



INSTITUTO NACIONAL  
DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

(11) Número de Publicação: **PT 1425280 E**

(51) Classificação Internacional:  
**C07D 471/04** (2006.01) **A61K 31/4375**  
(2006.01)  
**A61P 25/22** (2006.01)

(12) **FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

(22) Data de pedido: **2002.07.15**

(30) Prioridade(s): **2001.07.17 GB 0117396**

(43) Data de publicação do pedido: **2004.06.09**

(45) Data e BPI da concessão: **2006.09.11**  
**012/2006**

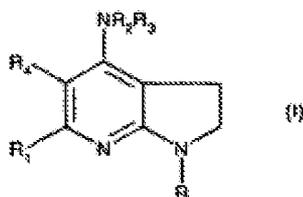
(73) Titular(es):  
**GLAXO GROUP LIMITED**  
**GLAXO WELLCOME HOUSE BERKELEY**  
**AVENUE GREENFORD, MIDDLESEX UB6 ONN**  
**GB**

(72) Inventor(es):  
**ROMANO DI FABIO** IT  
**FABRIZIO MICHELI** IT  
**YVES ST-DENIS** IT

(74) Mandatário:  
**ALBERTO HERMÍNIO MANIQUE CANELAS**  
**RUA VÍCTOR CORDON, 14 1249-103 LISBOA**  
**PT**

(54) Epígrafe: **ANTAGONISTAS HETERO-BICÍCLICOS DE CRF**

(57) Resumo:

RESUMO**"ANTAGONISTAS HETERO-BICÍCLICOS DE CRF"**

A presente invenção providencia compostos de fórmula (I) incluindo estereoisómeros, pró-fármacos e seus sais ou solvatos farmacologicamente aceitáveis, em que R é arilo ou heteroarilo, cada um dos quais pode ser substituído por 1 ou 4 grupos seleccionados entre: halogéneo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquênilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, halo-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -C(O)R<sub>5</sub>, nitro, -NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, ciano, e um grupo R<sub>8</sub>; R<sub>1</sub> é hidrogénio, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquênilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, halo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halo-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halogéneo, -NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub> ou ciano; R<sub>2</sub> é hidrogénio, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> ou um grupo R<sub>9</sub>; R<sub>3</sub> é cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> ou um grupo R<sub>9</sub>; ou R<sub>2</sub> e R<sub>3</sub> juntamente com N formam um heterociclo de 5-14 membros o qual pode ser substituído com 1 até 3 grupos; R<sub>4</sub> é hidrogénio, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halogéneo ou halo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; R<sub>5</sub> é alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -OR<sub>6</sub> ou -NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>; R<sub>6</sub> é hidrogénio ou alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; R<sub>7</sub> é hidrogénio ou alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; R<sub>8</sub> é um heterociclo de 5-6 membros o qual pode ser saturado ou pode conter uma até três ligações duplas e o qual pode ser substituído por um ou mais grupos R<sub>11</sub>; R<sub>9</sub> é um

alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que pode ser substituído por um ou mais grupos seleccionados entre: cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halo-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, hidroxí, halo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; R<sub>10</sub> é um grupo R<sub>8</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquénilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquínilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, halo-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, hidroxí, halogéneo, nítro, ciano, -C(O)NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, fenilo o qual pode ser substituído por 1 até 4 grupos R<sub>11</sub>; R<sub>11</sub> é cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquénilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquínilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, halo-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, hidroxí, halogéneo, nítro, ciano ou -C(O)NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>; X é carbono ou azoto; n é 1 ou 2; a processos para a sua preparação, a composições farmacológicas contendo-os e à sua utilização no tratamento de condições mediadas pelo factor de libertação de corticotropina (CRF).

**DESCRIÇÃO****"ANTAGONISTAS HETERO-BICÍCLICOS DE CRF"**

A presente invenção refere-se a derivados bicíclicos, a processos para a sua preparação, a composições farmacológicas contendo-os e à sua utilização em terapia.

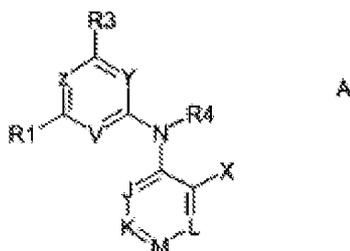
O primeiro factor de libertação de corticotropina (CRF) isolou-se do hipotálamo de ovino e identificou-se como um péptido de 41 aminoácidos (Vale et al., Science 213: 1394-1397, 1981). Verificou-se que CRF produz alterações profundas na função do sistema endócrino, nervoso e imunológico. Acredita-se que CRF é o maior regulador fisiológico da libertação basal e de stress da hormona adrenocorticotrópica ("ACTH"), Bendorfina e outros péptidos derivados da proopiomelanocortina ("POMC") da pituitária anterior (Vale et al., Science 213: 1394-1397, 1981).

Adicionalmente a este papel da estimulação da produção de ACTH e POMC, CRF parece ser um dos neurotransmissores principais do sistema nervoso central e joga um papel crucial na integração da resposta global do corpo ao stress. A administração de CRF directamente ao cérebro elicita respostas comportamentais, fisiológicas e endócrinas idênticas àquelas observadas num animal exposto a um ambiente de stress.

Também, dados clínicos sugerem que antagonistas do receptor de CRF podem representar novos fármacos anti-depressivos e/ou ansiolíticos que podem ser úteis no tratamento de distúrbios neuro-psiquiátricos manifestando hiper-secreção de CRF.

Os primeiros antagonistas do receptor de CRF eram péptidos (ver, e.g., River et al., Patente U.S. 4.605.642; River et al., Science 224: 889, 1984). Enquanto esses péptidos estabeleceram que os antagonistas do receptor de CRF podem atenuar as respostas farmacológicas a CRF, os antagonistas péptidos do receptor de CRF sofrem dos vulgares inconvenientes dos péptidos terapêuticos, incluindo falta de estabilidade e actividade oral limitada. Mais recentemente, têm sido referidas pequenas moléculas antagonistas do receptor de CRF.

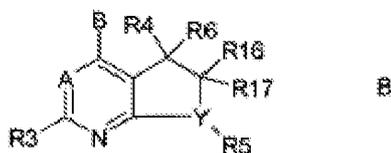
WO 95/10506 descreve *inter alia* compostos de fórmula geral (A) com actividade antagonista CRF geral



em que Y pode ser CR29; V pode ser azoto, Z pode ser carbono, R3 pode corresponder a um derivado de amina e R4

pode ser tomado juntamente com R29 para formar um anel de 5 membros e é -CH(R28) quando R29 é -CH(R30). Não existem divulgações específicas de compostos correspondentes a esta definição.

WO 95/33750 descreve também compostos de fórmula geral (B) tendo actividade antagonista de CRF.



em que A e Y podem ser azoto e carbono e B pode corresponder a um derivado de amina.

Não existem divulgações específicas de compostos correspondentes a esta definição.

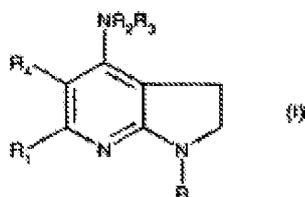
Devido ao significado fisiológico de CRF, o desenvolvimento de moléculas pequenas biologicamente activas tendo actividade significativa de ligação ao receptor de CRF e as quais sejam capazes de antagonizar o receptor de CRF permanece um objectivo desejado. Tais antagonistas do receptor de CRF seriam úteis no tratamento de condições ou doenças endócrinas, psiquiátricas e neurológicas, incluindo distúrbios em geral relacionados com o stress.

Enquanto que têm sido realizados progressos significativos no sentido de alcançar a regulação de CRF

através da administração de antagonistas do receptor de CRF, permanece a necessidade na arte de moléculas pequenas efectivas antagonistas do receptor de CRF. Existe também a necessidade de composições farmacológicas contendo tais antagonistas do receptor de CRF, bem como métodos relacionados com a sua utilização para tratar, por exemplo, distúrbios relacionados com o stress. A presente invenção preenche estas necessidades e providencia outras vantagens relacionadas.

Em particular, a invenção refere-se a novos compostos os quais são antagonistas potentes e específicos antagonistas dos receptores do factor de libertação de corticotropina (CRF).

A presente invenção providencia compostos de fórmula (1) incluindo estereoisómeros, pró-fármacos e seus sais ou solvatos farmacologicamente aceitáveis



R é arilo ou heteroarilo, cada um dos quais pode ser substituído por 1 até 4 grupos seleccionados a partir de:

halogéneo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, halo-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,

$-C(O)R_5$ , nitro,  $-NR_6R_7$ , ciano, e um grupo  $R_8$ ;

$R_1$  é hidrogénio, alquilo  $C_1-C_6$ , alquenilo  $C_2-C_6$ , alquinilo  $C_2-C_6$ , halo-alquilo  $C_1-C_6$ , halo-alcoxi  $C_1-C_6$ , halogéneo,  $-NR_6R_7$  ou ciano;

$R_2$  e  $R_3$  juntos com N formam:



$R_4$  é hidrogénio, alquilo  $C_1-C_6$ , halogéneo ou halo-alquilo  $C_1-C_6$ ;

$R_5$  é alquilo  $C_1-C_4$ ,  $-OR_6$  ou  $-NR_6R_7$ ;

$R_6$  é hidrogénio ou alquilo  $C_1-C_6$ ;

$R_7$  é hidrogénio ou alquilo  $C_1-C_6$ ;

$R_8$  é um heterociclo de 5-6 membros o qual pode ser saturado ou pode conter uma até três ligações duplas e o qual pode ser substituído por um ou mais grupos  $R_{11}$ ;

$R_{11}$  é cicloalquilo  $C_3-C_7$ , alquilo  $C_1-C_6$ , alcoxi  $C_1-C_6$ , halo-alquilo  $C_1-C_6$ , alquenilo  $C_2-C_6$ , alquinilo  $C_2-C_6$ , halo-alcoxi  $C_1-C_6$ , hidroxí, halogéneo, nitro, ciano ou  $-C(O)NR_6R_7$ .

Podem ser preparados sais ácidos de adição da

base livre dos compostos amina da presente invenção por métodos bem conhecidos na arte e podem ser formados a partir de ácidos orgânicos e inorgânicos. Ácidos orgânicos adequados incluem ácido maleico, málico, fumárico, ben-zóico, ascórbico, succínico, metanossulfónico, *p*-toluenos-sulfónico, acético, oxálico, propiónico, tartárico, salicí-lico, cítrico, glucónico, láctico, mandélico, cinâmico, aspártico, esteárico, palmítico, glicólico, glutâmico e benzenossulfónico. Sais inorgânicos adequados incluem ácido clorídrico, bromídrico, sulfúrico, fosfórico e nítrico. Assim, pretende-se que o termo "sal farmacologicamente aceitável" de estrutura (I) englobe qualquer e todas as formas aceitáveis de sais.

Os solvatos podem ser, por exemplo, hidratos.

As referências de aqui em diante a um composto de acordo com a invenção tanto incluem compostos de fórmula (I) como os seus sais ácidos de adição farmacologicamente aceitáveis juntamente com os solvatos farmacologicamente aceitáveis.

Adicionalmente, os pró-fármacos estão também incluídos dentro do contexto desta invenção. Pró-fármacos são quaisquer transportadores ligados de forma covalente que libertam um composto de estrutura (I) *in vivo* quando tal pró-fármaco é administrado a um doente. Pró-fármacos são geralmente preparados por modificação de grupos funcionais de um modo tal que a modificação é cindida,

tanto por manipulação de rotina como *in vivo*, originando o composto parental. Pró-fármacos incluem, por exemplo, compostos desta invenção nos quais os grupos hidroxí, amina ou sulfidrílo estão ligados a qualquer grupo que, quando administrados a um doente, cinde para formar os grupos hidroxí, amina ou sulfidrílo. Assim, exemplos representativos de pró-fármacos incluem (mas não estão limitados a) derivados acetato, formato e benzoato dos grupos funcionais álcool, sulfidrílo e amina dos compostos de estrutura (I). Além disso, no caso de um ácido carboxílico (-COOH), podem ser utilizados ésteres, como sejam ésteres metílicos, ésteres etílicos e semelhantes.

No que respeita a estereoisómeros, os compostos de estrutura (I) podem ter centros quirais e podem ocorrer como racematos, misturas racémicas e como enantiómeros ou diastereoisómeros individuais. Todas tais formas isoméricas estão incluídas dentro da presente invenção, incluindo suas misturas. Além disso, algumas formas cristalinas dos compostos de estrutura (I) podem existir como polimorfos, os quais estão incluídas na presente invenção.

O termo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, como utilizado aqui neste documento, como um grupo ou uma parte do grupo, refere-se a um grupo alquilo linear ou ramificado contendo desde 1 até 6 átomos de carbono; exemplos de tais grupos incluem metilo, etilo, propilo, n-butilo, isobutilo, *tert*-butilo, pentilo ou hexilo.

O termo grupo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, significa um anel hidrocarboneto monocíclico aromático de 3 até 7 átomos de carbono como seja, por exemplo, ciclopropilo, ciclo-butilo, ciclopentilo, ciclo-hexilo ou ciclo-heptilo; enquanto que cicloalquilos insaturados incluem ciclopentenilo e ciclo-hexenilo e semelhantes.

O termo halogéneo refere-se a um átomo de flúor, cloro, bromo ou iodo.

O termo halo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, ou halo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, significa um grupo alquilo tendo um ou mais átomos de carbono e em que pelo menos um átomo de hidrogénio está substituído com halogéneo como por exemplo, um grupo trifluorometilo e semelhantes.

O termo alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, define radicais hidrocarbonetos de cadeia linear ou ramificada contendo uma ou mais ligações duplas e tendo desde 2 até 6 átomos de carbono, como seja, por exemplo, etenilo, 2-propenilo, 3-butenilo, 2-butenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 3-metil-2-butenilo ou 3-hexenilo e semelhantes.

O termo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, pode ser um grupo alcoxi de cadeia linear ou ramificada, por exemplo, metoxi, etoxi, propoxi, prop-2-oxi, butoxi, but-2-oxi ou metilprop-2-oxi e semelhantes.

O termo halo-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, pode ser um grupo

alcoxi como definido anteriormente substituído com pelo menos um halogéneo, preferivelmente flúor, como seja  $\text{OCHF}_2$  ou  $\text{OCF}_3$ .

O termo alquinilo  $\text{C}_2\text{-C}_6$  define radicais hidrocarbonetos de cadeia linear ou ramificada contendo uma ou mais ligações triplas e tendo desde 2 até 6 átomos de carbono, incluindo acetilenilo, propinilo, 1-butinilo, 1-pentinilo, 3-metil-1-butinilo e semelhantes.

O termo arilo significa um grupo carbocíclico aromático como seja fenilo, bifenilo ou naftilo.

O termo heteroarilo significa um anel heterocíclico de 5 até 10 membros e tendo pelo menos um heteroátomo seleccionado entre azoto, oxigénio e enxofre e contendo pelo menos 1 átomo de carbono, incluindo ambos os sistemas mono- e biciclo.

Heteroarilos representativos incluem (mas não estão limitados a) furilo, benzofuranilo, tiofenilo, benzotiofenilo, pirrolilo, indolilo, isoindolilo, azaindolilo, piridilo, quinolinilo, isoquinolinilo, oxazolilo, isooxazolilo, benzoxazolilo, pirazolilo, imidazolilo, benzimidazolilo, tiazolilo, benzotiazolilo, isotiazolilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, cinolinilo, ftalazinilo, triazolilo, tetrazolilo e quinazolinilo.

O termo heterociclo de 5-6 membros significa, de

acordo com a definição anterior, um anel heterocíclico monocíclico de 5-6 membros, o qual tanto é saturado, insaturado como aromático e o qual contém desde 1 até 4 heteroátomos seleccionados independentemente a partir de azoto, oxigénio e enxofre e em que os heteroátomos de azoto e enxofre podem ser opcionalmente oxidados e o heteroátomo de azoto pode ser quaternizado. Heterociclos incluem heteroarilos como definidos anteriormente. O heterociclo pode estar ligado via qualquer heteroátomo ou átomo de carbono. Assim, o termo inclui (mas não está limitado a) morfolinilo, piridinilo, pirazinilo, pirazolilo, tiazolilo, triazolilo, imidazolilo, oxadiazolilo, oxazolilo, pirrolidinonilo, pirrolidinilo, piperidinilo, hidantoinilo, valerolactamilo, oxiranilo, oxetanilo, tetra-hidrofuranilo, tetra-hidropiranilo, tetra-hidropiridinilo, tetra-hidroprimidinilo, tetra-hidrotiofenilo, tetra-hidrotiopiranilo, tetra-hidropirimidinilo, tetra-hidrotiofenilo, tetra-hidrotiopiranilo e semelhantes.

Exemplos de compostos de fórmula (I) estão descritos na Parte Experimental.

Formas de realização da invenção ainda mais preferidas incluem, mas não estão limitadas a, compostos de fórmula (I):

em que:

R<sub>1</sub> é grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> ou grupo halo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, preferivelmente metilo ou trifluorometilo;

R<sub>4</sub> é hidrogénio; e

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

Compostos preferidos de acordo com a invenção são:

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

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

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

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

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

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

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

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

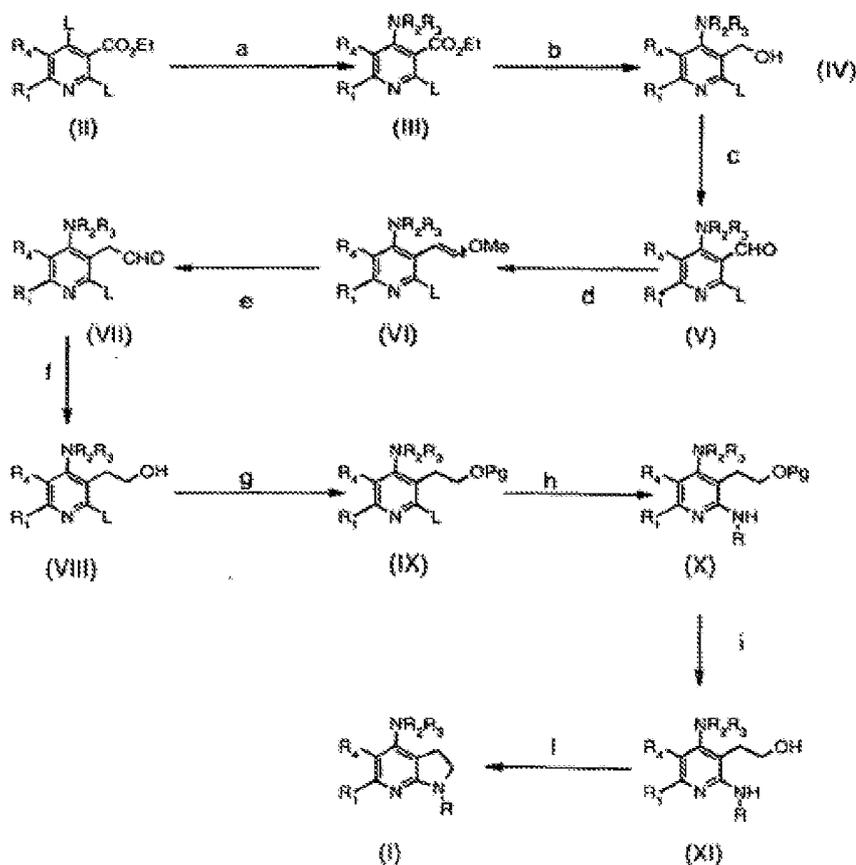
4-[1,3']bipirazolil-1'-il-1-(2,4-bis-trifluorometil-fenil)-6-metil-2,3-di-hidro-1H-pirrolo[2,3-b] piridina.

Na generalidade, os compostos de estrutura (I) podem ser preparados de acordo com técnicas de síntese orgânica conhecidas por aqueles especialistas neste campo, bem como pelos métodos representativos apresentados nos Exemplos.

Compostos de estrutura (I) e seus sais e solvatos, podem ser preparados pelos métodos gerais descritos de aqui em diante. Nas seguintes descrições, os grupos R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub>, R<sub>11</sub> e n têm os significados com anteriormente definidos para os compostos de fórmula (I), a não ser que seja referido de em contrário.

Os compostos de fórmula (I) podem ser convenientemente preparados de acordo com o seguinte Esquema 1:

Esquema 1



em que:

passo a refere-se à conversão do grupo abandonante, seleccionado num grupo consistindo entre: halogéneo ou resíduo reactivo de ácido sulfónico (e.g., mesilato, tosilato), preferivelmente, cloro, no grupo amina dos compostos (III), por reacção com a amina adequada  $NR_2R_3$  em condições básicas;

passo b refere-se à redução do grupo éster dos compostos (IV) com um agente redutor adequado (como seja DIBAL-H) para grupo hidroxil;

passo c refere-se à oxidação do grupo hidroxil do composto (V) com um agente oxidante adequado (como seja periodinano Dess-Martin) para grupo aldeído.

passo d refere-se à formação do grupo aldeído dos compostos (VII) por reacção de Wittig nas condições usuais através da formação do éter enol seguido por hidrólise ácida (passo e);

passo f refere-se à redução do grupo aldeído dos compostos (VIII) com um agente redutor adequado (como seja  $NaBH_4$ ) para grupo hidroxil;

passo g refere-se à conversão do grupo hidroxil dos compostos (IX) no grupo protector adequado, como seja TBS: *tert*-butildimetilsililo;

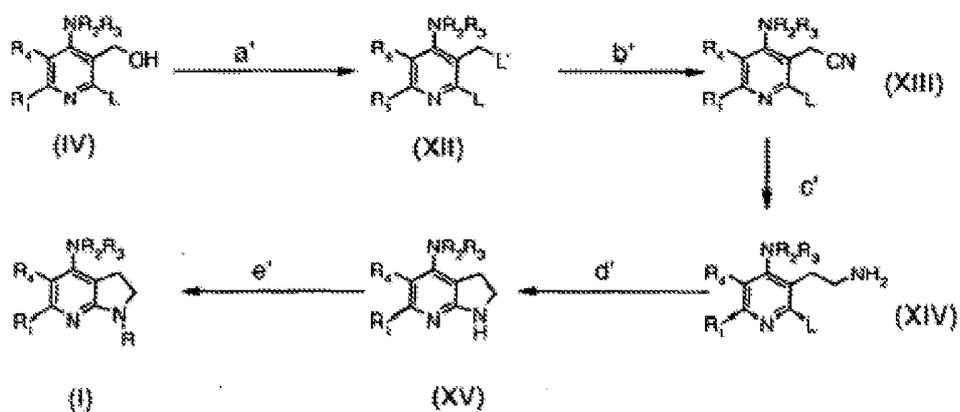
passo h refere-se à reacção de Buchwald por acoplamento com a amina adequada  $\text{RNH}_2$ ;

passo i refere-se à reacção de desprotecção dos compostos (XI) para se obter o grupo hidroxil;

passo l refere-se à ciclização intramolecular por aquecimento depois da conversão do grupo hidroxil dos compostos (XI) num grupo abandonante adequado (como seja bromo, por reacção com  $\text{CBr}_4$  e  $\text{PPh}_3$ ) para se obter os compostos finais (1).

Em alternativa, os compostos de fórmula (I) podem ser preparados convenientemente de acordo com o seguinte Esquema 2:

Esquema 2



em que:

passo a' refere-se à conversão do grupo hidroxil dos compostos (XII) num grupo abandonante adequado L', o qual, independentemente de L, tem a mesma definição (e.g., mesilato por reacção com MsCl em Et<sub>3</sub>N);

passo b' refere-se à conversão de L' no derivado ciano dos compostos (XIII) por reacção com, e.g., KCN num solvente dipolar aprótico, como seja o DMF;

passo c' refere-se à redução do grupo ciano com um agente redutor adequado (como seja BH<sub>3</sub>-THF) para o grupo amina do composto (XIV);

passo d' refere-se à ciclização intramolecular dos compostos (XIV) por aquecimento num solvente adequado (como seja NMP) a temperatura elevada;

passo e' corresponde ao passo h anterior.

Compostos de fórmula (II) são compostos conhecidos ou podem ser preparados de acordo com métodos conhecidos na literatura.

Compostos de fórmula (II) podem ser preparados de acordo com os Esquemas 1 e 2 anteriores, uma vez preparado resíduo heterocíclico reactivo de acordo com métodos conhecidos pelos especialistas na arte.

Exemplos de grupos protectores de hidroxil ade-

quados incluem éteres tri-hidrocarbilsilílicos como sejam éter trimetilsilílico ou *tert*-butildimetilsilílico. Os grupos protectores de hidroxí podem ser removidos por procedimentos normalizados bem conhecidos (como sejam aqueles descritos em *Protective Groups in Organic Chemistry*, páginas 46-119, Editado por J F W McOmie (Plenum Press, 1973)). Por exemplo, quando Pg é um grupo *tert*-butildimetilsililo, este pode ser removido por tratamento com trihidrofluoreto de trietilamina.

Sais farmacologicamente aceitáveis podem também ser preparados a partir de outros sais, incluindo outros sais farmacologicamente aceitáveis do composto de fórmula (I) utilizando métodos convencionais.

Os compostos de fórmula (I) podem ser facilmente isolados em associação com moléculas de solvente por cristalização ou evaporação de um solvente apropriado para se obter os solvatos correspondentes

Quando é necessário um enantiómero específico de um composto de fórmula geral (I), este pode ser obtido por exemplo, por resolução de uma mistura enantiomérica correspondente de um composto de fórmula (I) utilizando métodos convencionais. Assim, o enantiomérico necessário pode ser obtido a partir do composto racémico de fórmula (I) pela utilização de procedimento de HPLC quiral.

O sujeito da invenção inclui também compostos

marcados com isótopos, os quais são idênticos àqueles descritos nas fórmulas I e seguintes, excepto no facto de um ou mais átomos estarem substituídos por um átomo tendo uma massa atómica ou número de massa diferentes da massa atómica ou número de massa encontrados na natureza. Exemplos de isótopos que podem ser incorporados nos compostos da invenção incluem isótopos de hidrogénio, carbono, azoto, oxigénio, fósforo, flúor, iodo e cloro, como sejam  $^3\text{H}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{123}\text{I}$  e  $^{125}\text{I}$ .

Compostos da presente invenção e sais farmacologicamente aceitáveis dos referidos compostos que contêm os isótopos anteriormente mencionados e/ou outros isótopos de outros átomos estão dentro do âmbito da presente invenção. Compostos marcados com isótopos da presente invenção, por exemplo aqueles em que são incorporados isótopos radioactivos como sejam  $^3\text{H}$ ,  $^{14}\text{C}$ , são úteis em ensaios de distribuição de fármacos e/ou substrato em tecidos. São particularmente preferidos isótopos tritiados, *i.e.*,  $^3\text{H}$  e de carbono 14, *i.e.*,  $^{14}\text{C}$ , pela sua facilidade de preparação e detectabilidade. São particularmente úteis em PET (tomografia de emissão de positrões) os isótopos  $^{11}\text{C}$  e  $^{18}\text{F}$  e os isótopos  $^{125}\text{I}$  são particularmente úteis em SPECT (tomografia computadorizada de emissão de fotão único), todos úteis na formação de imagens do cérebro. Além disso, a substituição com isótopos mais pesados como seja o deutério, *i.e.*,  $^2\text{H}$ , pode trazer certas vantagens terapêuticas resultando de maior estabilidade metabólica, por exemplo aumento da meia-vida *in vivo* ou necessidade de doseamento reduzido e, portanto, podem ser preferidos em algumas circunstâncias.

Compostos da presente invenção marcados com isótopos e seguintes desta invenção podem ser preparados na generalidade pela realização de procedimentos apresentados nos Esquemas e/ou nos Exemplos em seguida, substituindo um reagente não marcado com isótopos por um reagente marcado com isótopos facilmente disponível.

Os antagonistas do receptor de CRF da presente invenção demonstraram actividade no local do receptor de CRF incluindo os receptores CRF 1 e CRF 2 e podem ser utilizados no tratamento de condições mediadas por CRF ou pelos receptores de CRF.

A efectividade de um composto como um antagonista do receptor de CRF pode ser determinada por vários métodos de ensaio. Antagonistas de CRF desta invenção adequados são capazes de inibir a ligação específica de CRF ao seu receptor e antagonizar as actividades associadas com CRF. Pode-se avaliar um composto de estrutura (I) pela actividade como um antagonista de CRF por um ou mais ensaios geralmente aceites para este fim, incluindo (mas não limitado a) os ensaios apresentados por DeSouza et al., (J. Neuroscience 7:88, 1987) e Battaglia et al (Synapse 1:572, 1987).

Realizou-se o ensaio de ligação aos receptores de CRF pela utilização da técnica homogénea de proximidade de cintilação (SPA). O ligando liga-se a uma preparação de

membrana recombinante expressando os receptores de CRF os quais por sua vez se ligam ao granulado SPA revestido de aglutinina de gérmen de trigo. Na Parte Experimental serão apresentados os detalhes das experiências.

Com referência às afinidades de ligação ao receptor de CRF, os antagonistas de receptor de CRF desta invenção têm um  $K_i$  inferior a 10  $\mu\text{M}$ .

Compostos da invenção são úteis no tratamento de distúrbios do sistema nervoso central onde estão envolvidos os receptores de CRF. Em particular no tratamento ou prevenção de distúrbios de depressão maior, incluindo depressão bipolar, depressão unipolar, episódios únicos ou recorrentes de depressão maior com ou sem características psicóticas, características catatônicas, características melancólicas, características atípicas ou depressão pós-parto, no tratamento de ansiedade e no tratamento de distúrbios de pânico. Outros distúrbios de humor englobados dentro do termo distúrbios de depressão maior incluem distúrbio distímico com início cedo ou tardio e com ou sem características atípicas, depressão neurótica, distúrbios de stress pós-traumático e fobia social; demência do tipo de Alzheimer, início cedo ou tardio, com humor depressivo; demência vascular com humor depressivo; distúrbios de humor induzidos pelo álcool, anfetaminas, cocaína, alucinogêneos, inalantes, opióides, fenciclidina, sedativos, hipnóticos, ansiolíticos e outras substâncias; distúrbio esquizofrênico do tipo depressivo e distúrbio de adaptação com humor depressivo.

Distúrbios de depressão maior podem também resultar de uma condição medicinal geral incluindo, mas não limitado a, enfarte do miocárdio, diabetes, aborto espontâneo ou aborto, etc.

Compostos da invenção são também úteis no tratamento ou prevenção de distúrbios esquizofrênicos incluindo esquizofrenia paranóica, esquizofrenia desorganizada, esquizofrenia catatónica, esquizofrenia não diferenciada, esquizofrenia residual.

Compostos da invenção são úteis como analgésicos. Em particular são úteis no tratamento de dor traumática como seja dor pós-operação; dor de dilaceração traumática como seja plexo braquial; dor crónica como seja dor artrítica como seja a que ocorre na osteoartrite, artrite reumatóide ou artrite psoriática; dor neuropática como seja nevralgia pós-herpética, nevralgia trigeminal, nevralgia segmental ou intercostal, fibromialgia, causalgia, neuropatia periférica, neuropatia diabética, neuropatia induzida pela quimioterapia, neuropatia relacionada com a SIDA, nevralgia occipital, nevralgia geniculada, nevralgia glossofaríngea, distrofia do reflexo simpático, dor do membro fantasma, várias formas de cefaleias como sejam a enxaqueca, cefaleia de tensão aguda ou crónica, dor temporomandibular, dor dos sinos maxilares, cefaleia de aperto; odontalgia; dor de cancro; dor de origem visceral, dor gastrointestinal, dor de prisão nervosa; dor de lesão des-

portiva; dismenorreia; dor menstrual; meningite; aracnoidite; dor musculoesquelética; dor lombar, e.g., estenose espinal; disco prolapso; ciática; angina; espondilolite anquilosante; gota; queimaduras; dor de cicatriz; sarna e dor talâmica como seja dor talâmica pós-síncope.

Compostos da invenção são também úteis para o tratamento de disfunções do apetite e ingestão de alimentos e em circunstâncias como sejam a anorexia, anorexia nervosa e bulimia.

Compostos da invenção são também úteis no tratamento de distúrbios do sono incluindo disônia, insônia, apneia do sono, narcolepsia e distúrbios do ritmo circadiano.

Compostos da invenção são também úteis no tratamento ou prevenção de distúrbios cognitivos. Distúrbios cognitivos incluem demência, distúrbios amnésicos e distúrbios cognitivos não especificados de outra forma.

Além disso, os compostos da invenção são também úteis como melhoradores da memória e/ou cognição em humanos saudáveis sem déficit cognitivo e/ou de memória.

Compostos da invenção são também úteis no tratamento de tolerância a e dependência em numerosas substâncias. Por exemplo, são úteis no tratamento da dependência da nicotina, álcool, cafeína, fenciclidina (compostos tipo

fenciclidina) ou no tratamento da tolerância a e dependência em opiatos (e.g., haxixe, heroína, morfina) ou benzodiazepinas; no tratamento de adições a cocaína; anfetamina ou fármacos relacionados com a anfetamina sedativa hipnótica (e.g., dextroanfetamina, metilanfetamina) ou a uma sua combinação.

Compostos da invenção são também úteis como agentes anti-inflamatórios. Particularmente são úteis no tratamento de inflamação em asma, gripe, bronquite crónica e artrite reumatóide; no tratamento de doenças inflamatórias do tracto gastrointestinal como seja a doença de Crohn, colite ulcerosa, doença do intestino inflamatório (IBD) e lesão induzida por fármacos anti-inflamatórios não esteróides; doenças inflamatórias da pele como sejam herpes e eczema; doenças inflamatórias da bexiga como seja cistite e incontinência de impulso e inflamação ocular e dentária.

Compostos da invenção são também úteis no tratamento de distúrbios alérgicos, em particular distúrbios da pele como seja urticária e distúrbios das vias aéreas como seja rinite.

Compostos da invenção são também úteis no tratamento de emese, *i.e.*, náuseas, vontade de vomitar e vômito. A emese inclui emese aguda, emese retardada e emese antecipada. Os compostos da invenção são úteis no tratamento de emese seja de que forma induzida. Por exemplo, a emese pode

ser induzida por fármacos, como sejam agentes quimioterapêuticos para o cancro como sejam agentes alquilantes, e.g., ciclofosfamida, carmustina, lomustina e clorambucil; antibióticos citotóxicos, e.g., dactinomicina, doxorubicina, mitomicina-C e bleomicina; anti-metabolitos, p.ex., citarabina, metotrexato e 5-flúoruracil; vinca alcalóides, e.g., etoposide, vinblastina e vincristina e outros como sejam a cisplatina, dacarbazina, procarbazina e hidroxiureia e suas combinações; enjoo de radiação; terapia de radiação, e.g., irradiação do tórax ou abdómen, como seja no tratamento do cancro; venenos; toxinas, como sejam as toxinas causadas por distúrbios metabólicos ou por infecção, e.g., gastrite ou libertadas durante infecção viral ou gastrointestinal; gravidez; distúrbios vestibulares, como seja enjoo de movimento, vertigens, tonturas e doença de Meniere; enjoo pós-operatório; obstrução gastrointestinal; mobilidade gastrointestinal reduzida; dor visceral, e.g., enfarte do miocárdio ou peritonite; enxaqueca; aumento de pressão intracraniana; ; diminuição de pressão intracraniana (e.g., enjoo de altitude); analgésicos opióicos, como seja a morfina e doença do refluxo gastro-oseofágico, indigestão ácida, sobre-indulgência de comida ou bebida, estômago ácido, estômago azedo, retorno de líquido à boca/regurgitação, acidez gástrica, como seja acidez gástrica episódica, acidez gástrica nocturna e acidez gástrica induzida pela refeição e dispepsia.

Compostos da invenção têm particular utilização no tratamento de distúrbios gastrointestinais como sejam o síndrome do intestino irritável (IBS); distúrbios de pele

como seja a psoríase, prurite e queimadura solar; doenças vasospásticas como seja angina, cefaleia vascular e doença de Reynaud; isquémia cerebral como seja vasospasmo cerebral a seguir a hemorragia subaracnóide; doenças fibrosantes e de cicatrização, como sejam escleroderma e fascioliose eosinofílica; distúrbios relacionados com aumento ou supressão de imunidade como seja lúpus sistémico eritmatoso e doenças reumáticas como seja a fibrosite e tosse.

Compostos da invenção são úteis para o tratamento de lesão neurotóxica que segue a síncope cerebral, síncope tromboembólica, síncope hemorrágica, isquémia cerebral, vasospasmo cerebral, hipoglicémia, hipóxia, anóxia, paragem cardíaca por asfixia perinatal.

A invenção providencia portanto, um composto de fórmula (I) ou um seu sal ou solvato farmacologicamente aceitável para utilização em terapia, em particular em medicina humana.

Está também providenciado como um outro aspecto da invenção a utilização de um composto de fórmula (I) ou um seu sal ou solvato farmacologicamente aceitável na preparação de um medicamento para utilização no tratamento de condições mediadas por CRF.

Num outro aspecto ou em alternativa está providenciado um método para o tratamento de um mamífero, incluindo o homem, em particular no tratamento de condição mediada por CRF, incluindo administração de uma quantidade

efectiva de um composto de fórmula (I) ou um seu sal ou solvato farmacologicamente aceitável.

Será apreciado que a referência ao tratamento pretende incluir a profilaxia, bem como o alívio de sintomas estabelecidos.

Os compostos de fórmula (I) podem ser administrados como um químico em bruto, mas a substância activa é preferivelmente apresentada como uma formulação farmacológica.

Em concordância, a invenção providencia também uma composição farmacológica a qual inclui pelo menos um composto de fórmula (I) ou um seu sal ou solvato farmacologicamente aceitável e formulada para administração por qualquer via conveniente. Tais composições estão preferivelmente numa forma adaptada para utilização em medicina, em particular em medicina humana e pode ser convenientemente formulada numa forma convencional utilizando um ou mais transportadores ou excipientes farmacologicamente aceitáveis.

Assim, os compostos de fórmula (I) podem ser formulados para administração oral, bucal, parentérica, tópica (incluindo oftálmica e nasal), "depot" ou rectal ou numa forma adequada para administração por inalação ou insuflação (tanto através da boca como do nariz).

Para administração oral, as composições farma-

cológicas podem tomar a forma de, por exemplo, comprimidos ou cápsulas preparadas por meios convenientes com excipientes farmacologicamente aceitáveis como sejam agentes aglutinantes (e.g., amido de trigo pré-gelatinizado, polivinilpirrolidona ou hidroxipropilmetilcelulose); agentes de enchimento (e.g., lactose, celulose microcristalina ou hidrogenofosfato de cálcio); lubrificantes (e.g., estereato de magnésio, talco ou sílica); desintegrantes (e.g., amido de batata ou glicolato de amido de sódio); ou agentes molhantes (e.g., laurilsulfato de sódio). Os comprimidos podem ser revestidos por métodos bem conhecidos na arte. Preparações líquidas para administração oral podem tomar a forma de, por exemplo, soluções, xaropes ou suspensões, ou podem ser apresentadas como um produto seco para constituição com água ou outro veículo adequado antes de utilização. Tais preparações líquidas podem ser preparadas por meios convencionais com aditivos farmacologicamente aceitáveis, como sejam agentes de suspensão (e.g., xarope de sorbitol, derivados de celulose ou gorduras hidrogenadas comestíveis); agentes emulsionantes (e.g., lecitina ou acácia); veículos não aquosos (e.g., óleo de amêndoas, ésteres oleosos, álcool etílico ou óleos vegetais fraccionados) e conservantes (e.g., *p*-hidroxibenzoatos de metilo ou propilo ou ácido sórbico). As preparações podem também conter sais tampões, agentes aromatizantes, corantes e edulcorantes como apropriado.

Preparações para administração oral podem ser preparadas de forma adequada para se obter libertação controlada do composto activo.

Para administração bucal, a composição pode tomar a forma de comprimidos ou formulada numa forma convencional.

Os compostos da invenção podem ser formulados para administração parentérica por injeção de bolus ou infusão contínua. Formulação por injeção pode ser apresentada numa forma de doseamento unitária, *e.g.*, em ampolas ou em recipientes multi-dose, com um conservante adicionado. As composições podem tomar formas tais como suspensões, soluções ou emulsões em veículos oleosos ou aquosos e podem conter agentes de formulação como sejam agentes de suspensão, estabilização e/ou dispersão. Em alternativa, a substância activa pode estar na forma de pó para constituição com um veículo adequado, *e.g.*, água esterilizada, livre de pirógenos, antes de utilização.

Os compostos da invenção podem ser formulados para administração tópica na forma de unguentos, cremes, geles, loções, pessários, aerossóis ou gotas (*e.g.*, gotas para olhos, ouvidos ou nariz). Os unguentos e cremes podem, por exemplo, ser formulados com uma base aquosa ou oleosa com a adição de agentes espessantes e/ou geleificantes adequados. Podem ser preparados unguentos para administração no olho de uma forma esterilizada utilizando componentes esterilizados.

Podem ser formuladas loções com uma base aquosa ou oleosa e conterão também, na generalidade, um ou mais

agentes emulsificantes, agentes estabilizantes, agentes dispersantes, agentes de suspensão, agentes espessantes ou agentes corantes. Podem ser formuladas gotas com uma base aquosa ou não aquosa incluindo também um ou mais agentes dispersantes, agentes estabilizantes, agentes solubilizantes ou agentes de suspensão. Podem conter também um conservante.

Os compostos da invenção podem ser também formulados em composições rectais como sejam supositórios ou enemas de retenção, e.g., contendo bases convencionais de supositórios como seja a manteiga de cacau ou outros glicéridos.

Os compostos da invenção podem ser também formulados como preparações "depot". Tais formulações de longa acção podem ser administradas por implantação (por exemplo de forma subcutânea ou de forma intramuscular) ou por injeccção intramuscular. Assim, por exemplo, os compostos da invenção podem ser formulados com materiais poliméricos ou hidrofóbicos adequados (por exemplo, como uma emulsão num óleo aceitável) ou resinas de troca iónica ou como derivados fracamente solúveis, por exemplo, como um sal fracamente solúvel.

Para administração intranasal, os compostos da invenção podem ser formulados como soluções para administração via um equipamento de doseamento fraccionado ou unitário adequado ou em alternativa como um a mistura de pó

com um excipiente adequado para administração utilizando um equipamento de administração adequado.

Uma dose proposta dos compostos da invenção é de 1 até cerca de 1000 mg por dia. Será apreciado que será necessário fazer variações de rotina ao doseamento, dependendo da idade e condição do doente e o doseamento preciso será em última instância de acordo com o discernimento do médico assistente ou veterinário. O doseamento irá também depender na via de administração e composto particular seleccionado.

Assim, para administração parentérica uma dose diária irá estar tipicamente no intervalo entre 1 até cerca de 100 mg, preferivelmente 1 até 80 mg por dia. Para administração oral, uma dose diária irá estar tipicamente entre o intervalo de 1 até 300mg, e.g., 1 até 100 mg.

### **EXEMPLOS**

Nos intermediários e Exemplos a não ser que seja referido em contrário:

Determinaram-se os pontos de fusão (p.f.) num aparelho Gallenkamp e não estão corrigidos. Todas as temperaturas referem-se a °C. Mediram-se os espectros de infravermelho num instrumento FT-IR. Os espectros de Ressonância Magnética Nuclear ( $^1\text{H}$ -RMN) registaram-se a 400 MHz, os desvios químicos estão registados em ppm de campo ( $\delta$ ) a partir de  $\text{Me}_4\text{Si}$ , utilizado como padrão interno e são

registados como singuletes (s), dubletes (d), dubletes de dubletes (dd), tripletes (t), quartetos (q) ou multipletes (m). Realizou-se cromatografia em coluna sobre sílica gel (Merck AG Darmstadt, Alemanha). As seguintes abreviaturas são utilizadas no texto: EtOAc = acetato de etilo, cHex = ciclo-hexano, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> = diclorometano, Et<sub>2</sub>O = éter dietílico, DMF = N,N'-dimetilformamida, DIPEA = N,N-diisopropiletilamina. DME = éter dimetílico de etilenoglicol, MeOH = metanol, Et<sub>3</sub>N = trietilamina, TFA = ácido trifluoroacético, THF = tetra-hidrofurano, DIBAL-H = hidreto de diisobutilalumínio, DMAP = dimetilaminopiridina, LHMS = hexametildissilazano de lítio; Tlc refere-se a cromatografia em camada fina em placas de sílica e seco refere-se a uma solução seca sobre sulfato de sódio anidro; t.a. (TA) refere-se a temperatura ambiente.

#### Intermediário 1

#### Éster etílico do ácido 2,4-dicloro-6-metil-nicotínico

Preparou-se o composto em título de acordo com um procedimento já publicado: Mittelbach, Martin; *Synthesis*, **1988**, 6, p. 479-80.

#### Intermediário 2

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

Adicionou-se NaH 60 % em óleo mineral (2,03 g,

1,05 eq) para uma solução de 2-(1H-pirazol-3-il)-1,3-tiazole (7,71 g, 1,05 eq) em DMF anidro (61 mL), à temperatura de 0°C sob atmosfera de N<sub>2</sub> e agitou-se a mistura reaccional durante 10 min. à temperatura de 0°C e em seguida durante 1 h à temperatura ambiente. Em seguida adicionou-se o Intermediário 1 (11,34 g, 48,0 mmole) como uma solução em DMF anidro (35 mL), à temperatura de 0°C e aqueceu-se a solução resultante à temperatura de 110°C durante 3 h. Em seguida temperou-se a reacção com água, extraiu-se com EtOAc, lavou-se com solução saturada de cloreto de sódio, secou-se sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, filtrou-se e concentrou-se *in vacuo*. Purificou-se o produto resultante por cromatografia "flash" (sílica gel, cHex/EtOAc 7:3) para se obter 7,02 g do composto em título como um sólido branco.

RMN (<sup>1</sup>H, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,91 (d, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,18 (d, 1H), 4,50 (q, 2H), 2,78 (s, 3H), 1,25 (t, 3H).

MS (m/z): 349 [MH]<sup>+</sup>.

### Intermediário 3

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

Adicionou-se DIBAL-H 1,0 M em ciclo-hexano (12,9 mL, 3,0 eq) para uma solução de Intermediário 2 (1,5 g, 4,3 mmole) em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anidro (30 mL), à temperatura de -78°C, sob atmosfera de N<sub>2</sub>. Agitou-se a mistura reaccional duran-

te 10 min. à temperatura de  $-78^{\circ}\text{C}$  e em seguida durante 1 h à temperatura ambiente. Em seguida temperou-se a reacção com solução saturada de sal de Rochelle, extraiu-se com EtOAc, lavou-se com solução saturada de cloreto de sódio, secou-se sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anidro, filtrou-se e concentrou-se *in vacuo*. Purificou-se o produto resultante por cromatografia "flash" (sílica gel, cHex/EtOAc 1:1) para se obter 1,02 g do composto em título como um sólido branco.

RMN ( $^1\text{H}$ ,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,05 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,10 (d, 1H), 4,65 (s, 2H), 4,0 (sl, 1H), 2,60 (s, 3H).

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

#### Intermediário 4

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

Adicionou-se o periodinano Dess Martin (237 mg, 1,12 eq) para uma solução de Intermediário 3 (150 mg, 0,5 mmole) em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anidro (5 mL) à temperatura ambiente, sob atmosfera de  $\text{N}_2$  e agitou-se a mistura reaccional durante 1 h à temperatura. Em seguida temperou-se a reacção com uma solução de tiosulfato de sódio 0,5 g dissolvida em solução saturada de bicarbonato de sódio, extraiu-se com EtOAc, lavou-se com solução saturada de cloreto de sódio, secou-se sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anidro, filtrou-se e concentrou-se *in vacuo*. Purificou-se o produto resultante por cromatografia "flash" (sílica gel, cHex/EtOAc 1:1) para se obter 124 mg do composto em título como um sólido branco.

RMN ( $^1\text{H}$ ,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  10,4 (s, 1H), 8,0-7,9 (d, 2H), 7,40 (d, 2H), 7,10 (s, 1H), 2,70 (s, 3H).

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

#### Intermediário 5

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

Adicionou-se n-BuLi 1,6 M em ciclo-hexano (7,73 mL, 12,37 mmole) para uma solução de cloreto de (metoximetil)-trifenilfosfônio (4,24 g, 3 eq) em THF anidro (20 mL) à temperatura de 0°C e levou-se a mistura reaccional para a temperatura ambiente e em seguida agitou-se durante 15 min.. Em seguida adicionou-se uma solução de Intermediário 4 (1,25 g, 4,1 mmole) em THF anidro (15 mL) e agitou-se a mistura reaccional à temperatura ambiente durante 1,5 h. Em seguida temperou-se a reacção com água, extraiu-se com EtOAc, lavou-se com solução saturada de cloreto de sódio, secou-se sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anidro, filtrou-se e concentrou-se *in vacuo*. Purificou-se o produto resultante por cromatografia "flash" (sílica gel, cHex/EtOAc 4:1) para se obter 961 mg do composto em título como um sólido branco (mistura E:Z = 3:2, utilizou-se como tal no passo seguinte).

RMN ( $^1\text{H}$ ,  $\text{CDCl}_3$ ) Produto E principal:  $\delta$  7,90 (m, 1H), 7,83 (m, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,05 (m, 1H), 7,00 (m, 1H), 6,51 (d, 1H), 5,63 (d, 1H), 3,64 (s, 3H), 2,60 (s, 3H).

MS ( $m/z$ ): 333  $[\text{MH}]^+$ .

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

Adicionou-se HCl 6N (21 mL, 45 eq) para uma solução do Intermediário 5 (936 mg, 2,8 mmole) em THF anidro (15 mL) e agitou-se a mistura reaccional à temperatura ambiente durante 15 h. Em seguida temperou-se a reacção com solução aquosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> até pH = 7, extraiu-se com EtOAc, lavou-se com solução saturada de cloreto de sódio, secou-se sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, filtrou-se e concentrou-se *in vacuo* para se obter 893 mg do composto em título como um sólido branco que se utilizou no passo seguinte sem mais purificação.

RMN (<sup>1</sup>H, CDCl<sub>3</sub>): δ 9,80 (s, 1H), 7,90-7,80 (2d, 2H), 7,70 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,0 (s, 1H), 4,25 (s, 2H), 2,70 (s, 3H).

MS (m/z): 319 [MH]<sup>+</sup>.

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

Adicionou-se CeCl<sub>3</sub> (700 mg, 1 eq) e NaBH<sub>4</sub> (107 mg, 1 eq) para uma solução do Intermediário 6 (903 mg, 2,84 mmole) em MeOH anidro (10 mL) e agitou-se a mistura

reaccional à temperatura ambiente durante 5 min.. Em seguida temperou-se a reacção com água, extraiu-se com acetato de etilo, lavou-se com solução saturada de cloreto de sódio, secou-se sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, filtrou-se e concentrou-se *in vacuo* para se obter 848 mg do composto em título como um sólido branco que se utilizou no passo seguinte sem mais purificação.

RMN (<sup>1</sup>H, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,00 (m, 2H), 7,50 (d, 1H), 7,20 (m, 2H), 4,25 (t, 2H), 3,20 (t, 2H), 2,70 (s, 3H).

MS (m/z): 321 [MH]<sup>+</sup>.

#### Intermediário 8

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

Adicionou-se 2,6-lutidina (0,67 mL, 2,2 eq) e triflato de *tert*-butildimetilsililo (0,89 mL, 1,5 eq) para uma solução de Intermediário 7 (840 mg, 2,6 mmole) em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anidro e agitou-se a mistura reaccional à temperatura ambiente durante 5 min.. Em seguida temperou-se a reacção com solução aquosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl, extraiu-se com EtOAc, lavou-se com solução saturada de cloreto de sódio, secou-se sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, filtrou-se e concentrou-se *in vacuo*. Purificou-se o produto por cromatografia "flash" (sílica gel, cHex/EtOAc 3:2) para se obter 950 mg do composto em título como um óleo incolor.

RMN (<sup>1</sup>H, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,20 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,35 (d,

1H), 7,00 (m, 2H), 4,00 (t, 2H), 3,05 (t, 2H), 2,55 (s, 3H), 0,80 (s, 9H), -0,10 (s, 6H).

MS (*m/z*): 435 [MH]<sup>+</sup>.

### Intermediário 9

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

Adicionou-se Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (51 mg, 0,1 eq), 2-(diciclo-hexilfosfino)-2'-metilbifenilo (60 mg, 0,3 eq), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (317 mg, 3 eq) e 2,4-bis(trifluorometil) anilina (0,17 mL, 2 eq) para uma solução de Intermediário 8 (240 mg, 0,553 mmole) em DME anidro (1 mL) e submeteu-se a mistura reaccional a irradiação microondas (150 W, 100°C, 60 psi) durante 20 min.. Em seguida temperou-se a reacção com solução aquosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl, extraiu-se com EtOAc, lavou-se com solução saturada de cloreto de sódio, secou-se sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, filtrou-se e concentrou-se *in vacuo*. Purificou-se o produto por cromatografia "flash" (sílica gel, cHex/EtOAc 9:1) para se obter 180 mg do composto em título como um óleo incolor.

RMN (<sup>1</sup>H, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,55 (d, 1H), 8,20 (sl, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,80 (m, 2H), 7,65 (dd, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,05 (d, 1H), 6,85 (s, 1H), 4,20 (t, 2H), 2,90 (t, 2H), 2,60 (s, 3H), 0,80 (s, 9H), 0,10 (s, 6H).

MS (*m/z*): 628 [MH]<sup>+</sup>.

Intermediário 102-[2-(2,4-Bis-trifluorometil-fenilamina)-6-metil-4-(3-tiazol-2-il-pirazol-1-il)-piridin-3-il]-etanol

Adicionou-se  $\text{Et}_3\text{N}\cdot 3\text{HF}$  (0,187 mL, 3 eq) para uma solução do Intermediário 9 (240 mg, 0,38 mmole) em THF anidro (5 mL) e agitou-se a mistura reaccional durante 15 h à temperatura ambiente. Em seguida temperou-se a reacção com uma solução aquosa saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , extraiu-se com EtOAc, lavou-se com solução saturada de cloreto de sódio, secou-se sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anidro, filtrou-se e concentrou-se *in vacuo*. Purificou-se o produto por cromatografia "flash" (sílica gel, cHex/EtOAc 1:1) para se obter 180 mg do composto em título como um óleo incolor.

RMN ( $^1\text{H}$ ,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,45 (sl, 1H), 8,20 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,85 (2d, 2H), 7,65 (dd, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,05 (d, 1H), 6,85 (s, 1H), 4,20 (t, 2H), 2,85 (t, 2H), 2,50 (s, 3H).

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

Intermediário 11Éster metílico do ácido 2-cloro-6-metil-4-(3-tiazol-2-il-pirazol-1-il)-piridin-3-il metanossulfónico

Adicionou-se  $\text{Et}_3\text{N}$  (280  $\mu\text{L}$ , 2 eq) e  $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{Cl}$  (120  $\mu\text{L}$ , 1,5 eq) para uma solução de Intermediário 3 (308 mg, 1,01 mmole) em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anidro (2,5 mL), à temperatura de -

25°C sob atmosfera de N<sub>2</sub>. Agitou-se a mistura reaccional à temperatura de -25°C durante 2 h e em seguida à temperatura de -5°C durante mais 2 h. Diluiu-se a mistura reaccional com água e extraiu-se com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Secaram-se os extractos orgânicos combinados sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, filtrou-se e concentrou-se *in vacuo*. Purificou-se o produto resultante por cromatografia "flash" (sílica gel, cHex/EtOAc 6:4 → 1:1) para se obter 88 mg do composto em título como um óleo incolor.

RMN (<sup>1</sup>H, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,90 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,14 (d, 1H), 5,5 (s, 2H), 3,0 (s, 3H), 2,78 (s, 3H).

MS (*m/z*): 385 [MH]<sup>+</sup>, Cl.

#### Intermediário 12

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

Adicionou-se KCN (15 mg, 1 eq) para uma solução de Intermediário 11 (88 mg, 0,229 mmole) em DMF anidro (2,5 mL), à temperatura de 0°C, sob atmosfera de N<sub>2</sub>. Agitou-se a mistura reaccional à temperatura ambiente durante 5 h. Diluiu-se a mistura reaccional com água e NaOH 1M e extraiu-se com Et<sub>2</sub>O. Secaram-se os extractos orgânicos combinados sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, filtrou-se e concentrou-se *in vacuo*. Obteve-se o composto em título como um sólido amarelo (60 mg) e utilizou-se no passo seguinte sem mais purificação.

RMN ( $^1\text{H}$ ,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,92 (d, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,81 (d, 1H), 3,99 (s, 2H), 2,78 (s, 3H).

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

#### Intermediário 13

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

Adicionou-se  $\text{Et}_3\text{N}$  (1,12 mL, 4 eq) para uma solução de Intermediário 12 (810 mg, 2,571 mmole) em THF anidro (6 mL), à t.a., sob atmosfera de  $\text{N}_2$ . Agitou-se a mistura reaccional à temperatura de refluxo durante 2 h. Diluiu-se a mistura reaccional com água e basificou-se com NaOH 1M para pH = 12. Purificou-se o produto resultante por cromatografia "flash" (sílica gel,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  6:4). Obteve-se o composto em título como um sólido amarelo pálido (690 mg).

RMN ( $^1\text{H}$ ,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,42 (d, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,07 (d, 1H), 2,81 (m, 4H), 2,51 (s, 3H), 2,0 (sl, 2H).

MS ( $m/z$ ): 320  $[\text{MH}]^+$ , Cl.

#### Intermediário 14

#### 6-Metil-4-(3-tiazol-2-il-pirazol-1-il)2,3-di-hidro-1H-pirazolo[2,3-b]piridina

Adicionou-se  $\text{Et}_3\text{N}$  (1,12 mL, 4 eq) para uma

solução de Intermediário 13 (640 mg, 2,01 mmole) em N-metilpirrolidinona (13 mL), à t.a., sob atmosfera de N<sub>2</sub>. Diluiu-se a mistura reaccional com água e extraiu-se com EtOAc. Secaram-se os extractos orgânicos combinados sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, filtrou-se e concentrou-se *in vacuo*. Purificou-se o produto resultante por cromatografia "flash" (sílica gel, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 98:2). Obteve-se o composto em título como um sólido branco (187 mg).

RMN (<sup>1</sup>H, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,98 (d, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,06 (d, 1H), 4,65 (sl, 1H), 3,72 (t, 2H), 3,48 (t, 2H), 2,42 (s, 3H).

MS (m/z): 284 [MH]<sup>+</sup>.

#### Intermediário 15

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

Adicionou-se Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (39 mg, 0,1 eq), 2-(diciclo-hexilfosfino)-2'-metilbifenilo (47 mg, 0,3 eq), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (246 mg, 2,6 eq) e 3-metil-4-amina benzonitrilo (113 mg, 2 eq) para uma solução de Intermediário 8 (186 mg, 0,43 mmole) em DME anidro (1 mL) e submeteu-se a mistura reaccional a irradiação microondas (150 W, 100°C, 60 psi) durante 20 min.. Em seguida temperou-se a reacção com solução aquosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl, extraiu-se com EtOAc, lavou-se com solução saturada de cloreto de sódio, secou-se sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, filtrou-se e concentrou-se *in vacuo*. Purificou-se o produto resultante por cromatografia "flash"

(sílica gel, cHex/EtOAc 8:2) para se obter 61 mg do composto em título como um sólido branco.

RMN ( $^1\text{H}$ ,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,30 (d, 1H), 8,06 (sl, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,46 (dd, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,09 (d, 1H), 6,81 (s, 1H), 4,34 (m, 2H), 2,82 (t, 2H), 2,56 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 0,85 (s, 9H), 0,02 (s, 6H).

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

#### Intermediário 16

#### 4-[3-(2-Hidroxi-etil)-6-metil-4-(3-tiazol-2-il-pirazol-1-il)]-piridin-2-ilamina]-3-metil-benzonitrilo

Adicionou-se  $\text{Et}_3\text{N}\cdot 3\text{HF}$  (0,056 mL, 3 eq) para uma solução do Intermediário 15 (61 mg, 0,115 mmole) em THF anidro (2 mL) e agitou-se a mistura reaccional durante 15 h à temperatura ambiente. Em seguida temperou-se a reacção com uma solução aquosa saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , extraiu-se com EtOAc, lavou-se com solução saturada de cloreto de sódio, secou-se sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anidro, filtrou-se e concentrou-se *in vacuo*. Purificou-se o produto resultante por cromatografia "flash" (sílica gel, cHex/EtOAc 1:1) para se obter 46 mg do composto em título como um sólido branco.

RMN ( $^1\text{H}$ ,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,36 (sl, 1H), 8,14 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,46 (m, 2H), 7,36 (d, 1H), 7,09 (d, 1H), 6,82 (s, 1H), 4,34 (m, 2H), 2,83 (t, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,34 (s, 3H).

MS ( $m/z$ ): 417  $[\text{MH}]^+$ .

Intermediário 174-[3-(2-Hidroxi-etil)-6-metil-4-(3-tiazol-2-il-pirazol-1-il-piridin-2-ilamina)]-3-trifluorometil-benzonitrilo

Adicionou-se  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (22 mg, 0,1 eq), 2-(dici-clo-hexilfosfino)-2'-metilbifenilo (27 mg, 0,3 eq),  $\text{K}_3\text{PO}_4$  (140 mg, 2,7 eq) e 3-trifluorometil-4-amina benzonitrilo (91 mg, 2 eq) para uma solução de Intermediário 8 (106 mg, 0,244 mmole) em DME anidro (1 mL) e submeteu-se a mistura reaccional a irradiação microondas (150 W, 100°C, 60 psi) durante 20 min.. Em seguida temperou-se a reacção com solução aquosa saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , extraiu-se com EtOAc, lavou-se com solução saturada de cloreto de sódio, secou-se sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anidro, filtrou-se e concentrou-se *in vacuo*. Purificou-se o produto resultante por cromatografia "flash" (sílica gel, cHex/EtOAc 8:2) e isolou-se o produto contendo alguma anilina que não reagiu no próximo passo sem mais purificação.

Adicionou-se  $\text{Et}_3\text{N} \cdot 3\text{HF}$  (0,063 mL, 3 eq) para uma solução da mistura obtida anteriormente (120 mg) em THF anidro (5 mL) e agitou-se a mistura reaccional durante 15 h à temperatura ambiente. Em seguida temperou-se a reacção com uma solução aquosa saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , extraiu-se com EtOAc, lavou-se com solução saturada de cloreto de sódio, secou-se sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anidro, filtrou-se e concentrou-se *in vacuo*. Purificou-se o produto resultante por cromatografia

"flash" (sílica gel, cHex/EtOAc 1:1) para se obter 40 mg do composto em título como um sólido branco.

RMN ( $^1\text{H}$ ,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,81 (sl, 1H), 8,22 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,68 (dd, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,17 (d, 1H), 6,92 (s, 1H), 4,26 (q, 2H), 2,87 (t, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,63 (t, 1H).

MS ( $m/z$ ): 471  $[\text{MH}]^+$ .

### Intermediário 18

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

Adicionou-se  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (23 mg, 0,1 eq), 2-(diciclo-hexilfosfino)-2'-metilbifenilo (28 mg, 0,3 eq),  $\text{K}_3\text{PO}_4$  (145 mg, 2,7 eq) e 2-metil-4-trifluorometil anilina (97 mg, 2 eq) para uma solução de Intermediário 8 (110 mg, 0,253 mmole) em DME anidro (1 mL) à t.a., sob atmosfera de  $\text{N}_2$  e submeteu-se a mistura reaccional a irradiação micro-ondas (150 W, 100°C, 60 psi) durante 20 min.. Em seguida temperou-se a reacção com solução aquosa saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , extraiu-se com EtOAc, lavou-se com solução saturada de cloreto de sódio, secou-se sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anidro, filtrou-se e concentrou-se *in vacuo*. Purificou-se o produto por cromatografia "flash" (sílica gel, cHex/EtOAc 7:3) para se obter 80 mg do composto em título como um óleo amarelo.

RMN ( $^1\text{H}$ ,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,05 (d, 1H), 7,83 (sl, 1H), 7,78 (d,

1H), 7,70 (d, 1H), 7,46 (dd, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,09 (d, 1H), 6,81 (s, 1H), 4,34 (m, 2H), 2,82 (t, 2H), 2,56 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 0,85 (s, 9H), 0,023 (s, 6H).

MS ( $m/z$ ): 590 [MH]<sup>+</sup>.

#### Intermediário 19

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

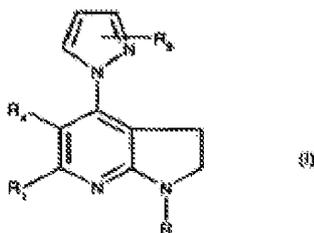
Adicionou-se Et<sub>3</sub>N.3HF (66 µL, 8 eq) para uma solução do Intermediário 18 (80 mg, 0,135 mmole) em THF anidro (2 mL) e agitou-se a mistura reaccional durante 15 h à temperatura ambiente.

Em seguida temperou-se a reacção com uma solução aquosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl, extraiu-se com EtOAc, lavou-se com solução saturada de cloreto de sódio, secou-se sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, filtrou-se e concentrou-se *in vacuo*. Purificou-se o produto por cromatografia "flash" (sílica gel, cHex/EtOAc 1:1) para se obter 48 mg do composto em título como um óleo incolor.

RMN (<sup>1</sup>H, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,91 (sl, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,7 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,15-6,95 (m, 3H), 6,65 (s, 1H), 4,34 (m, 2H), 2,83 (t, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,34 (s, 3H)

## EXEMPLO 1

Síntese de compostos de estrutura (I) representativos

Exemplo 1-1

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

Adicionou-se  $\text{CBr}_4$  (52 mg, 2 eq) e  $\text{PPh}_3$  (41 mg, 2 eq) para uma solução de Intermediário 10 (40 mg, 0,078 mmole) em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anidro (2 mL), à t.a., sob atmosfera de  $\text{N}_2$  e em seguida temperou-se a reacção com solução aquosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$ , extraiu-se com EtOAc, lavou-se com solução saturada de cloreto de sódio, secou-se sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anidro, filtrou-se e concentrou-se *in vacuo*. Purificou-se o produto por cromatografia "flash" (sílica gel, cHex/EtOAc 2:1) para se obter 18 mg do composto em título como um sólido branco.

Em alternativa:

Exemplo 1-1

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

Adicionou-se uma solução de intermediário 14 (10 mg, 0,035 mmole) e 2,4-bis(trifluorometil)-bromobenzeno (6  $\mu$ L, 1 eq) em DME anidro (1 mL) para uma solução de tris(dibenzilidenacetona)paládio(0) (3,2 mg, 0,1 eq), 2-(diciclo-hexilfosfino)-2'-metil-bifenilo (3,8 mg, 0,3 eq) e  $K_3PO_4$  (20 mg, 2,8 eq) num frasquinho de tampa plissada para microondas, sob atmosfera de  $N_2$ . Submeteu-se a mistura reaccional a irradiação de microondas durante dois ciclos (2x10 min.) observando-se estes parâmetros: P=150 W; T=100°C, p=60 psi. Em seguida adicionou-se água (1 mL) e extraiu-se o produto com EtOAc. Lavaram-se os extractos orgânicos combinados com solução saturada de NaCl (5 mL) e secou-se sobre  $Na_2SO_4$  anidro. Filtraram-se os sólidos e evaporou-se o solvente para se obter o produto impuro o qual se purificou por cromatografia "flash" (sílica gel, cHex/EtOAc 7:3) para se obter o composto em título como um óleo incolor (1 mg, 0,002 mmole).

#### Exemplo 1-2

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

Adicionou-se  $CBr_4$  (71 mg, 2 eq) e  $PPh_3$  (60 mg, 2 eq) para uma solução de Intermediário 16 (44 mg, 0,106 mmole) em  $CH_2Cl_2$  anidro (2 mL) e agitou-se a mistura reaccional durante 3 h à temperatura ambiente. Em seguida temperou-se a reacção com solução aquosa saturada de  $NaHCO_3$ ,

extraíu-se com EtOAc, lavou-se com solução saturada de cloreto de sódio, secou-se sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, filtrou-se e concentrou-se *in vacuo*. Purificou-se o produto por cromatografia "flash" (sílica gel, cHex/EtOAc 4:1) para se obter 18 mg do composto em título como um sólido branco.

#### Exemplo 1-3

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

Adicionou-se CBr<sub>4</sub> (56 mg, 2 eq) e PPh<sub>3</sub> (45 mg, 2 eq) para uma solução de Intermediário 17 (40 mg, 0,085 mmole) em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anidro (2 mL) e agitou-se a mistura reaccional durante 3 h à temperatura ambiente. Em seguida temperou-se a reacção com solução aquosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>, extraíu-se com EtOAc, lavou-se com solução saturada de cloreto de sódio, secou-se sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, filtrou-se e concentrou-se *in vacuo*. Purificou-se o produto por cromatografia "flash" (sílica gel, cHex/EtOAc 2:1) para se obter 13 mg do composto em título como um sólido branco.

#### Exemplo 1-4

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

Adicionou-se CBr<sub>4</sub> (66 mg, 2 eq) e PPh<sub>3</sub> (53 mg, 2 eq) para uma solução de Intermediário 19 (48 mg, 0,101

mmole) em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anidro (2 mL) e agitou-se a mistura reaccional durante 3 h à temperatura ambiente. Em seguida temperou-se a reacção com solução aquosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>, extraiu-se com EtOAc, lavou-se com solução saturada de cloreto de sódio, secou-se sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, filtrou-se e concentrou-se *in vacuo*. Purificou-se o produto por cromatografia "flash" (sílica gel, cHex/EtOAc 8:2) para se obter 10 mg do composto em título como um sólido branco.

#### Exemplo 1-5

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

Adicionou-se CBr<sub>4</sub> (53 mg, 0,16 mmole, 2,1 eq) e trifenilfosfina (42 mg, 0,16 mmole, 2,1 eq) para uma solução do Intermediário apropriado (31 mg, 0,075 mmole, 1 eq) em DCM seco (5 mL), sob atmosfera de N<sub>2</sub>. Agitou-se a mistura reaccional à t.a. durante 15 h. Em seguida adicionou-se água (10 mL) e extraiu-se com EtOAc (20 mL). Secou-se a fase orgânica sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, filtrou-se e concentrou-se *in vacuo*. Purificou-se o produto resultante por cromatografia "flash" (Eluentes: ciclo-hexano/acetato de etilo 7:3) para se obter 5,2 mg do composto em título como um óleo incolor.

#### Exemplo 1-6

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

Preparou-se de forma análoga ao Exemplo 1-1 utilizando 4-(1H-pirazol-3-il)-morfolina (*J. Org. Chem.*, **1984**, 269-276) em vez de 2-(1H-pirazol-3-il)-tiazole na preparação do intermediário 2.

Exemplo 1-7

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

Preparou-se de forma análoga ao Exemplo 1-1 utilizando 2-(1H-pirazol-3-il)-piridina (disponível comercialmente) em vez de 2-(1H-pirazol-3-il)-tiazole na preparação do intermediário 2.

Exemplo 1-8

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

Preparou-se de forma análoga ao Exemplo 1-1 utilizando 1'H-[1,3']bipirazolil (a partir de 1H-pirazol-3-ilamina: *J. Heterocycl. Chem.*, **1983**, 1629-1639); em seguida *J. Heterocycl. Chem.*, **1989**, 733-738 em vez de 2-(1H-pirazol-3-il)-tiazole na preparação do intermediário 2.

Todos os dados analíticos estão apresentados na seguinte tabela 1-1.

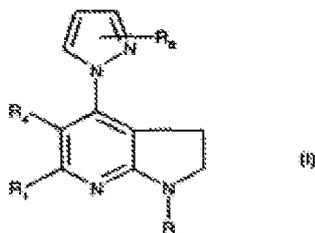


Tabela 1-1

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

## EXEMPLO 2

## Actividade de ligação a CRF

A afinidade de ligação a CRF tem sido determinada *in vitro* pela capacidade do composto em deslocar  $^{125}\text{I}$ -oCRF e  $^{125}\text{I}$ -Sauvagine por CRF1 e CRF2 SPA respectivamente, a partir de receptores CRF recombinantes de humano expressados em membranas de células de Ovário de Hamster Chinês (CHO). Para a preparação das membranas recolheram-se células CHO de frascos T confluentes em tampão SPA (HEPES/KOH 50 mM, EDTA 2 mM; MgCl<sub>2</sub> 10 mM, pH 7,4) em tubos de centrifuga de 50 mL, homogeneizaram-se com um Polytron e centrifugaram-se (50'000 g durante 5 min. à temperatura de 4°C; centrifuga Beckman com rotor JA20). Voltou-se a suspender o sedimento, homogeneizou-se e centrifugou-se como anteriormente.

Realizou-se a experiência SPA em Optiplate pela adição de 100  $\mu\text{L}$  de mistura de reagente para 1  $\mu\text{L}$  de diluição de composto (solução 100 % DMSO) por poço. Preparou-se a mistura de ensaio por mistura de tampão SPA, pérolas WGA SPA (2,5 mg/mL), BSA (1 mg/mL) e membranas (50 e 5  $\mu\text{g}$  de proteína/mL para CRF1 e CRF2 respectivamente) e 50 pM de radioligando.

Incubaram-se as placas durante a noite (> 18 h) à temperatura ambiente e leram-se com o Packard Topcount com um protocolo de contagem WGA-SPA  $^{125}\text{I}$ .

## EXEMPLO 3

## Ensaio funcional de CRF

Caracterizaram-se os compostos da invenção num ensaio funcional para a determinação do seu efeito de inibição. Estimularam-se as células CRF-CHO de humano com CRF e avaliou-se a activação do receptor pela medição de acumulação de cAMP.

Voltaram-se a suspender células CHO de um frasco T confluyente com o meio de cultura sem G418 e dispensaram-se numa placa de 96 poços, 25'000c/poço, 100  $\mu$ L/poço e incubaram-se durante a noite. Depois da incubação repôs-se o meio com 100  $\mu$ L de tampão cAMP IBMX aquecido à temperatura de 37°C (KCl 5 mM, NaHCO<sub>3</sub> 5 mM, NaCl 154 mM, HEPES 5 mM, CaCl<sub>2</sub> 2,3 mM, MgCl<sub>2</sub> 1 mM; glucose 1g/L, pH 7,4 adicionado por BSA 1 mg/mL e IBMX 1 mM) e 1  $\mu$ L de diluição de antagonista em DMSO puro. Depois de mais 10 minutos de incubação à temperatura de 37°C numa placa de incubação sem CO<sub>2</sub>, adicionou-se 1  $\mu$ L de diluição de antagonista em DMSO puro. Como anteriormente, incubaram-se as placas durante 10 minutos e em seguida mediu-se o conteúdo celular cAMP utilizando-se o conjunto Amersham RPA 538.

Todas as publicações incluindo, mas não limitado às patentes e aplicações de patente, citadas nesta especificação estão aqui neste documento incorporadas por refe-

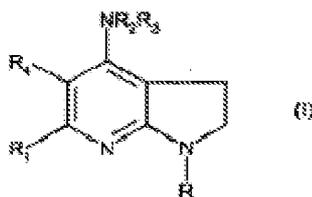
rência como se cada publicação individual fosse indicada especificamente e individualmente para ser incorporada por referência aqui neste documento como se apresentado na totalidade.

Deve ser subentendido que a presente invenção cobre todas as combinações de grupos particulares e preferidos descritos aqui neste documento anteriormente.

Lisboa, 10 de Novembro de 2006

**REIVINDICAÇÕES**

1. Compostos de fórmula (1) incluindo estereoisómeros e seus sais ou solvatos farmacologicamente aceitáveis



em que

R é arilo ou heteroarilo, cada um dos quais pode ser substituído por 1 até 4 grupos seleccionados a partir de:

halogéneo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, halo-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -C(O)R<sub>5</sub>, nitro, -NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, ciano, e um grupo R<sub>8</sub>;

R<sub>1</sub> é hidrogénio, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, halo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halo-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halogéneo, -NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub> ou ciano;

R<sub>2</sub> e R<sub>3</sub> correspondem a:



R<sub>4</sub> é hidrogénio, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halogéneo ou halo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

R<sub>5</sub> é alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -OR<sub>6</sub> ou -NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>;

R<sub>6</sub> é hidrogénio ou alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

R<sub>7</sub> é hidrogénio ou alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

R<sub>8</sub> é um heterociclo de 5-6 membros o qual pode ser saturado ou pode conter uma até três ligações duplas e o qual pode ser substituído por um ou mais grupos R<sub>11</sub>;

R<sub>11</sub> é cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, halo-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, hidroxil, halogénio, nitro, ciano ou -C(O)NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>.

2. Compostos de acordo com a reivindicação 1, em que

R<sub>1</sub> é grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> ou grupo haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> e R<sub>4</sub> é hidrogénio.

3. Compostos de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 até 2, em que

R<sub>1</sub> é grupo metilo e R<sub>4</sub> é hidrogénio.

4. Compostos de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 até 3, em que

R é um grupo arilo seleccionado a partir de: 2,4-

diclorofenilo, 2-cloro-4-metilfenilo, 2-cloro-4-trifluorometilfenilo, 2-cloro-4-metoxifenilo, 2,4,5-trimetilfenilo, 2,4-dimetilfenilo, 2-metil-4-metoxifenilo, 2-metil-4-clorofenilo, 2-metil-4-trifluorometilfenilo, 2,4-dimetoxifenilo, 2-metoxi-4-trifluorometilfenilo, 2-metoxi-4-clorofenilo, 3-metoxi-4-clorofenilo, 2,5-dimetoxi-4-clorofenilo, 2-metoxi-4-isopropilfenilo, 2-metoxi-4-trifluorometilfenilo, 2-metoxi-4-isopropilfenilo, 2-metoxi-4-metilfenilo, 2-trifluorometil-4-clorofenilo, 2,4-trifluorometilfenilo, 2-trifluorometil-4-metilfenilo, 2-trifluorometil-4-metoxifenilo, 2-bromo-4-isopropilfenilo, 2-metil-4-cianofenilo, 2-cloro-4-cianofenilo, 4-metil-6-dimetilaminopiridin-3-ilo, 3,5-di-cloro-piridin-2-ilo, 2,6-bismetoxi-piridin-3-ilo e 3-cloro-5-triclorometil-piridin-2-ilo.

5. 1-(2,4-bis-Triflúormetil-fenil)-6-metil-4-(3-tiazol-2-il-pirazol-1-il)-2,3-di-hidro-1H-pirrolo[2,3-b]-piridina incluindo os seus sais farmacologicamente aceitáveis, de acordo com a reivindicação 1.

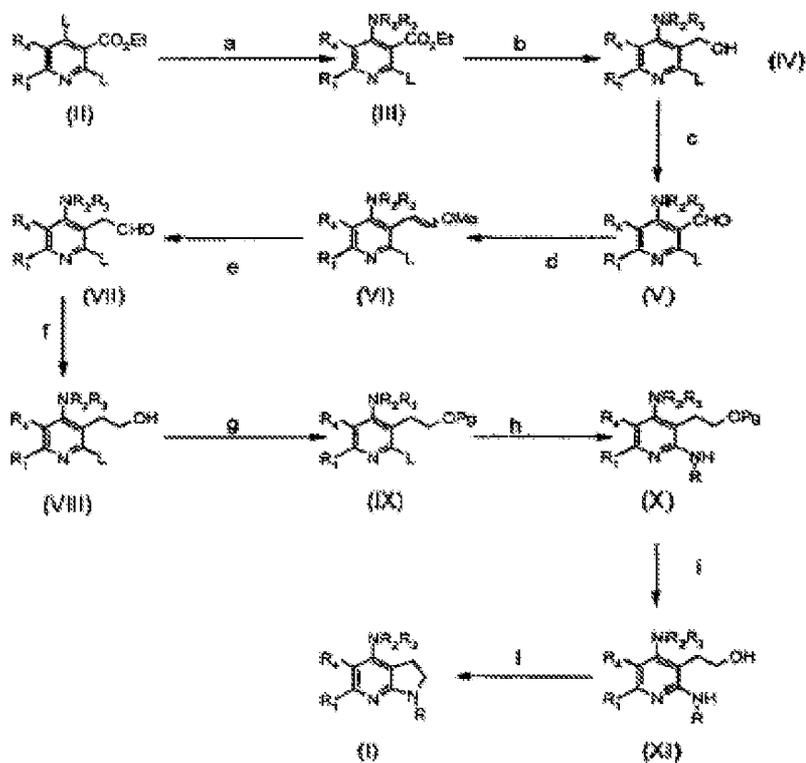
6. 3-Metil-4-[6-metil-4(3-tiazol-2-il-pirazol-1-il)-2,3-di-hidro-1H-pirrolo[2,3-b]-piridin-1-il]-benzonitrilo incluindo os seus sais farmacologicamente aceitáveis, de acordo com a reivindicação 1.

7. 4-[6-Metil-4-(3-tiazol-2-il-pirazol-1-il)-2,3-di-hidro-1H-pirrolo[2,3-b]-piridin-1-il]-3-trifluorometil-benzonitrilo incluindo os seus sais farmacologicamente aceitáveis, de acordo com a reivindicação 1.

8. 6-Metil-1-(2-metil-4-trifluorometoxi-fenil)-4-(3-tiazol-2-il-pirazol-1-il)-2,3-di-hidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina incluindo os seus sais farmacologicamente aceitáveis, de acordo com a reivindicação 1.

9. 1-(4-metoxi-2-metil-fenil)-6-metil-4-(3-tiazol-2-il-pirazol-1-il)-2,3-di-hidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina incluindo os seus sais farmacologicamente aceitáveis, de acordo com a reivindicação 1.

10. Um processo para a preparação de um composto de fórmula (I) como reivindicado na reivindicação 1, de acordo com o seguinte Esquema em que  $NR_2R_3$  é definido como na reivindicação 1:



em que

passo a refere-se à conversão do grupo abandonante, seleccionado num grupo consistindo entre: halogéneo ou resíduo reactivo de ácido sulfónico (e.g., mesilato, tosilato), preferivelmente, cloro, no grupo amina dos compostos (III), por reacção com a amina adequada  $NR_2R_3$  em condições básicas;

passo b refere-se à redução do grupo éster dos compostos (IV) com um agente redutor adequado (como seja DIBAL-H) para grupo hidroxil;

passo c refere-se à oxidação do grupo hidroxil do composto (V) com um agente oxidante adequado (como seja periodinano Dess-Martin) para grupo aldeído.

passo d refere-se à formação do grupo aldeído dos compostos (VII) por reacção de Wittig nas condições usuais através da formação do éter enol seguido por hidrólise ácida (passo e);

passo f refere-se à redução do grupo aldeído dos compostos (VIII) com um agente redutor adequado (como seja  $NaBH_4$ ) para grupo hidroxil;

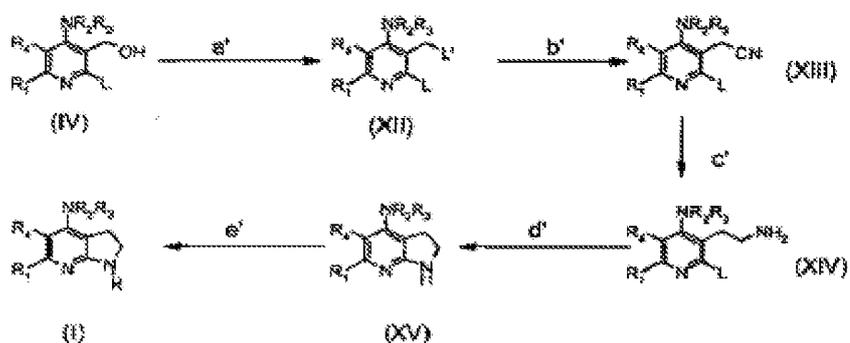
passo g refere-se à conversão do grupo hidroxil dos compostos (IX) no grupo protector adequado, como seja TBS: *tert*-butildimetilsililo;

passo h refere-se à reacção de Buchwald por acoplamento com a amina adequada  $\text{RNH}_2$ ;

passo i refere-se à reacção de desprotecção dos compostos (XI) para se obter o grupo hidroxi;

passo l refere-se à ciclização intramolecular por aquecimento depois da conversão do grupo hidroxi dos compostos (XI) num grupo abandonante adequado (como seja bromo, por reacção com  $\text{CBr}_4$  e  $\text{PPh}_3$ ) para se obter os compostos finais (IIa).

11. Um processo para a preparação de um composto de fórmula (I) como reivindicado na reivindicação 1, de acordo com o seguinte Esquema em que  $\text{NR}_2\text{R}_3$  é definido como na reivindicação 1:



em que

passo a' refere-se à conversão do grupo hidroxi dos compostos (XII) num grupo abandonante adequado  $\text{L}'$ , o qual,

independenemente de L, tem a mesma definição (e.g., mesilato por reacção com MsCl em Et<sub>3</sub>N);

passo b' refere-se à conversão de L' no derivado ciano dos compostos (XIII) por reacção com, e.g., KCN num solvente dipolar aprótico, como seja o DMF;

passo c' refere-se à redução do grupo ciano com um agente redutor adequado (como seja BH<sub>3</sub>-THF) para o grupo amina do composto (XIV);

passo d' refere-se à ciclização intramolecular dos compostos (XIV) por aquecimento num solvente adequado (como seja NMP) a temperatura elevada;

passo e' corresponde ao passo h anterior da reivindicação 13.

12. A utilização de um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações desde 1 até 9, na preparação de um medicamento para utilização no tratamento de condições mediadas por CRF (factor de libertação de corticotropina).

13. A utilização de um composto de acordo com a reivindicação 12, na preparação de um medicamento para utilização no tratamento de depressão e ansiedade.

14. A utilização de um composto de acordo com a

reivindicação 12, na preparação de um medicamento para utilização no tratamento de IBS (doença do intestino irritável) e IBD (doença inflamatória do intestino).

15. Um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações desde 1 até 9, para utilização no tratamento de condições mediadas por CRF (factor de libertação de corticotropina).

16. Um composto de acordo com a reivindicação 15, para utilização no tratamento de depressão e ansiedade.

17. Um composto de acordo com a reivindicação 15, para utilização no tratamento de IBS (doença do intestino irritável) e IBD (doença inflamatória do intestino).

18. Uma composição farmacológica incluindo um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações desde 1 até 9, numa mistura com um ou mais transportadores ou excipientes fisiologicamente aceitáveis.

Lisboa, 10 de Novembro de 2006