiofenilo, pirrolilo, indolilo, isoindolilo, azaindolilo, piridilo, quinolinilo, isoquinolinilo, oxazolilo, isooxazolilo, benzoxazolilo, pirazolilo, imidazolilo, bencimidazolilo, tiazolilo, benzotiazolilo, isotiazolilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, cinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo y oxadiazolilo.

15

Un grupo "heteroarilalquilo" significa un alquilo que tiene al menos un átomo de hidrógeno reemplazado con un resto heteroarilo, tal como  $-\text{CH}_2$ -piridinilo,  $-\text{CH}_2$ -pirimidinilo y similares.

20

Un grupo "heterociclo" (también denominado en este documento "anillo heterociclo" o "heterociclilo") significa un anillo heterociclo monocíclico de 5 a 7 miembros o policíclico de 7 a 14 miembros que es saturado, insaturado o aromático y que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, y donde los heteroátomos nitrógeno y azufre pueden oxidarse opcionalmente, y el heteroátomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado, incluyendo anillos bicíclicos en los que cualquiera de los heterociclos anteriores se condensa a un anillo de benceno así como anillos heterociclo tricíclicos (y superiores). El heterociclo puede estar unido a través de cualquier heteroátomo o átomo de carbono. Los heterociclos incluyen los heteroarilos que se han descrito anteriormente. De esta manera, además de los heteroarilos aromáticos indicados anteriormente, los heterociclos también incluyen (pero sin limitación) morfolinilo, pirrolidinonilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperizinilo, hidantoinilo, valerolactamaño, oxiranilo, oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, tetrahidropiridinilo, tetrahidropirimidinilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidrotiopiranilo, tetrahidropirimidinilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidrotiopiranilo y similares.

25

30

"Heterocicloalquilo" significa un alquilo que tiene al menos un átomo de hidrógeno del alquilo reemplazado por un heterociclo, tal como  $-\text{CH}_2$ -morfolinilo,  $-\text{CH}_2$ -piridilo,  $-\text{CH}_2$ -pirimidinilo, y similares.

35

El término "sustituido" que se usa en este documento significa que al menos un átomo de nitrógeno o cualquiera de los grupos anteriores (por ejemplo, alquilo, alcoxi, alcoxilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclo o heterocicloalquilo) se reemplaza con un sustituyente. En el caso de un sustituyente ceto (" $-\text{C}(=\text{O})-$ ") se reemplazan dos átomos de hidrógeno. Los "sustituyentes" dentro del contexto de esta invención incluyen halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, amino, alquilamino, dialquilamino, alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, tioalquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxilalquilo, haloalcoxi, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, heterocicloalquilo, heterocicloalquilo sustituido,  $-\text{NR}_a\text{R}_b$ ,  $-\text{NR}_a\text{C}(=\text{O})\text{R}_b$ ,  $-\text{NR}_a\text{C}(=\text{O})\text{NR}_a\text{R}_b$ ,  $-\text{NR}_a\text{C}(=\text{O})\text{OR}_b$ ,  $-\text{NR}_a\text{SO}_2\text{R}_b$ ,  $-\text{OR}_a$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{R}_a$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}_a$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_a\text{R}_b$ ,  $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}_a\text{R}_b$ ,  $-\text{SH}$ ,  $-\text{SR}_a$ ,  $-\text{S}(=\text{O})\text{R}_a$ ,  $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_a$ ,  $-\text{OS}(=\text{O})_2\text{R}_a$ ,  $-\text{S}(=\text{O})_2\text{OR}_a$ , donde  $\text{R}_a$  y  $\text{R}_b$  son iguales o diferentes y son independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, heterocicloalquilo o heterocicloalquilo sustituido.

45

"Halógeno" significa flúor, cloro, bromo o yodo.

50

"Haloalquilo" se refiere a un alquilo que tiene al menos un átomo de hidrógeno sustituido con un halógeno, tal como trifluorometilo y similares. Haloalquilo es una realización específica de alquilo sustituido, donde el alquilo está sustituido con uno o más átomos de halógeno.

55

"Alcoxi" significa un resto alquilo unido a través de un enlace oxígeno (es decir,  $-\text{O}$ -alquilo) tal como  $-\text{O}$ -metilo,  $-\text{O}$ -etilo y similares.

"Haloalcoxi" significa un alcoxi que tiene al menos un átomo de hidrógeno reemplazado con halógeno, tal como trifluorometoxi y similares.

60

"Alcoxilalquilo" significa un alquilo que tiene al menos un átomo de hidrógeno reemplazado con alcoxi, tal como metoximetilo y similares.

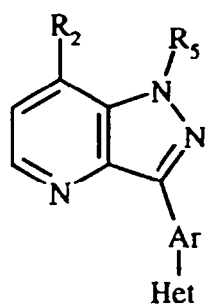
"Tioalquilo" significa un resto alquilo unido a través de un enlace azufre (es decir,  $-\text{S}$ -alquilo) tal como  $-\text{S}$ -metilo,  $-\text{S}$ -etilo y similares.

65

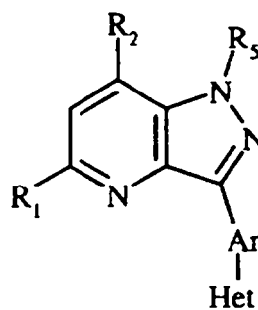
"Alquilamino" y "dialquilamino" significan uno o dos restos alquilo unidos a través de un enlace nitrógeno (es decir,  $-\text{N}$ Halquilo o  $-\text{N}(\text{alquil})(\text{alquilo})$ ) tal como metilamino, etilamino, dimetilamino, dietilamino y similares.

“Hidroxialquilo” significa un alquilo sustituido con al menos un grupo hidroxilo.

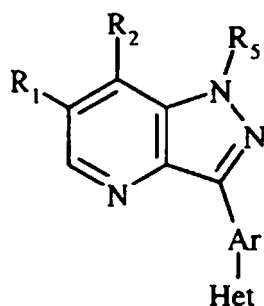
Las realizaciones de la invención se presentan en este documento para fines de ejemplo y no para fines de limitación. En una realización de la presente invención,  $(R_1)_n$  representa un sustituyente alquilo  $R_1$  tomado  $n$  veces, donde  $n$  es 0, 1 o 2. Así, compuestos representativos de esta invención incluyen las siguientes estructuras (IIa) a (IId):



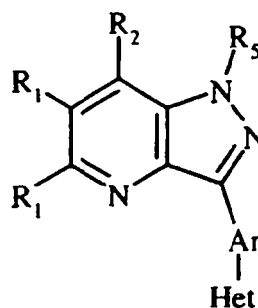
(IIa)



(IIb)



(IIc)

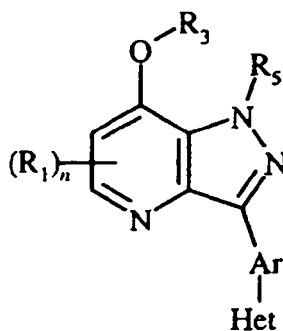


(IId)

En ciertas realizaciones de la invención  $R_1$  es alquilo  $C_1$ - $C_6$ , que puede ejemplificarse por, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo e isobutilo.

En realizaciones adicionales de la invención  $R_2$  es alquilo  $C_1$ - $C_{10}$ , alquilo  $C_1$ - $C_{10}$  sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, o heteroarilo sustituido. En ciertas realizaciones  $R_2$  es alquilo  $C_1$ - $C_6$  tal como, por ejemplo, metilo.

En realizaciones adicionales de la invención  $R_2$  es  $-OR_3$  en la siguiente estructura (III) en donde  $R_3$  es alquilo  $C_1$ - $C_{10}$ , alquilo  $C_1$ - $C_{10}$  sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, alcoxialquilo  $C_1$ - $C_{10}$ , alcoxialquilo  $C_1$ - $C_{10}$  sustituido, heterocicloalquilo o heterocicloalquilo sustituido:



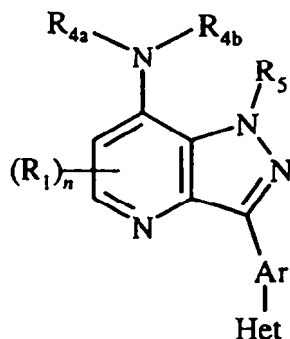
(III)

En realizaciones adicionales de la invención donde  $R_2$  es  $-OR_3$ ,  $R_3$  es alquilo  $C_1$ - $C_6$ , alquilo  $C_1$ - $C_6$  sustituido, alcoxialquilo  $C_1$ - $C_6$  o heteroarilquilo.

En realizaciones adicionales de la invención  $R_2$  es alquilo  $C_1$ - $C_6$  o alquilo  $C_1$ - $C_6$  sustituido.

# ES 2 326 827 T3

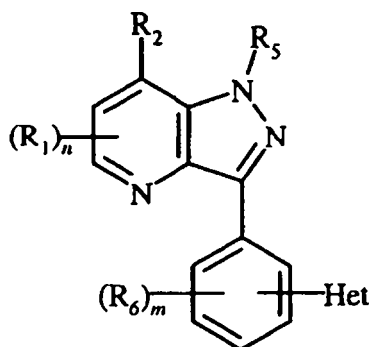
En realizaciones adicionales de la invención  $R_2$  es  $-NR_{4a}R_{4b}$  en la siguiente estructura (IV) en donde  $R_{4a}$  y  $R_{4b}$  son iguales o diferentes e independientemente hidrógeno, alquilo  $C_1-C_{10}$ , alquilo  $C_1-C_{10}$  sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo sustituido, alcoxilalquilo  $C_1-C_{10}$  o alcoxilalquilo  $C_1-C_{10}$  sustituido, con la condición de que  $R_{4a}$  y  $R_{4b}$  no pueden ser ambos hidrógeno:



(IV)

En realizaciones adicionales de la invención  $R_{4a}$  y  $R_{4b}$  son independientemente alquilo  $C_1-C_6$ . En realizaciones adicionales de la invención  $R_5$  es hidrógeno o alquilo  $C_1-C_6$ . En realizaciones adicionales  $R_5$  es metilo.

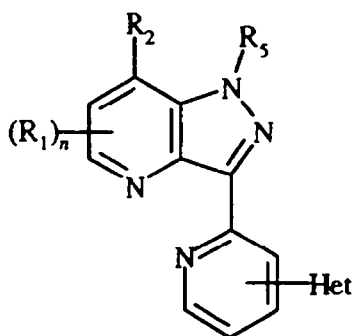
En realizaciones adicionales de la invención Ar es fenilo como se indica en la siguiente estructura (V) en donde  $m$  es un número entero 1-4 inclusive y cada  $R_6$  es independientemente alquilo  $C_1-C_6$ , alquilo  $C_1-C_6$  sustituido, alcoxi  $C_1-C_6$  o halógeno:



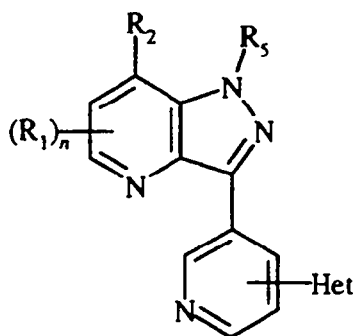
(V)

En ciertas realizaciones cada  $R_6$  es independientemente metilo, metoxi o trihalometilo.

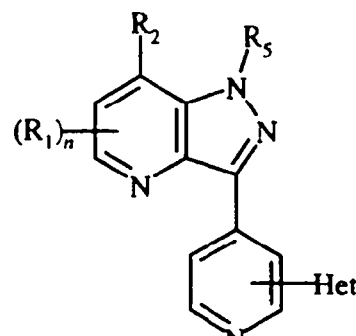
En realizaciones adicionales de la invención Ar es piridilo, grupo que está unido al núcleo de pirazolopiridina a través del átomo de carbono número 2, 3 o 4 del anillo piridílico, como se indica en las siguientes estructuras (VIa, VIb y VIc), respectivamente:



(VIa)

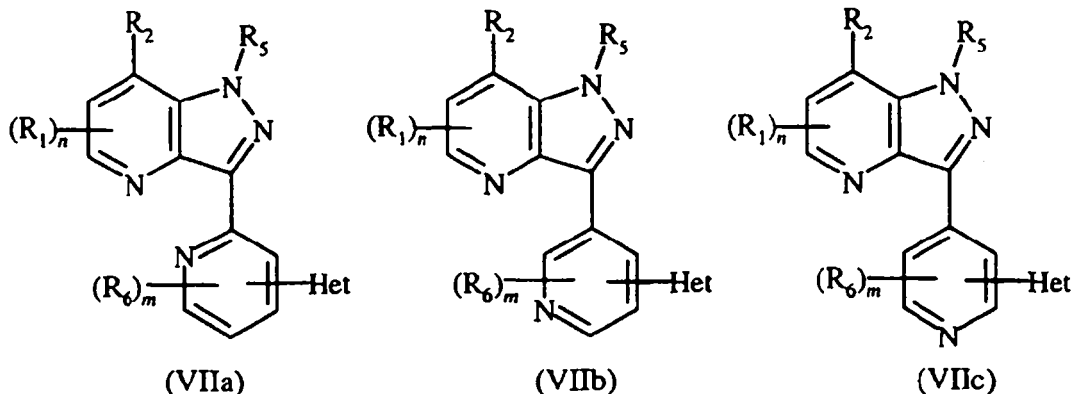


(VIb)



(VIc)

En realizaciones adicionales de la invención Ar es piridilo que está unido al núcleo de pirazolopiridina a través del átomo de carbono número 2, 3 o 4 del anillo piridínico, como se indica en las siguientes estructuras (VIIa, VIIb y VIIc), respectivamente, y en las que  $m$  es un número entero 1-3 inclusive y cada  $R_6$  es independientemente alquilo  $C_1-C_6$ , alquilo  $C_1-C_6$  sustituido, alcoxi  $C_1-C_6$  o halógeno:

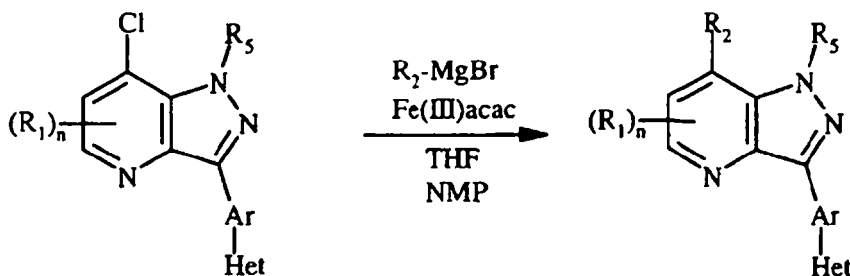


En realizaciones adicionales de la invención Het es heterociclilo o heterociclilo sustituido, en donde heterociclilo se ejemplifica sin limitación por pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, furazanilo, piridilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo y tetrahydroindolona.

Los compuestos de la presente invención pueden utilizarse generalmente en la forma de la base libre. Como alternativa, los compuestos de esta invención pueden usarse en forma de sales de adición de ácidos. Las sales de adición de ácidos de los aminocompuestos en forma 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. Ácidos orgánicos adecuados incluyen ácidos maleico, fumárico, benzoico, ascórbico, succínico, metanosulfónico, acético, oxálico, propiónico, tartárico, salicílico, cítrico, glucónico, láctico, mandélico, cinámico, aspártico, esteárico, palmítico, glicólico, glutámico y benzenosulfónico. Los ácidos inorgánicos adecuados incluyen los 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 farmacéuticamente aceptables.

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. Por ejemplo, la síntesis de la estructura (I) puede realizarse, en general, de acuerdo con los siguientes Esquema de Reacción 1 a Esquema de Reacción 9, donde dichos Esquemas se presentan para fines de ejemplificación y no de limitación.

Esquema de Reacción 1



La alquilación en la posición 7 del núcleo de 7-cloropirazolo[4,3-b]piridina discurre vía reacción del bromuro de alquilmagnesio en presencia de sales de hierro(III) tales como acetilacetato de hierro(III) en tetrahydrofurano (THF) y N-metilpirrolidona (NMP) (Fürstner *et al.*, J. Am. Chem. Soc. 2002, 124, 13856-13863).

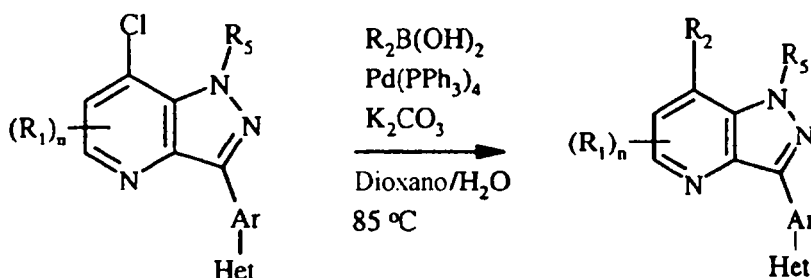
# ES 2 326 827 T3

## Esquema de Reacción 2

5

10

15



20

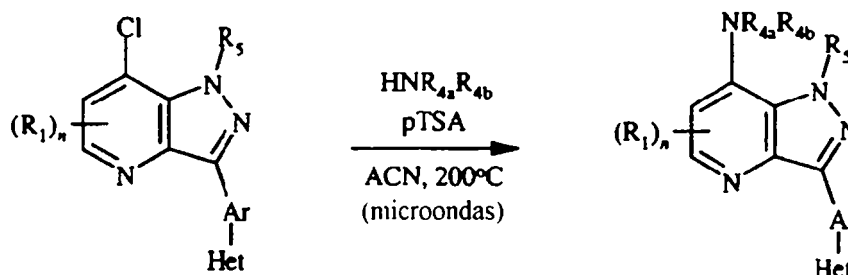
La sustitución del cloro en la posición 7 del núcleo de 7-cloropirazolo[4,3-b]piridina por reacción con el ácido borónico de arilo, arilo sustituido, heteroarilo, o heteroarilo sustituido, representado por  $R_2B(OH)_2$  en el Esquema de Reacción 2 más arriba, ocurre en presencia de un catalizador de paladio adecuado tal como tetraquis(trifenilfosfina) paladio(0) y una base adecuada tal como carbonato de potasio a temperatura elevada en un disolvente adecuado tal como dioxano.

## Esquema de Reacción 3

25

30

35



40

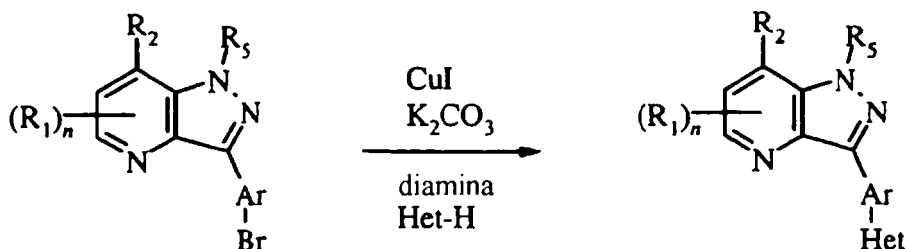
La sustitución de cloro en la posición del núcleo de 7-cloropirazolo[4,3-b]piridina por una amina, ejemplificada por  $HNR_{4a}R_{4b}$  en el Esquema de Reacción 3 más arriba, ocurre en presencia de un ácido tal como ácido *p*-toluenesulfónico en acetonitrilo a temperatura elevada.

## Esquema de Reacción 4

45

50

55

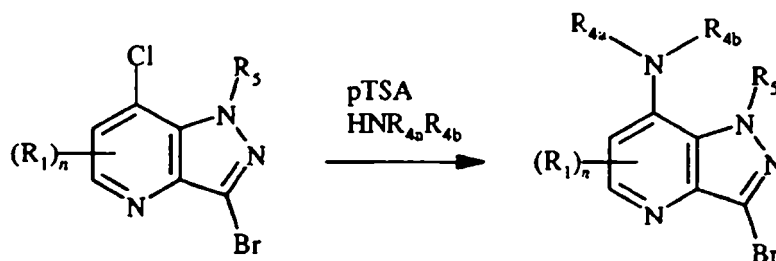


60

La sustitución de bromuro o yoduro de arilo por el átomo de nitrógeno de un heterociclo nitrogenado apropiado ocurre en presencia de un catalizador de cobre tal como yoduro de cobre(I), una diamina como catalizador conjunto, y una base (Klapars *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* 2002, 124, 7241-7428). Las diaminas adecuadas incluyen *N,N'*-dimetiletilendiamina y *trans*-1,2-ciclohexanodiamina. Son bases adecuadas carbonato de potasio y fosfato tripotásico.

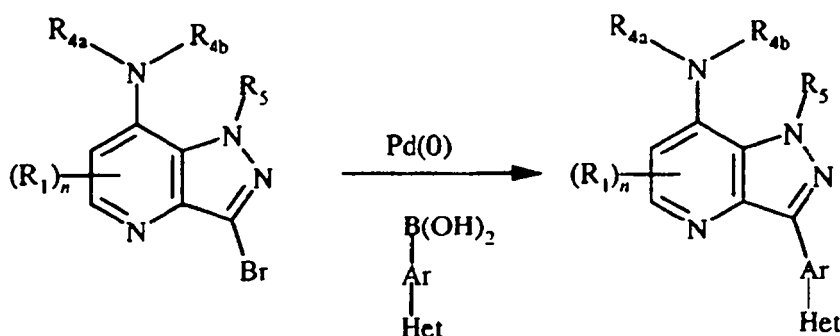
65

## Esquema de Reacción 5



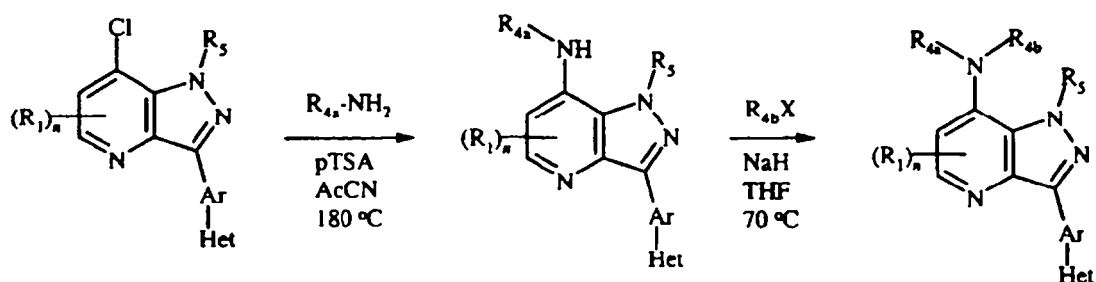
La sustitución de cloro por amina en la posición 7 del núcleo de 3-bromo-7-cloro-1H-pirazolo[4,3-b]piridina ocurre a temperatura elevada en presencia de ácido *p*-toluenosulfónico.

## Esquema de Reacción 6



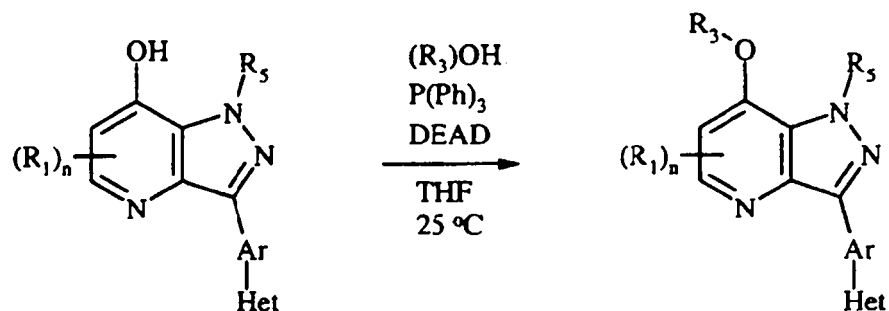
El trans-acoplamiento catalizado con paladio de haluros orgánicos con derivados organoborados se puede emplear para producir la sustitución en la posición 3 de la pirazolo[4,3-b]piridina.

## Esquema de Reacción 7



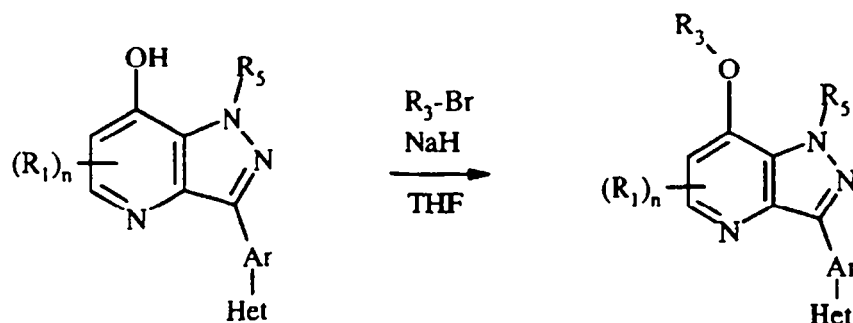
La sustitución de cloro por amina en la posición 7 del núcleo de pirazolo[4,3-b]piridina ocurre a temperatura elevada en presencia de ácido *p*-toluenosulfónico para producir la amina en un procedimiento similar al descrito para el Esquema 3. La amina secundaria intermedia se puede convertir en una amina terciaria por reacción con un haluro de alquilo  $R_{4b}X$  en el Esquema de Reacción 7 más arriba en presencia de una base tal como  $NaH$  en un disolvente inerte tal como THF o DMF.

## Esquema de Reacción 8



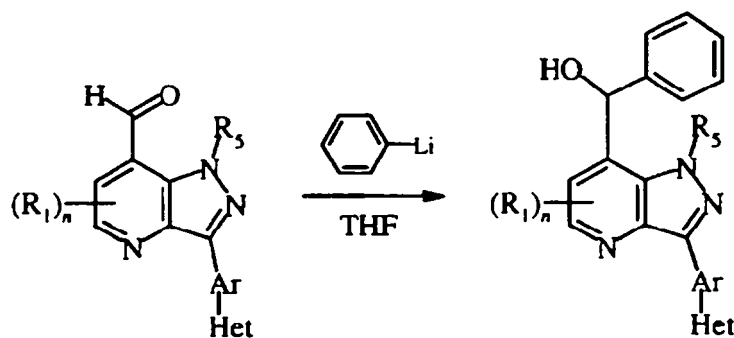
20 El núcleo de 7-hidroxipirazolo[4,3-b]piridina se puede alquilar con un alcohol primario o secundario, ejemplificado por  $(R_3)OH$  en el Esquema de Reacción más arriba, en condiciones de Mitsunobu empleando una fosfina tal como trifenilfosfina y un azodicarboxilato tal como azodicarboxilato de dietilo en un disolvente anhidro inerte tal como THF o tolueno.

## Esquema de Reacción 9



45 El núcleo de 7-hidroxipirazolo[4,3-b]piridina se puede alquilar con un haluro de alquilo primario o secundario, ejemplificado por  $R_3Br$  en el Esquema de Reacción 9 más arriba, usando una base apropiada tal como NaH y un disolvente anhidro adecuado tal como THF o DMF a temperatura elevada para proporcionar el compuesto alcoxi.

## Esquema de Reacción 10



65 Se hace reaccionar fenil-litio con la funcionalidad aldehído en la posición 7 del núcleo de pirazolo[4,3-b]piridina para dar el fenil-(1H-pirazolo[4,3-b]piridin-7-il)metanol.

La eficacia de un compuesto como antagonista del receptor de CRF puede determinarse mediante diversos métodos de ensayo. Los antagonistas de CRF adecuados de esta invención son capaces de inhibir la unión específica de CRF a su receptor. Un compuesto de estructura (I) puede evaluarse con respecto a la actividad como un antagonista de CRF mediante uno o más ensayos aceptados generalmente para este propósito, incluyendo, pero no limitados a, los ensayos descritos por DeSouza y otros (J. Neuroscience 7:88, 1987) y Battaglia y otros (Synapse 1:572, 1987). Según se menciona anteriormente, antagonistas de CFR adecuados incluyen compuestos que demuestran afinidad por el receptor de CFR. La afinidad por el receptor de CRF puede determinarse mediante estudios de unión que miden la capacidad de un compuesto para inhibir la unión de un CRF radiomarcado (por ejemplo, [<sup>125</sup>I]tirosina-CRF) a su receptor (por ejemplo, receptores preparados a partir de membranas de córtex cerebral de rata). El ensayo de unión a radioligando descrito por DeSouza y otros (*supra*, 1987) proporciona un ensayo para determinar la afinidad de un compuesto por el receptor de CRF. Esta actividad se calcula típicamente a partir de la  $CI_{50}$  como la concentración de un compuesto necesaria para desplazar 50% del ligando radiomarcado del receptor, y se presenta como un valor de “ $K_i$ ” calculado por la siguiente ecuación:

$$K_i = \frac{IC_{50}}{1 + L/K_D}$$

donde L = radioligando y  $K_D$  = afinidad del radioligando por el receptor (Cheng y Prusoff, Biochem. Pharmacol. 22:3099, 1973).

Además de inhibir la unión al receptor de CRF, la actividad antagonista del receptor de CRF de un compuesto puede establecerse por la capacidad del compuesto de antagonizar una actividad asociada con el CRF. Por ejemplo, se sabe que el CRF estimula diversos procesos bioquímicos, incluyendo la actividad de adenilato ciclasa. Por lo tanto, los compuestos pueden evaluarse como antagonistas de CRF por su capacidad de antagonizar la actividad de adenilato ciclasa estimulada por CRF, por ejemplo, midiendo los niveles de AMPc. El ensayo de actividad de adenilato ciclasa estimulada por CRF descrito por Battaglia y otros (*supra*, 1987) proporciona un ensayo para determinar la capacidad de un compuesto de antagonizar la actividad de CRF. Por consiguiente, la actividad antagonista del receptor de CRF puede determinarse por técnicas de ensayo que generalmente incluyen un ensayo de unión inicial (tal como el descrito por DeSouza (*supra*, 1987)) seguido de un protocolo de investigación de AMPc (tal como el descrito por Battaglia (*supra*, 1987)).

Haciendo referencia a las afinidades de unión al receptor de CRF, los antagonistas del receptor de CRF de esta invención típicamente tienen un valor de  $K_i$  de menos de 10  $\mu$ M. En una realización de esta invención, un antagonista de un receptor de CRF tiene una  $K_i$  menor que 1  $\mu$ M. En otra realización, un antagonista de CRF de esta invención tiene una  $K_i$  menor que 0,25  $\mu$ M (*p.ej.*, 250 nM). Como se explica con más detalle más adelante, los valores de  $K_i$  pueden ensayarse mediante los métodos indicados en el Ejemplo 20.

Los antagonistas del receptor de CRF de la presente invención pueden demostrar actividad en el sitio receptor de CRF, y pueden usarse como agentes terapéuticos para el tratamiento de una amplia serie de trastornos o enfermedades incluyendo trastornos o enfermedades endocrinos, psiquiátricos y neurológicos. Más específicamente, los antagonistas del receptor de CRF de la presente invención pueden ser útiles en el tratamiento de afecciones o trastornos fisiológicos debidos a la hipersecreción de CRF. Como se cree que CRF es un neurotransmisor importante que activa y coordina las respuestas endocrinas, conductuales y automáticas frente al estrés, los antagonistas de los receptores de CRF de la presente invención se pueden usar para tratar trastornos neuropsiquiátricos. Los trastornos neuropsiquiátricos que pueden tratarse mediante los antagonistas del receptor de CRF de esta invención incluyen trastornos afectivos tales como depresión; trastornos relacionados con ansiedad tales como trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de pánico, trastorno obsesivo-compulsivo, agresión anormal, anomalías cardiovasculares tales como angina inestable e hipertensión reactiva; y trastornos de la alimentación tales como anorexia nerviosa, bulimia y síndrome del intestino irritable. Los antagonistas de CRF también pueden ser útiles en el tratamiento de la supresión inmune inducida por estrés asociada con diversos estados de enfermedad, así como de la apoplejía. Otros usos de antagonistas de CRF de esta invención pueden incluir el tratamiento de estados inflamatorios (tales como artritis reumatoide, uveítis, asma, enfermedad inflamatoria intestinal y motilidad gastrointestinal), dolor, enfermedad de Cushing, espasmos infantiles, epilepsia y otras crisis convulsivas tanto en niños como en adultos, así como abuso de sustancias y su abandono (*p. ej.*, alcoholismo).

En otra realización, La presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que contienen uno o más antagonistas de los receptores de CRF de la invención. Para el propósito de la administración a un animal (*p. ej.*, un mamífero) los compuestos de la presente invención se pueden formular como composiciones farmacéuticas. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención comprenden un antagonista del receptor de CRF de la presente invención (es decir, un compuesto de estructura (I)) y un portador y/o diluyente farmacéuticamente aceptable. El antagonista del receptor de CRF está presente en la composición en una cantidad que es eficaz para tratar un trastorno particular, esto es, en una cantidad suficiente para alcanzar actividad como antagonista del receptor de CRF, y preferiblemente con toxicidad aceptable para el paciente. En una realización, las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden incluir un antagonista de un receptor de CRF en una cantidad desde 0,1 mg hasta 250 mg por dosificación dependiendo de la ruta de administración, y más concretamente desde 1 mg hasta 60 mg. En otras realizaciones, la dosificación puede ser, por ejemplo, 5 mg, 10 mg, 15 mg o 20 mg. Las concentraciones y dosificaciones apropiadas pueden determinarse fácilmente por un especialista en la técnica.

Los especialistas en la técnica estarán familiarizados con los vehículos y/o diluyentes farmacéuticamente aceptables. En el caso de las composiciones formuladas como soluciones líquidas, los vehículos y/o diluyentes aceptables incluyen solución salina y agua estéril y opcionalmente pueden incluir antioxidantes, tampones, bacteriostatos y otros aditivos comunes. Las composiciones también se pueden formular como píldoras, cápsulas, gránulos o comprimidos que contienen, además de un antagonista de un receptor de CRF, aditivos habituales tales como diluyentes agentes dispensadores y tensioactivos, aglutinantes y lubricantes. Un especialista en la técnica además puede formular el antagonista del receptor de CRF de una manera apropiada y de acuerdo con prácticas aceptadas, tales como las descritas en Remington's Pharmaceutical Sciences, Gennaro, Ed., Mack Publishing Co., Easton, PA 1990.

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) en *vivo* cuando dicho profármaco se administra a un paciente. En general, los profármacos se preparan modificando grupos funcionales de tal manera que se escinda la modificación, por una manipulación rutinaria o *in vivo*, produciendo el compuesto parental.

Los compuestos de estructura (I) pueden tener centros quirales y se pueden presentar 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, las formas cristalinas de los compuestos de estructura (I) pueden existir como polimorfos, que están incluidos en la presente invención. Además, los compuestos de estructura (I) pueden formar solvatos con agua o con disolventes orgánicos. De forma similar, estos solvatos se incluyen dentro del alcance de esta invención.

La presente invención describe un método para tratar diversos trastornos o enfermedades, incluyendo trastornos o enfermedades endocrinas, psiquiátricas y neurológicas. Estos métodos incluyen la administración de un compuesto de la presente invención a un mamífero (por ejemplo, una persona) en una cantidad suficiente para tratar el trastorno o la enfermedad. Tales métodos incluyen la administración sistémica de un antagonista de un receptor de CRF de esta invención, preferiblemente en forma de una composición farmacéutica. Según se usa en este documento, la administración sistémica incluye métodos de administración oral y parenteral. Para la administración oral, las composiciones farmacéuticas adecuadas de antagonistas del receptor de CRF incluyen polvos, gránulos, píldoras, comprimidos y cápsulas, así como líquidos, jarabes, suspensiones y emulsiones. Estas composiciones también pueden incluir aromatizantes, conservantes, agentes de suspensión, espesantes y emulsionantes, y otros aditivos farmacéuticamente aceptables. Para administración parenteral, los compuestos de la presente invención pueden prepararse en soluciones de inyección acuosas que pueden contener, además del antagonista del receptor de CRF, tampones, antioxidantes, bacteriostatos y otros aditivos empleados comúnmente en tales soluciones.

En otra realización, la presente invención permite la visualización de diagnóstico de sitios específicos dentro del cuerpo por medio del uso de agentes farmacéuticos radiactivos o no radiactivos. El uso de un compuesto de la presente invención puede proporcionar una evaluación fisiológica, funcional o biológica de un paciente o proporcionar detección y evaluación de una patología o enfermedad. Los agentes farmacéuticos radiactivos se emplean en escintigrafía, tomografía de emisión de positrones (PET), tomografía computerizada (CT) y tomografía computerizada de emisión de un solo fotón (SPECT). Para estas aplicaciones, se incorporan radioisótopos de elementos tales como yodo (I) incluyendo  $^{123}\text{I}$  (PET),  $^{125}\text{I}$  (SPECT) y  $^{131}\text{I}$ , tecnecio (Tc) incluyendo  $^{99}\text{Tc}$  (PET), fósforo (P) incluyendo  $^{31}\text{P}$  y  $^{32}\text{P}$ , cromo (Cr) incluyendo  $^{51}\text{Cr}$ , carbono (C) incluyendo C, flúor (F) incluyendo  $^{18}\text{F}$ , talio (Tl) incluyendo  $^{201}\text{Tl}$ , y emisores similares de radiación de positrones e ionizante. Los agentes farmacéuticos no radiactivos se emplean en formación de imágenes por resonancia magnética (MRI), fluoroscopia y ultrasonidos. Para estas aplicaciones, se incorporan isótopos de elementos tales como gadolinio (Gd), incluyendo  $^{153}\text{Gd}$ , hierro (Fe), bario (Ba), manganeso (Mn) y talio (Tl). Estas entidades también son útiles para identificar la presencia de sitios diana particulares en una mezcla y para marcar moléculas en una mezcla.

Como se ha mencionado más arriba, la administración de un compuesto de la presente invención puede ser útil para tratar una amplia gama de trastornos o enfermedades. En particular, los compuestos de la presente invención pueden administrarse a un mamífero para el tratamiento de depresión, trastorno de ansiedad, trastorno de pánico, trastorno obsesivo-compulsivo, agresión anormal, angina inestable, hipertensión reactiva, anorexia nerviosa, bulimia, síndrome del intestino irritable, supresión inmune inducida por estrés, apoplejía, inflamación, dolor, enfermedad de Cushing, espasmos infantiles, epilepsia y abuso o síndrome de abstinencia de sustancias.

Los siguientes ejemplos se proporcionan con fines ilustrativos y no con fines limitantes.

## Ejemplos

Los antagonistas del receptor de CRF de esta invención pueden prepararse mediante los métodos descritos en los Ejemplos. El Ejemplo 20 presenta un método para determinar la afinidad de unión al receptor y el Ejemplo 21 describe un ensayo para evaluar los compuestos de esta invención con respecto a la actividad adenilato ciclasa estimulada por CRF.

## ES 2 326 827 T3

### Abreviaturas

	LAH:	Hidruro de litio y aluminio
5	DCM:	diclorometano
	DMSO:	sulfóxido de dimetilo
	EAA:	Acetoacetato de etilo
10	LC-MS:	cromatografía líquida-espectroscopía de masas
	NaBH(OAc) <sub>3</sub> :	Triacetoxiborohidruro sódico
15	Pd-C:	Paladio (al 10%) sobre carbono
	TFA:	Ácido trifluoroacético
	acac:	acetilacetato
20	MDA:	Malondialdehído bis-dimetil acetal
	MEEA:	(2-metoxietil)etilamina

### 25 HPLC prep.-MS

HPLC-MS Gilson equipado con un auto-muestreador/ recolector de fracciones Gilson 215, un detector UV y un detector de masas ThermoFinnigan AQA Single QUAD (electronebulización);

30 Columna de HPLC: BHK ODS-O/B, 5  $\mu$ , 30 x 75 mm;

Gradientes de HPLC: 35 ml/min, de acetonitrilo al 10% en agua a acetonitrilo al 100% durante 7 min, manteniendo acetonitrilo al 100% durante 3 min.

### 35 Método analítico 1 --Cromatografía Líquida de Alta Resolución (HPLC-MS)

40 Columna: Phenomenex SynergiMAX-RP, 4 micron, 2 x 50 mm;

Fase móvil: A = agua, TFA al 0,025%; B = acetonitrilo, TFA al 0,025%;

Gradiente: de B al 5%/A al 95% a B al 95%/A al 5% durante 13 min, mantenido después durante 2,5 min;

45 Caudal: 1,0 ml/min;

Longitud de onda UV: 220 nm y 254 nm.

### 50 Método analítico 2 --Cromatografía de Fluidos Supercríticos (SFC)

Plataforma: bomba Berger FCM1200 SFC, Detector de Ordenación de Diodos Agilent, auto-muestreador Agilent Modelo 220 Microplate, Agilent Modelo 1946 MSD (interfaz APCI);

55 Columna: Berger Piridine 60A, 4 micrómetros, 3 x 150 mm;

Disolventes: SFC Grade CO<sub>2</sub>, metanol de calidad óptima con agua al 1,5% y ácido etanosulfónico al 0,025%;

60 Caudal: 4,0 ml/min, presión negativa 120 Bar;

Gradiente: metanol al 5-55%/CO<sub>2</sub> en 2,4 min.

Los tiempos de retención (t<sub>R</sub>) dados para todos los compuestos emplearon el método analítico 1 con la excepción del compuesto 13-1 que empleó el método analítico 2.

65

## Ejemplo 1

Síntesis de los reactivos 3-bromo-7-cloro-5-metil-1H-pirazolo[4,3-b]piridina y 7-benciloxi-3-bromo-5-metil-1H-pirazolo[4,3-b]piridina

5

10

15

20

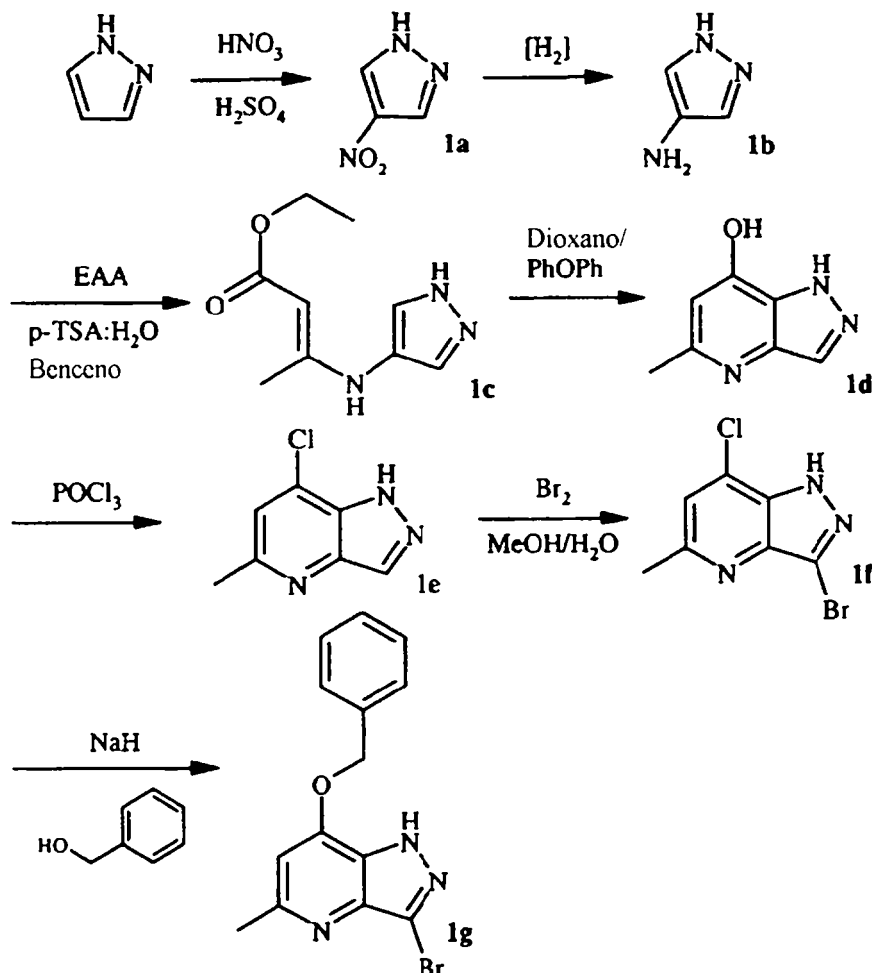
25

30

35

40

45



## Etapa 1A

Se añadió pirazol (30,0 g, 441 mmol) en porciones a ácido sulfúrico (220 mL, 97%) en un baño de hielo. La mezcla se calentó a 55°C y se añadió lentamente ácido nítrico (30 mL, 70%, 0,5 mol). La mezcla de reacción se agitó a 55°C durante 3 horas, se dejó enfriar, se vertió en hielo-agua (600 mL) y se neutralizó con una solución 6 N de NaOH (pH = 7). La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (5 x 150 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (100 mL) y salmuera (100 mL), se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y concentraron a vacío para proporcionar el compuesto 1a como un sólido blanco (37,0 g, 326 mmol, 74%); GC/MS: m/z = 113 (100%).

El compuesto 1a (15,0 g, 133 mmol) se añadió a una suspensión de paladio sobre carbono al 10% (7,0 g, 6,65 mmol) en etanol (100 mL). La mezcla se sacudió durante 3 horas bajo presión de hidrógeno (2,8 kg/cm<sup>2</sup>, 40 psi) a temperatura ambiente. El catalizador se separó por filtración a través de un lecho de Celite® y el disolvente se evaporó. El compuesto 1b se obtuvo como un aceite burdeos (10,5 g, 126 mmol, 95%) que se usó en la etapa siguiente sin purificación; GC/MS: m/z = 83 (100%).

60

## Etapa 1C

Una solución de 1b (10,5 g, 126 mmol), acetoacetato de etilo (18,0 g, 140 mmol) y una cantidad catalítica de ácido p-toluenosulfónico monohidrato (1,3 g, 6,65 mmol, 5%) en benceno (100 mL) se mantuvo a reflujo con un separador Dean-Stark durante 1 hora. Los disolventes se separaron al vacío, y la imina se purificó haciéndola correr a través de una columna corta de cromatografía rellena de sílice, para proporcionar el compuesto 1c como un sólido de color canela después de evaporar el disolvente (22,4 g, 125 mmol, 91%); GC/MS: m/z = 195 (100%).

## ES 2 326 827 T3

### Etapa 1D

5 El compuesto 1c (7,03 g, 35,9 mmol) se añadió a una solución hirviendo de dioxano (30 mL) y difenil éter (30 mL). La mezcla se calentó hasta que se formó un sólido (5 min). La mezcla de reacción se continuó calentando durante 2 minutos más. Después de dejar enfriar a temperatura ambiente, se añadió éter dietílico (300 mL), y la mezcla de reacción se agitó durante 15 min. El sólido se lavó con éter dietílico. El compuesto 1d se obtuvo como un sólido cristalino de color canela (5,09 g, 34,1 mmol, 95%); LC/MS: [M+H] = 150,0.

### 10 Etapa 1E

15 El compuesto 1d (4,58 g, 30,7 mmol) en oxiclورو de fósforo (30 mL) se calentó a 110°C durante 30 min. Después de dejar enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió sobre hielo, y el pH se ajustó con solución de NaOH (6 N) hasta pH = 5. El sólido se recogió con filtración y la capa de aguas madres se extrajo con acetato de etilo (3 x 250 mL). El sólido antes mencionado se disolvió en las fases orgánicas combinadas y estas se lavaron con una solución de salmuera (1 x 250 mL), se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y concentraron. El concentrado se purificó por cromatografía en una columna corta de gel de sílice para proporcionar el compuesto 1e como un sólido amarillo pálido (4,50 g, 26,8 mmol, 87%); GC/MS: m/z = 167 (100%); LC/MS: [M+H] = 168.

20

### Etapa 1F

25 El compuesto 1e (600 mg, 3,58 mmol) se disolvió en una mezcla de agua/metanol (12 mL/12 mL) en un baño de hielo. Una solución de bromo (629 mg, 3,94 mmol) en una solución de H<sub>2</sub>O/MeOH 1 mL/1 mL se añadió gota a gota a la mezcla enfriada. Después de 10 min, la solución se aclaró y la LC/MS indicó que no quedaba más compuesto clorado. La mezcla de reacción se concentró para separar el MeOH. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con una solución de salmuera (1 x 100 mL) y se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y concentraron a vacío. El compuesto 1f se obtuvo como un sólido amarillo pálido. GC/MS: m/z = 245, 247 (100%); LC/MS: [M+H] = 246,2.

30

### Etapa 1G

35 Al compuesto 1f (4,9 g, 19 mmol) en 30 mL de dioxano anhidro se añadió NaH (1,0 g de solución al 60% en aceite mineral) seguido de alcohol bencílico (2,3 mL) con reflujo durante 12 h. La reacción se detuvo con H<sub>2</sub>O y neutralizó con HCl 6 N. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y concentraron para proporcionar después de cromatografía en columna (acetato de etilo:hexano 1:1) el compuesto 1g (3,5 g, 56%); LC/MS: [M+H] = 332,1.

40

(Esquema pasa a página siguiente)

45

50

55

60

65

## Ejemplo 2

Síntesis de los reactivos 1-(4-bromo-3-metilfenil)pirazol y éster pinacólico de ácido 2-metil-4-(pirazol-1-il)fenilborónico

5

10

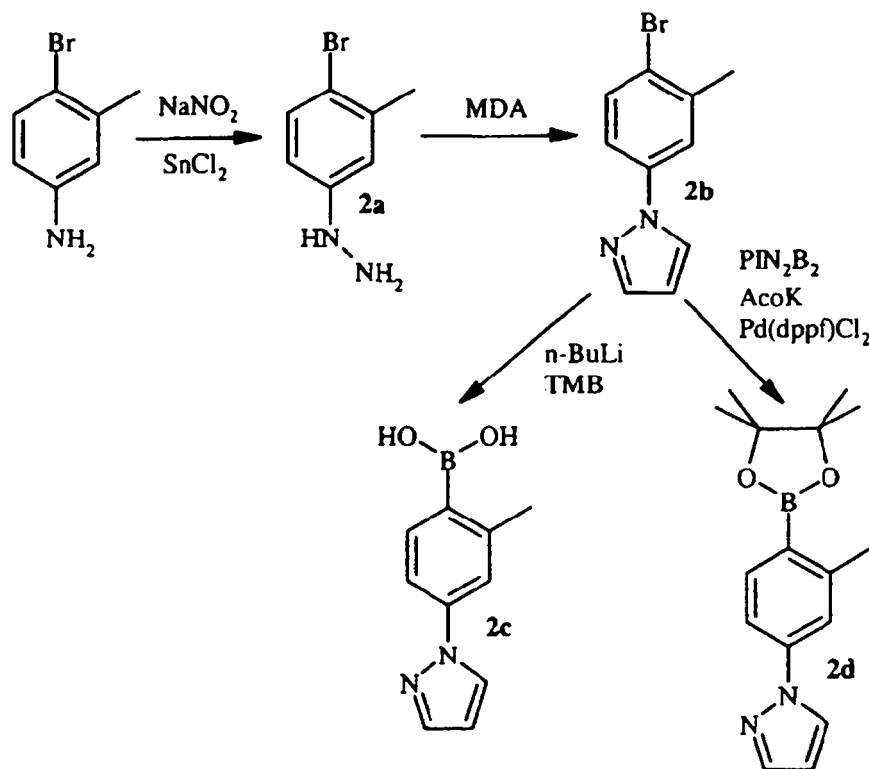
15

20

25

30

35



## Etapa 2A

40

Se suspendió 4-bromo-3-metil-anilina (10,2 g) en HCl 6 N (85 mL) y se enfrió a 0°C. Se añadió una solución de nitrito de sodio (4 g en 40 mL H<sub>2</sub>O) a lo largo de 10 min. La reacción se agitó durante 15 min a 0°C y seguidamente se añadió cloruro estannoso dihidrato (36 g en 25 mL HCl 12 N). La reacción se agitó durante 2 horas a 0°C. La reacción se filtró, y la torta del filtro se lavó con H<sub>2</sub>O fría para proporcionar hidrocloreuro de 4-bromo-3-metilfenilhidrazina (compuesto 2a, 20 g) como un sólido de color canela.

45

## Etapa 2B

50

El compuesto resultante de la Etapa 2A (20 g) se suspendió en 50 mL de etanol. Se añadió bis-dimetilacetal de malondialdehído (11,0 mL, 67 mmol) y la reacción se calentó a 85°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se neutralizó con bicarbonato sódico y se extrajo por lavado con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron. El residuo se recogió en acetato de etilo, y la mezcla se filtró a través de un lecho de Celite®. El filtrado se evaporó, y el residuo oleoso se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo:hexano 1:1) para proporcionar 1-(4-bromo-3-metilfenil)pirazol (compuesto 2b, 9,6 g, 73%) como un aceite de color ambar; LC/MS: [M+H] = 238,8.

55

## Etapa 2C

60

Se añadió n-butil-litio (7,9 mL de una solución 2,5 M en hexano, 20 mmol) a una solución del compuesto 2b (4,7 g, 20 mmol) en 100 mL de THF a -78°C. La mezcla se dejó calentar hasta -25°C a lo largo de 1 h, después la mezcla se enfrió hasta -78°C. Se añadió borato de trimetilo (3,4 mL, 30 mmol) y la reacción se dejó calentar hasta T.A. Después se añadió ácido clorhídrico (1 N, 100 mL) y la mezcla se agitó durante 16 h. El pH de la capa acuosa se ajustó a 3-4 usando hidróxido de sodio y dihidrógeno fosfato de sodio en solución, después la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se concentró, después el residuo se repartió entre éter y una solución 0,5 N de hidróxido de sodio. La capa acuosa se extrajo con dos porciones adicionales de éter y después se aciduló hasta pH 3-4 usando ácido clorhídrico concentrado. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, y los extractos en acetato de etilo combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y evaporaron para proporcionar ácido 2-metil-4-(pirazol-1-il)fenilborónico (compuesto 2c, 3,5 g) como una goma de color ámbar.

65

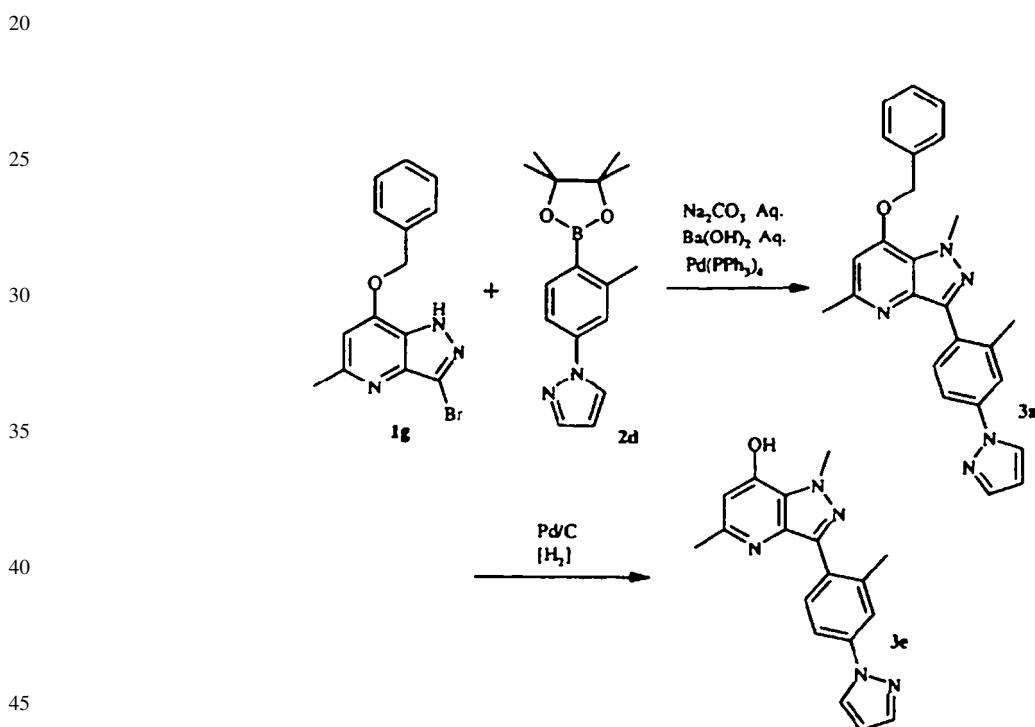
## Etapa 2D

A una solución del compuesto 2b (2,0 g en 15 mL dioxano) se añadió bis(pinacolato)diboro (2,4 g), acetato de potasio (2,4 g) y 1,1'-bis(difenilfosfino) ferroceno dicloropaladio (II) (500 mg). Se calentó la reacción a 85 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de Celite® y la torta del filtro se lavó con acetato de etilo. El filtrado se concentró hasta obtener un líquido marrón que se purificó por cromatografía en columna (20% de acetato de etilo:hexano) para proporcionar éster pinacólico de ácido 2-metil-4-(pirazol-1-il)fenilborónico (compuesto 2d, 1,8 g, 75%) como un aceite amarillo; LC/MS: [M+H] = 285,0.

También se prepararon los siguientes compuestos por los métodos anteriores que dan el compuesto 2d: éster pinacólico de ácido 2-metoxi-4-(pirazol-1-il)fenilborónico (compuesto 2e); éster pinacólico de ácido 2-cloro-4-(pirazol-1-il)fenilborónico (compuesto 2f); y éster pinacólico de ácido 4-(pirazol-1-il)-2-(trifluorometil)fenilborónico (compuesto 2g).

## Ejemplo 3

*Síntesis de los reactivos 7-benciloxi-1,5-dimetil-3-(2-metil-4-pirazol-1-ilfenil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridina y 1,5-dimetil-3-(2-metil-4-pirazol-1-ilfenil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-7-ol*



## Etapa 3A

A una solución del compuesto 1g (1,0 g en 5 ml de tolueno) se añadió etanol (2 mL). A esta mezcla se añadió el compuesto 2d (1,3 g) seguido de carbonato de sodio acuoso (3,5 mL de solución 2,0 M), hidróxido de bario acuoso saturado (1 mL) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (200 mg, 0,15 mmol). La mezcla de reacción se agitó y se calentó a 85°C durante 12 horas. La mezcla se enfrió y la fase orgánica se separó. La fase acuosa se lavó con acetato de etilo (3 x 50 mL), y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, y se concentraron hasta dejar un aceite amarillo que se purificó por cromatografía en columna (30% de acetato de etilo:hexano) para proporcionar 7-benciloxi-1,5-dimetil-3-(2-metil-4-pirazol-1-ilfenil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridina (compuesto 3a, 0,82 g, 67%) como un sólido blanquecino; LC/MS: [M+H] = 411,2.

Por el método usado para la preparación del compuesto 3a, también se prepararon los siguientes compuestos: 7-benciloxi-3-[2-metoxi-4-(pirazol-1-il)fenil]-1,5-dimetilpirazolo[4,3-b]piridina (compuesto 3b); 7-benciloxi-3-[2-cloro-4-(pirazol-1-il)fenil]-1,5-dimetilpirazolo[4,3-b]piridina (compuesto 3c); y 7-benciloxi-3-[4-(pirazol-1-il)-2-(trifluorometil)fenil]-1,5-dimetilpirazolo[4,3-b]piridina (compuesto 3d).

## ES 2 326 827 T3

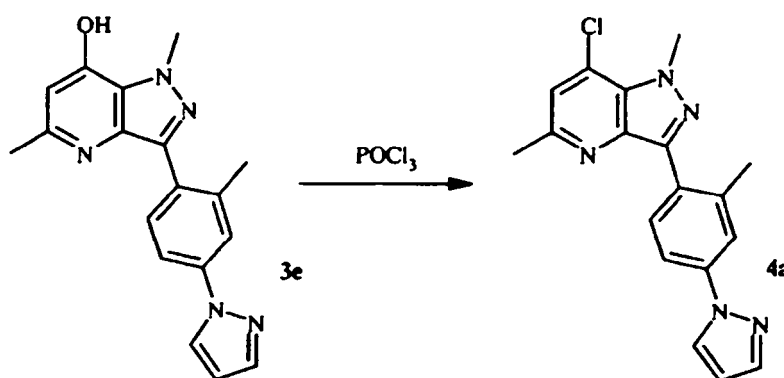
### Etapa 3B

A una solución del compuesto 3a (2,0 g en 30 mL etanol) se añadió paladio al 10% sobre carbono (0,3 g). La reacción se sacudió durante 2 horas bajo 2,8 kg/cm<sup>2</sup> (40 psi) de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de Celite®, y la torta del filtro se lavó con etanol. El filtrado se concentró para proporcionar 1,5-dimetil-3-(2-metil-4-pirazol-1-il-fenil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-7-ol (compuesto 3e, 1,2 g, 77%) como un sólido blanquecino; LC/MS: [M+H] = 319,0.

Por los métodos ejemplificados en el Ejemplo 3, se prepararon también los siguientes compuestos: 7-hidroxi-3-[2-metoxi-4-(pirazol-1-il)fenil]-1,5-dimetilpirazolo[4,3-b]piridina (compuesto 3f); 7-hidroxi-3-[2-cloro-4-(pirazol-1-il)fenil]-1,5-dimetilpirazolo[4,3-b]piridina, usando óxido de platino como catalizador en lugar de Pd/C (compuesto 3g); y 7-hidroxi-3-[4-(pirazol-1-il)-2-(trifluorometil)fenil]-1,5-dimetilpirazolo[4,3-b]piridina (compuesto 3h).

### Ejemplo 4

*Síntesis de reactivo 7-cloro-1,5-dimetil-3-(2-metil-4-pirazol-1-ilfenil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridina*



### Etapa 4A

A una solución del compuesto 3e (1,0 g) en acetonitrilo anhidro (10 mL) se añadió oxiclórico de fósforo (0,60 mL). La reacción se mantuvo a reflujo bajo nitrógeno durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se detuvo vertiéndola en hielo con H<sub>2</sub>O. La mezcla se alcalinizó hasta pH 8 con bicarbonato sódico. El producto se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron para proporcionar 7-cloro-1,5-dimetil-3-(2-metil-4-pirazol-1-il-fenil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridina como un aceite amarillo. El compuesto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, usando 30% de acetato de etilo/hexano como eluyente para proporcionar 1,0 g (99%) del compuesto 4a como un sólido blanco; LC/MS: [M+H] = 338,2.

Por el método usado para la preparación del compuesto 4a, también se prepararon los siguientes compuestos: 7-cloro-3-[2-metoxi-4-(pirazol-1-il)fenil]-1,5-dimetilpirazolo[4,3-b]piridina (compuesto 4b); 7-cloro-3-[2-cloro-4-(pirazol-1-il)fenil]-1,5-dimetilpirazolo[4,3-b]piridina (compuesto 4c); 7-cloro-3-[4-(pirazol-1-il)-2-(trifluorometil)fenil]-1,5-dimetilpirazolo[4,3-b]piridina (compuesto 4d); y 7-cloro-3-(4-bromo-2-metoxifenil)-1,5-dimetilpirazolo[4,3-b]piridina (compuesto 4e).

## Ejemplo 5

## Síntesis de reactivo 7-formil-3-[2-metoxi-4-(pirazol-1-il)fenil]-1,5-dimetilpirazolo[4,3-b]piridina

5

10

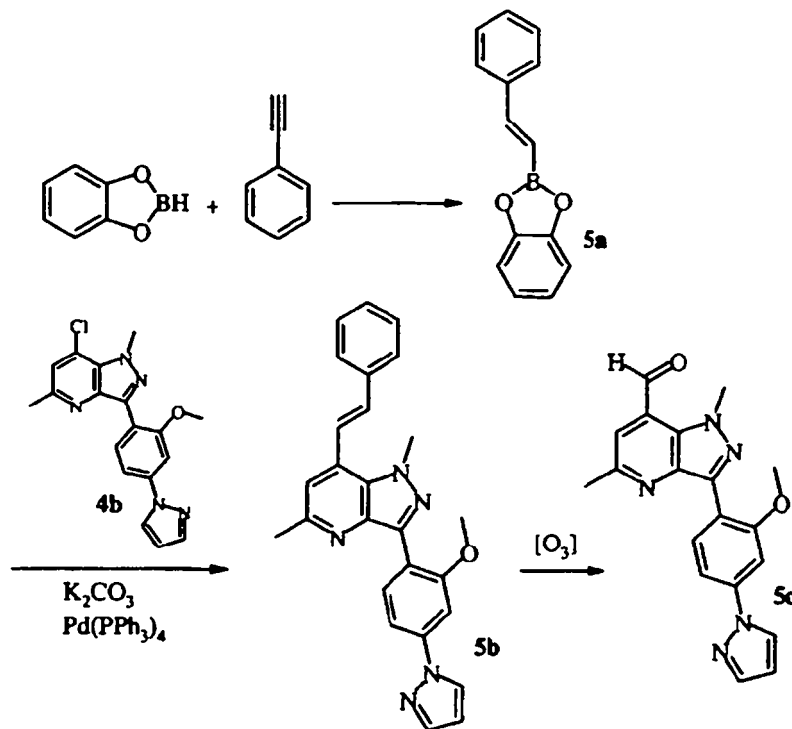
15

20

25

30

35



## Etapa 5A

40

Se añadió catecolborano (36 mL de una solución 1,0 M en THF, 36 mmol) a fenilacetileno (3,06 g, 30 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo bajo nitrógeno durante 2 h. La solución enfriada de éster catecólico de ácido 2-feniletetilborónico (compuesto 5a) se usó sin más purificación.

## Etapa 5B

45

50

Se añadió el compuesto 5a (0,75 mL de la solución nominalmente 1,0 M, 0,75 mmol) vía jeringa a 7-cloro-3-[2-metoxi-4-(pirazol-1-il)fenil]-1,5-dimetilpirazolo-[4,3-b]piridina (compuesto 4b, 200 mg, 0,57 mmol) bajo nitrógeno y la mezcla se evaporó hasta sequedad. Se añadieron dioxano (2 mL) y agua (2 mL), seguidos de carbonato de potasio (157 mg, 1,14 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (66 mg, 0,057 mmol). La mezcla se agitó y calentó a reflujo durante 6 h y después se dejó enfriar. Se añadió agua (5 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se concentraron, y el residuo se cromatografió sobre gel de sílice usando hexano/acetato de etilo 1:2 para proporcionar 7-(2-fenil-1-etenil)-3-[2-metoxi-4-(pirazol-1-il)fenil]-1,5-dimetilpirazolo[4,3-b]piridina (compuesto 5b, 201 mg) como un aceite amarillo.

55

## Etapa 5C

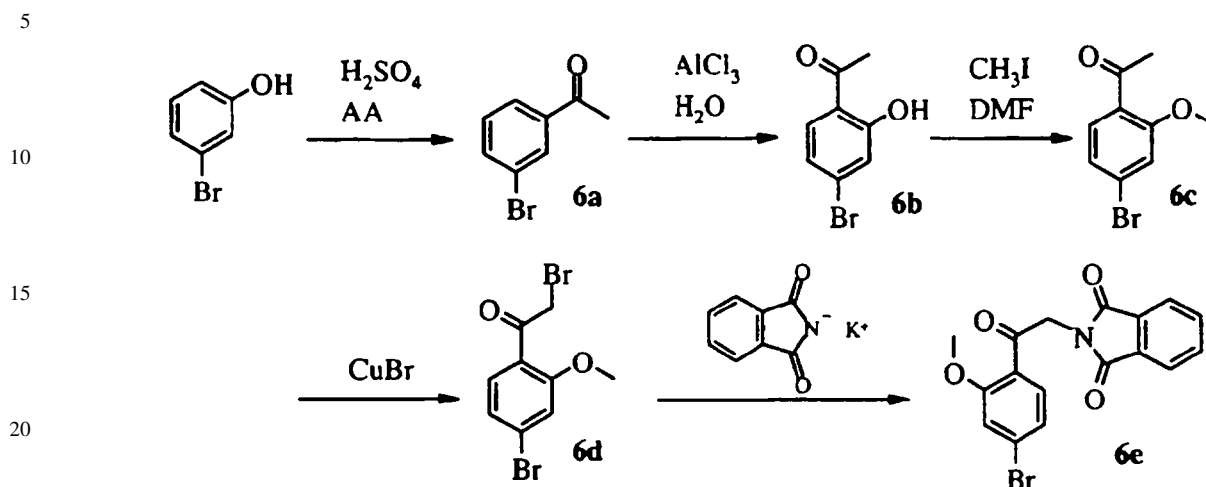
60

65

Se hizo pasar una corriente de ozono en oxígeno a través de una solución del compuesto 5b (200 mg, 0,47 mmol) en DCM/metanol 4:1 (10 mL) a  $-78^{\circ}\text{C}$ . Después del consumo del material de partida, la solución se burbujó con nitrógeno, y después se añadió sulfuro de dimetilo (0,200 mL) y la mezcla se dejó calentar hasta T.A. Después de 1,5 h, el disolvente se evaporó y el residuo se cromatografió sobre gel de sílice usando hexano/acetato de etilo 1:2 como eluyente, proporcionando el compuesto 5c (149 mg) como un sólido amarillo.

## Ejemplo 6

## Síntesis de reactivo 2-[2-(4-bromo-2-metoxifenil)-2-oxo-etil]isoindol-1,3-diona



## Etapa 6A

Se añadió ácido sulfúrico concentrado (0,3 mL) a una mezcla agitada de 3-bromofenol (26,2 g) y anhídrido acético (15 mL). Tuvo lugar una reacción exotérmica y al finalizar la mezcla se dejó enfriar a T.A. El ácido acético y el exceso de anhídrido acético se evaporaron, y el residuo se vertió sobre hielo. La mezcla se extrajo con éter, y los extractos etéreos combinados se lavaron con salmuera, después se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron para proporcionar acetato de 3-bromofenilo (compuesto 6a, 31,6 g) como un aceite de color ámbar.

## Etapa 6B

Una mezcla del compuesto 6a (31,6 g) y cloruro de aluminio (35 g) se calentó a 160-170°C durante 3 horas. La mezcla se dejó enfriar a T.A. después se suspendió con DCM, y la mezcla se vertió sobre hielo. La mezcla se agitó hasta que se obtuvieron dos fases líquidas claras (12 h). Se separaron las capas, después la capa acuosa se extrajo una vez con DCM, y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se evaporaron para proporcionar 1-(4-bromo-2-hidroxifenil)-1-etanona (compuesto 6b, 32,6 g) como un aceite de color ámbar.

## Etapa 6C

Se añadió yodometano (11,2 mL) a una mezcla del compuesto 6b (32,6 g), DMF (100 mL), y carbonato de potasio (62,5 g) a 0°C. La mezcla se agitó y dejó calentar a T.A. a lo largo de 2 h. Se añadió agua (200 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y evaporaron para proporcionar 1-(4-bromo-2-metoxifenil)-1-etanona (compuesto 6c, 33,1 g) como un sólido de color canela.

## Etapa 6D

Se añadió bromuro cúprico (64,5 g, 223 mmol) a una solución del compuesto 6c en 500 mL acetato de etilo. La mezcla se agitó y calentó a reflujo durante 2 h. La mezcla de reacción enfriada se filtró y se vertió sobre hielo, y la mezcla se neutralizó con bicarbonato sódico sólido. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo una vez con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron una vez con tiosulfato de sodio acuoso, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron para proporcionar 2,4'-dibromo-2'-metoxiacetofenona (compuesto 6d, 43,5 g) como un sólido de color canela.

## Etapa 6E

Una solución del compuesto 6d (43,5 g) en DMF anhidra (150 mL) se enfrió a 5°C. A esta solución se añadió ftalimiduro de potasio (26,1 g, 141 mmol). Después de 5 min se apartó el baño refrigerante y la reacción se dejó agitando a T.A. durante 3 h. El disolvente se evaporó a vacío para proporcionar un sólido canela. El sólido se lavó con DCM/metanol 4:1 y después agua. La torta del filtro se suspendió en tolueno y se evaporó a sequedad para proporcionar 4'-bromo-2'-metoxi-2-(ftalimido)acetofenona (compuesto 6e, 39 g) como un sólido de color canela.

## Ejemplo 7

*Síntesis alternativa de 7-hidroxi-3-[2-metoxi-4-(pirazol-1-il)fenil]-1,5-dimetilpirazolo[4,3-b]piridina*

5

10

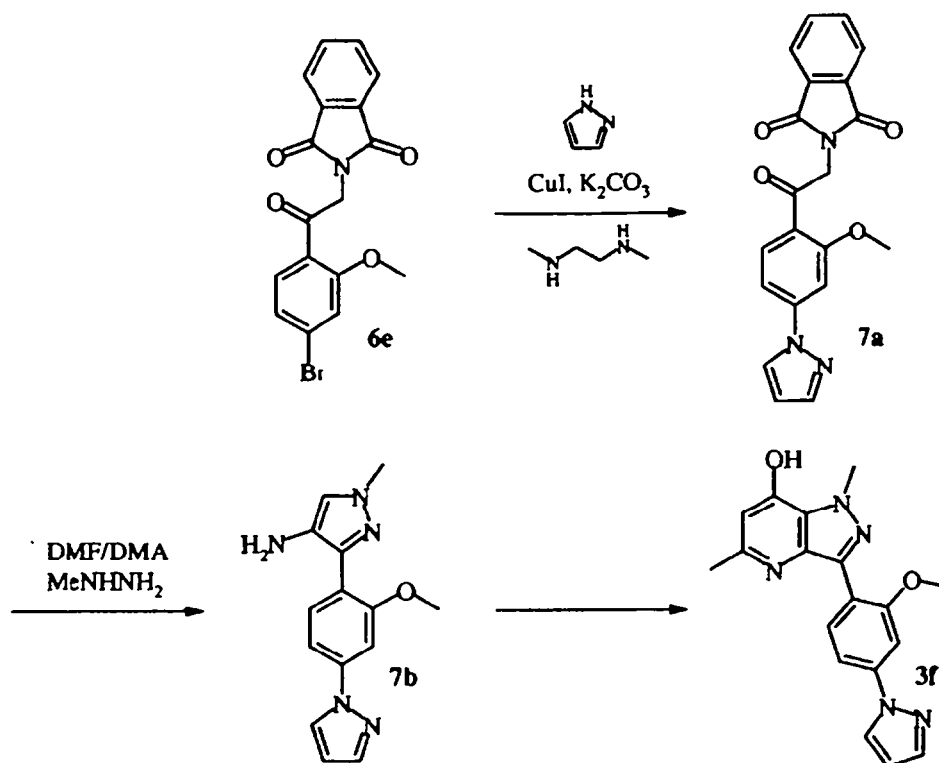
15

20

25

30

35



## Etapa 7A

40

45

Una suspensión del compuesto 6e (18,4 g, 49 mmol), yoduro cuproso (1,87 g, 9,8 mmol), pirazol (6,7 g, 98 mmol), y carbonato de potasio (20,4 g, 148 mmol) en dioxano anhidro (150 mL) se burbujeó con nitrógeno durante 5 min. Se añadió N,N'-dimetiletilendiamina (1,06 mL, 9,8 mmol) vía jeringa y el recipiente de reacción se cerró herméticamente, después se calentó a 105°C con agitación durante 29 h. Una vez fría, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite®, y la torta del filtro se lavó con 500 mL de DCM. Los filtrados combinados se sometieron a evaporación para proporcionar 29 g de un sólido verde, que se trituró con DCM para proporcionar 11 g de 2-[2-(2-metoxi-4-pirazol-1-ilfenil)-2-oxoetil]isoindol-1,3-diona (compuesto 7a) como un sólido de color canela. Este producto contenía aproximadamente 15% del bromuro de partida por análisis LC/MS y se usó sin más purificación.

50

## Etapa 7B

55

60

Una mezcla del compuesto resultante de la Etapa 7A (11 g, 30 mmol), DMF (10 mL), y DMF dimetilacetil (8,1 mL, 61 mmol) se calentó en un baño a 125°C con una purga suave de nitrógeno durante 1,5 h. Se añadió más DMF dimetilacetil (4,0 mL, 30 mmol) y se continuó calentando durante 2 h. La mezcla se enfrió y después se evaporó hasta sequedad bajo vacío para proporcionar un sólido de color canela. A este sólido se añadió metilhidrazina (4,1 mL, 77 mmol) en etanol absoluto (100 mL), y la mezcla de reacción se mantuvo a reflujo durante 3 h. El disolvente se evaporó y el sólido resultante se lavó con éter/etanol 3:1. Los filtrados combinados se sometieron a evaporación para proporcionar una mezcla de aminopirazoles (9,8 g) como un aceite marrón. Se calculó que la razón de los dos isómeros pirazólicos era 3:2 por integración de las señales de metilo sobre pirazol en la <sup>1</sup>H NMR.

## Etapa 7C

65

El compuesto resultante de la Etapa 7B (9,8 g, 36 mmol), acetoacetato de etilo (5,1 mL, 40,0 mmol) y ácido p-toluenosulfónico hidrato (1,0 g, 5 mmol) se suspendieron en tolueno (150 mL) y la mezcla se mantuvo a reflujo con separación azeotrópica de agua usando un separador Dean-Stark. Después de 1,5 h la mezcla se dejó enfriar y se evaporó a sequedad. El residuo se suspendió en difeniléter (40 mL) y se añadió a lo largo de 45 min a 20 mL de difenil

éter (temperatura inicial 255°C) manteniendo la temperatura por encima de 220°C. Cuando la adición fue completa, la mezcla se dejó enfriar a T.A. y después se vertió en 250 mL de hexano. El precipitado resultante se recogió y se lavó con hexano. El compuesto resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando 4% de metanol en DCM como eluyente. La trituración del producto sólido parcialmente purificado con acetato de etilo proporcionó 7-hidroxi-3-[2-metoxi-4-(pirazol-1-il)fenil]-1,5-dimetilpirazolo[4,3b]piridina (compuesto 3f, 3,75 g) como un sólido marrón.

Por el método descrito más arriba para la preparación del compuesto 3f también se preparó 7-hidroxi-3-[4-bromo-2-metoxifenil]1,5-dimetilpirazolo[4,3-b]piridina (compuesto 7c) usando compuesto 6e como material de partida y omitiendo la Etapa 7A del protocolo.

#### Ejemplo 8

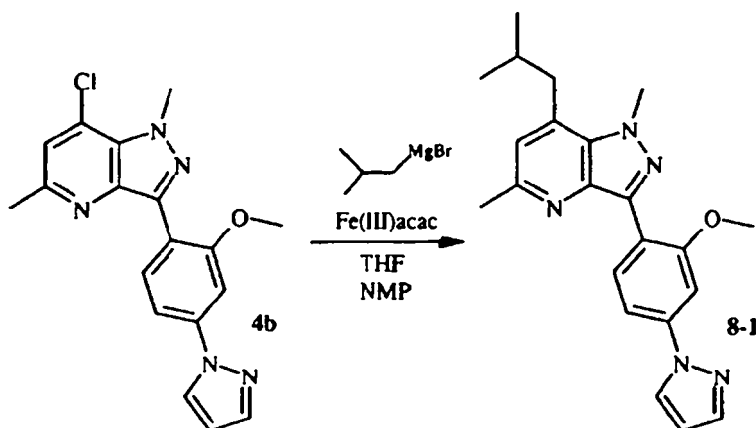
##### Síntesis de 7-isobutil-3-(2-metoxi-4-pirazol-1-ilfenil)-1,5-dimetil-1H-pirazolo[4,3-b]piridina

15

20

25

30



#### Etapa 8A

Se añadió bromuro de isobutilmagnesio (0,6 mL de una solución 2,0 M) en éter a una suspensión del compuesto 4b (85 mg, 0,24 mmol) y acetilacetonato de hierro(III) (60 mg, 0,18 mmol) en 0,6 mL de THF y 0,15 mL de NMP a 0°C. La mezcla se dejó calentar hasta T.A. y se agitó durante 3 h. Se añadió cloruro de amonio acuoso, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se concentraron, y el residuo se cromatografió sobre gel de sílice usando hexano/acetato de etilo 2:1 como eluyente para dar el compuesto 8-1 (67 mg) como un sólido de color canela. La sal hidrocloreto (68 mg, polvo de color canela) se preparó añadiendo 2 eq de HCl etéreo a una solución de la base libre en DCM/éter, seguido de evaporación de los disolventes.

Usando el haluro de alquilmagnesio apropiado en lugar de bromuro de isobutilmagnesio en la Etapa 8A, se sintetizaron los compuestos que aparecen en la Tabla siguiente:

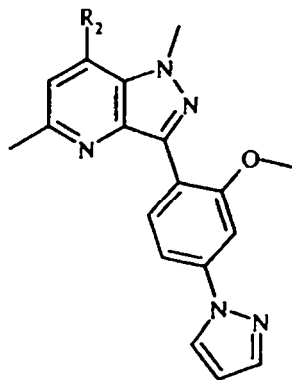
TABLA 1

50

55

60

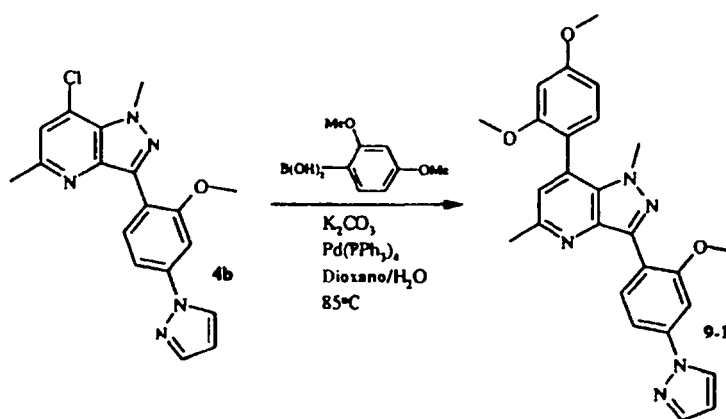
65



Compuesto	R <sub>2</sub>	PM	MS	Tr
8-1		375,47	376,3	5,15
8-2		361,45	362,3	4,67
8-3		375,47	376,3	5,09

## Ejemplo 9

Síntesis de 7-(2,4-dimetoxifenil)-3-(2-metoxi-4-pirazol-1-ilfenil)-1,5-dimetil-1H-pirazolo[4,3-b]piridina

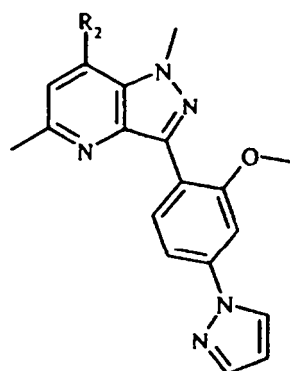


## Etapa 9A

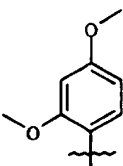
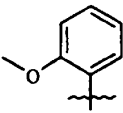
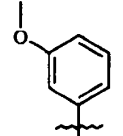
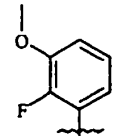
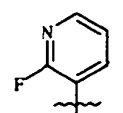
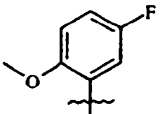
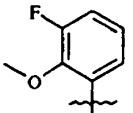
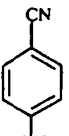
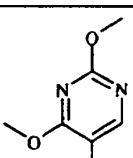
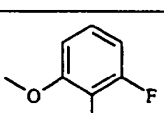
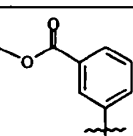
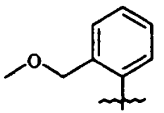
Al compuesto 4b (50 mg, 0,14 mmol) en dioxano (0,5 mL) se añadieron 0,25 mL de H<sub>2</sub>O. A la mezcla se añadió ácido 2,4-dimetoxifenilborónico (31 mg, 0,17 mmol) seguido de carbonato de potasio (30 mg, 0,22 mmol) y tetraquis (trifenilfosfina)-paladio(0) (10 mg, 0,0017 mmol). La mezcla se agitó y calentó a 85°C durante una noche. La mezcla de reacción se filtró y se purificó por HPLC MS para proporcionar el compuesto 9-1 (30,5 mg) como la sal de TFA.

Usando el ácido borónico o éster boronato apropiado en lugar del ácido 4-dimetoxifenilborónico empleado en la Etapa 9A, se sintetizaron los compuestos que aparecen en la Tabla siguiente:

TABLA 2



## ES 2 326 827 T3

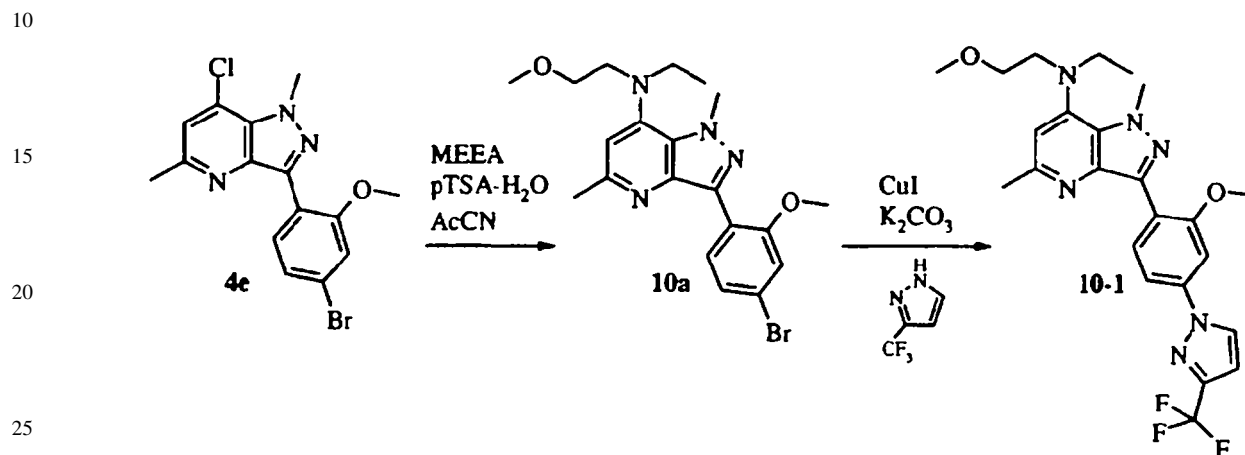
Compuesto	R <sub>2</sub>	PM	MS	Tr
5 9-1		455,52	456,0	5,507
10 9-2		425,49	426,0	5,57
15 9-3		425,49	426,4	5,799
20 9-4		443,48	444,0	5,934
25 9-5		414,44	414,9	5,454
30 9-6		443,48	444,0	5,706
35 9-7		443,48	444,0	5,79
40 9-8		420,47	420,9	5,579
45 9-9		457,49	458,0	5,259
50 9-10		443,48	444,0	5,788
55 9-11		453,50	454,0	5,813
60 9-12		439,52	440,1	5,436

## ES 2 326 827 T3

Se sintetizó 1,5-dimetil-3-(2-metil-4-pirazol-1-ilfenil)-7-(4-metilpiridin-3-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridina 9-13 de acuerdo con el mismo procedimiento usando el compuesto 4a y ácido (4-metil-3-piridinil)borónico. LC/MS: [M+H] = 394,8,  $t_R$  = 4,65.

### 5 Ejemplo 10

*Síntesis de etil-(2-metoxietil)-{3-[2-metoxi-4-(3-trifluorometil-pirazol-1-il)fenil]-1,5-dimetil-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-7-il}amina*



### Etapa 10A

30 Una mezcla del compuesto 4e (1,07 g, 2,9 mmol), (2-metoxietil)etilamina (1,43 mL, 11,7 mmol), pTSA hidrato (550 mg, 2,9 mmol), y acetonitrilo (2 mL) se calentó en un horno microondas durante 60 min a 180°C y después durante 60 min a 195°C. El disolvente se evaporó, y el residuo se cromatografió sobre gel de sílice usando hexano/acetato de etilo 1:1 como eluyente para proporcionar el compuesto 10a ([3-(4-bromo-2-metoxifenil)-1,5-dimetil-1H-pirazolo [4,3-b]piridin-7-il]etil-(2-metoxietil)-amina) como un aceite (1,1 g).

35

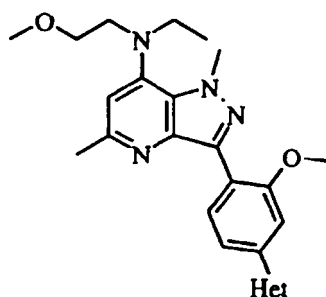
### Etapa 10B

40 Se pesó yoduro de cobre(I) (6 mg, 0,03 mmol), carbonato de potasio (62 mg, 0,45 mmol), y 3-(trifluorometil)pirazol (41 mg, 0,3 mmol) en un vial de 1 gramo. Se añadió una solución del compuesto 10a (65 mg, 0,15 mmol) en dioxano anhidro (2 mL) seguido de N,N'-dimetiletilendiamina (3  $\mu$ l, 0,03 mmol). El vial se cerró herméticamente con un tapón revestido de Teflon® y se calentó con agitación a 105°C durante 45 min. Se añadió más N,N'-dimetiletilendiamina (10  $\mu$ l, 0,1 mmol), y la mezcla se calentó a 105°C durante 8 h. La mezcla se enfrió, se filtró (lavando con acetato de etilo), y después el filtrado se sometió a evaporación. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice usando hexano/acetato de etilo 1:2 como eluyente para proporcionar el compuesto 10-1 (55 mg) como un aceite.

45

Usando el heterociclo apropiado en lugar del 3-(trifluorometil)pirazol empleado en la Etapa 10B, se sintetizaron los compuestos indicados en la Tabla siguiente:

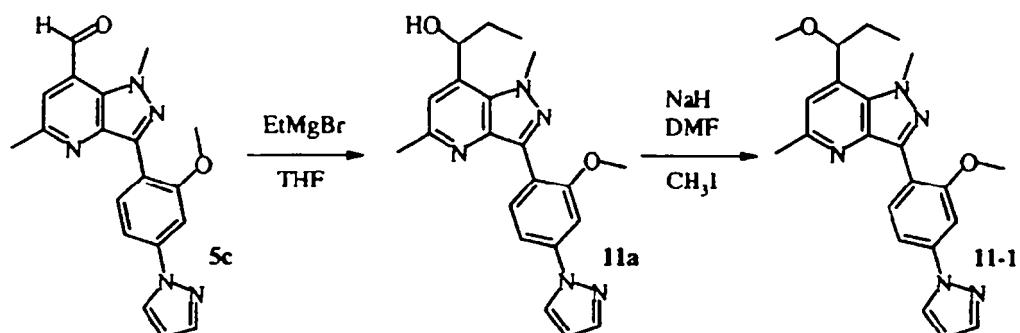
50 TABLA 3



Compuesto	Het	PM	MS	Tr
10-1		488,51	489,0	5,89
10-2		487,60	488,1	4,74
10-3		491,59	492,1	5,83
10-4		444,54	445,1	5,3
10-5		461,56	462,0	4,95
10-6		461,56	462,0	4,72
10-7		419,53	420,0	5,35

## Ejemplo 11

Síntesis de 7-(1-metoxipropil)-3-(2-metoxi-4-pirazol-1-ilfenil)-1,5-dimetil-1H-pirazolo[4,3-b]piridina



## Etapa 11A

Se añadió bromuro de etilmagnesio (0,5 mL de una solución 3,0 M en éter, 1,5 mmol) a una solución del compuesto 5c (80 mg, 0,23 mmol) en THF (5 mL) a -78°C. Después de 5 min la reacción se detuvo con cloruro de amonio acuoso y la mezcla se dejó calentar hasta T.A. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se secaron sobre sulfato de sodio, y se concentraron para proporcionar un aceite. Se repitió este procedimiento con un lote de 50 mg del compuesto 5c, y los compuestos resultantes combinados se purificaron por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con hexano/acetato de etilo 1:3 para proporcionar el compuesto 11a (23 mg) como un sólido amarillo.

## Etapa 11B

Se añadió hidruro de sodio (20 mg de una dispersión al 60% en aceite, 0,48 mmol) a una solución del compuesto 11a (22 mg, 0,058 mmol) en DMF (0,2 mL) a T.A. Después de 5 min, se añadió yoduro de metilo (10 µL, 0,16 mmol) y la mezcla se agitó durante 10 min. Se añadió dihidrógeno-fosfato de sodio acuoso (10%) y la mezcla se extrajo con DCM. Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para proporcionar un aceite que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando hexano/acetato de etilo 1:1 como eluyente dando el compuesto 11-1 (21 mg) como un aceite amarillo; PM = 391,47; MS: [M+H] = 392,0; t<sub>R</sub> = 4,88.

## Ejemplo 12

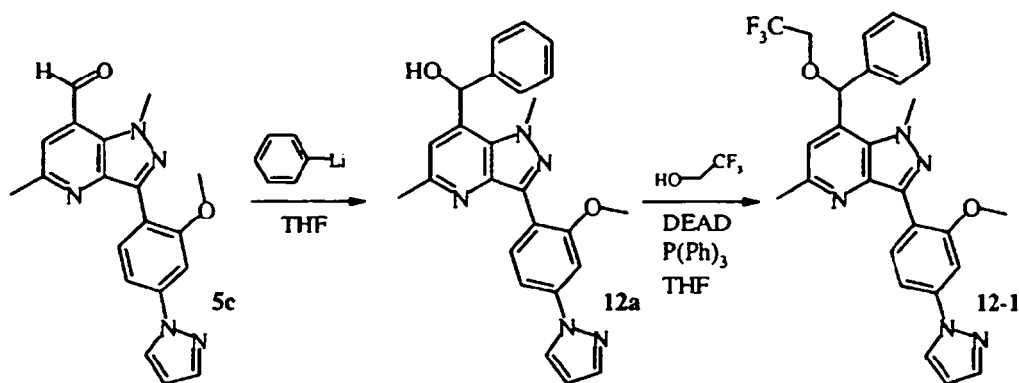
*Síntesis de 3-(2-metoxi-4-pirazol-1-ilfenil)-1,5-dimetil-7-[fenil-(2,2,2-trifluoroetoxi)metil]-1H-pirazolo[4,3-b]piridina*

25

30

35

40



## Etapa 12A

Se añadió fenil-litio (0,25 mL de una solución 1,9 M en ciclohexano/éter, 0,48 mmol) a una solución del compuesto 5c (45 mg, 0,13 mmol) en THF (5 mL) a T.A. El tratamiento extractivo seguido de cromatografía sobre gel de sílice (1:3 hexano/acetato de etilo) proporcionó el compuesto 12a (36 mg) como un aceite amarillo.

50

## Etapa 12B

Una solución del compuesto 12a (35 mg, 0,08 mmol) en THF anhidro (0,4 mL) se trató sucesivamente con 2,2,2-trifluoroetanol (0,057 mL, 0,8 mmol), azodicarboxilato de dietilo (0,03 mL, 0,18 mmol), y trifenilfosfina (50 mg, 0,19 mmol). La mezcla se agitó a T.A. durante 8 h y después se calentó en un vial con cierre hermético a 69°C durante 15 h. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice seguida de cromatografía de intercambio iónico (cartucho Varian SCX, elución con DCM/metanol 1:1 seguido de amoníaco 1,0 M en metanol) seguida de cromatografía en capa fina preparativa para proporcionar el compuesto 12-1 (5 mg) como un aceite amarillo; PM = 507,514; t<sub>R</sub> = 7,27.

60

65

## Ejemplo 13

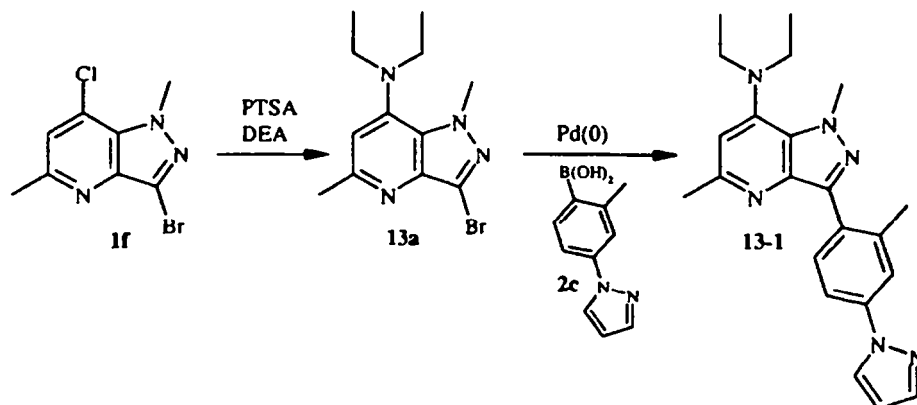
Síntesis de [1,5-dimetil-3-(2-metil-4-pirazol-1-ilfenil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-7-il]dietilamina

5

10

15

20



## 25 Etapa 13A

Una solución del compuesto 1f (50 mg, 0,19 mmol), pTSA-H<sub>2</sub>O (50 mg, 0,26 mmol) y dietilamina (200 mg, 3,31 mmol) se calentó a 180°C en un vial con cierre hermético durante 17 min en un horno microondas. El reactivo en exceso se separó por evaporación y se añadió acetato de etilo (5 mL). La capa orgánica se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado (5 mL) y salmuera (5 mL), se secó sobre sulfato de magnesio y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando hexano/acetato de etilo 1:1 como eluyente para proporcionar (1,5-dimetil-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-7-il)dietilamina (compuesto 13a, 40 mg) como un aceite.

## 35 Etapa 13B

Una mezcla del compuesto 13a (40 mg, 0,13 mmol), compuesto 2c (41 mg, 0,20 mmol), tetraquis(trifenilfosfina) paladio(0) (15 mg, 0,013 mmol), carbonato de sodio acuoso (0,3 mL de una solución 2 M, 0,6 mmol), tolueno (2 mL), y etanol (2 mL) se calentó a 100°C con agitación durante 16 h en un vial con cierre hermético. La mezcla se enfrió, se filtró, y se purificó por HPLC preparativa para proporcionar [1,5-dimetil-3-(2-metil-4-pirazol-1-ilfenil)-1H-pirazolo [4,3-b]pyridin-7-il]dietilamina (compuesto 13-1, 3,5 mg).

Usando la amina apropiada en lugar de la dietilamina empleada en la Etapa 13A, se sintetizaron los compuestos que se indican en la Tabla siguiente:

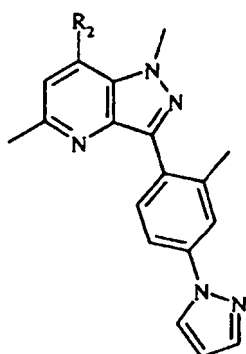
45

TABLA 4

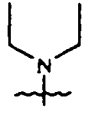



50

55

60

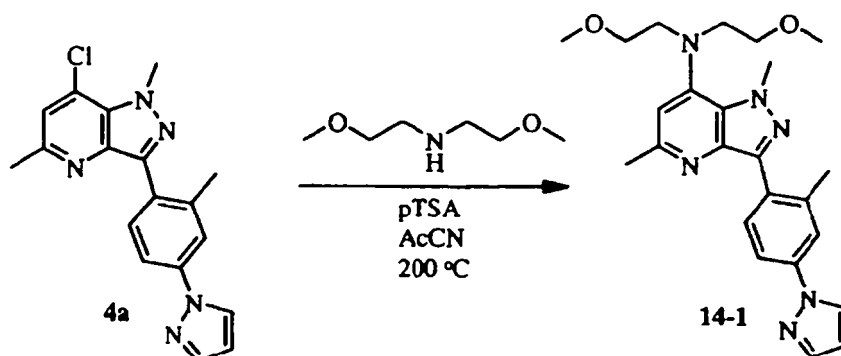


65

Compuesto	R <sub>2</sub>	PM	MS	Tr
13-1		374,49	374,9	1,366
13-2		360,46	361,1	4,537
13-3		416,53	417,0	4,621
13-4		372,47	373,2	4,484

## Ejemplo 14

Síntesis de [1,5-dimetil-3-(2-metil-4-pirazol-1-ilfenil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-7-il]-bis-(2-metoxietil)amina



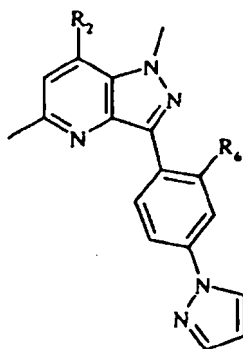
## Etapa 14A

Al compuesto 4a (40 mg, 0,12 mmol) se añadió pTSA hidrato (41 mg, 0,24 mmol), bis(2-metoxietil)amina (0,032 mL, 0,24 mmol) y acetonitrilo (0,5 mL). La reacción se calentó a 200°C en un microondas durante 20 min. La mezcla de reacción se purificó por HPLC/MS para proporcionar [1,5-dimetil-3-(2-metil-4-pirazol-1-ilfenil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-7-il]-bis-(2-metoxietil)amina (compuesto 14-1, 11,2 mg) como una sal de TFA.

ES 2 326 827 T3

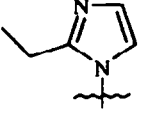

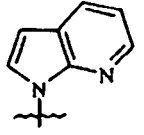

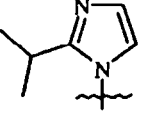

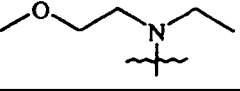

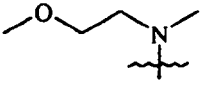

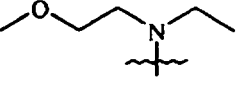

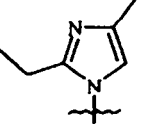

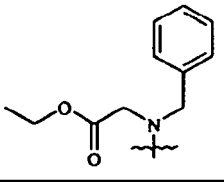

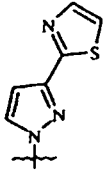

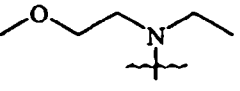

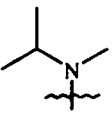

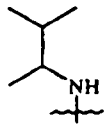

Usando la cloropirazolopiridina y la amina apropiadas en lugar de las empleadas en la Etapa 14A, se sintetizaron los compuestos que se indican en la Tabla siguiente:

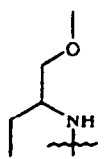

TABLA 5



Compuesto	R <sub>2</sub>	R <sub>6</sub>	PM	MS	Tr
14-1			434,54	435,0	4,458
14-2			432,53	433,2	4,73
14-3			360,46	361,0	4,399
14-4			411,51	412,0	4,756
14-5			411,51	412,0	4,923

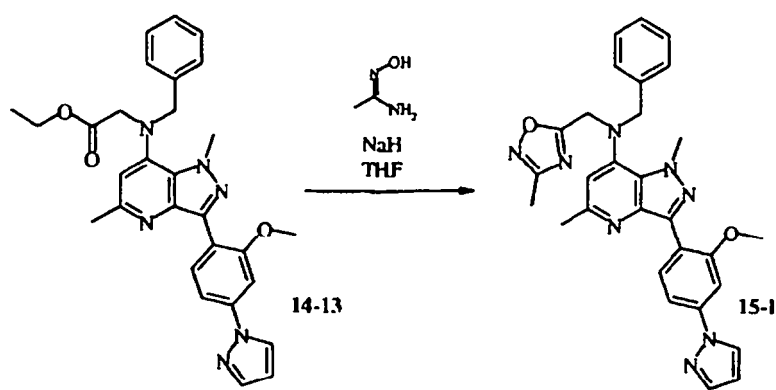
## ES 2 326 827 T3

Compuesto	R <sub>2</sub>	R <sub>6</sub>	PM	MS	Tr
14-6			397,48	398,0	4,72
14-7			419,49	419,9	6,115
14-8			411,51	412,0	4,857
14-9			404,52	405,1	4,81
14-10			390,49	391,0	4,255
14-11			458,49	459,0	5,083
14-12			465,48	466,0	5,09
14-13			510,60	511,1	5,888
14-14			468,54	469,0	6,252
14-15			420,51	421,1	4,708
14-16			390,49	391,1	4,84
14-17			404,52	405,0	5,48

Compuesto	R <sub>2</sub>	R <sub>6</sub>	PM	MS	Tr
14-18			420,51	421,0	5,009

## Ejemplo 15

15 *Síntesis de bencil-[3-(2-metoxi-4-pirazol-1-ilfenil)-1,5-dimetil-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-7-il]-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil)-amina*



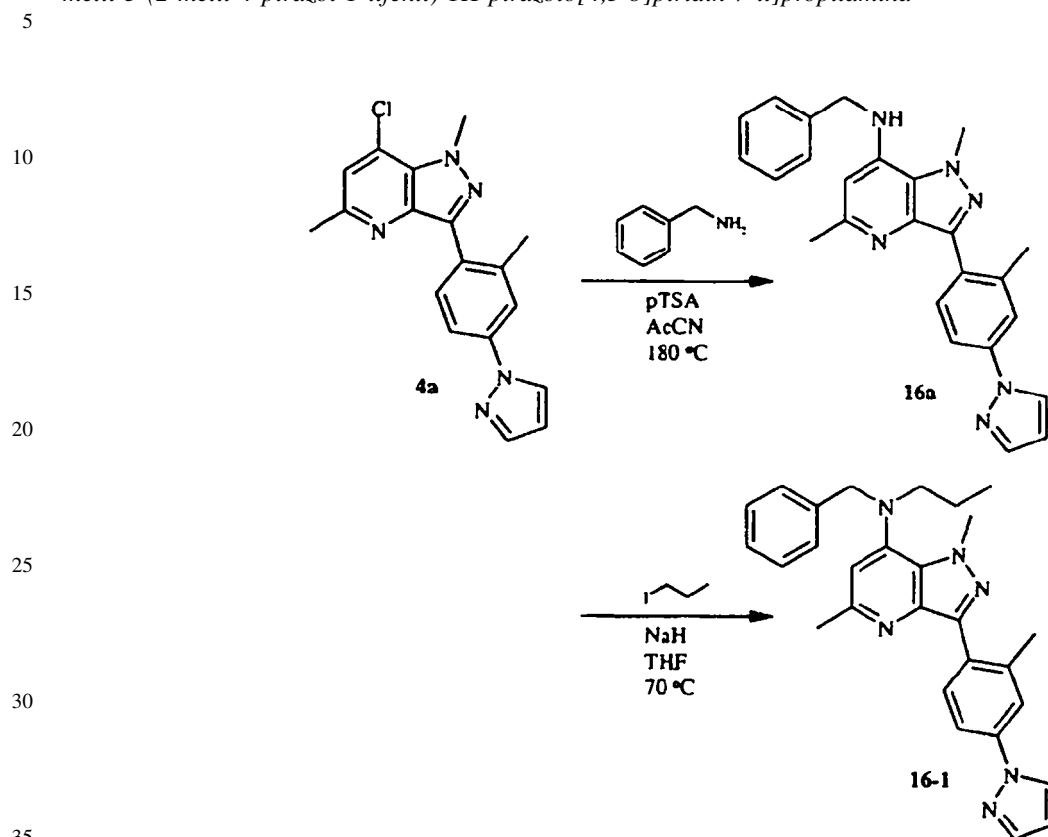
## Etapa 15A

40 Se añadió hidruro de sodio (3 mg, suspensión al 60% en aceite mineral, 0,08 mmol) a una suspensión of acetamidoxima (7 mg, 0,09 mmol) en THF (1 mL) bajo nitrógeno a T.A. La mezcla se agitó durante 10 min antes de la introducción del compuesto 14-13 (32 mg, 0,06 mmol) en THF vía jeringa. La mezcla se calentó durante 2 h a 90°C en un tubo cerrado herméticamente. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con metanol y se purificó por HPLC en fase inversa preparativa para proporcionar el compuesto 15-1 como la sal de TFA; PM = 520,59; MS: [M+H] = 521,1; t<sub>R</sub> = 5,385.

(Esquema pasa a página siguiente)

## Ejemplo 16

Síntesis de bencil-[1,5-dimetil-3-(2-metil-4-pirazol-1-ilfenil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-7-il]amina y bencil-[1,5-dimetil-3-(2-metil-4-pirazol-1-ilfenil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-7-il]propilamina



## Etapa 16A

40 Al compuesto 4a (60 mg, 0,18 mmol) se añadió pTSA (62 mg, 0,36 mmol), bencilamina (0,040 mL, 0,36 mmol) y acetonitrilo (0,5 mL). La mezcla de reacción se calentó a 180°C en un microondas durante 15 min. La purificación por TLC preparativa usando 10% de MeOH/DCM como eluyente proporcionó el compuesto 16a (43 mg) como un sólido amarillo; LC/MS: [M+H] = 409,2.

## Etapa 16B

45 Al compuesto 16a (43 mg, 0,11 mmol) se añadió 1-yodopropano (0,053 mL, 0,33 mmol) y NaH (13 mg, 0,33 mmol, 60% en aceite mineral) seguido de THF anhidro (0,5 mL). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 4 horas. Una vez enfriada, la reacción se detuvo con metanol y se purificó por HPLC/MS para proporcionar el compuesto 16-1 (20,8 mg) como un sólido.

50

55

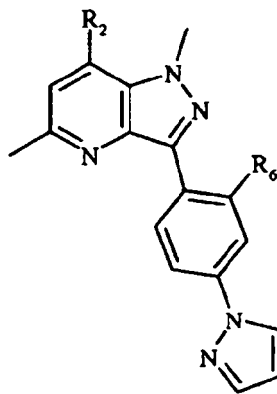
60

65

ES 2 326 827 T3

Usando la cloropirazolopiridina, la amina y el haluro de alquilo apropiados en lugar de los usados en las Etapas 16A y 16B, se sintetizaron los compuestos indicados en la Tabla siguiente:

TABLA 6



Compuesto	R2 (NR <sub>4a</sub> R <sub>4b</sub> )	Amina (R <sub>4a</sub> NH <sub>2</sub> )	Haluro de alquilo (R <sub>4b</sub> X)	R <sub>6</sub>	PM	MS	Tr
16-1					450,59	451,0	5,777
16-2					451,58	452,0	4,823
16-3					466,59	467,0	5,636
16-4					465,60	466,0	3,957
16-5					451,58	452,0	3,626
16-6					444,46	445,0	5,33
16-7					418,54	419,1	5,083

ES 2 326 827 T3

Compuesto	R2 (NR <sub>4a</sub> R <sub>4b</sub> )	Amina (R <sub>4a</sub> NH <sub>2</sub> )	Haluro de alquilo (R <sub>4b</sub> X)	R <sub>6</sub>	PM	MS	Tr
16-8					465,60	466,0	3,943
16-9					404,52	405,1	5,109
16-10					434,54	435,1	4,931
16-11					462,45	463,0	5,046
16-12					442,56	443,1	5,679
16-13					430,55	431,1	5,484
16-14					434,52	435,1	4,949

## Ejemplo 17

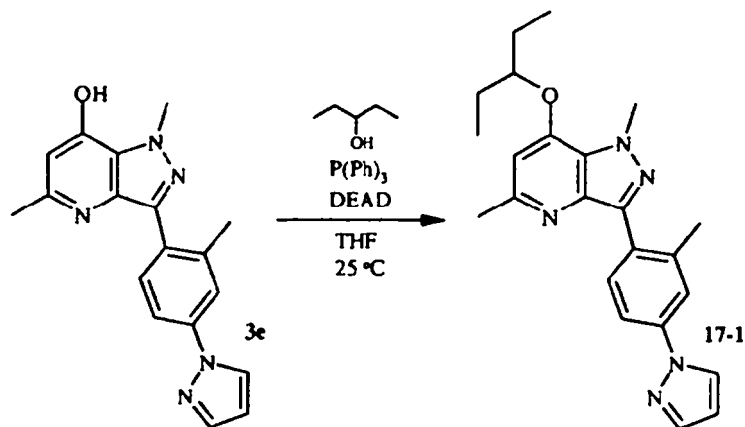
Síntesis de 7-(1-etilpropoxi)-1,5-dimetil-3-(2-metil-4-pirazol-1-ilfenil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridina

5

10

15

20



25

## Etapa 17A

30

Al compuesto 3e (30 mg, 0,09 mmol) se añadió 3-pentanol (0,012 mL, 0,14 mmol), trifenilfosfina (0,14, 1,5 eq) y THF anhidro (0,5 mL). Se burbujeó una corriente de nitrógeno en el recipiente de reacción, seguidamente se tapó y se agitó a temperatura ambiente durante 5 min. Esto fue seguido de la adición de azodicarboxilato de dietilo (0,024 mL), 0,14 mmol). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con metanol (0,5 mL) y se purificó por HPLC/MS para proporcionar el compuesto 17-1 (3,0 mg) como una sal de TFA.

35

Usando la hidroxipirazolopiridina y el alcohol apropiados en lugar de los empleados en la Etapa 17A, se sintetizaron los compuestos que se indican en la Tabla siguiente:

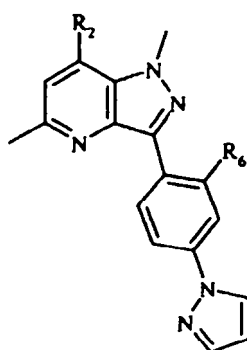
40

TABLA 7

45

50

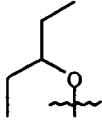

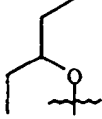

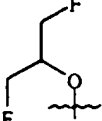

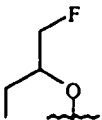

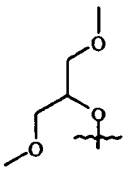

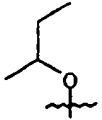

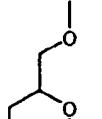

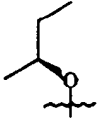

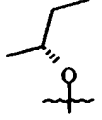

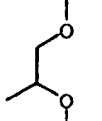

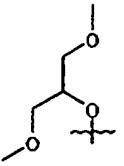

55



60

65

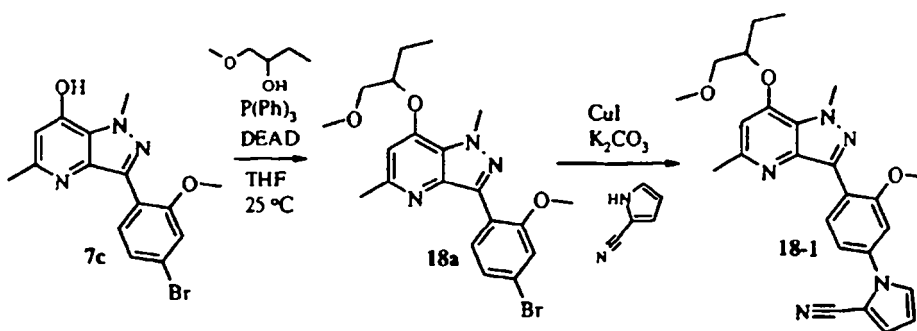
ES 2 326 827 T3

Compuesto	R <sub>2</sub>	R <sub>6</sub>	PM	MS	Tr
17-1			389,50	390,2	5,829
17-2			405,45	406,2	5,713
17-3			413,43	414,1	4,832
17-4			397,43	398,2	5,047
17-5			437,50	438,0	4,837
17-6			391,47	392,0	5,098
17-7			405,50	406,0	5,071
17-8			375,47	376,0	5,112
17-9			375,47	376,0	5,134
17-10			391,47	392,1	4,618
17-11			421,50	422,0	4,734

Compuesto	R <sub>2</sub>	R <sub>6</sub>	PM	MS	Tr
17-12			391,47	392,0	5,433
17-13			391,47	392,1	5,442
17-14			459,47	460,0	5,679
17-15			421,50	422,1	5,071
17-16			425,918	426,0	4,607

## Ejemplo 18

Síntesis de 1-{3-metoxi-4-[7-(1-metoximetilpropoxi)-1,5-dimetil-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-il]fenil}-1H-pirrol-2-carbonitrilo



## Etapa 18A

La reacción de Mitsunobu del compuesto 7c con 1-metoxibutan-2-ol, siguiendo el procedimiento del Ejemplo 17, proporcionó 3-(4-bromo-2-metoxi-fenil)-7-(1-metoximetilpropoxi)-1,5-dimetil-1H-pirazolo[4,3-b]piridina (compuesto 18a).

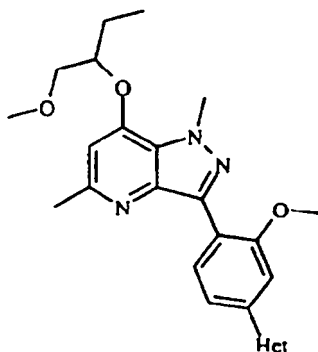
## Etapa 18B

La reacción de Buchwald catalizada con yoduro de cobre(I) del compuesto 18a con 2-cianopirrol, siguiendo el procedimiento del Ejemplo 10, Etapa 10B, proporcionó 1-{3-metoxi-4-[7-(1-metoximetilpropoxi)-1,5-dimetil-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-il]fenil}-1H-pirrol-2-carbonitrilo (compuesto 18-1).

# ES 2 326 827 T3

Usando el heterociclo apropiado en lugar del 2-cianopirrol empleado en la Etapa 18B, se sintetizaron los compuestos indicados en la Tabla siguiente:

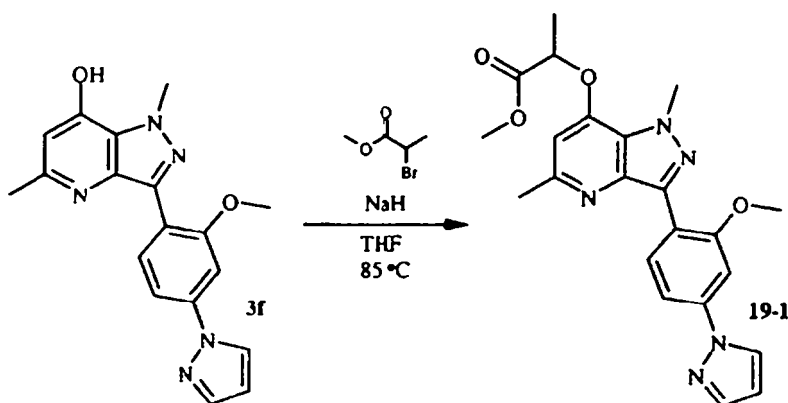
TABLA 8



Compuesto	Het	PM	MS	Tr
<b>18-1</b>		445,52	446,0	5,325
<b>18-2</b>		420,51	421,0	5,024

## Ejemplo 19

Síntesis de éster metílico de ácido 2-[3-(2-metoxi-4-pirazol-1-ilfenil)-1,5-dimetil-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-7-ilo]butírico



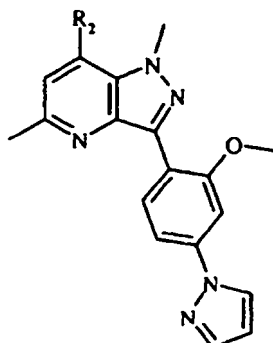
## Etapa 19A

Al compuesto 3f (40 mg, 0,12 mmol) se añadió 2-bromopropionato de (+/-)-metilo (34 mg, 0,18 mmol), NaH (10 mg, 0,24 mmol, 60% en aceite mineral) y THF anhidro (0,5 mL). Después de agitar durante 5 min a T.A., la mezcla de reacción se calentó en un tubo con cierre hermético a 85°C durante 12 horas. Después de enfriar, la reacción se detuvo con metanol (0,5 mL) y se purificó por HPLC/MS para proporcionar el compuesto 19-1 (11 mg) como una sal de TFA sólida.

## ES 2 326 827 T3

Dependiendo del bromuro empleado en la Etapa 19A, se sintetizaron los compuestos indicados en la Tabla siguiente. El compuesto 19-3 se sintetizó a partir del compuesto 19-2 usando el protocolo del Ejemplo 15:

TABLA 9



Compuesto	R <sub>2</sub>	PM	MS	Tr
19-1		421,46	422,0	4,874
19-2		435,48	436,0	5,015
19-3		459,51	460,1	4,845

### Ejemplo 20

#### Actividad de Unión al Receptor de CRF

Los compuestos de esta invención pueden evaluarse con respecto a la actividad de unión al receptor de CRF por un ensayo de unión de radioligandos convencional como se describe en general por Grigoriadis *et al.* (Mol. Pharmacol vol50, pp679-686, 1996) y Hoare *et al.* (Mol. Pharmacol vol 63 pp 751-765, 2003). Utilizando ligandos de CRF radiomarcados, el ensayo puede usarse para evaluar la actividad de unión de los compuestos de la presente invención con cualquier subtipo de receptor de CRF.

En resumen, el ensayo de unión implica el desplazamiento de un ligando de CRF radiomarcado del receptor de CRF. Más específicamente, el ensayo de unión se realiza en placas de ensayo de 96 pocillos usando 1-10  $\mu\text{g}$  de membranas celulares de células transfectadas de manera estable con receptores de CRF humanos. Cada pocillo recibe aproximadamente 0,05 ml de tampón de ensayo (por ejemplo, solución salina tamponada con fosfato de Dulbecco, cloruro de magnesio 10 mM, EGTA 2 mM) que contiene el compuesto de interés o un ligando de referencia (por ejemplo, sauvagina, urocortina I o CRF), 0,05 ml de [<sup>125</sup>I] tirosina-sauvagina (concentración final  $\sim$ 150 pM o aproximadamente la  $K_D$  determinada por análisis de Scatchard) y 0,1 ml de una suspensión de membrana celular que contiene el receptor de CRF. La mezcla se incuba durante 2 horas a 22°C seguido de separación del ligando unido y libre por filtración rápida sobre filtros de fibra de vidrio. Después de tres lavados, los filtros se secan y se cuenta la radiactividad (electrones Auger deI) usando un contador de centelleo. Todos los datos de unión del radioligando pueden analizarse usando los programas de ajuste de curvas por mínimos cuadrados no lineales Prism (GraphPad Software Inc) o XLfit (ID Business Solutions Ltd).

Ejemplo 21

*Actividad Adenilato Ciclasa Estimulada por CRF*

5 Los compuestos de la presente invención también pueden evaluarse por diversos ensayos funcionales. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención pueden investigarse con respecto a la actividad de adenilato ciclasa estimulada por CRF. Un ensayo para la determinación de la actividad de adenilato ciclasa estimulada por CRF puede realizarse como se describe en general por Battaglia y otros (Synapse 1:572, 1987) con modificaciones para adaptar el ensayo a preparaciones de células enteras.

10 Más específicamente, la mezcla de ensayo convencional puede contener lo siguiente en un volumen final de 0,1 ml: L-glutamina 2 mM, HEPES 20 mM e IBMX 1 mM en tampón de DMEM. En estudios de estimulación, se cultivan células enteras con receptores de CRF transfectados en placas de 96 pocillos y se incuban durante 30 min a 37°C con diversas concentraciones de péptidos relacionados y no relacionados con CRF para establecer el perfil de rango-orden farmacológico del subtipo de receptores particular. Después de la incubación, se mide el AMPc en las muestras usando kits disponibles en el mercado convencionales, tales como AMPc-Screen de Applied Biosystems. Para la evaluación funcional de los compuestos, se incuban células y una sola concentración de CRF o péptidos relacionados que producen una estimulación de 50% de la producción de AMPc junto con diversas concentraciones de compuestos competitivos durante 30 min a 37C, y se determina el cAMP como se ha descrito anteriormente.

20 Se apreciará que, aunque aquí se han descrito realizaciones específicas de la invención con fines ilustrativos, la invención no está limitada más que por el contenido de las reivindicaciones siguientes.

25

30

35

40

45

50

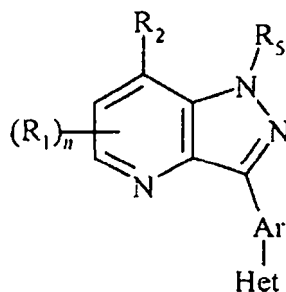
55

60

65

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la siguiente estructura:



o una sal, éster, solvato, estereoisómero o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo,

en donde:

R<sub>1</sub> en cada caso es independientemente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

n es 0, 1 ó 2;

R<sub>2</sub> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, -OR<sub>3</sub>, o -NR<sub>4a</sub>R<sub>4b</sub>;

R<sub>3</sub> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, alcoxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, alcoxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> sustituido, heterocicloalquilo, o heterocicloalquilo sustituido;

R<sub>4a</sub> y R<sub>4b</sub> son iguales o diferentes e independientemente hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo sustituido, alcoxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> o alcoxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> sustituido, con la condición de que R<sub>4a</sub> y R<sub>4b</sub> no pueden ser ambos hidrógeno;

R<sub>5</sub> es hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

Ar es fenilo sustituido, piridilo o piridilo sustituido; y

Het es heterociclilo o heterociclilo sustituido.

2. Un compuesto según la reivindicación 1, en donde R<sub>1</sub> es metilo.

3. Un compuesto según la reivindicación 1, en donde n es 1.

4. Un compuesto según la reivindicación 1, en donde R<sub>2</sub> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

5. Un compuesto según la reivindicación 1, en donde R<sub>2</sub> es arilo sustituido.

6. Un compuesto según la reivindicación 1, en donde R<sub>2</sub> es heteroarilo sustituido.

7. Un compuesto según la reivindicación 1, en donde R<sub>2</sub> es -OR<sub>3</sub>.

8. Un compuesto según la reivindicación 7, en donde R<sub>3</sub> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilo sustituido C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o heteroarilquilo.

9. Un compuesto según la reivindicación 1, en donde R<sub>2</sub> es -NR<sub>4a</sub>R<sub>4b</sub>.

10. Un compuesto según la reivindicación 9, en donde R<sub>4a</sub> y R<sub>4b</sub> son independientemente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

11. Un compuesto según la reivindicación 1, en donde R<sub>5</sub> es metilo.

12. Un compuesto según la reivindicación 1, en donde Het es heterociclilo sustituido.

13. Un compuesto según la reivindicación 1, en donde cada uno de R<sub>1</sub> y R<sub>5</sub> es metilo.

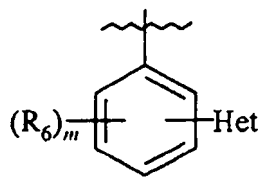
## ES 2 326 827 T3

14. Un compuesto según la reivindicación 13, en donde n es 1.

15. Un compuesto según la reivindicación 14, en donde Ar-Het es

5

10



15 en donde:

m es 1, 2, 3 ó 4; y

20

R<sub>6</sub> cada vez que aparece es independientemente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o halógeno.

16. Un compuesto según la reivindicación 15, en donde R<sub>6</sub> cada vez que aparece se selecciona del grupo de metilo, metoxi y trihalometilo.

25

17. Un compuesto según la reivindicación 16, en donde Het es piridilo o piridilo sustituido.

18. Un compuesto según la reivindicación 17, en donde Het es piridilo.

30

19. Una composición farmacéutica que comprende un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable y una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18.

20. Uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18 para producir una composición farmacéutica para tratar una enfermedad o un estado susceptible de tratamiento con un antagonista de CRF.

35

21. Uso según la reivindicación 20, en donde dicha enfermedad o estado se selecciona del grupo de enfermedades adictivas, trastornos alimentarios, enfermedad cardiovascular, trastornos de inmunosupresión y estados inflamatorios.

40

22. Uso según la reivindicación 20, en donde dicha enfermedad o estado se selecciona del grupo de depresión, ansiedad, pánico, trastornos obsesivo compulsivo, angina inestable, hipertensión reactiva, anorexia nerviosa, bulimia y síndrome de intestino irritable.

23. Uso según la reivindicación 20, en donde el trastorno es un accidente cerebrovascular.

24. Uso según la reivindicación 22, en donde el trastorno es depresión.

45

25. Uso según la reivindicación 22, en donde el trastorno es un trastorno relacionado con ansiedad.

26. Uso según la reivindicación 22, en donde el trastorno es trastorno obsesivo compulsivo.

50

27. Uso según la reivindicación 22, en donde el trastorno es síndrome de intestino irritable.

28. Uso según la reivindicación 22, en donde el trastorno es anorexia nerviosa.

55

60

65