

2.F

P. I

PCT

NOV
7

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

03-96426

Título: Pirimidinas fusionadas como
antagonistas del factor liberador
de corticotropina.

Solicitante: GLAXO GROUP LIMITED.

Dirección: Glaxo wellcome House, Berkeley
Avenue, Greenford, Middlesex UB6.
0NN.

Apoderado: CARLOS R. OLARTE.

Fecha: Octubre 28, 2003.

203038

203038

SS

QF

PETITORIO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

03 096426 00

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 03096426 00000000 Folios: 232
Esp Fecha (AMD): 2003-10-29 17:18:35
Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE HACI 411 PRESENTACI
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

① SOLICITUD DE :
☒ Patente de Invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad
☐ Capítulo I. ☒ Capítulo II.

② SOLICITANTE (71)
Nombre: GLAXO GROUP LIMITED
Dirección: Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 0NN
Nacionalidad o Domicilio:
Lugar de Constitución: INGLATERRA.
Teléfono: Fax:
E-Mail:
IDENTIFICACION
C.C. ☐ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual _____
Número _____

③ REPRESENTANTE O APODERADO
Nombre: CARLOS R. OLARTE
Dirección: World Trade Center Torre C, Calle 100 No. 8A-55 Piso 10.
Teléfono: 6386200 Fax: 6386201
E-Mail: filings@olarteraisbeck.com
IDENTIFICACION
C.C. ☒ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual _____
Número 79.782.747 Bta TP 74.295

④ INVENTOR (ES) (72)
Nombre: (1) ROMANO DI FABIO; (2) ANN MARIA CAPELLI; (3) CHIARA MARCHIONNI; (4) FABRIZIO MICHELI; (5) ALESSANDRA PAQUARELLO; (6) BENEDETTA PERINI; (7) YVES ST-DENIS.
Dirección: Via alessandro Fleming 2, I-37100 Verona, Italia.
Nacionalidad o Domicilio: 1,2,3,4,5 y 6 ITALIANA; 7 CANADIENSE.

⑤ PCT (85)
Solicitud Internacional No. PCT/GB02/02029 Fecha Abril 30, 2002
Publicación Internacional No. WO 02/088095 Fecha Noviembre 7, 2002

⑥ Título (54) PIRIMIDINAS FUSIONADAS COMO ANTAGONISTAS DEL FACTOR LIBERADOR DE CORTICOTROPINA.

⑦ Clasificación Internacional (51) A61K 31/517

⑧ Prioridad (33) País de Origen (32) Fecha (31) Número de Solicitud
SI ☒ NO ☐ VER PAG. ADJUNTA. VER PAG. ADJUNTA. VER PAG. ADJUNTA.

⑨ Comprobante de pago No. 43,927 Fecha 06-24-03

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

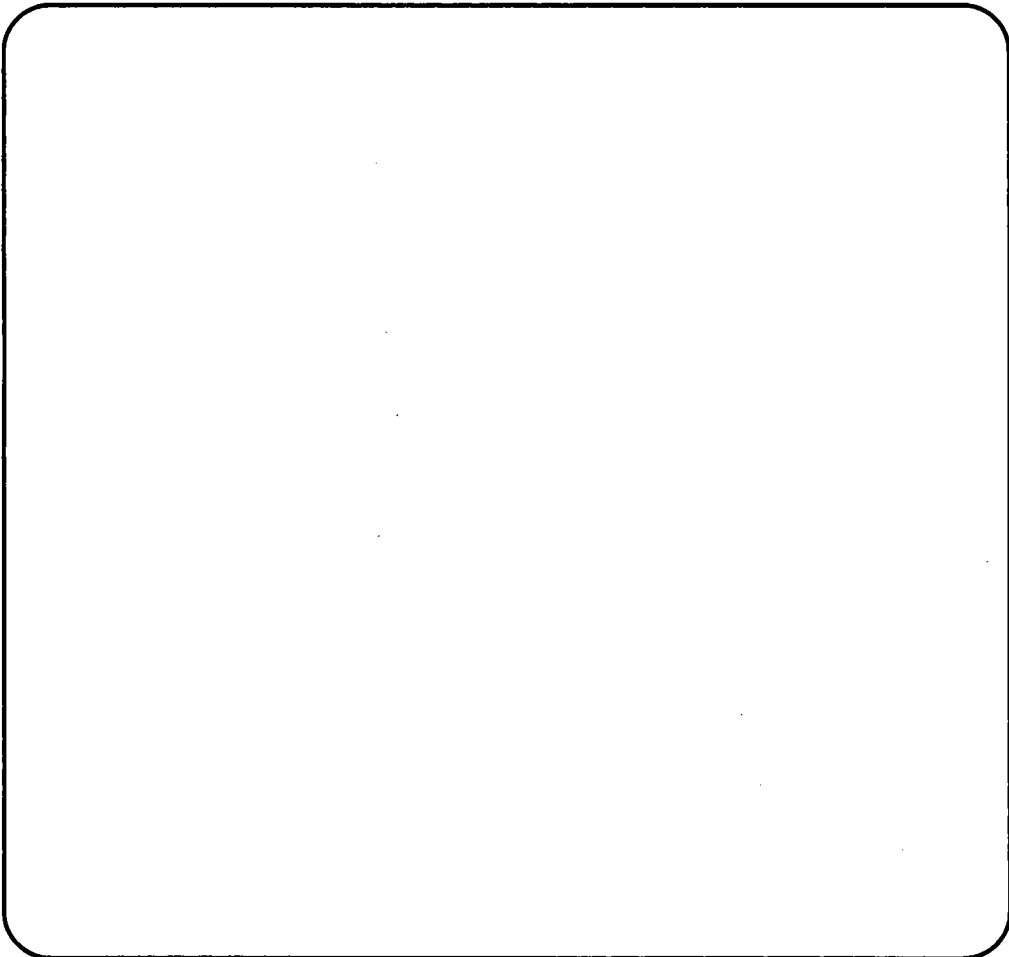
10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☒ Poderes, si fuere el caso
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen preliminar (IPEA)
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12 x 12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros: BUSQUEDA INTERNACIONAL

11

FIGURA CARATERISTICA



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA:

C.C. 74.782.747 de Btá T.P. 74.295

1/3

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 03096426 00000000
Fecha (AND): 2003-10-29 17:16:35
Folios: 232
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 03 - 43,927
FECHA : JUNIO 24 DE 2003

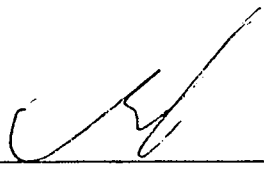
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
JULIAN ANDRES VARGAS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	13228244	24/06/2003	18,050,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	400,000.00
		TOTAL :	\$ 400,000.00

SON: CUATROCIENTOS MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

1/21

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

**APOSTILLA EN PODER DE REPRESENTACIÓN DE
GLAXO GROUP LIMITED**

PODER DE REPRESENTACION

Bilingüe inglés- español otorgado en Brentford, Middlesex, Inglaterra el 13 de agosto de 2003 y firmado por Peter John Giddings, Apoderado y Funcionario autorizado.

Certificado de Notario De Pinna en español firmado por James Kerr Milligan

APOSTILLA

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

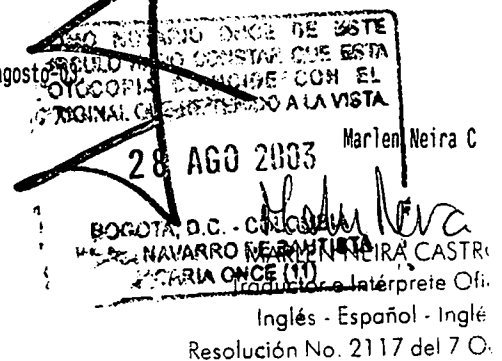
1. País: Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte
- Este documento, Público
2. ha sido firmado por James Kerr Milligan
3. Quien ejerce funciones de Notario público
4. Lleva el sello del Notario público

CERTIFICADO

5. En Londres
6. El 14 agosto 2003
7. Por el Secretario de Estado Principal de su Majestad para Asuntos exteriores y de la Mancomunidad
8. No. G229474
9. Gran Sello de la Oficina de Asuntos exteriores y de la Mancomunidad
10. Firma legible de J. Garbrah- Por el Secretario de Estado

Si el documento se usa en un país que no pertenece a la Convención de la Haya del 5 de octubre de 1961 debe pasar por la sección consular de la Misión que representa el país.

Es traducción fiel del inglés, con copia archivo para confrontación. Bogotá 21 agosto 2003



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

C E R T I F I C O:

QUE es auténtica la firma suscrita al pie del adjunto Poder, por ser del puño y letra del Señor Don **PETER JOHN GIDDINGS**, cuya identidad me consta, Apoderado de la Sociedad inglesa denominada "**GLAXO GROUP LIMITED**", Sociedad legalmente constituida y existente de acuerdo con las leyes de Inglaterra, e inscrita en la Oficina de Registro de Sociedades bajo el número **305979**, con domicilio social en Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 ONN, Inglaterra;

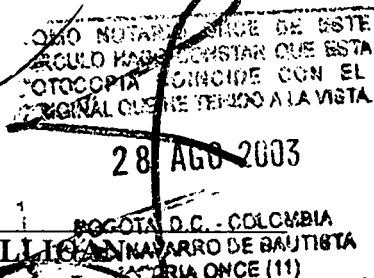
QUE el citado Señor Don **PETER JOHN GIDDINGS** está debidamente suficientemente autorizado para firmar documentos de esta clase en nombre y representación de dicha Sociedad en virtud de un Poder otorgado por la referida Sociedad fechado 3 de julio de 2002.

Y QUE los objetos para los cuales se otorgó dicho Poder se encuentran dentro de los objetos o actividades de la citada Sociedad, de acuerdo con la Escritura Constitutiva y los Estatutos Sociales, los cuales he tenido a la vista.

Y PARA QUE CONSTE donde y como convenga y fuere necesario expido el presente Certificado que firmo y sello en dicha Ciudad de Londres, el día de hoy vece de agosto del año dos mil tres.



JAMES KERR MILLIGAN
Notario Público de Londres, Inglaterra



APOSTILLE

(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

1. Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

This public document / Le présent acte public

2. Has been signed by **James Kerr Milligan**
a été signé par

3. Acting in the capacity of **Notary Public**
agissant en qualité de

4. Bears the seal/stamp of **The Said Notary Public**
est revêtu du sceau/timbre de

5. at London/à Londres
6. the/le **14 August 2003**

7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.

8. Number/sous No **G229474**

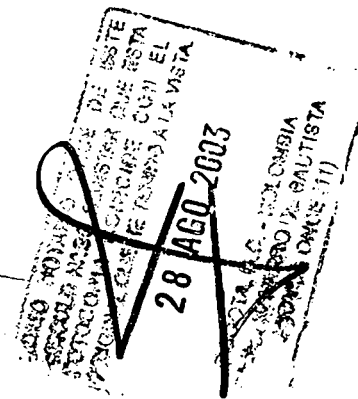
9. Stamp:
timbre:

10. Signature: **J. Garbrah**



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

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



OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

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

www.olarteraisbeck.com

Power of Attorney

The undersigned,

domiciled in

Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 0NN, GB

by means of these presents hereby grants to **Carlos R. Olarte, J. Ian Raisbeck and Ana**

María Frieri full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's **Patents, Utility Models and Industrial Designs** in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, appeals, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. Sufficient power is hereby granted to receive notifications on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.

Poder

El suscrito,

Glaxo Group Limited

domiciliado en

por medio del presente otorga a **Carlos R.**

Olarte, J. Ian Raisbeck y Ana María

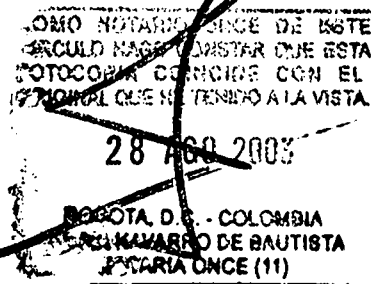
Frieri poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de **Patentes, Modelos de Utilidad y Diseños Industriales** de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, apelaciones, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.

Signature/Firma: _____

Peter John GIDDINGS as Attorney and Authorised Official

Date/Fecha: 13 August 2003

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



P14464 1/7

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
7 November 2002 (07.11.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/088095 A1

(51) International Patent Classification?: C07D 239/70,
A61K 31/517, C07D 487/04, 471/04, A61K 31/519, A61P
25/00

(21) International Application Number: PCT/GB02/02029

(22) International Filing Date: 30 April 2002 (30.04.2002)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:

0110569.1	30 April 2001 (30.04.2001)	GB
0110567.5	30 April 2001 (30.04.2001)	GB
0110570.9	30 April 2001 (30.04.2001)	GB
0117399.6	17 July 2001 (17.07.2001)	GB
0117420.0	17 July 2001 (17.07.2001)	GB
0117401.0	17 July 2001 (17.07.2001)	GB
0203201.9	11 February 2002 (11.02.2002)	GB
0206834.4	22 March 2002 (22.03.2002)	GB

(71) Applicants (for all designated States except US): **GLAXO GROUP LIMITED** [GB/GB]: Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 0NN (GB). **DI FABIO, Romano** [IT/IT]: GlaxoSmithKline SpA, Via Alessandro Fleming 2, I-37100 Verona (IT).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **CAPELLI, Anna, Maria** [IT/IT]: GlaxoSmithKline SpA, Via Alessandro Fleming 2, I-37100 Verona (IT). **MARCHIONNI, Chiara** [IT/IT]: GlaxoSmithKline SpA, Via Alessandro Fleming 2, I-37100 Verona (IT). **MICHELI, Fabrizio**

[IT/IT]: GlaxoSmithKline SpA, Via Alessandro Fleming 2, I-37100 Verona (IT). **PASQUARELLO, Alessandra** [IT/IT]: GlaxoSmithKline SpA, Via Alessandro Fleming 2, I-37100 Verona (IT). **PERINI, Benedetta** [IT/IT]: GlaxoSmithKline SpA, Via Alessandro Fleming 2, I-37100 Verona (IT). **ST-DENIS, Yves** [CA/IT]: GlaxoSmithKline SpA, Via Alessandro Fleming 2, I-37100 Verona (IT).

(74) Agent: **GIDDINGS, Peter, John**: GlaxoSmithKline, Corporate Intellectual Property (CN925.1), 980 Great West Road, Brentford, Middlesex TW8 9GS (GB).

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

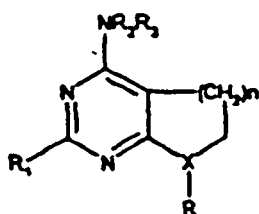
(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— with international search report

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

(54) Title: FUSED PYRIMIDINES AS ANTAGONISTS OF THE CORTICOTROPIN RELEASING FACTOR (CRF)



(1)

(57) Abstract: The present invention provides compounds of formula (1) including stereoisomers, prodrugs and pharmaceutically acceptable salts or solvates thereof wherein the variables are as defined in the description, processes for their preparation, pharmaceutical compositions containing them and their use in the treatment of conditions mediated by corticotropin-releasing factor (CRF).

088095 A1

FUSED PYRIMIDINES AS ANTAGONISTS OF THE CORTICOTROPIN RELEASING FACTOR (CRF)

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

5

The first corticotropin-releasing factor (CRF) was isolated from ovine hypothalami and identified as a 41-amino acid peptide (Vale et al., Science 213: 1394-1397, 1981).

CRF has been found to produce profound alterations in endocrine, nervous and immune system function. CRF is believed to be the major physiological regulator of the basal and stress-release of adrenocorticotrophic hormone ("ACTH"), Bendorphin and other proopiomelanocortin ("POMC")-derived peptides from the anterior pituitary (Vale et al., Science 213: 1394-1397, 1981).

10

15

In addition to its role in stimulating the production of ACTH and POMC, CRF appears to be one of the pivotal central nervous system neurotransmitters and plays a crucial role in integrating the body's overall response to stress.

Administration of CRF directly to the brain elicits behavioral, physiological and endocrine responses identical to those observed for an animal exposed to a stressful environment.

20

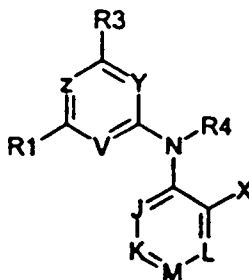
Accordingly, clinical data suggests that CRF receptor antagonists may represent novel antidepressant and/or anxiolytic drugs that may be useful in the treatment of the neuropsychiatric disorders manifesting hypersecretion of CRF.

25

The first CRF receptor antagonists were peptides (see, e.g., Rivier et al., U.S. Patent No. 4,605,642; Rivier et al., Science 224: 889, 1984). While these peptides established that CRF receptor antagonists can attenuate the pharmacological responses to CRF, peptide CRF receptor antagonists suffer from the usual drawbacks of peptide therapeutics including lack of stability and limited oral activity. More recently, small molecule CRF receptor antagonists have been reported.

30

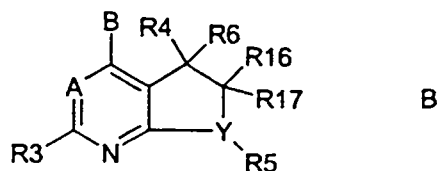
WO 95/10506 describes inter alia compounds of general formula (A) with general CRF antagonist activity



35

wherein Y may be CR29; V and Z may be nitrogen and carbon, R3 may correspond to an amine derivative and R4 may be taken together with R29 to form a 5-membered ring and is -CH(R28) when R29 is -CH(R30). There are no specific disclosures of compounds corresponding to this definition.

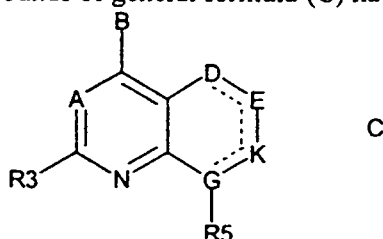
WO 95/33750 also describes compounds of general formula (B) having CRF antagonistic activity,



in which A and Y may be nitrogen and carbon and B may correspond to an amine derivative.

- 5 The compounds comprised in general formula (B), whose preparation is included in the Experimental Part of WO 95/33750, are characterized by having always at least one substituent other than hydrogen on the atoms different from Y in the 5-membered ring, when saturated.

- 10 WO 98/08846 describes compounds of general formula (C) having CRF antagonistic activity,



wherein A may be nitrogen, G may be nitrogen or carbon, B may be an amino derivative and the other groups have the meanings as defined.

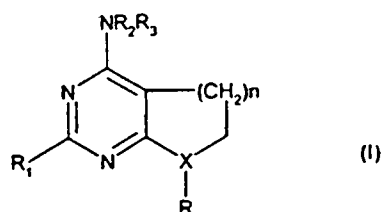
- 15 The compounds comprised in general formula (C), in which A may be nitrogen and B may be an amino derivative, whose preparation is included in the Experimental Part WO 98/08846, are characterized by having always at least a substituent other than hydrogen on the atoms different from G in the 6-membered ring, when saturated.

- 20 Due to the physiological significance of CRF, the development of biologically-active small molecules having significant CRF receptor binding activity and which are capable of antagonizing the CRF receptor remains a desirable goal. Such CRF receptor antagonists would be useful in the treatment of endocrine, psychiatric and neurologic conditions or illnesses, including stress-related disorders in general.

- 25 While significant strides have been made toward achieving CRF regulation through administration of CRF receptor antagonists, there remains a need in the art for effective small molecule CRF receptor antagonists. There is also a need for pharmaceutical compositions containing such CRF receptor antagonists, as well as methods relating to the use thereof to treat, for example, stress-related disorders. The present invention fulfills these needs, and
- 30 provides other related advantages.

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

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



wherein

- | | | |
|----|-----------------------------------|---|
| 5 | R | is aryl or heteroaryl, each of which may be substituted by 1 to 4 groups selected from:
halogen, C1-C6 alkyl, C1-C6 alkoxy, halo C1-C6 alkyl, C2-C6 alkenyl, C2-C6 alkynyl, halo C1-C6 alkoxy, -COR ₄ , nitro, -NR ₉ R ₁₀ , cyano, and a group R ₅ ; |
| 10 | R ₁ | is hydrogen, C1-C6 alkyl, C2-C6 alkenyl, C2-C6 alkynyl, halo C1-C6 alkyl, halo C1-C6 alkoxy, halogen, NR ₉ R ₁₀ or cyano; |
| | R ₂ | is hydrogen, C3-C7 cycloalkyl, or a group R ₆ ; |
| | R ₃ | has the same meanings as R ₂ , but R ₂ and R ₃ may not be simultaneously hydrogen; or |
| 15 | R ₂ and R ₃ | together with N form a saturated or unsaturated heterocycle, which may be substituted by 1 to 3 R ₇ groups; or |
| | R ₂ and R ₃ | together with N form a 5-10 membered heteroaryl group, in which the 5-membered heteroaryl group contains at least one heteroatom selected from oxygen, sulphur or nitrogen and the 6-10 membered heteroaryl group contains from 1 to 3 nitrogen atoms and wherein said 5-10 membered heteroaryl may be substituted by 1 to 3 R ₇ groups; |
| 20 | R ₄ | is a C1-C4 alkyl, -OR ₉ or -NR ₉ R ₁₀ ; |
| 25 | R ₅ | is a 5-6 membered heterocycle, which may be saturated or may contain one to three double bonds, and which may be substituted by 1 or more R ₈ groups; |
| | R ₆ | is a C1-C6 alkyl that may be substituted by one or more groups selected from: C3-C7 cycloalkyl, C1-C6 alkoxy, haloC1-C6 alkoxy, hydroxy, haloC1-C6 alkyl; |
| 30 | R ₇ | is a group R ₅ , a group R ₆ , C3-C7 cycloalkyl, C1-C6 alkoxy, hydroxy, halogen, nitro, cyano, C(O)NR ₉ R ₁₀ , phenyl which may be substituted by 1 to 4 R ₈ groups; |
| | R ₈ | is C1-C6 alkyl, halo C1-C2 alkyl, halogen, nitro, C1-C6 alkoxy or cyano; |
| 35 | R ₉ | is hydrogen or C1-C6 alkyl; |
| | R ₁₀ | independently from R ₉ , has the same meanings; |
| | X | is carbon or nitrogen; |
| | n | is 1 or 2. |

Acid addition salts of the free base amino compounds of the present invention may be prepared by methods well known in the art, and may be formed from organic and inorganic acids. Suitable organic acids include maleic, malic, fumaric, benzoic, ascorbic, succinic, methanesulfonic, p-toluensulfonic, acetic, oxalic, propionic, tartaric, salicylic, citric, gluconic, lactic, mandelic, cinnamic, aspartic, stearic, palmitic, glycolic, glutamic, and benzenesulfonic acids. Suitable inorganic acids include hydrochloric, hydrobromic, sulfuric, phosphoric, and nitric acids. Thus, the term "pharmaceutically acceptable salt" of structure (I) is intended to encompass any and all acceptable salt forms.

10 The solvates may, for example, be hydrates.

References hereinafter to a compound according to the invention include both compounds of formula (I) and their pharmaceutically acceptable acid addition salts together with pharmaceutically acceptable solvates.

15

In addition, prodrugs are also included within the context of this invention. Prodrugs are any covalently bonded carriers that release a compound of structure (I) in vivo when such prodrug is administered to a patient. Prodrugs are generally prepared by modifying functional groups in a way such that the modification is cleaved, either by routine manipulation or in vivo, yielding the parent compound. Prodrugs include, for example, compounds of this invention wherein hydroxy, amine or sulfhydryl groups are bonded to any group that, when administered to a patient, cleaves to form the hydroxy, amine or sulfhydryl groups. Thus, representative examples of prodrugs include (but are not limited to) acetate, formate and benzoate derivatives of alcohol, sulfhydryl and amine functional groups of the compounds of structure (I). Further, in the case of a carboxylic acid (-COOH), esters may be employed, such as methyl esters, ethyl esters, and the like.

20

25

With regard to stereoisomers, the compounds of structure (I) may have chiral centers and may occur as recemates, racemic mixtures and as individual enantiomers or diastereomers.

30

All such isomeric forms are included within the present invention, including mixtures thereof. Furthermore, some of the crystalline forms of the compounds of structure (I) may exist as polymorphs, which are included in the present invention.

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

35

The term C3-C7 cycloalkyl group means a non aromatic monocyclic hydrocarbon ring of 3 to 7 carbon atom such as, for example, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl or cycloheptyl; while unsaturated cycloalkyls include cyclopentenyl and cyclohexenyl, and the like.

40

The term halogen refers to a fluorine, chlorine, bromine or iodine atom.

1/10

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

5 The term C2-C6 alkenyl defines straight or branched chain hydrocarbon radicals containing one or more double bond and having from 2 to 6 carbon atoms such as, for example, ethenyl, 2-propenyl, 3-butenyl, 2-butenyl, 2-pentenyl, 3-pentenyl, 3-methyl-2-butenyl or 3-hexenyl and the like.

10 The term C1-C6 alkoxy group may be a linear or a branched chain alkoxy group, for example methoxy, ethoxy, propoxy, prop-2-oxy, butoxy, but-2-oxy or methylprop-2-oxy and the like.

The term halo C1-C6 alkoxy group may be a C1-C6 alkoxy group as defined before substituted with at least one halogen, preferably fluorine, such as OCHF_2 , or OCF_3 .

15 The term C2-C6 alkynyl defines straight or branched chain hydrocarbon radicals containing one or more triple bond and having from 2 to 6 carbon atoms including acetylenyl, propynyl, 1-butylnyl, 1-pentylnyl, 3-methyl-1-butylnyl and the like.

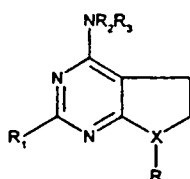
20 The term aryl means an aromatic carbocyclic moiety such as phenyl, biphenyl or naphthyl.

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

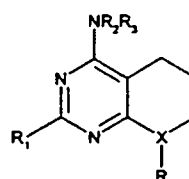
25 Representative heteroaryls include (but are not limited to) furyl, benzofuranyl, thiophenyl, benzothiophenyl, pyrrolyl, indolyl, isoindolyl, azaindolyl, pyridyl, quinolinylnyl, isoquinolinylnyl, oxazolyl, isooxazolyl, benzoxazolyl, pyrazolyl, imidazolyl, benzimidazolyl, thiazolyl, benzothiazolyl, isothiazolyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, triazinyl, cinnolinylnyl, phthalazinyl, triazolyl, tetrazolyl, and quinazolinylnyl.

30 The term heterocycle means a 5 to 7-membered monocyclic, or 7-to 14-membered polycyclic, heterocycle ring which is either saturated, unsaturated or aromatic, and which contains from 1 to 4 heteroatoms independently selected from nitrogen, oxygen and sulfur, and wherein the nitrogen and sulfur heteroatoms may be optionally oxidized, and the nitrogen heteroatom may be optionally quaternized, including bicyclic rings in which any of the above heterocycles are fused to a benzene ring as well as tricyclic (and higher) heterocyclic rings. The heterocycle may be attached via any heteroatom or carbon atom. Heterocycles include heteroaryls as defined above. Thus, in addition to the aromatic heteroaryls listed above,
35 heterocycles also include (but are not limited to) morpholinylnyl, pyrrolidinonylnyl, pyrrolidinyl, piperidinyl, hydantoinyl, valerolactamyl, oxiranyl, oxetanyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, tetrahydropyridinyl, tetrahydropyrimidinyl, tetrahydrothiophenyl, tetrahydrothiopyranyl, tetrahydropyrimidinyl, tetrahydrothiophenyl, tetrahydrothiopyranyl, and the like.
40

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



(Ia)



(Ib)

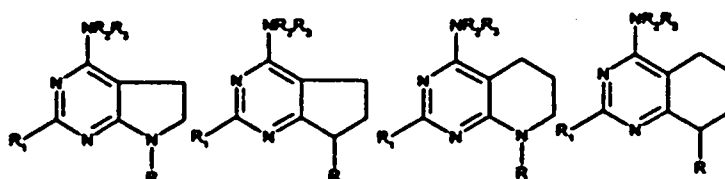
In one preferred embodiment in which n is 1 according to the definition of the compounds of formula (I) above, the CRF receptor antagonists of this invention have structure (Ia), and, when n is 2, then the CRF receptor antagonists of this invention have structure (Ib), wherein R, R₁, R₂ and R₃ are defined as above.

Further representative compounds of this invention include compounds of general formula (I), (Ia) and (Ib), in which

R₂ and R₃ together with N form a saturated or unsaturated heterocycle, which may be substituted by 1 to 3 R₇ groups or

R₂ and R₃ together with N form a 5-10 membered heteroaryl group, in which the 5-membered heteroaryl group contains at least one heteroatom selected from oxygen, sulphur or nitrogen and the 6-10 membered heteroaryl group contains from 1 to 3 nitrogen atoms and wherein said 5-10 membered heteroaryl may be substituted by 1 to 3 R₇ groups, such R₇ groups are defined as above.

Depending upon the choice of X, the CRF receptor antagonists of this invention include compounds having the following structures (Ia-1), (Ia-2), (Ib-1), (Ib-2).



(Ia-1)

(Ia-2)

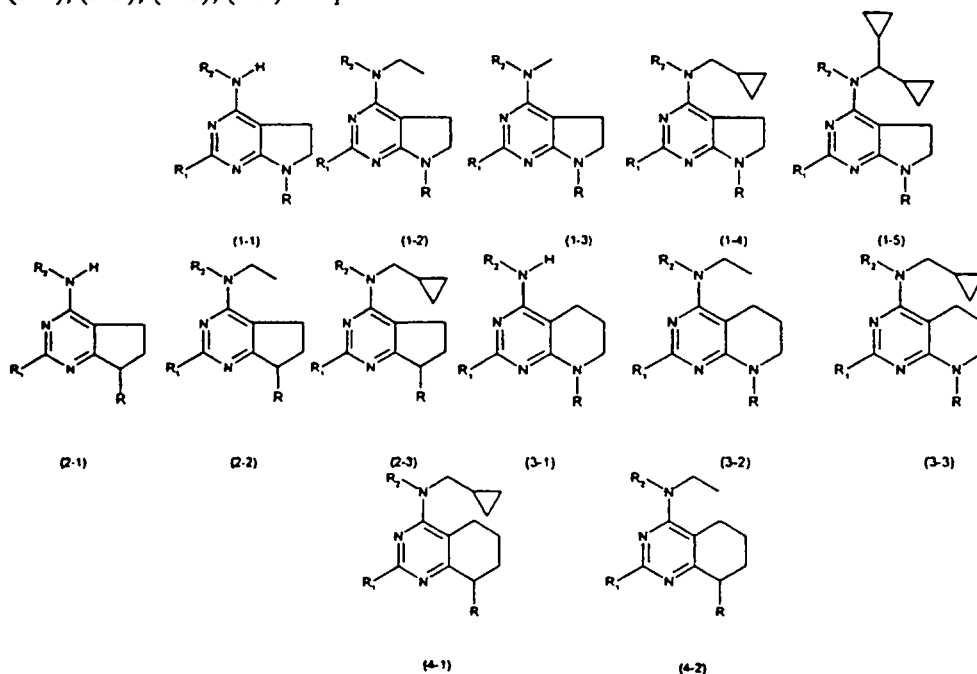
(Ib-1)

(Ib-2)

1/41

More specific embodiments of the invention include, but are not limited to, compounds of general formula (Ia-1), (Ia-2), (Ib-1), and (Ib-2), in which the group NR_2R_3 represents a secondary amine or a tertiary amine.

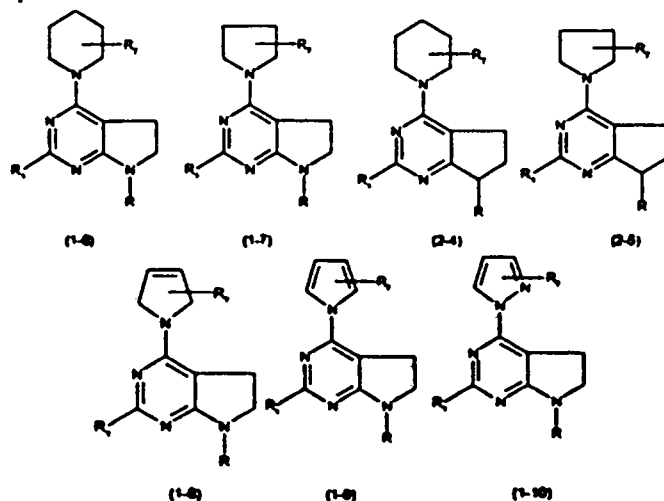
- 5 In particular compounds of formula (1-1), (1-2), (1-3), (1-4), (1-5), (2-1), (2-2), (2-3), (3-1), (3-2), (3-3), (4-1), (4-2) are preferred



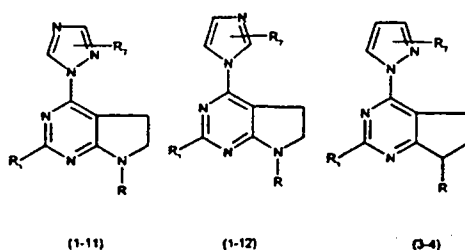
- 10 in which R_1 , R_2 , R have the meanings as defined before. Examples of such compounds are reported in the Experimental Part.

Further specific embodiments of the invention include, but are not limited to, compounds of the formula (Ia-1), (Ia-2), (Ib-1) and (Ib-2), in which the group NR_2R_3 represents a 5-6 membered heterocycle.

In particular compounds of formula (1-6), (1-7), (1-8), (1-9), (1-10), (1-11), (1-12), (2-4), (2-5) and (3-4) are preferred



8



in which R₁, R and R₇ have the meanings as defined before.

Examples of such compounds are reported in the Experimental Part.

5

Even more preferred embodiments of the invention include, but are not limited to, compounds of the formula (I); (Ia), (Ib), (Ic), (Id); (Ia-1), (Ia-2), (Ib-1), (Ib-2), (Ic-1), (Ic-2), (Id-1), (Id-2), (1-1), (1-2), (1-3), (1-4), (1-5), (1-6), (1-7), (1-8), (1-9), (1-10), (1-11), (1-12), (2-1), (2-2), (2-3), (2-4), (2-5), (3-1), (3-2), (3-3), (3-4), (4-1), and (4-2)

10 wherein:

- R₁ is C1-C3 alkyl group or halo C1-C3 alkyl group, preferably methyl or trifluoromethyl;
- R is an aryl group selected from: 2,4-dichlorophenyl, 2-chloro-4-methylphenyl, 2-chloro-4-trifluoromethyl, 2-chloro-4-methoxyphenyl, 2,4,5-trimethylphenyl, 2,4-dimethylphenyl, 2-methyl-4-methoxyphenyl, 2-methyl-4-chlorophenyl, 2-methyl-4-trifluoromethyl, 2,4-dimethoxyphenyl, 2-methoxy-4-trifluoromethylphenyl, 2-methoxy-4-chlorophenyl, 3-methoxy-4-chlorophenyl, 2,5-dimethoxy-4-chlorophenyl, 2-methoxy-4-isopropylphenyl, 2-methoxy-4-trifluoromethylphenyl, 2-methoxy-4-isopropylphenyl, 2-methoxy-4-methylphenyl, 2-trifluoromethyl-4-chlorophenyl, 2,4-trifluoromethylphenyl, 2-trifluoromethyl-4-methylphenyl, 2-trifluoromethyl-4-methoxyphenyl, 2-bromo-4-isopropylphenyl, 4-methyl-6-dimethylaminopyridin-3-yl, 3,5-dichloro-pyridin-2-yl, 2,6-bismethoxy-pyridin-3-yl and 3-chloro-5-trifluoromethyl-pyridin-2-yl.

25

Preferred compounds according to the invention are:

[7-(2,4-dichlorophenyl)-2-methyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-(1-ethylpropyl)amine (1-1-1);

[7-(2-bromo-4-isopropylphenyl)-2-methyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-(1-ethylpropyl)amine (1-1-2);

30

[7-(2,4-bis-trifluoromethylphenyl)-2-methyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-(1-propylbutyl)amine (1-1-3);

butyl-[7-(2,4-dichlorophenyl)-2-methyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]ethylamine (1-2-1);

35

[7-(2-bromo-4-isopropylphenyl)-2-methyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-butylethylamine (1-2-2);

butyl-[7-(2-chloro-4-trifluoromethylphenyl)-2-methyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]ethylamine (1-2-3);

1/12

- [7-(2,4-bis-trifluoromethylphenyl)-2-methyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-butylethylamine (1-2-4);
- [7-(2-chloro-4-trifluoromethylphenyl)-2-methyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]cyclopropylmethylpropylamine (1-4-1);
- 5 [7-(2,4-bis-trifluoromethylphenyl)-2-methyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-cyclopropylmethylpropylamine (1-4-2);
- [7-(2-bromo-4-isopropylphenyl)-2-methyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-cyclopropylmethylpropylamine (1-4-3);
- cyclopropylmethyl[7-(2,4-dichlorophenyl)-2-methyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-d]
- 10 pyrimidin-4-yl]propylamine (1-4-4);
- 7-(2,4-dichlorophenyl)-4-(2-ethyl-piperidin-1-yl)-2-methyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine (1-6-3);
- 7-(2,4-dichlorophenyl)-4-[(2R,5R)-2,5-dimethylpyrrolidin-1-yl]-2-methyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine (1-7-3);
- 15 7-(2,4-dichlorophenyl)-2-methyl-4-(3-thiazol-2-yl-pyrazol-1-yl)-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine (1-10-1);
- 7-(2,4-bis-trifluoromethylphenyl)-2-methyl-4-(3-thiazol-2-yl-pyrazol-1-yl)-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine (1-10-2);
- 7-(2-bromo-4-isopropylphenyl)-2-methyl-4-(3-trifluoromethyl-pyrazol-1-yl)-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine (1-10-6);
- 20 7-(2,4-dichlorophenyl)-4-(5-isopropyl-3-trifluoromethyl-pyrazol-1-yl)-2-methyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine and 7-(2,4-dichlorophenyl)-4-(3-isopropyl-5-trifluoromethyl-pyrazol-1-yl)-2-methyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine (1-10-7);
- 7-(2,4-dichlorophenyl)-4-(3-ethyl-5-trifluoromethylpyrazol-1-yl)-2-methyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine (1-10-9);
- 25 7-(2,4-dichlorophenyl)-4-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)-2-methyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine (1-10-11);
- 7-(2,4-dichlorophenyl)-4-(3-dimethoxymethyl-pyrazol-1-yl)-2-methyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine (1-10-15);
- 30 7-(2,4-dichlorophenyl)-4-(3-ethyl-5-trifluoromethylpyrazol-1-yl)-2-methyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine (1-10-16);
- 4-(4-bromo-3-methyl-pyrazol-1-yl)-7-(2,4-dichlorophenyl)-2-methyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine (1-10-18);
- 4-(4-bromopyrazol-1-yl)-7-(2,4-dichlorophenyl)-2-methyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine (1-10-19);
- 35 7-(2,4-dichlorophenyl)-4-[3-(4-chlorophenyl)-pyrazol-1-yl]-2-methyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine (1-10-23);
- 7-(2,4-dichlorophenyl)-4-[3-(2-nitrophenyl)-pyrazol-1-yl]-2-methyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine (1-10-24);
- 40 7-(2,6-dimethoxy-pyridin-3-yl)-2-methyl-4-(3-thiazol-2-yl-pyrazol-1-yl)-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[(2,3-d)]pyrimidine (1-10-30);
- 7-(2,4-bis-trifluoromethyl-phenyl)-2-methyl-4-(3-morpholyn-4-yl-pyrazol-1-yl)-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[(2,3-d)]pyrimidine (1-10-31);

7-(2,4-bis-trifluoromethyl-phenyl)-2-methyl-4-(3-pyridin-3-yl-pyrazol-1-yl)-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[(2,3-d)]pyrimidine (1-10-32);

7-(2,4-bis-trifluoromethyl-phenyl)-2-methyl-4-(3-pyrazin-2-yl-pyrazol-1-yl)-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[(2,3-d)]pyrimidine (1-10-33);

5 7-(2,4-bis-trifluoromethyl-phenyl)-2-methyl-4-(3-oxalol-5-yl-pyrazol-1-yl)-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[(2,3-d)]pyrimidine (1-10-40);

7-(2,4-dichlorophenyl)-2-methyl-4-(3-trifluoromethyl-(1,2,4)triazol-1-yl)-6,7-dihydro-5H-pyrrolo(2,3-d)pyrimidine (1-11-2);

10 butyl-[7-(2,4-dichlorophenyl)-2-methyl-6,7-dihydro-5H-cyclopentapyrimidin-4-yl]-ethyl-amine (2-2-5);
cyclopropylmethyl[7-(2,4-dimethoxyphenyl)-2-methyl-6,7-dihydro-5H-cyclopentapyrimidin-4-yl]-propyl-amine (2-3-5);

cyclopropylmethyl[7-(2,4-dichlorophenyl)-2-methyl-6,7-dihydro-5H-cyclopentapyrimidin-4-yl]-propylamine (2-3-6);

15 7-(2,4-dichlorophenyl)-4-[(2R,5R)-2,5-dimethylpyrrolidin-1-yl]-2-methyl-6,7-dihydro-5H-cyclopentapyrimidine (2-5-1);

7-(2,4-dichlorophenyl)-4-[(2R,5R)-2,5-dimethylpyrrolidin-1-yl]-2-methyl-6,7-dihydro-5H-cyclopentapyrimidine (2-5-2);

20 [8-(2,4-bis-trifluoromethylphenyl)-2-methyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[2,3-d]pyrimidin-4-yl](1-propylbutyl)amine (3-1-1);

butyl-[8-(2,4-dichlorophenyl)-2-methyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-ethylamine (3-1-2);

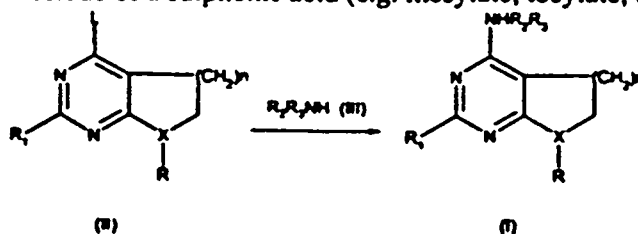
cyclopropylmethyl[8-(2,4-dichlorophenyl)-2-methyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[2,3-d]pyrimidin-4-yl]propylamine (3-1-3).

25

In general, the compounds of structure (I) may be made according to the organic synthesis techniques known to those skilled in this field, as well as by the representative methods set forth in the Examples.

30 Compounds of formula (I), and salts and solvates thereof, may be prepared by the general methods outlined hereinafter. In the following description, the groups R, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉, R₁₀, and n have the meanings as previously defined for compounds of formula (I) unless otherwise stated.

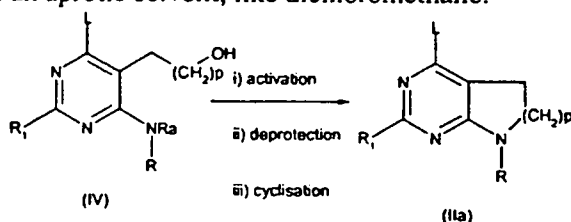
35 Compounds of formula (I) may be prepared by reaction of a compound of formula (II), wherein L is a leaving group selected in a group consisting from halogens (preferably chlorine) or reactive residue of a sulphonic acid (e.g. mesylate, tosylate, triflate).



with the amino compound NHR_2R_3 (III). The reaction can be optionally carried out in an aprotic solvent such as NN-dimethylformamide in the presence, if desired, of a strong base such as sodium hydride and with heating.

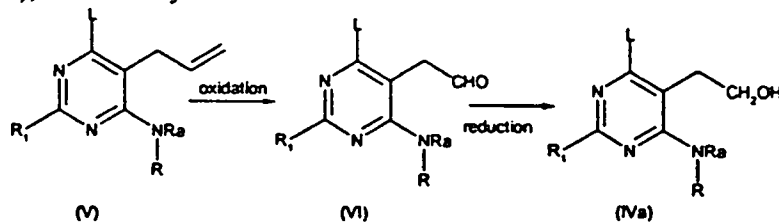
Alternatively, when NR_2R_3 represents a cycle, compounds (II) may react with hydrazine to give the corresponding hydrazino derivatives and then they may be cyclised to the desired final compound (I).

Compounds of formula (II), wherein X is nitrogen are equivalent to compounds of formula (IIa), may be prepared by cyclisation of a compound of formula (IV), wherein p is 1 or 2 and Ra is a suitable protecting group for the amino group. The activation of the hydroxy group is performed by conversion into a suitable leaving group, such as mesylate. The deprotection of the amino protecting group can be performed, for example, using an acid, such as trifluoroacetic acid, in an aprotic solvent, like dichloromethane.



The cyclisation may take place in an aprotic solvent such as tetrahydrofuran and in the presence of a tertiary amine such as triethyl amine.

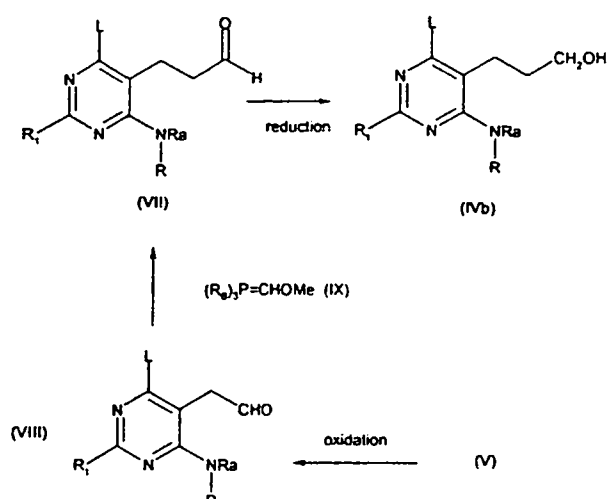
Compounds of formula (IV), wherein p is 1 are equivalent to compounds of formula (IVa), may be prepared by oxidation of a compound of formula (V) to the corresponding aldehyde of formula (VI), followed by reduction to alcohol.



The oxidation is carried out, for example, with ozone at low temperature, e.g. -78°C , in a solvent such as dichloromethane.

The reduction takes places using for example sodium borohydride in a solvent such as methanol.

Compounds of formula (IV), wherein p is 2, may be prepared by reduction of an aldehyde of formula (VII) with a suitable reducing agent, such as diisobutylaluminumhydride in usual conditions (aprotic solvent such as dichloromethane at low temperature, e.g. 0°C).

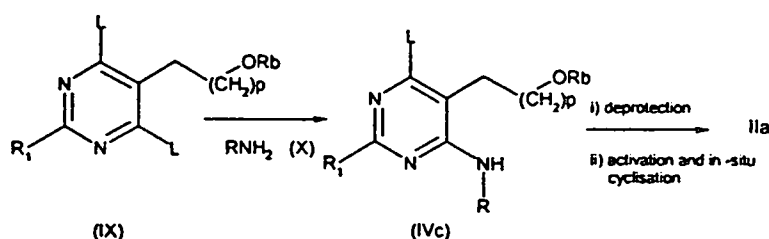


Compounds of formula (VII) may be prepared by Wittig reaction of a compound of formula (VIII) with a phosphorus ylide (IX), wherein R_6 is phenyl or a phenyl derivative, followed by hydrolysis with an acid (e.g. hydrogenschloride). The reaction is carried out in an aprotic solvent such as acetonitrile or an ether such as tetrahydrofuran.

Aldehydes (VIII) may be obtained by oxidation of a compound of formula (V).

The oxidation is carried out in the presence of ozone at low temperature, e.g. -78°C , in a solvent such as dichloromethane.

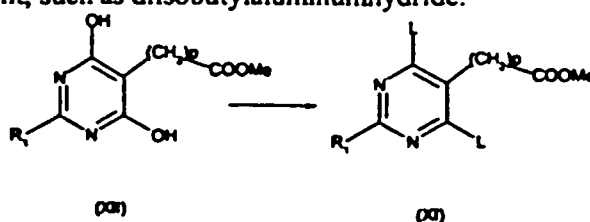
- 10 Alternatively compounds of formula (IVc) may be prepared by reaction of a compound of formula (IX) with amine (X), in which R_b is a suitable protecting group for the hydroxy group.



The reaction preferably takes place in an aprotic solvent such as dichlorometane or N,N -dimethyl formamide optionally in the presence of a tertiary amine (e.g. triethylamine).

Compounds (IVc) may be subjected to deprotection and then activation of the hydroxy group (e.g mesylate) as described before followed by in situ cyclisation

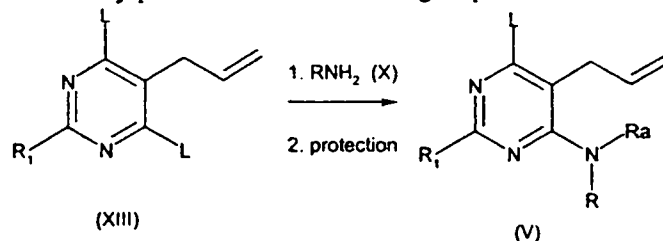
Compounds of formula (IX) may be prepared by reduction of an ester of formula (XI), with a suitable reducing agent, such as diisobutylaluminumhydride.



Compounds of formula (XI) may be prepared from compounds of formula (XII) by conversion of the hydroxy groups in suitable leaving groups. For example, the halogenation reaction may be carried out using conventional methods known in the art. Thus, for example,

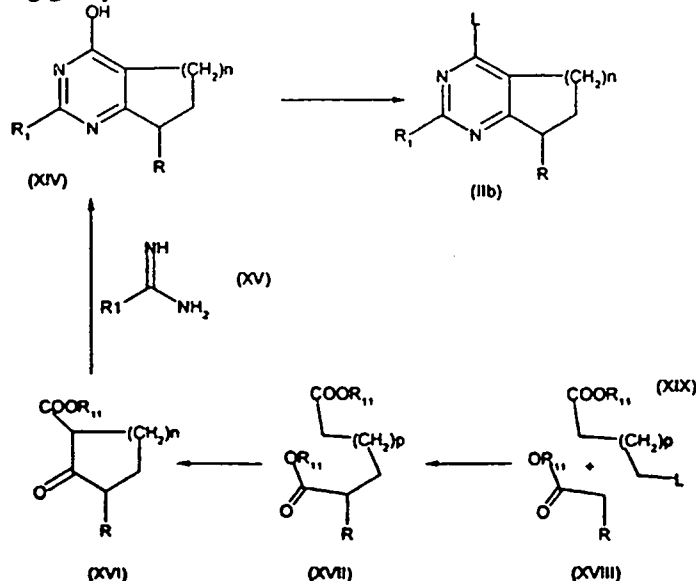
the reaction may be carried out by treatment with $\text{PO}(\text{Hal})_3$, wherein Hal is preferably chlorine.

- 5 Compounds of formula (V), may be prepared by reaction of a compound of formula (XIII) with amine (X), followed by protection of the amino group.



The reaction preferably takes place in an aprotic solvent such as tetrahydrofuran, dichloromethane or N,N-dimethylformamide in the presence of a strong base such sodium hydride and by heating.

Compounds of formula (II), wherein X is a carbon atom are equivalent to compounds of formula (IIb), may be prepared by conversion of the hydroxy group of compounds of formula (XIV) into a leaving group.



- 15 For example, the halogenation reaction may be carried out using conventional methods known in the art. Thus, e.g. the reaction may be carried out by treatment with $\text{PO}(\text{Hal})_3$, wherein Hal is preferably chlorine.

Compounds of formula (XIV) may be prepared by cyclisation of a compound of formula (XVI) with a salt (e.g. hydrochloride) of acetamidine (XV).

- 20 The reaction is carried out in the presence of an alkaline organic base C1-C4 (e.g. sodium methoxide) in a solvent such as methyl alcohol.

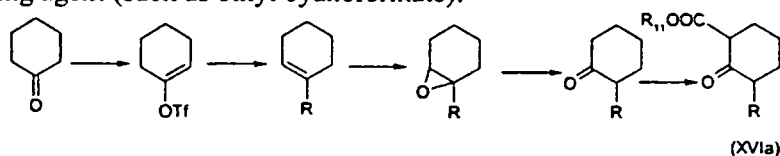
Compounds of formula (XVI) may be prepared by cyclisation of a compound of formula (XVII), in which R_{11} is a linear or branched C1-C4 alkyl and p is defined as above.

- 25 The cyclisation may be carried out in the presence of an organic alkaline C1-C4 alkoxyde (e.g. sodium methoxide) in an aprotic solvent such as N,N-dimethylformamide or toluene and at temperature ranging from 20° to 100°C.

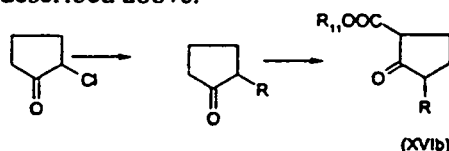
Compounds of formula (XVII) can be prepared by reaction of a compound of formula (XVIII) with a compound of formula (XIX), wherein L is preferably a bromine or iodine atom.

The reaction is carried out in aprotic solvent such as an ether e.g. tetrahydrofuran at low temperature, e.g. -78°C , and in the presence of a strong base such as Lithium diisopropylamide.

Alternatively, compounds of formula (XVIa), corresponding to compounds of formula (XVI) when n is 2, may be prepared according to the following scheme from cyclohexanone. It can be converted to its reactive enol ether (such as a triflate, as in *Lai and McAllister; Synth. Commun.*; 29; 3; 1999; p 409), then coupled with an organic metallic derivative of R (such as a boronic acid derivative, as in *Suzuki, Akira; J. Org. Chem.*; 58; 8; 1993; p 2201) to give the substituted cyclohexene, which can be epoxidised, using for example chloroperoxybenzoic acid, and converted to a carbonyl group under acidic conditions (using, for example, sulfuric acid, as in *Crotti, P. et al; Tetrahedron*; 29; 1973; p 155). The ketone thus obtained can be carboxymethylated, using a strong base (such as lithium diisopropyl amide) and an acylating agent (such as ethyl cyanoformate).



In another alternative, compounds of formula (XVIb), corresponding to compounds of formula (XVI) when n is 1, may be prepared according to the following scheme from 2-chloro-cyclopentanone, by reaction with a suitable Grignard derivative of the group R and then carboxymethylated as described above.



Compounds of formula (XI), (XII), (XIII), (XVIII) and (XIX) are either known compounds or may be prepared by analogous methods to those described for known compounds.

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

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

When a specific enantiomer of a compound of general formula (I) is required, this may be obtained for example by resolution of a corresponding enantiomeric mixture of a compound of formula (I) using conventional methods. Thus the required enantiomer may be obtained from the racemic compound of formula (I) by use of chiral HPLC procedure.

The subject invention also includes isotopically-labeled compounds, which are identical to those recited in formulas I and following, but for the fact that one or more atoms are replaced by an atom having an atomic mass or mass number different from the atomic mass or mass number usually found in nature. Examples of isotopes that can be incorporated into compounds of the invention include isotopes of hydrogen, carbon, nitrogen, oxygen, phosphorous, fluorine, iodine, and chlorine, such as ^3H , ^{11}C , ^{14}C , ^{18}F , ^{123}I and ^{125}I .

Compounds of the present invention and pharmaceutically acceptable salts of said compounds that contain the aforementioned isotopes and/or other isotopes of other atoms are within the scope of the present invention. Isotopically-labeled compounds of the present invention, for example those into which radioactive isotopes such as ^3H , ^{14}C are incorporated, are useful in drug and/or substrate tissue distribution assays. Tritiated, i.e., ^3H , and carbon-14, i.e., ^{14}C , isotopes are particularly preferred for their ease of preparation and detectability. ^{11}C and ^{18}F isotopes are particularly useful in PET (positron emission tomography), and ^{125}I isotopes are particularly useful in SPECT (single photon emission computerized tomography), all useful in brain imaging. Further, substitution with heavier isotopes such as deuterium, i.e., ^2H , can afford certain therapeutic advantages resulting from greater metabolic stability, for example increased *in vivo* half-life or reduced dosage requirements and, hence, may be preferred in some circumstances. Isotopically labeled compounds of formula I and following of this invention can generally be prepared by carrying out the procedures disclosed in the Schemes and/or in the Examples below, by substituting a readily available isotopically labeled reagent for a non-isotopically labeled reagent.

The CRF receptor antagonists of the present invention demonstrate activity at the CRF receptor site including CRF 1 and CRF 2 receptors and may be used in the treatment of conditions mediated by CRF or CRF receptors.

The effectiveness of a compound as a CRF receptor antagonist may be determined by various assay methods. Suitable CRF antagonists of this invention are capable of inhibiting the specific binding of CRF to its receptor and antagonizing activities associated with CRF. A compound of structure (I) may be assessed for activity as a CRF antagonist by one or more generally accepted assays for this purpose, including (but not limited to) the assays disclosed by DeSouza et al. (J. Neuroscience 7: 88, 1987) and Battaglia et al. (Synapse 1: 572, 1987).

The CRF receptors-binding assay was performed by using the homogeneous technique of scintillation proximity (SPA). The ligand binds to recombinant membrane preparation expressing the CRF receptors which in turn bind to wheatgerm agglutinin coated SPA beads. In the Experimental Part will be disclosed the details of the experiments.

With reference to CRF receptor binding affinities, CRF receptor antagonists of this invention have a K_i less than $10\ \mu\text{M}$. In a preferred embodiment of this invention, a CRF receptor antagonist has a K_i comprised in a range from $0.1\ \text{nM}$ and $10\ \mu\text{M}$.

In a more preferred embodiment the value of K_i is less than $1\ \mu\text{M}$ and more preferably less than $0.1\ \mu\text{M}$. As set forth in greater detail below, the K_i values of representative compounds of this invention were assayed by the methods set forth in Example 5.

Preferred compounds having a K_i of less than 1 μm are compound numbers 1-10-9, 1-10-11, 1-10-16, 1-10-19, 1-10-23, 1-10-24, 1-10-31, 1-10-32, 1-10-33, 1-10-40, 1-11-2, 2-2-5, 2-3-5, 2-3-6 and 2-5-2.

5 More preferred compounds having a K_i less than 0.1 μm are compound numbers 1-1-1, 1-1-2, 1-1-3, 1-2-1, 1-2-2, 1-2-3, 1-2-4, 1-4-1, 1-4-2, 1-4-3, 1-4-4, 1-6-3, 1-7-3, 1-10-1, 1-10-2, 1-10-6, 1-10-7, 1-10-15, 1-10-18, 1-10-30, 2-5-1, 3-1-1, 3-2-1 and 3-3-1.

10 Compounds of the invention may be useful in the treatment of central nervous system disorders where CRF receptors are involved. In particular in the treatment or prevention of major depressive disorders including bipolar depression, unipolar depression, single or recurrent major depressive episodes with or without psychotic features, catatonic features, melancholic features, atypical features or postpartum onset, the treatment of anxiety and the treatment of panic disorders. Other mood disorders encompassed within the term major depressive disorders include dysthymic disorder with early or late onset and with or without atypical features, neurotic depression, post traumatic stress disorders and social phobia; dementia of the Alzheimer's type, with early or late onset, with depressed mood; vascular dementia with depressed mood; mood disorders induced by alcohol, amphetamines, cocaine, hallucinogens, inhalants, opioids, phencyclidine, sedatives, hypnotics, anxiolytics and other substances; schizoaffective disorder of the depressed type; and adjustment disorder with depressed mood. Major depressive disorders may also result from a general medical condition including, but not limited to, myocardial infarction, diabetes, miscarriage or abortion, etc.

25 Compounds of the invention are useful as analgesics. In particular they are useful in the treatment of traumatic pain such as postoperative pain; traumatic avulsion pain such as brachial plexus; chronic pain such as arthritic pain such as occurring in osteo-, rheumatoid or psoriatic arthritis; neuropathic pain such as post-herpetic neuralgia, trigeminal neuralgia, segmental or intercostal neuralgia, fibromyalgia, causalgia, peripheral neuropathy, diabetic neuropathy, chemotherapy-induced neuropathy, AIDS related neuropathy, occipital neuralgia, geniculate neuralgia, glossopharyngeal neuralgia, reflex sympathetic dystrophy, phantom limb pain; various forms of headache such as migraine, acute or chronic tension headache, temporomandibular pain, maxillary sinus pain, cluster headache; odontalgia; cancer pain; pain of visceral origin; gastrointestinal pain; nerve entrapment pain; sport's injury pain; dysmenorrhoea; menstrual pain; meningitis; arachnoiditis; musculoskeletal pain; low back pain e.g. spinal stenosis; prolapsed disc; sciatica; angina; ankylosing spondylitis; gout; burns; scar pain; itch; and thalamic pain such as post stroke thalamic pain.

40 Compounds of the invention are also useful for the treatment of dysfunction of appetite and food intake and in circumstances such as anorexia, anorexia nervosa and bulimia.

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

2/16

Compounds of the invention are also useful in the treatment or prevention of cognitive disorders. Cognitive disorders include dementia, amnesic disorders and cognitive disorders not otherwise specified.

- 5 Furthermore compounds of the invention are also useful as memory and/or cognition enhancers in healthy humans with no cognitive and/or memory deficit.

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

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

20 Compounds of the invention are also useful in the treatment of allergic disorders, in particular allergic disorders of the skin such as urticaria, and allergic disorders of the airways such as rhinitis.

25 Compounds of the invention are also useful in the treatment of emesis, i.e. nausea, retching and vomiting. Emesis includes acute emesis, delayed emesis and anticipatory emesis. The compounds of the invention are useful in the treatment of emesis however induced. For example, emesis may be induced by drugs such as cancer chemotherapeutic agents such as alkylating agents, e.g. cyclophosphamide, carmustine, lomustine and chlorambucil; cytotoxic antibiotics, e.g. dactinomycin, doxorubicin, mitomycin-C and bleomycin; anti-metabolites, e.g. cytarabine, methotrexate and 5- fluorouracil; vinca alkaloids, e.g. etoposide, vinblastine and vincristine; and others such as cisplatin, dacarbazine, procarbazine and hydroxyurea; and combinations thereof; radiation sickness; radiation therapy, e.g. irradiation of the thorax or abdomen, such as in the treatment of cancer; poisons; toxins such as toxins caused by metabolic disorders or by infection, e.g. gastritis, or released during bacterial or viral gastrointestinal infection; pregnancy; vestibular disorders, such as motion sickness, vertigo, dizziness and Meniere's disease; post-operative sickness; gastrointestinal obstruction; reduced gastrointestinal motility; visceral pain, e.g. myocardial infarction or peritonitis; migraine; increased intracranial pressure; decreased intracranial pressure (e.g. altitude sickness); opioid analgesics, such as morphine; and gastro-oesophageal reflux disease, acid indigestion, over-indulgence of food or drink, acid stomach, sour stomach,

waterbrash/regurgitation, heartburn, such as episodic heartburn, nocturnal heartburn, and meal-induced heartburn and dyspepsia.

5 Compounds of the invention are of particular use in the treatment of gastrointestinal disorders such as irritable bowel syndrome (IBS); skin disorders such as psoriasis, pruritis and sunburn; vasospastic diseases such as angina, vascular headache and Reynaud's disease; cerebral ischaemia such as cerebral vasospasm following subarachnoid haemorrhage; fibrosing and collagen diseases such as scleroderma and eosinophilic fasciitis; disorders
10 related to immune enhancement or suppression such as systemic lupus erythematosus and rheumatic diseases such as fibrositis; and cough.

Compounds of the invention are of particular use in the treatment of depressive states, in the treatment of anxiety and of panic disorders.

15 Depressive states include major depressive disorders including bipolar depression, unipolar depression, single or recurrent major depressive episodes with or without psychotic features, catatonic features, melancholic features, atypical features or postpartum onset, dysthymic disorder with early or late onset and with or without atypical features, neurotic depression and social phobia; dementia of the Alzheimer's type, with early or late onset, with depressed mood; vascular dementia with depressed mood; mood disorders induced by alcohol,
20 amphetamines, cocaine, hallucinogens, inhalants, opioids, phencyclidine, sedatives, hypnotics, anxiolytics and other substances; schizoaffective disorder of the depressed type.

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

The invention therefore provides a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof for use in therapy, in particular in human medicine.

30 There is also provided as a further aspect of the invention the use of a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof in the preparation of a medicament for use in the treatment of conditions mediated by CRF.

35 In an alternative or further aspect there is provided a method for the treatment of a mammal, including man, in particular in the treatment of condition mediated by CRF, comprising administration of an effective amount of a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt or a solvate thereof.

40 It will be appreciated that reference to treatment is intended to include prophylaxis as well as the alleviation of established symptoms.

Compounds of formula (I) may be administered as the raw chemical but the active ingredient is preferably presented as a pharmaceutical formulation.

1/41

Accordingly, the invention also provides a pharmaceutical composition which comprises at least one compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof and formulated for administration by any convenient route. Such compositions are preferably in a form adapted for use in medicine, in particular human medicine, and can conveniently be formulated in a conventional manner using one or more pharmaceutically acceptable carriers or excipients.

Thus compounds of formula (I) may be formulated for oral, buccal, parenteral, topical (including ophthalmic and nasal), depot or rectal administration or in a form suitable for administration by inhalation or insufflation (either through the mouth or nose).

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

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

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

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

The compounds of the invention may be formulated for topical administration in the form of ointments, creams, gels, lotions, pessaries, aerosols or drops (e.g. eye, ear or nose drops). Ointments and creams may, for example, be formulated with an aqueous or oily base with the

addition of suitable thickening and/or gelling agents. Ointments for administration to the eye may be manufactured in a sterile manner using sterilised components.

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

10 The compounds of the invention may also be formulated in rectal compositions such as suppositories or retention enemas, e.g. containing conventional suppository bases such as cocoa butter or other glycerides.

15 The compounds of the invention may also be formulated as depot preparations. Such long acting formulations may be administered by implantation (for example subcutaneously or intramuscularly) or by intramuscular injection. Thus, for example, the compounds of the invention may be formulated with suitable polymeric or hydrophobic materials (for example as an emulsion in an acceptable oil) or ion exchange resins, or as sparingly soluble derivatives, for example, as a sparingly soluble salt.

20 For intranasal administration, the compounds of the invention may be formulated as solutions for administration via a suitable metered or unitary dose device or alternatively as a powder mix with a suitable carrier for administration using a suitable delivery device.

25 A proposed dose of the compounds of the invention is 1 to about 1000mg per day. It will be appreciated that it may be necessary to make routine variations to the dosage, depending on the age and condition of the patient and the precise dosage will be ultimately at the discretion of the attendant physician or veterinarian. The dosage will also depend on the route of administration and the particular compound selected.

30 Thus for parenteral administration a daily dose will typically be in the range of 1 to about 100 mg, preferably 1 to 80 mg per day. For oral administration a daily dose will typically be within the range 1 to 300 mg e.g. 1 to 100 mg.

EXAMPLES

35 In the Intermediates and Examples unless otherwise stated:

40 Melting points (m.p.) were determined on a Gallenkamp m.p. apparatus and are uncorrected. All temperatures refers to °C. Infrared spectra were measured on a FT-IR instrument. Proton Magnetic Resonance (¹H-NMR) spectra were recorded at 400 MHz, chemical shifts are reported in ppm downfield (δ) from Me₄Si, used as internal standard, and are assigned as singlets (s), doublets (d), doublets of doublets (dd), triplets (t), quartets (q) or multiplets (m). Column chromatography was carried out over silica gel (Merck AG Darmstadt, Germany). The following abbreviations are used in text: EtOAc = ethyl acetate, cHex = cyclohexane,

2/18

- CH₂Cl₂ = dichloromethane, Et₂O = diethyl ether, DMF = N,N'-dimethylformamide, DIPEA=N,N-diisopropylethylamine MeOH = methanol, Et₃N = triethylamine, TFA = trifluoroacetic acid, THF = tetrahydrofuran, DIBAL-H=diisobutylaluminium hydride, DMAP=dimethylaminopyridine, LHMDs= lithiumhexamethyldisilazane; Tlc refers to thin layer chromatography on silica plates, and dried refers to a solution dried over anhydrous sodium sulphate; r.t. (RT) refers to room temperature.

Intermediate 1

5-Allyl-4,6-dihydroxy-2-methyl-pyrimidine

- 10 Sodium (2 g) was added portionwise to anh. MeOH (100 mL), at 0°C, under N₂. After consumption of metallic sodium, acetamidine hydrochloride (8.4 g) was added. After 10 min. of stirring the precipitated NaCl was filtered off. Diethyl-allyl-malonate (6 mL) was added to the solution of free acetamidine and the mixture was stirred at r.t. for 2 days. The reaction mixture was concentrated and then neutralized with concentrated hydrochloric acid, filtered to obtain the title compound (4.25 g) as a white solid.
- 15 NMR (¹H, DMSO-d₆): δ 11.61 (bs, 2H), 5.75 (m, 1H), 4.92 (m, 1H), 4.84 (m, 1H), 2.94 (d, 2H), 2.19 (s, 3H).
MS (m/z): 166 [M]⁺.

20 Intermediate 2

5-Allyl-4,6-dichloro-2-methylpyrimidine

- Intermediate 1 (6.0 g) was mixed with POCl₃ (70 mL) and heated at reflux for 3 hr. The resulting solution was cooled to r.t. and poured slowly into ice/water (600 mL) with vigorous stirring. The product was extracted with EtOAc (3x50 mL). The combined organic extracts were washed with saturated NaHCO₃ (60 mL) and brine (40 mL), dried over anh. Na₂SO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The crude oil was purified by flash chromatography (silica gel, cHex 100%) to give the title compound (4.78 g) as a light yellow oil.
- 25 NMR (¹H, CDCl₃): δ 5.85 (m, 1H), 5.15 (dq, 1H), 5.11 (dq, 1H), 3.61 (dt, 2H), 2.67 (s, 3H).
MS (m/z): 202 [M]⁺.2Cl; 167 [MH-Cl]⁺.1Cl.

30

Intermediate 3

(5-Allyl-6-chloro-2-methylpyrimidin-4-yl)-(2,4-dichlorophenyl)amine

- A solution of 2,4-dichloroaniline (798 mg) in anh. THF (22 mL), under N₂, was treated with sodium hydride (95% in mineral oil, 393 mg) at 0°C for 15 min before intermediate 2 (1 g) was added. The mixture was heated at reflux for 3 hr and quenched with water (20 mL). The product was extracted with ethyl acetate (2x20mL), dried over anh. Na₂SO₄ and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by flash chromatography (silica gel, EtOAc/cHex 4:96) to give the title compound (725 mg) as a white solid.
- 35 NMR (¹H, CDCl₃): δ 8.52 (d, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.27 (dd, 1H), 7.21 (bs, 1H), 5.90 (m, 1H), 5.26 (m, 2H), 3.58 (m, 2H), 2.57 (s, 3H).
MS (m/z): 327 [M]⁺.3Cl.
- 40

Intermediate 4

(5-Allyl-6-chloro-2-methylpyrimidin-4-yl)-(2,4-dichlorophenyl) carbamic acid tert-butyl ester

To a solution of intermediate 3 (146 mg) in anh. CH_2Cl_2 (11 mL), under N_2 , was added $(\text{Boc})_2\text{O}$ (194 mg) and DMAP (cat). The reaction mixture was stirred at r.t. for 18 hr. The solution was diluted with water (10 mL) and extracted with EtOAc (3x15 mL). The combined organic extracts were dried over anh. Na_2SO_4 , filtered and concentrated to dryness *in vacuo*. Flash chromatography of the crude product (silica gel, cHex/EtOAc 95:5) gave the title compound (164 mg) as a colorless oil.

NMR (^1H , CDCl_3): δ 7.47 (d, 1H), 7.20 (dd, 1H), 7.17 (d, 1H), 5.75 (tq, 1H), 5.05 (dd, 1H), 4.97 (dd, 1H), 3.52 (d, 2H), 2.58 (s, 3H), 1.44 (s, 9H).

IR (nujol, cm^{-1}): 1729.

MS (m/z): 428 $[\text{MH}]^+$, 3Cl; 372 $[\text{MH-tBu+H}]^+$, 328 $[\text{MH-Boc+H}]^+$

Intermediate 5

[6-Chloro-5-(2-hydroxyethyl)-2-methylpyrimidin-4-yl]-(2,4-dichlorophenyl)carbamic acid tert-butyl ester

A solution of intermediate 4 (160 mg) in CH_2Cl_2 (9 mL) and CH_3OH (1 mL) was ozonized (5g.h^{-1}) at -78°C for 10 min. When all the allyl pyrimidine had disappeared (according to TLC), the reaction mixture was first flushed with oxygen and then with nitrogen for 20 min. To the cooled reaction mixture was added NaBH_4 (56 mg) and the temperature was allowed to warm up to r.t.. The solution was stirred for 3 hr at r.t.. It was then diluted with water (10 mL) and extracted with CH_2Cl_2 (3x10 mL). The combined organic extracts were dried over anh. Na_2SO_4 , filtered and concentrated to dryness *in vacuo*. The crude product was purified by flash chromatography (silica gel, cHex/EtOAc 85/15) to give the title compound (120 mg) as a white solid.

NMR (^1H , CDCl_3): δ 7.49 (d, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.23 (dd, 1H), 3.93 (q, 2H), 3.05 (t, 2H), 2.59 (s, 3H), 1.89 (bs, 1H), 1.45 (s, 9H).

IR (nujol, cm^{-1}): 3430, 1717.

MS (m/z): 432 $[\text{MH}]^+$, 3Cl; 454 $[\text{MH+Na}]^+$, 332 $[\text{MH-Boc+H}]^+$

Intermediate 6

Methanesulfonic acid 2-{4-tert-butoxycarbonyl-(2,4-dichlorophenyl)amino}-6-chloro-2-methylpyrimidin-5-yl}ethyl ester

To a solution of intermediate 5 (337 mg) in anh. CH_2Cl_2 (15 mL), at r.t., under N_2 , was added Et_3N (545 μL) and $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{Cl}$ (120 μL). The reaction mixture was stirred at r.t. for 18 hr. Water (15 mL) and EtOAc (15 mL) were added, the phases were separated and the aqueous layer was extracted with additional EtOAc (2x15 mL). The combined organic extracts were washed with H_2O (20 mL), dried over anh. Na_2SO_4 , filtered and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by flash chromatography (silica gel, cHex/EtOAc 75:25) to give the title compound (327 mg) as a white foam.

NMR (^1H , CDCl_3): δ 7.49 (d, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.26 (m, 1H), 4.52 (t, 2H), 3.24 (t, 2H), 2.98 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 1.45 (s, 9H).

MS (m/z): 510 $[\text{MH}]^+$, 3Cl; 532 $[\text{MH+Na}]^+$, 454 $[\text{MH-tBu+H}]^+$, 410 $[\text{MH-Boc+H}]^+$

1/19

Intermediate 7

Methanesulfonic acid 2-[4-chloro-6-(2,4-dichlorophenylamino)-2-methylpyrimidin-5-yl]-ethyl ester

- 5 A solution of intermediate 6 (327 mg) in 20% TFA in CH₂Cl₂ (10 mL) was stirred at r.t. for 2 hr. The solvent was removed *in vacuo* and the residue was partitioned between EtOAc (10 mL) and sat. aq. NaHCO₃ (10 mL), and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with EtOAc (3x10 mL), and the combined organic extracts were dried over anh. Na₂SO₄, filtered and concentrated to dryness *in vacuo* to deliver the title compound (224 mg)
- 10 as white solid.
- NMR (¹H, CDCl₃): δ 8.39 (d, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.44 (bs, 1H), 7.34 (dd, 1H), 4.56 (t, 2H), 3.28 (t, 2H), 3.03 (s, 3H), 2.61 (s, 3H).
- MS (*m/z*): 410 [MH]⁺, 3Cl.

15 Intermediate 8

4-Chloro-7-(2,4-dichlorophenyl)-2-methyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine

- To a solution of intermediate 7 (224 mg) in anh. THF (10 mL) was added, at r.t., under N₂, NaH (95% mineral oil, 20 mg). The reaction was stirred for 2 hr at r.t.. The solution was diluted with water (10 mL) and extracted with ethyl acetate (2x15 mL). The combined
- 20 organic extracts were dried over anh. Na₂SO₄, filtered and concentrated to dryness *in vacuo*. The crude product was purified by flash chromatography (silica gel, cHex/EtOAc 75:25) to give the title compound (158 mg) as a white solid.
- NMR (¹H, CDCl₃): δ 7.51 (s, 1H), 7.33 (m, 2H), 4.04 (t, 2H), 3.21 (t, 2H), 2.44 (s, 3H).
- MS (*m/z*): 313 [MH]⁺, 3Cl

25

Intermediate 9

(5-Allyl-6-chloro-2-methylpyrimidin-4-yl)-(2-bromo-4-isopropylphenyl)amine

- A solution of 2-bromo-4-isopropyl-aniline (422 mg) in anh. THF (3 mL), under N₂, was treated with sodium hydride (80% in mineral oil, 90 mg) at 0°C for 15 min before
- 30 intermediate 2 (400 mg) was added. The mixture was heated to reflux for 3 hr and quenched with water (10 mL). The product was extracted with ethyl acetate (2x15 mL) and dried over anh. Na₂SO₄. The solids were filtered and the solvent evaporated *in vacuo*. The crude product was purified by flash chromatography (silica gel, EtOAc/cHex 1:99) to give the title compound (360 mg) as a clear oil.
- 35 NMR (¹H, CDCl₃): δ 8.37(d, 1H), 7.41 (d,1H), 7.19 (dd, 1H), 7.14 (bs, 1H), 5.92 (m, 1H), 5.27-5.23 (m, 2H), 3.57 (m, 2H), 2.87 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 1.24 (d, 6H).
- MS (*m/z*): 380 [MH]⁺, 1Cl, 1Br.

Intermediate 10

- 40 (5-Allyl-6-chloro-2-methylpyrimidin-4-yl)-(2-bromo-4-isopropylphenyl) carbamic acid tert-butyl ester

To a solution of intermediate 9 (271 mg) in anh. CH₂Cl₂ (2 mL), under N₂, was added (Boc)₂O (218 mg) and DMAP (cat). The reaction was stirred at r.t. for 3 hr. The solution was diluted with water (10 mL) and extracted with CH₂Cl₂ (3x15 mL). The combined organic

extracts were dried over anh. Na_2SO_4 , filtered and concentrated to dryness *in vacuo*. Flash chromatography of the crude product (silica gel, cHex/EtOAc 95:5) gave the title compound (295 mg) as a colorless oil.

NMR (^1H , CDCl_3): δ 7.49 (d, 1H), 7.09 (m, 2H), 5.63 (m, 1H), 4.96 (dd, 2H), 3.50 (d, 2H), 2.87 (m, 1H), 2.60 (s, 3H), 1.43 (s, 9H), 1.23 (d, 6H).

IR (nujol, cm^{-1}): 1729.

MS (m/z): 482 $[\text{MH}]^+$, 1Cl, 1Br.

Intermediate 11

(2-Bromo-4-isopropylphenyl)-[6-chloro-5-(2-hydroxyethyl)-2-methylpyrimidin-4-yl]-carbamic acid tert-butyl ester

A solution of intermediate 10 (293 mg) in anh. CH_2Cl_2 (1.8 mL) and CH_3OH (0.2 mL) was ozonized (5g.h^{-1}) at -78°C for 30 min. When all the starting material had disappeared (according to TLC in cHex/EtOAc 7:3), the reaction mixture was first flushed with oxygen and then with nitrogen for 10 min. To the cooled reaction mixture was added NaBH_4 (90 mg) and the temperature was allowed to warm up to 22°C . The solution was stirred for 3 hr at r.t.. The solution was diluted with water (10 mL) and extracted with CH_2Cl_2 (3×10 mL). The combined organic extracts were dried over anh. Na_2SO_4 , filtered and concentrated to dryness *in vacuo*. The crude product was purified by flash chromatography (silica gel, cHex/EtOAc 85:15) to give the title compound (260 mg) as a clear oil.

NMR (^1H , CDCl_3): δ 7.49 (d, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.12 (dd, 1H), 3.84 (m, 2H), 3.02 (t, 2H), 2.88 (m, 1H), 2.61 (s, 3H), 1.8 (bt, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.23 (d, 6H).

IR (nujol, cm^{-1}): 1725, 1708.

MS (m/z): 486 $[\text{MH}]^+$, 1Cl, 1Br.

Intermediate 12

Methanesulfonic acid 2-[4-(2-bromo-4-isopropylphenylamino)-6-chloro-2-methylpyrimidin-5-yl]ethyl ester

To a solution of intermediate 11 (261 mg) in anh. CH_2Cl_2 (5 mL), at r.t., under N_2 , was added Et_3N (380 μl) and $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{Cl}$ (84 μl). The reaction was stirred at r.t. for 18 hr. Water (15 mL) and CH_2Cl_2 (15 mL) were added, the phases were separated and the aqueous layer was extracted with additional CH_2Cl_2 (2×15 mL). The combined organic extracts were dried over anh. Na_2SO_4 , filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was dissolved in 20% TFA in CH_2Cl_2 (2 mL) and was stirred at r.t. for 2 hr. The solvent was removed *in vacuo* and the residue was taken up in EtOAc (10 mL) and saturated NaHCO_3 (10 mL), and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (3×10 mL), and the combined organic extracts were dried over anh. Na_2SO_4 , filtrated and concentrated to dryness *in vacuo* to deliver the title compound (231 mg) as yellow solid.

NMR (^1H , CDCl_3): δ 8.24 (d, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.32 (bs, 1H), 7.22 (dd, 1H), 4.52 (t, 2H), 3.25 (t, 2H), 2.99 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 2.89 (m, 1H), 1.25 (d, 6H).

MS (m/z): 462 $[\text{MH}]^+$, 1Cl, 1Br.

Intermediate 13

7-(2-Bromo-4-isopropylphenyl)-4-chloro-2-methyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine

To a solution of intermediate 12 (231mg) in anh. THF (4 mL) was added, at r.t., under N₂, NaH (80% mineral oil, 23 mg). The reaction mixture was stirred for 2 hr at 60°C. The solution was diluted with water (10 mL) and extracted with EtOAc (2x15 mL). The combined organic extracts were dried over anh. Na₂SO₄, filtered and concentrated to dryness *in vacuo*. The crude product was purified by flash chromatography (silica gel, cHex/EtOAc 90:10) to give the title compound (145 mg) as a white solid.

NMR (¹H, CDCl₃): δ 7.52(d, 1H), 7.24 (m, 2H), 4.02 (t, 2H), 3.19 (t, 2H), 2.91 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 1.26 (d, 6H).

MS (*m/z*): 366[MH]⁺, 1Cl, 1Br.

Intermediate 14

(5-Allyl-6-chloro-2-methylpyrimidin-4-yl)-(2,4-bis-trifluoromethylphenyl)amine

A solution of 2,4-bis-trifluoromethyl-aniline (563mg) in anh. THF (4 mL), at r.t., under N₂, was treated with sodium hydride (80% in mineral oil, 111 mg) at 0°C for 15 min.

Intermediate 2 (500 mg) was then added, the mixture was heated to reflux for 3 hr and quenched with water (10 mL). The aqueous layer was extracted with EtOAc (3x 15mL). The combined organic extracts were dried over anh. Na₂SO₄, the solids were filtered and the solvent evaporated *in vacuo*. The crude product was purified by flash chromatography (silica gel, EtOAc/cHex 4:96) to give the title compound (260 mg) as a brown oil.

NMR (¹H, CDCl₃): δ 8.55 (d, 1H), 7.88 (bs, 1H), 7.83 (bd, 1H), 7.19 (bs, 1H), 5.92 (m, 1H), 5.27 (m, 1H), 5.17 (m, 1H), 3.56 (m, 2H), 2.58 (s, 3H).

MS (*m/z*): 396 [MH]⁺.

Intermediate 15

(5-Allyl-6-chloro-2-methylpyrimidin-4-yl)-(2,4-bis-trifluoromethylphenyl)-carbamic acid tert-butyl ester

To a solution of intermediate 14 (435 mg) in anh. CH₂Cl₂ (3 mL), under N₂, at r.t., was added (Boc)₂O (336 mg) and DMAP (cat). The reaction was stirred at r.t. for 40 hr. The solution was diluted with water (10 mL) and extracted with EtOAc (3x15 mL). The combined organic extracts were dried over anh. Na₂SO₄, the solids were filtered and the solvent was evaporated to dryness *in vacuo*. Flash chromatography of the crude product (silica gel, cHex/EtOAc 96:4) gave the title compound as a yellow oil (460 mg).

NMR (¹H, CDCl₃): δ 7.96 (s, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 5.90 (m, 1H), 5.18 (dd, 1H), 5.13 (d, 1H), 3.56 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 1.41 (s, 9H).

IR (nujol, cm⁻¹): 1726.

MS (*m/z*): 496 [MH]⁺; 440 [MH-tBu+H]⁺; 396 [MH-BOC+H]⁺.

Intermediate 16

(2,4-Bis-trifluoromethylphenyl)-[6-chloro-5-(2-hydroxyethyl)-2-methylpyrimidin-4-yl]-carbamic acid tert-butyl ester

A solution of intermediate 15 (460 mg) in anh. CH₂Cl₂ (9 mL) and CH₃OH (1 mL) was ozonized (5g.h⁻¹) at -78°C for 20 min. When all the starting material had disappeared (according to TLC in cHex/EtOAc 7:3), the reaction mixture was first flushed with oxygen and then with nitrogen for 5 min. To the cooled reaction mixture was added NaBH₄ (137 mg)

and the temperature was allowed to warm up to 22°C. The solution was stirred for 1.5 hr at r.t.. It was then diluted with water (10 mL) and extracted with CH₂Cl₂ (3x10 mL). The combined organic extracts were dried over anh. Na₂SO₄, the solids were filtered and the solvent evaporated to dryness *in vacuo*. The crude product was purified by flash chromatography (silica gel, cHex/EtOAc 9:1) to give the title compound as white solid (385 mg).

NMR (¹H, CDCl₃): δ 7.96 (bs, 1H), 7.86 (bd, 1H), 7.74 (d, 1H), 4.13-4.05 (m, 2H), 3.07 (td, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.21 (bs, 1H), 1.41 (s, 9H).

IR (nujol, cm⁻¹): 1724, 1602.

MS (*m/z*): 500 [MH]⁺; 444 [MH-tBu+H]⁺; 400 [MH-Boc+H]⁺.

Intermediate 17

Methanesulfonic acid 2-[4-(2,4-bis-trifluoromethylphenylamino)-6-chloro-2-methyl-pyrimidin-5-yl]ethyl ester

To a solution of intermediate 16 (385 mg) in anh. CH₂Cl₂ (5 mL), at r.t, under N₂, were added Et₃N (540 μl) and CH₃SO₂Cl (120 μl). The reaction was stirred at r.t. for 18 hr. Water (15 mL) and CH₂Cl₂ (15mL) were added and the phases were separated. The aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (2x15 mL). The combined extracts were dried over anh. Na₂SO₄, the solids filtered and the solvent evaporated *in vacuo*.

A solution of the crude product in 20% TFA/CH₂Cl₂ (4mL) was stirred at r.t. for 2 hr. The solvent was removed *in vacuo* and the residue was redissolved in EtOAc (10 mL) and saturated NaHCO₃ (10 mL). The phases were separated and the aqueous layer was extracted EtOAc (3x10 mL). The combined organic extracts were dried over anh. Na₂SO₄, the solids were filtered and the solvent evaporated to dryness *in vacuo* to deliver the title compound as a yellow solid (322 mg).

NMR (¹H, CDCl₃): δ 9.09 (bs, 1H), 8.12 (d, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.74 (d, 1H), 4.36 (t, 2H), 3.23 (t, 2H), 3.15 (s, 3H), 2.19 (s, 3H).

IR (CDCl₃, cm⁻¹): 1346, 1177

MS (*m/z*): 478[MH]⁺.

Intermediate 18

7-(2,4-Bis-trifluoromethylphenyl)-4-chloro-2-methyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-d]-pyrimidine

To a solution of intermediate 17 (320mg) in anh. THF (8 mL) was added, at r.t., under N₂, NaH (80% mineral oil, 30 mg). The reaction mixture was stirred for 2 hr at 60°C. It was then diluted with water (10 mL) and extracted with EtOAc (2x15 mL). The combined organic extracts were dried over anh. Na₂SO₄, the solids were filtered and the solvent evaporated to dryness *in vacuo*. The crude product was purified by flash chromatography (silica gel, cHex/EtOAc 90:10) to give the title compound as a white solid (154 mg).

NMR (¹H, CDCl₃): δ 8.04 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.53 (d, 1H), 4.00 (t, 2H), 3.24 (t, 2H), 2.42 (s, 3H).

MS (*m/z*): 381[MH]⁺, 1Cl.

Intermediate 19(5-Allyl-6-chloro-2-methylpyrimidin-4-yl)-(2-chloro-4-trifluoromethylphenyl)amine

A solution of 2-chloro-4-trifluoromethylaniline (480mg) in anh. THF (4 mL), under N₂, was treated with sodium hydride (80% in mineral oil, 111 mg) at 0°C for 15 min before intermediate 2 (500 mg) was added. The mixture was heated to reflux for 3 hr and quenched with water (10 mL). The product was extracted with EtOAc (3x 15mL), dried over anh. Na₂SO₄ and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by flash chromatography (silica gel, EtOAc/cHex 5:95) to give the title compound (401 mg) as a white solid.

NMR (¹H, CDCl₃): δ 8.80 (d, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.57 (dd, 1H), 7.45 (bs, 1H), 5.92 (m, 1H), 5.31-5.25 (m, 2H), 3.62 (m, 2H), 2.62 (s, 3H).

MS (*m/z*): 362 [MH]⁺, 2Cl.

Intermediate 20(5-Allyl-6-chloro-2-methylpyrimidin-4-yl)-(2-chloro-4-trifluoromethylphenyl)carbamic acid tert-butyl ester

To a solution of intermediate 19 (400 mg) in anh. CH₂Cl₂ (3 mL), under N₂, was added (Boc)₂O (1.4 eq, 336 mg) and DMAP (cat). The reaction was stirred at r.t. for 3 hr. The solution was diluted with water (10 mL) and extracted with EtOAc (3x15 mL). The combined organic extracts were dried over anh. Na₂SO₄, filtered and concentrated to dryness *in vacuo*. Flash chromatography of the crude product (silica gel, cHex/EtOAc 95/5) gave the title compound (462 mg) as a colorless oil.

NMR (¹H, CDCl₃): δ 7.74 (d, 1H), 7.49 (dd, 1H), 7.36 (d, 1H), 5.76 (m, 1H), 5.05-4.93 (m, 2H), 3.53 (d, 2H), 2.60 (s, 3H), 1.46 (s, 9H).

IR (nujol, cm⁻¹): 1723.

MS (*m/z*): 462 [MH]⁺ 2Cl; 406 [MH-tBu+H]⁺; 362 [MH-BOC+H]⁺.

Intermediate 21[6-Chloro-5-(2-hydroxyethyl)-2-methylpyrimidin-4-yl]-(2-chloro-4-trifluoromethylphenyl)-carbamic acid tert-butyl ester

A solution of intermediate 20 (462 mg) in CH₂Cl₂ (9 mL) and CH₃OH (1 mL) was ozonized (5g.h⁻¹) at -78°C for 20 min. When all the allyl pyrimidine had disappeared (according to TLC in cHex/EtOAc 7:3), the reaction mixture was first flushed with oxygen and then with nitrogen for 5 min. To the cooled reaction mixture was added NaBH₄ (148 mg) and the temperature was allowed to warm up to 22°C. The solution was stirred for 1.5 hr at r.t.. It was then diluted with water (10 mL) and extracted with CH₂Cl₂ (3x10 mL). The combined organic extracts were dried over anh. Na₂SO₄, filtered and concentrated to dryness *in vacuo*. The crude product was purified by flash chromatography (silica gel, cHex/EtOAc 90:10) to give the title compound (344 mg) as a white solid.

NMR (¹H, CDCl₃): δ 7.75 (d, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.51 (dd, 1H), 3.95 (m, 2H), 3.05 (t, 2H), 2.59 (s, 3H), 1.85 (bs, 1H), 1.46 (s, 9H).

IR (nujol, cm⁻¹): 1718, 1672.

MS (*m/z*): 466 [MH]⁺; 410 [MH-tBu+H]⁺; 366 [MH-Boc+H]⁺

Intermediate 22

Methanesulfonic acid 2-[4-chloro-6-(2-chloro-4-trifluoromethylphenylamino)-2-methyl-pyrimidin-5-yl]ethyl ester

To a solution of intermediate 21 (344 mg) in anh. CH_2Cl_2 (5 mL), at r.t., under N_2 , was added Et_3N (515 μl) and $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{Cl}$ (110 μl). The reaction was stirred at r.t. for 18 hr. Water (15 mL) and CH_2Cl_2 (15 mL) were then added, the phases were separated and the aqueous layer was extracted with additional CH_2Cl_2 (2x15 mL). The combined organic extracts were dried over anh. Na_2SO_4 , filtered and concentrated *in vacuo*.

A solution of the obtained oil in 20% TFA in CH_2Cl_2 (4 mL) was stirred at r.t. for 2 hr. The solvent was removed *in vacuo* and the residue was redissolved in EtOAc (10 mL) and saturated NaHCO_3 (10 mL), and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with EtOAc (3x10 mL), and the combined organic extracts were dried over anh. Na_2SO_4 , filtered and concentrated to dryness *in vacuo* to deliver the title compound (310 mg) as a yellow solid.

NMR (^1H , CDCl_3): δ 8.68 (d, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.65 (bs, 1H), 7.58 (d, 1H), 4.55 (t, 2H), 3.27 (t, 2H), 2.99 (s, 3H), 2.61 (s, 3H).

IR (CDCl_3 , cm^{-1}): 1323, 1177.

MS (m/z): 444 $[\text{MH}]^+$.

Intermediate 23

4-Chloro-7-(2-chloro-4-trifluoromethylphenyl)-2-methyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine

To a solution of intermediate 22 (310 mg) in anh. THF (8 mL) was added, at r.t., under N_2 , NaH (80% mineral oil, 32 mg). The reaction was stirred for 2 hr at 60°C. The solution was diluted with water (10 mL) and extracted with EtOAc (2x15 mL). The combined organic extracts were dried over anh. Na_2SO_4 , filtered and concentrated to dryness *in vacuo*. The crude product was purified by flash chromatography (silica gel, cHex/EtOAc 90:10) to give the title compound (197 mg) as a white solid.

NMR (^1H , CDCl_3): δ 7.77 (m, 1H), 7.62-7.55 (m, 2H), 4.11 (t, 2H), 3.24 (t, 2H), 2.46 (s, 3H).
MS (m/z): 347 $[\text{MH}]^+$, 312 $[\text{M}-\text{Cl}]^+$.

Intermediate 24

[6-Chloro-2-methyl-5-(2-oxoethyl)-pyrimidin-4-yl]-(2,4-dichlorophenyl)carbamic acid-tert-butyl ester

A solution of intermediate 4 (300 mg) in CH_2Cl_2 (10 mL) was ozonized (5g.h $^{-1}$) at -78°C for 10 min. When all the allyl pyrimidine had disappeared (TLC), the reaction mixture was first flushed with oxygen and then with nitrogen for 20 min. To the cooled reaction mixture was added $(\text{CH}_3)_3\text{S}$ (256 μl) and the temperature was allowed to warm up to 22°C. The solution was stirred for 18 hr at r.t.. The solvent was removed *in vacuo* and the crude product was purified by flash chromatography (silica gel, cHex/EtOAc 18.5:1.5) to give the title compound (250 mg) as a white solid.

NMR (^1H , CDCl_3): δ 9.59 (s, 1H), 7.77+7.57 (d+d, 1H), 7.47+7.37 (dd+dd, 1H), 7.47+7.41 (d+d, 1H), 3.83 (s, 2H), 2.46 (s, 3H), 1.33 (bs, 9H).

IR (nujol, cm^{-1}): 1729.

MS (m/z): 430 $[\text{MH}]^+$, 3Cl; 452 $[\text{MH}+\text{Na}]^+$, 330 $[\text{MH}-\text{Boc}+\text{H}]^+$

Intermediate 25

5 [6-Chloro-5-(3-methoxyallyl)-2-methylpyrimidin-4-yl]-(2,4-dichlorophenyl)carbamic acid tert-butyl ester

To a stirred suspension of (methoxy-methyl) triphenylphosphonium chloride (198 mg) in 3 mL of dry THF was added, at 0°C , under N_2 , $n\text{-BuLi}$ 1.6M in hexane (2.8 eq) dropwise. The mixture was allowed to stir for 10 min before a solution of intermediate 24 (83 mg) in dry THF (1mL) was added. The reaction mixture was allowed to warm slowly to r.t. and left stirring for 3 hr. The mixture was quenched with water (5 mL) and extracted with EtOAc (3x 8 mL). The combined organic extracts were dried over anhyd. Na_2SO_4 , filtered and concentrated to dryness *in vacuo*. The crude product was purified by flash chromatography (silica gel, cHex/EtOAc 9:1) to give the title compound (39 mg) as a white solid.

10 NMR (^1H , CDCl_3): δ 7.50-7.47 (s, 1H), 7.28-7.15 (dd/d, 1+1H), 6.37-5.98 (d, 1H, $J_{\text{trans}}=13\text{Hz}$, $J_{\text{cis}}=6\text{Hz}$), 4.58-4.34 (m, 1H, $J_{\text{trans}}=13\text{Hz}$, $J_{\text{cis}}=6\text{Hz}$), 3.55-3.37 (d, 2H), 3.60-3.44 (s, 3H), 2.58-2.53 (s, 3H), 1.55 (s, 9H).

MS (m/z): 458 $[\text{MH}]^+$, 3Cl; 480 $[\text{MH}+\text{Na}]^+$, 402 $[\text{MH}-t\text{Bu}+\text{H}]^+$, 358 $[\text{MH}-\text{Boc}+\text{H}]^+$

20 Intermediate 26

[6-Chloro-2-methyl-5-(3-oxopropyl)pyrimidin-4-yl]-(2,4-dichlorophenyl)carbamic acid tert-butyl ester

Intermediate 25 (39 mg) was stirred at r.t. with 4 mL of 4:1 THF-2N HCl for 78 hr. The mixture was then diluted with H_2O (4 mL) and extracted with EtOAc (4x5 mL). The combined organic extracts were dried over anhyd. Na_2SO_4 , filtered and concentrated to dryness *in vacuo*. The crude product was purified by flash chromatography (silica gel, cHex/EtOAc 19:1) to give the title compound (26 mg) as a white solid.

25 NMR (^1H , CDCl_3): δ 9.83 (s, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.3-7.2 (d/dd, 2H), 3.00 (m, 2H), 2.92 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 1.41 (s, 9H).

30 MS (m/z): 444 $[\text{MH}]^+$, 3Cl; 466 $[\text{MH}+\text{Na}]^+$, 344 $[\text{MH}-\text{Boc}+\text{H}]^+$

Intermediate 27

[6-Chloro-5-(3-hydroxypropyl)-2-methylpyrimidin-4-yl]-(2,4-dichlorophenyl)carbamic acid tert-butyl ester

35 To a solution of intermediate 26 (21 mg) in anhyd. CH_3OH (1 mL), at r.t., under N_2 , was added NaBH_4 (4 eq). The reaction mixture was stirred for 1 hr. The solvent was removed *in vacuo* and the residue was redissolved in EtOAc (10 mL)/ H_2O (10 mL), and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with EtOAc (3x10 mL), and the combined organic extracts were dried over anhyd. Na_2SO_4 , filtered, and concentrated *in vacuo* to afford the title compound (15 mg) as a white solid.

40 NMR (^1H , CDCl_3): δ 7.49 (m, 1H), 7.23 (m, 2H), 3.71 (m, 2H), 2.78 (m, 2H), 2.60 (s, 3H), 1.82 (m, 2H), 1.45 (s, 9H).

MS (m/z): 446 $[\text{MH}]^+$, 3Cl; 468 $[\text{MH}+\text{Na}]^+$, 346 $[\text{MH}-\text{Boc}+\text{H}]^+$, 390 $[\text{MH}-t\text{Bu}+\text{H}]^+$

Intermediate 28

Methanesulfonic acid 3-[4-[*tert*-butoxycarbonyl(2,4-dichlorophenyl)amino]-6-chloro-2-methylpyrimidin-5-yl]propyl ester

To a solution of intermediate 27 (13 mg) in anh. CH₂Cl₂ (1 mL), at r.t., under N₂, was added Et₃N (20 µl) and CH₃SO₂Cl (4 µl). The reaction was stirred at r.t. for 18 hr. The reaction mixture was diluted with water (5 mL) and extracted with EtOAc (3x5 mL). The combined organic extracts were dried over anh. Na₂SO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by flash chromatography (silica gel, cHex/EtOAc 75/25) to give the title compound (25 mg) as a white solid.

NMR (¹H, CDCl₃): δ 7.48 (t, 1H), 7.24 (m, 2H), 4.28 (t, 2H), 3.02 (s, 3H), 2.80 (m, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.03 (m, 2H), 1.42 (s, 9H).

MS (*m/z*): 524 [MH]⁺, 3Cl; 546 [MH+Na]⁺, 468 [MH-*t*Bu+H]⁺, 424 [MH-Boc+H]⁺.

Intermediate 29

Methanesulfonic acid 3-[4-chloro-6-(2,4-dichlorophenylamino)-2-methylpyrimidin-5-yl]-propyl ester

A solution of intermediate 28 (50 mg) in TFA 20% CH₂Cl₂ (4 mL) was stirred at r.t. for 2 hr. The solvent was removed *in vacuo* and the residue was dissolved in EtOAc (10 mL) and saturated NaHCO₃ (10 mL), and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with EtOAc (3x10 mL), and the combined organic extracts were dried over anh. Na₂SO₄, filtered and concentrated to dryness *in vacuo* to deliver the title compound (40 mg) as a white solid.

NMR (¹H, CDCl₃): δ 8.49 (d, 1H), 7.44 (d, 2H), 7.31 (dd, 2H), 7.22 (d, 1H), 4.39 (t, 2H), 3.05 (s, 3H), 2.93 (m, 2H), 2.56 (s, 3H), 2.13 (m, 2H).

MS (*m/z*): 424[MH]⁺, 3Cl

Intermediate 30

4-Chloro-8-(2,4-dichlorophenyl)-2-methyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[2,3-*d*] pyrimidine

To a solution of intermediate 29 (40 mg) in anh. THF (2mL) was added, at r.t., under N₂, NaH (95%/mineral oil, 5 mg). The reaction mixture was stirred for 2 hr at r.t.. The solution was diluted with water (8 mL) and extracted with EtOAc (2x8 mL). The combined organic extracts were dried over anh. Na₂SO₄, filtered and concentrated to dryness *in vacuo*. The crude product was purified by flash chromatography (silica gel, cHex/EtOAc 9:1) to give the title compound (25 mg) as a white solid.

NMR (¹H, CDCl₃): δ 7.51 (d, 1H), 7.32 (dd, 2H), 7.20 (d, 2H), 3.60 (m, 2H), 2.87 (m, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.13 (m, 2H).

Intermediate 31

2-(2,4-dichlorophenyl)hexanedioic acid 6-ethyl ester 1-methyl ester

To a solution of *i*-Pr₂NH (0.921 mL, 1.2 eq) in anh. THF (22 mL), at 0°C, under N₂, was added a 1.6 M solution of BuLi in hexane (3.42 mL, 1 eq) and the mixture was stirred at 0°C for 10 min. It was then cooled to -78°C and a solution of methyl 2,4-dichlorophenylacetate (1.2 g, 5.478 mmol) in anh. THF (3.3 mL) was added dropwise. The mixture was stirred at -78°C for 45 min before the addition of a solution of ethyl 4-iodobutyrate (1.72 g, 1.3 eq) in

7/23

anh. THF (2 mL). The cooling bath was then removed and the mixture was stirred at r.t. for 4 hr. The solvents were evaporated under reduced pressure. The residue was dissolved in CH_2Cl_2 , washed with water (2x25 mL) and brine (1x 25 mL) and dried over anh. Na_2SO_4 . The solids were filtered and the solvent evaporated. The crude product was purified by flash chromatography (silica gel, cHex/EtOAc 9:1). Mixed fractions were repurified with the same eluent. The title compound was obtained as a pale yellow oil (1.36 g, 4.088 mmol, 75%).

NMR (^1H , CDCl_3): δ 7.63 (d, 1H), 7.44 (dd, 1H), 7.40 (d, 1H), 4.05 (dd, 1H), 4.01 (q, 2H), 3.59 (s, 3H), 2.28 (dt, 2H), 2.01 (m, 1H), 1.74 (m, 1H), 1.47 (m, 1H), 1.35 (m, 1H), 1.14 (t, 3H).

IR (film, cm^{-1}): 1736.

MS (m/z): 332 $[\text{M}]^+$, 300 $[\text{M}-\text{CH}_3\text{OH}]^+$.

Intermediate 32

3-(2,4-Dichlorophenyl)-2-oxo-cyclopentanecarboxylic acid methyl ester

Sodium (376 mg, 4 eq) was added portionwise, under N_2 , to anh. MeOH (5 mL). After consumption of metallic sodium, MeOH was evaporated under a nitrogen flux. Anh. toluene (30 mL) was then added to the residue, followed by a solution of intermediate 31 (1.36 g, 4.088 mmol) in anh. toluene (30 mL). The mixture was heated at 90°C for 45 min. The reaction mixture was acidified with glacial AcOH, diluted with EtOAc and washed with water (2x20 mL) and with diluted aqueous NaHCO_3 (2x20 mL) and dried over anh. Na_2SO_4 . The solids were filtered and the solvent evaporated. The title compound was obtained as a pale yellow oil (1 g, 3.48 mmol, 85%), as a mixture of two diastereoisomers in a 7:3 ratio and was used in the following step without further purification.

NMR (^1H , CDCl_3): δ 7.38 (m, 1H), 7.19 (m, 1H), 7.06, 7.01, (2d, 1H), 3.93-3.85, 3.78 (m + dd, 1H), 3.79, 3.76 (2s, 3H), 3.49-3.44, 3.40 (m + dd, 1H), 2.60-1.90 (m, 4H).

IR (film, cm^{-1}): 1755, 1732.

MS (m/z): 286 $[\text{M}]^+$, 226, 219, 172.

Intermediate 33

4-Hydroxyl-7-(2,4-dichlorophenyl)-2-methyl-6,7-dihydro-5H-cyclopentapyrimidine

Sodium (240 mg, 3 eq) was added portionwise to anh. MeOH (6 mL) under N_2 . After consumption of metallic sodium acetamidine hydrochloride (1.04 g, 3 eq) was added. After 10 min of stirring the precipitated NaCl was filtered off and washed with anh. MeOH (2 mL). The solution of free acetamidine was added to neat intermediate 32 (1 g, 3.483 mmol) and the mixture was stirred at r.t. for 2 days and then at 70°C for 7 hr. The solvent was evaporated and the crude product was purified by flash chromatography (silica gel, gradient: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 98:2 to 95:5). The pure title compound was obtained as a white solid (455 mg, 1.54 mmol, 44%).

NMR (^1H , $\text{DMSO}-d_6$): δ 12.31 (s, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.34 (dd, 1H), 7.04 (d, 1H), 4.54 (t, 1H), 2.75-2.60 (2m, 2H), 2.58-2.50 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 1.80-1.72 (m, 1H).

MS (m/z): 295 $[\text{MH}]^+$.

Intermediate 34

4-Chloro-7-(2,4-dichlorophenyl)-2-methyl-6,7-dihydro-5H-cyclopentapyrimidine

Intermediate 33 (453 mg, 1.535 mmol) was suspended in POCl₃ (16 mL) and the mixture was refluxed for 2.5 hr. The excess POCl₃ was then evaporated and the residue was dissolved in CH₂Cl₂. A few drops of conc. NH₄OH were added and the mixture was diluted with water and CH₂Cl₂. The phases were separated and the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (3x20 mL). The combined organic layers were washed with water and brine (2x20 mL) and dried over anh. Na₂SO₄. The solids were filtered and the solvent evaporated. The crude title compound was obtained as a brown oil (378 mg, 1.2 mmol, 79%) and was used in the next step without further purification.

NMR (¹H, CDCl₃): δ 7.44 (d, 1H), 7.19 (dd, 1H), 6.82 (d, 1H), 4.83 (t, 1H), 3.05 (m, 2H), 2.79 (m, 1H), 2.68 (s, 3H), 2.00 (m, 1H).

MS (*m/z*): 313 [MH]⁺.

Intermediate 35

2,4-Dichloro-1-cyclohex-1-enyl benzene

To a solution of *n*-butyl lithium 1.6M in hexanes (13.8 mL, 1.4 eq) in anh. THF (40 mL) at -78°C, under N₂, was added dropwise HN(iPr)₂ (3.32 mL, 1.5 eq). After stirring for 15 min, a solution of cyclohexanone (1.6 mL, 15.45 mmol) in anh. THF (4 mL) was added. After stirring for 15 min the enolate solution was warmed to room temperature and stirred for 2h. It was then cooled to -78°C and a solution of N-phenyl triflimide (6.1g, 17 mmol, 1.1 eq) in anh. THF (20 mL) was added to the enolate at -78°C. The reaction mixture was warmed to 0°C and stirred for 4h. The resulting solution was poured into water, the volume was reduced under vacuum and the residue was taken up in EtOAc and washed with H₂O (3x25 mL). The organic phase was dried over anh. Na₂SO₄, the solids were filtered and the solvent evaporated. The triflate was used as such in the following step.

A mixture of the crude triflate obtained above (3g), 2,4-dichloro-benzeneboronic acid (3.2g, 1.1 eq), 1,1'-bis(diphenylphosphino-ferrocene)PdCl₂ (315mg, 0.025 eq) and K₂CO₃ (4.2 g, 2 eq), in toluene/acetone/water (26/26/6,5 mL) was heated at 80°C for 3h. The mixture was then treated with 1N NaOH (15 mL) and H₂O₂ 30% (10 mL) for 20 min at r.t. to reduce the residual borane. The product was extracted with toluene, washed with brine and dried over anh. Na₂SO₄. The solids were filtered, the solvent was evaporated and the residue was purified by flash chromatography (silica gel, 100% cHex). The title compound was obtained as a clear oil (2.18 g, 9.58 mmol, 62%)

NMR (¹H, DMSO): δ 7.6 (d, 1H), 7.4 (dd, 1H), 7.27 (d, 1H), 5.69 (sett, 1H), 2.24 (m, 2H), 2.16 (m, 2H), 1.72 (m, 2H), 1.69 (m, 2H).

MS (*m/z*): 226 [M]⁺ 2Cl.

Intermediate 36

1-(2,4-Dichlorophenyl)-7-oxa-bicyclo[4.1.0]heptane

A solution of m-CPBA (2.25g, 3eq) in EtOAc (6 mL) was added dropwise to a stirred solution of intermediate 35 (1g, 4.4 mmol) in EtOAc (6 mL) at 0°C, under N₂. The reaction mixture was stirred at 0°C for 1h and at r.t. for 12h. When the reaction was complete (by t.l.c.) the reaction mixture was washed with 1N NaOH (3x10 mL) and H₂O (2x10 mL). It was then dried over anh. Na₂SO₄, the solids were filtered and the solvent evaporated. The title compound was obtained as a clear oil (940 mg, 3.87 mmols, 89%).

1/24

NMR (^1H , DMSO): δ 7.60 (m, 1H), 7.39 (m, 2H), 3.09 (t, 1H), 1.93 (m, 4H), 1.39 (m, 4H).
MS (m/z): 242 $[\text{M}]^+ 2\text{Cl}$.

Intermediate 37

5 2-(2,4-Dichlorophenyl)-cyclohexanone

A solution of intermediate 36 (940 mg, 3.8 mmols) in EtOH (5 mL) was treated with conc. H_2SO_4 (1 mL) dissolved in H_2O (1 mL) and EtOH (5 mL). The solution was refluxed for 24 h and the EtOH was evaporated. The residue was dissolved in EtOAc, washed with sat. aq. NaHCO_3 and H_2O . It was then dried over anh. Na_2SO_4 , the solids were filtered and the solvent evaporated. The crude oil was purified by flash chromatography (silica gel, cHex/EtOAc 95:5). The title compound was obtained as a clear solid (345 mg, 1.42 mmol, 37%)

NMR (^1H , CDCl_3): δ 7.40 (d, 1H), 7.25 (dd, 1H), 7.15 (d, 1H), 4.06 (dd, 1H), 2.55 (m, 2H), 2.20 (m, 2H), 2.0-1.7 (m, 2H).

15 IR (CDCl_3 , cm^{-1}): 2926, 2854, 1713.

MS (m/z): 242 $[\text{M}]^+ 2\text{Cl}$.

Intermediate 38

3-(2,4-Dichlorophenyl)-2-oxo-cyclohexanecarboxylic acid ethyl ester

20 To a suspension of NaH 80%/oil (48mg, 1.1 eq) in anh. THF (2mL), at 0°C , under N_2 , was added intermediate 37 (350mg, 1.44mmol) dissolved in anh. THF (2.5 mL). After stirring for 15 min, to this solution was added dropwise a solution of LDA 0.5M/THF (3.2mL, 1.1 eq). After 15 min the solution was cooled to -78°C and ethyl cyanoformate (0.16mL, 1.1 eq) was added dropwise. The reaction mixture was stirred at -78°C for 20' and was then poured into

25 water and ice and extracted with CH_2Cl_2 (3x10 mL). The combined organic extracts were dried over anh. Na_2SO_4 , the solids were filtered and the solvent evaporated. The crude oil was purified by flash chromatography (silica gel, cHex/EtOAc 95:5). The title compound was obtained as a clear oil (150mg, 0.48 mmol, 33%) as a mixture of β -keto-ester and its enolic form in a 65:35 ratio.

30 NMR (^1H , DMSO): δ 12.18 (s, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.53 (d, 2H), 7.4-7.36 (dd, 2H), 7.32 (d+t, 2H), 7.23 (d, 1H), 4.23 (m, 2H), 4.11 (m, 2H), 4.03 (ta, 1H), 3.84 (ta, 1H), 2.4-1.8 (m, 12H), 1.27 (t+t, 6H).

IR (film, cm^{-1}): 3417, 1653, 1614.

MS (m/z): 314 $[\text{MH}]^+ 2\text{Cl}$.

35

Intermediate 39

8-(2,4-Dichlorophenyl)-2-methyl-5,6,7,8-tetrahydro-quinazolin-4-ol

Sodium (20 mg, 1.84 eq) was added portionwise, under N_2 , to anh. MeOH (2 mL). After consumption of metallic sodium, acetamidine hydrochloride (88 mg, 1.84 eq) was added to the solution. After 10 min the solid NaCl was filtered off and to the clear solution was added

40 intermediate 38 (150 mg, 0.48 mmol) dissolved in anh. MeOH (2 mL). The reaction mixture was stirred at r.t. for 96 h and the solvent was then evaporated. The residue was purified by flash chromatography (silica gel, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 95:5). The title compound was obtained as a white solid (92mg, 0.30 mmol, 62%).

NMR (^1H , CDCl_3): δ 11.2 (broad, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.13 (dd, 1H), 6.72 (d, 1H), 4.34 (t, 1H), 2.65 (m, 1H), 2.56 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.07 (m, 1H), 1.92 (m, 1H), 1.72 (m, 1H), 1.65 (m, 1H).

MS (m/z): 309 $[\text{MH}]^+ 2\text{Cl}$

5

Intermediate 40

4-Chloro-8-(2,4-dichlorophenyl)-2-methyl-5,6,7,8-tetrahydroquinazoline

Intermediate 39 (95 mg, 0.29 mmol) was dissolved in POCl_3 (3 mL) and the solution was refluxed for 3h. The POCl_3 was evaporated, the residue was dissolved in CH_2Cl_2 and poured into ice and conc. NH_4OH . The organic phase was separated and dried over anh. Na_2SO_4 . The solids were filtered and the solvent evaporated. The crude product was purified by flash chromatography (silica gel, cHex/EtOAc 8:2) to obtain the title compound as a white solid (88mg, 0.27 mmol, 93%).

NMR (^1H , CDCl_3): δ 7.42 (d, 1H), 7.13 (dd, 1H), 6.58 (d, 1H), 4.54 (t, 1H), 2.83 (m, 2H), 2.56 (s, 3H), 2.14 (m, 1H), 2.00 (m, 1H), 1.84 (m, 2H).

MS (m/z): 327 $[\text{MH}]^+ 3\text{Cl}$

Intermediate 41

2-(2,4-Dimethoxyphenyl)cyclopentanone

A solution of 1-bromo-2,4-dimethoxybenzene (345 μL , 1.2 eq.) in dry THF (0.5 mL) was added dropwise, under N_2 , to a suspension of Mg turnings (64 mg, 1.3 eq.) in dry THF (0.7 mL) and in presence of a catalytic amount of I_2 . The reaction mixture was stirred at reflux for 1 hr and then cooled down to 0°C . To this mixture was added dropwise a solution of 2-chlorocyclopentanone (0.2 mL, 2 mmol) in anh. THF (0.5 mL) and the reaction mixture was heated to reflux for 2 hr. The mixture was allowed to cool at r.t., it was diluted with Et_2O and slowly mixed with ice and 1M HCl. The organic layer was then separated, washed twice with brine and dried over anh. Na_2SO_4 . The solids were filtered and the solvent evaporated. The crude red oil was purified by flash chromatography (silica gel, cHex/EtOAc 8:2) to give the title compound (297 mg, 67%) as a yellow oil.

NMR (^1H , CDCl_3): δ 6.97 (d, 1H), 6.44 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.30 (dd, 1H), 2.4-2.3 (m, 3H), 2.13-2.04 (m, 2H), 1.86 (m, 1H).

IR (film, cm^{-1}): 1738.

MS (m/z): 220 $[\text{M}]^+$.

Intermediate 42

3-(2,4-Dimethoxyphenyl)-2-oxocyclopentanecarboxylic acid methyl ester

To a solution of freshly distilled diisopropylamine (148 μL , 1.2 eq.) in anh. THF (3.5 mL), at 0°C , under N_2 , was added 1.6M $n\text{-BuLi}$ in hexane (660 μL , 1.12 eq) and the resulting mixture was stirred for 10 min and then cooled down at -78°C . A solution of intermediate 41 (195 mg, 0.88 mmol) in anh. THF (1 mL) was added dropwise and the reaction was stirred for 15 min. Methyl chloroformate (75 μL , 1. eq.) was then added to the enolate solution and the reaction flask was stirred for 15 min. The cold reaction mixture was poured into 0.5N HCl (10 mL) and diethyl ether (10 mL). The phases were separated and the organic layer was washed with saturated NaHCO_3 , saturated NaCl and it was then dried over anh. Na_2SO_4 . The

solids were filtered and the solvent evaporated. The crude oil was purified by flash chromatography (silica gel, cHex/Et₂O 7:3) and the title compound was obtained as a yellow oil (66 mg, 27%)

NMR (¹H, CDCl₃): δ 6.97 (d, 1H), 6.44-6.42 (m, 2H), 3.8-3.69 (m, 9H), 3.41 (m, 2H), 2.31 (m, 1H), 2.08 (m, 1H).

IR (film, cm⁻¹): 1755, 1728.

MS (m/z): 278 [M]⁺.

Intermediate 43

10 7-(2,4-Dimethoxyphenyl)-2-methyl-6,7-dihydro-5H-cyclopentapyrimidin-4-ol

Acetamidine hydrochloride (50 mg, 2.3 eq.) was added to a solution of freshly prepared MeONa (37 mg, 2.3 eq.) in anh. MeOH (1 mL). The resulting suspension was filtered and added to a flask containing intermediate 42 (65 mg, 0.23 mmol) in anh. MeOH (1 mL). The reaction mixture was stirred for 1 day and then a second portion of the free acetamidine was prepared as described above and added to the reaction flask. After stirring for 2 days, the solution was concentrated *in vacuo* and the crude oil was purified by flash chromatography (silica gel, 100% EtOAc). The title compound was obtained as a white solid (35 mg, 53%)

NMR (¹H, CDCl₃): δ 10.44 (bs, 1H), 6.79 (d, 1H), 6.46 (d, 1H), 6.41 (dd, 1H), 4.53 (t, 1H), 3.78 (s, 6H), 2.88 (m, 1H), 2.78 (m, 1H), 2.55 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 1.90 (m, 1H).

20 MS (m/z): 287 [MH]⁺.

Intermediate 44

4-Chloro-7-(2,4-dimethoxyphenyl)-2-methyl-6,7-dihydro-5H-cyclopentapyrimidine

A solution of intermediate 43 (21 mg, 0.07 mmol) in POCl₃ (1 mL) was heated at 100° C for 3 hr and then concentrated *in vacuo*. The crude oil was diluted with EtOAc and washed with conc. NH₄OH. It was then dried over anh. Na₂SO₄, the solids were filtered and the solvent was evaporated to give the title compound (20.6 mg, 90%) as an orange oil, which was used as such in the next step.

NMR (¹H, CDCl₃): δ 6.82 (d, 1H), 6.40 (m, 2H), 4.6 (dd, 1H), 3.8 (s, 3H), 3.7 (s, 3H), 3.1-2.85 (m, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.60 (m, 1H), 2.05 (m, 1H).

Intermediate 45

(4,6-Dichloro-2-methyl-pyrimidin-5-yl)acetic acid methyl ester

Sodium (1.74 g, 3 eq) was added portionwise to anh. MeOH (60 mL), at 0°C, under N₂. After consumption of metallic sodium, acetamidine hydrochloride (7.06 g, 3 eq) was added. After 20 min. of stirring the precipitated NaCl was filtered off. A solution of 2-ethoxycarbonylsuccinic acid diethyl ester (6.04g, 24.5mmol) in anhydrous CH₃OH (20 mL) was added to the solution of free acetamidine and the mixture was stirred at r.t. for 2 days. The reaction mixture was concentrated to dryness *in vacuo* and the yellow foam (8.69 g) obtained was then mixed with POCl₃ (6 eq) and CH₃CN (10 Vol.) and heated at reflux for 18 hours. The resulting solution was cooled to r.t. and poured slowly into ice/water and conc. NH₄OH with vigorous stirring. The product was extracted with EtOAc (3x). The combined organic extracts were washed with brine, dried over anh. Na₂SO₄, filtered and concentrated *in vacuo*.

The crude oil was purified by flash chromatography (silica gel, cHex/EtOAc 8:2). The title compound was obtained as a yellow solid (98% in two steps)

NMR (^1H , CDCl_3): δ 5.85 (m, 1H), 5.15 (dq, 1H), 5.11 (dq, 1H), 3.61 (dt, 2H), 2.67 (s, 3H).

MS (m/z): 202 $[\text{M}]^+$ (2Cl).

5

Intermediate 46

(4,6-Dichloro-2-methylpyrimidin-5-yl)acetaldehyde

To a solution of intermediate 45 (300 mg, 1.276 mmol) in anh. CH_2Cl_2 (6 mL), at -78°C , under N_2 , was added DIBAL-H (1M solution in hexane, 1.8 eq, 2.3 mL). After the addition was complete the reaction mixture was stirred at -78°C for 1 hr and at -55°C for 2 hr. The reaction mixture was poured into a solution of HCl 0.5N in ice and extracted with CH_2Cl_2 (3x). The combined organic extracts were dried over anh. Na_2SO_4 , the solids were filtered and the solvent evaporated. The crude product was purified by flash chromatography (silica gel, cHex/EtOAc 8:2) to give the title compound as a colourless oil (160 mg, 62%).

10

NMR (^1H , CDCl_3): δ 9.78 (s, 1H), 4.09 (s, 2H), 2.70 (s, 3H).

MS (m/z): 204 $[\text{M}]^+$ (2Cl).

15

Intermediate 47

4,6-Dichloro-5-(3-methoxyallyl)-2-methylpyrimidine

To a stirred suspension of (methoxy-methyl) triphenylphosphonium chloride (675 mg, 2eq.) in anh. THF (6 mL) was added, at 0°C , under N_2 , $n\text{-BuLi}$ 1.6M in hexane (2 eq., 1.22 mL) dropwise. The mixture was allowed to stir for 30 min before a solution of intermediate 46 (200 mg, 0.985 mmol) in anh. THF (1mL) was added at -78°C . The reaction mixture was allowed to warm slowly to r.t. and left stirring for 3 hr. The mixture was quenched with water and extracted with EtOAc (3x). The combined organic extracts were dried over anh. Na_2SO_4 , the solids were filtered and the solvent evaporated. The crude product was purified by flash chromatography (silica gel, cHex/EtOAc 9:1) to give the title compound as a white solid (85 mg, 40%).

20

25

NMR (^1H , CDCl_3): δ 6.55 (bd, 1H), 4.75 (m, 1H), 3.51 e 3.47 (s e dd, 5H), 2.66 (s, 3H).

30

MS (m/z): 233 $[\text{MH}]^+$ (2Cl).

Intermediate 48

3-(4,6-dichloro-2-methyl-pyrimidin-5-yl)propionaldehyde

Intermediate 47 (125 mg, 0.345 mmol) was stirred at r.t. with 12 mL of a 1:3 mixture of THF-2N HCl for 15 hr. The mixture was then diluted with H_2O and extracted with EtOAc (3x). The combined organic extracts were dried over anh. Na_2SO_4 , the solids were filtered and the solvent evaporated. The crude product was purified by flash chromatography (silica gel, cHex/EtOAc 8:2) to give the title compound as a white solid (75 mg, 99%).

35

NMR (^1H , CDCl_3): δ 9.87 (s, 1H), 3.18 (m, 2H), 2.78-2.67 (m-s, 5H).

40

MS (m/z): 218 $[\text{M}]^+$ (2Cl).

Intermediate 49

3-(4,6-Dichloro-2-methylpyrimidin-5-yl)propan-1-ol

1/26

To a solution of intermediate 48 (75 mg, 0.345 mmol) in anh. CH₃OH (6 mL) was added NaBH₄ (52 mg, 4 eq) at 0 °C. The reaction was stirred for 1 hr. The solvent was removed *in vacuo* and the residue was taken up in EtOAc/H₂O, and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with EtOAc (3x), and the combined organic extracts were dried over anh. Na₂SO₄. The solids were filtered and the solvent evaporated to afford the title compound as a white solid. (75 mg, 99%)

NMR (¹H, CDCl₃): δ 4.59 (t, 1H), 3.46 (q, 2H), 2.80 (dd, 2H), 2.54 (s, 3H), 1.82 (m, 2H).

MS (*m/z*): 202 [M-18]⁺ (2Cl).

10 Intermediate 50

Methanesulfonic acid 3-(4,6-dichloro-2-methylpyrimidin-5-yl)propyl ester

To a solution of intermediate 49 (104 mg, 0.473 mmol) in anh. CH₂Cl₂ (10 mL), at r.t, under N₂, was added Et₃N (4 eq., 262 µl) and CH₃SO₂Cl (2.5 eq., 91 µl). The reaction was stirred at r.t. for 3 hr. The reaction mixture was diluted with water and extracted with CH₂Cl₂ (3x). The combined organic extracts were dried over anh. Na₂SO₄, the solids were filtered and the solvent evaporated. The crude product was purified by flash chromatography (silica gel, cHex/EtOAc 8:2) to give the title compound as a white solid (134 mg, 95%).

NMR (¹H, CDCl₃): δ 4.31 (t, 2H), 3.02 (s, 3H), 2.95 (m, 2H), 2.62 (s, 3H), 2.03 (m, 2H).

MS (*m/z*): 299 [MH]⁺ (2Cl).

20 Intermediate 51

4-Chloro-8-(2,4-bis-trifluoromethylphenyl)-2-methyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[2,3d]pyrimidine

To a solution of 2,4-bis-trifluoromethyl-aniline (134 mg, 0.448 mmol) in anh. DMF (18 mL) was added, at 0°C, under N₂, NaH (80% mineral oil, 2 eq, 1.6 mg). The reaction was stirred for 30 min at r.t. and then, at 0 °C, was added a solution of intermediate 50 in anh. DMF. It was stirred at room temperature for 1 hr. The solution was diluted with water and extracted with EtOAc (3x). The combined organic extracts were dried over anh. Na₂SO₄, the solids were filtered and the solvent evaporated. The crude product was purified by flash chromatography (silica gel, Toluene/EtOAc 9:1) to give the title compound as a white solid (95 mg, 54 %)

NMR (¹H, CDCl₃): δ 8.03 (s, 1H), 7.91 (dd, 1H), 7.42 (d, 1H), 3.62 (t, 2H), 2.92 (m, 1H), 2.83 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.14 (m, 2H).

MS (*m/z*): 396 [MH]⁺ (1Cl)

35 Intermediate 52

2-(4,6-Dichloro-2-methyl-pyrimidin-5-yl)-ethanol

To a solution of intermediate 45 (4.0 g, 0.017 mol) in anh. THF (60 mL), at -78°C, under N₂, was added DIBAL-H 1M/THF (52.5 mL, 3 eq) dropwise. After the addition was complete, the reaction mixture was stirred at -30°C for 3 hr. A Rochelle salt solution was then added at 0°C and the phases were separated. The aqueous layer was extracted with EtOAc (2x50 mL) and the combined organic extracts were dried over anh. Na₂SO₄. The solids were filtered and the solvent evaporated. The title compound was obtained as a clear oil (3.1 gr, 89%) and was used in the next step without further purification.

NMR (^1H , CDCl_3): δ 4.90 (t, 2H), 3.15 (t, 2H), 2.64 (s, 3H), 1.70 (bs, 1H).
MS (m/z): 207 $[\text{MH}]^+$

Intermediate 53

5 5-[2-*tert*-Butyl-dimethyl-silanoxy)-ethyl]-4,6-dichloro-2-methyl-pyrimidine

To a solution of intermediate 52 (3.1 g, 0.015 mol) in anh. DMF (100 mL), at 0°C , under N_2 , were added imidazole (17 g, 17 eq), *t*-butyldimethylsilyl chloride (6.35 gr, 2.8 eq) and DMAP (catalytic amount). The solution was stirred at r.t. for 18 hr. EtOAc (100 mL) and sat.aq. NH_4Cl (50 mL) were added and the phases were separated. The organic layer was
10 washed with sat.aq. NaCl (2 x 100 mL) and dried over anh. Na_2SO_4 . The solids were filtered and the solvent evaporated. The crude compound was purified by flash chromatography (silica gel, cHex/EtOAc 9:1) to give the title compound as a clear oil (4.6 g, 95%).
NMR (^1H , CDCl_3): δ 3.86 (t, 2H), 3.12 (t, 2H), 2.66 (s, 3H), 0.85 (s, 9H), 0.01 (s, 6H).
MS (m/z): 321 $[\text{MH}]^+$

Intermediate 54

15 (2,4-Bis-trifluoromethyl-phenyl)-{5-[2-(*tert*-butyl-dimethyl-silanoxy)-ethyl]-6-chloro-2-methyl-pyrimidin-4-yl}-amine

To a solution of 2,4-bis-trifluoromethyl-aniline (984 μL , 1 eq) in anh. DMF (15 mL), at 0°C ,
20 under N_2 , was added NaH 80%/oil (400 mg, 2.2 eq). The reaction mixture was stirred at 0°C for 30 min and was then added to a solution of intermediate 53 (2 g, 6 mmol) in anh. DMF (15 mL) at r.t., under N_2 . The reaction mixture was stirred at r.t. for 30 min. The excess NaH was carefully destroyed with sat.aq. NaCl and the reaction mixture was diluted with EtOAc. The phases were separated, the organic layer was washed with sat.aq. NaCl (2x30 mL) and
25 dried over anh. Na_2SO_4 . The solids were filtered and the solvent evaporated. The crude compound was purified by flash chromatography (silica gel, cHex/EtOAc 95:5 $\rightarrow$ 90:10). The title compound was obtained as a clear oil (1.84 g, 56%).
NMR (^1H , CDCl_3): δ 8.61 (d, 1H), 8.04 (bs, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.79 (d, 1H), 4.95 (t, 2H), 3.95 (t, 2H), 2.53 (s, 3H), 0.73 (s, 9H), -0.90 (s, 6H).
30 MS (m/z): 514 $[\text{MH}]^+$

Intermediate 55

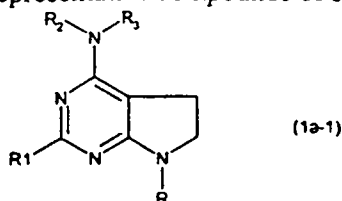
35 2-[4-(2,4-Bis-trifluoromethyl-phenylamino)-6-chloro-2-methyl-pyrimidin-5-yl]-ethanol

To a solution of intermediate 54 (1.84 g, 3.58 mmols) in anh. DMF (30 mL), at r.t., under N_2 ,
was added $\text{Et}_3\text{N}\cdot 3\text{HF}$ (2.4 mL, 3 eq). The reaction mixture was stirred at r.t. for 18 hr. It was then diluted with cold sat.aq. NaCl (50 mL) and extracted with EtOAc (3x50 mL). The combined organic extracts were dried over anh. Na_2SO_4 . The solids were filtered and the solvent evaporated. The title compound was obtained as a clear oil (1.4 gr, 98%) and was
40 used in the next step without further purification.
NMR (^1H , CDCl_3): δ 8.59 (bs, 1H), 8.22 (d, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.75 (d, 1H), 4.06 (t, 2H), 3.01 (t, 2H), 2.50 (s, 3H)
MS (m/z): 400 $[\text{MH}]^+$

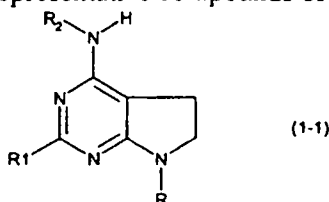
1/29

39

Synthesis of representative compounds of structure (1a-1)



Synthesis of representative compounds of structure (1-1)



5

[7-(2,4-Dichlorophenyl)-2-methyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-(1-ethyl-propyl)amine (1-1-1)

A mixture of intermediate 8 (15 mg) and 1-ethylaminopropane (0.3 mL) was heated at 140°C (screw cap vial) for 18 hr. It was then cooled down to r.t. and the amine was evaporated. The residue was partitioned between CH₂Cl₂/2.5 M NaOH and the phases were separated. The aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (2x) and the combined organic extracts were dried over anhydrous Na₂SO₄. The solids were filtered and the solvent evaporated. The residue was purified by flash chromatography (silica gel, 15% EtOAc/toluene) to give the title compound (9 mg) as a yellow oil.

15

The compounds 1-1-4, 1-1-5, 1-1-7, 1-1-8, 1-1-9, 1-1-10, 1-1-11 and 1-1-12, whose analytical data are reported in the following Table 1, were prepared analogously starting from the appropriate amine.

20

[7-(2-Bromo-4-isopropylphenyl)-2-methyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-(1-ethylpropyl)amine (1-1-2)

A mixture of intermediate 13 (21 mg) and 1-ethylaminopropane (300 µl) was heated at 160°C (screw cap vial) for 48 hr. The reaction mixture was cooled down to r.t. and diluted with water and CH₂Cl₂. The phases were separated and the organic layer was dried and concentrated. The crude oil was purified by flash chromatography (silica gel, cHex/EtOAc 95:5) to give the title compound as a white solid (8 mg).

25

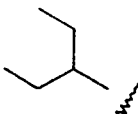
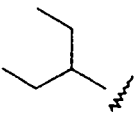
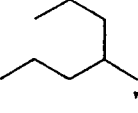
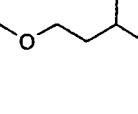
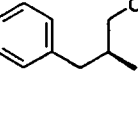
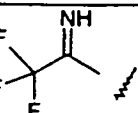
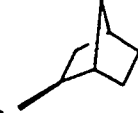
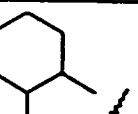
[7-(2,4-Bis-trifluoromethylphenyl)-2-methyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-(1-propylbutyl)amine (1-1-3)

A mixture of intermediate 18 (20 mg) and 4-heptylamine (150 µL) was heated at 130°C (screw cap vial) for 8 hr. The reaction mixture was directly purified by flash chromatography (silica gel, cHex/EtOAc 8:2) to give the title compound as a yellow waxy solid (10 mg). All the analytical data are set forth in the following Table 1.

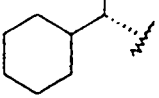
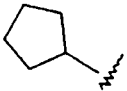
35

Table 1

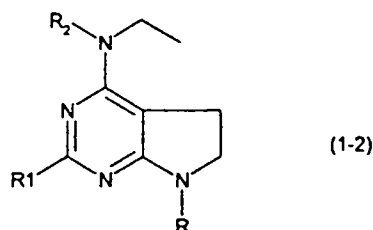
Cpd.	R	R ₁	R ₂	R ₃	Analytical Data
------	---	----------------	----------------	----------------	-----------------

N°.					
1-1-1	2,4-dichloro-phenyl	CH ₃		H	NMR (¹ H, CDCl ₃): δ 7.43 (d, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.25 (dd, 1H), 4.02 (s, 1H), 3.93 (m, 1H), 3.93 (t, 2H), 2.97 (t, 2H), 2.33 (s, 3H), 1.65 (m, 2H), 1.5 (m, 2H), 0.94 (t, 6H). IR (CDCl ₃ , cm ⁻¹): 3429. MS (m/z): 365 [MH] ⁺ .
1-1-2	2-bromo-4-iso-propylphenyl	CH ₃		H	NMR (¹ H, CDCl ₃): δ 7.43 (d, 1H), 7.24 (d, 1H), 7.15 (dd, 1H), 4.00 (bs, 1H), 3.90 (m, 1H), 3.89 (t, 2H), 2.94 (t, 2H), 2.84 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 1.65-1.4 (m, 4H), 1.21 (d, 6H), 0.91 (t, 6H). MS (m/z): 417 [MH] ⁺ , 1Br.
1-1-3	2,4-trifluoro-methylphenyl	CH ₃		H	NMR (¹ H, CDCl ₃): δ 7.97 (bd, 1H), 7.82 (bdd, 1H), 7.58 (d, 1H), 4.13 (bs, 1H), 4.00 (bs, 1H), 3.89 (t, 2H), 2.98 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.6-1.3 (m, 8H), 0.95 (t, 6H). MS (m/z): 461 [MH] ⁺ .
1-1-4	2,4-dichloro-phenyl	CH ₃		H	NMR (¹ H, CDCl ₃): δ 7.43 (d, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.25 (dd, 1H), 4.43-4.32 (m, 2H), 3.94 (t, 2H), 3.44 (d, 2H), 3.39 (s, 3H), 2.94 (t, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.26 (d, 3H). MS (m/z): 367 [MH] ⁺ (2Cl).
1-1-5	2,4-dichloro-phenyl	CH ₃		H	NMR (¹ H, CDCl ₃): δ 7.44 (d, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.35-7.20 (m, 6H), 4.53 (bm, 1H), 4.45 (bm, 1H), 3.94 (t, 2H), 3.40 (m, 5H), 3.01 (dd, 1H), 2.91 (m, 3H), 2.39 (s, 3H). MS (m/z): 443 [MH] ⁺ (2Cl).
1-1-6	2,4-dichloro-phenyl	CH ₃		H	NMR (¹ H, CDCl ₃): δ (DMSO) 9.60-8.40 (broad, 2H), 7.74 (s, 1H), 7.50 (m, 2H), 3.92 (t, 2H), 3.04 (t, 2H), 2.28 (s, 3H). MS (m/z): 390 [MH] ⁺ .
1-1-7	2,4-dichloro-phenyl	CH ₃		H	NMR (¹ H, CDCl ₃): δ 7.40 (bd, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.22 (dd, 1H), 4.23 (bd, 1H), 3.89 (t, 2H), 3.75 (m, 1H), 3.02 (t, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.28 (d, 1H), 2.23 (d, 1H), 1.80 (m, 1H), 1.20 (m, 1H), 1.60-0.80 (m, 6H). MS (m/z): 389 [MH] ⁺ (2Cl).
1-1-8	2,4-dichloro-phenyl	CH ₃		H	NMR (¹ H, CDCl ₃): δ 7.43 (d, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.25 (dd, 1H), 4.38 (bs, 1H), 3.94 (t, 2H), 3.34 (t, 2H), 3.01 (t, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.07 (m, 1H), 0.56 (q, 2H), 0.27 (q, 2H). MS (m/z): 349 [MH] ⁺ (2Cl).
1-1-9	2,4-dichloro-phenyl	CH ₃		H	NMR (¹ H, CDCl ₃): δ 7.43 (d, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.24 (dd, 1H), 3.92 (t, 2H), 4.1-3.6 (m, 1H), 2.99 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.1-1.95 (m, 1H), 1.85-1.1 (m, 10H), 1.00-0.94 (2d, 3H). MS (m/z): 391 [MH] ⁺ (2Cl).

1/28

1-1-10	2,4-dichloro-phenyl	CH ₃		H	NMR (¹ H, CDCl ₃): δ 7.44 (d, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.26 (dd, 1H), 4.10 (m, 1H), 4.00 (m, 1H), 3.94 (t, 2H), 2.97 (t, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.80-1.00 (m, 11H), 1.17 (d, 3H). MS (m/z): 405 [MH] ⁺ (2Cl).
1-1-11	2,4-dichloro-phenyl	CH ₃		H	NMR (¹ H, CDCl ₃): δ 7.44 (d, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.25 (dd, 1H), 4.49 (m, 2H), 3.94 (t, 2H), 3.01 (t, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.40 (m, 2H), 1.91 (m, 2H), 1.75 (m, 2H). MS (m/z): 349 [MH] ⁺ (2Cl).
1-1-12	2,4-dichloro-phenyl	CH ₃		H	NMR (¹ H, CDCl ₃): δ 7.44 (d, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.26 (dd, 1H), 4.34 (m, 2H), 3.94 (t, 2H), 3.03 (t, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.05 (m, 2H), 1.8-1.4 (m, 6H). MS (m/z): 363 [MH] ⁺ (2Cl).

Synthesis of representative compounds of structure (1-2)



5

Butyl-[7-(2,4-dichlorophenyl)-2-methyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]ethyl-amine (1-2-1)

A mixture of intermediate 8 (11.8 mg) and n-butyl-ethylamine (300 μl) was heated in a sealed vial at 160°C for 18 hr. The crude oil was directly purified by flash chromatography (silica gel, cHex/EtOAc 19:1) to give the title compound (10 mg) as a light yellow oil.

The compounds 1-2-6, 1-3-1, 1-3-2 and 1-3-3, whose analytical data are reported in the following Table 1-2, were prepared analogously starting from the appropriate amine.

[7-(2-Bromo-4-isopropylphenyl)-2-methyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-butylethylamine (1-2-2)

A mixture of intermediate 13 (20 mg) and n-butyl-ethylamine (300 μl) was heated in a sealed vial at 160°C for 18 hr. The reaction mixture was cooled down to r.t. and diluted with water and CH₂Cl₂. The phases were separated and the organic layer was dried and concentrated. The crude oil was purified by flash chromatography (silica gel, cHex/EtOAc 95:5) to give the title compound as a yellow oil.

Butyl-[7-(2-chloro-4-trifluoromethylphenyl)-2-methyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]ethylamine (1-2-3)

A mixture of intermediate 23 (21 mg) and of n-butyl-ethylamine (300 μ l) were heated in a sealed vial at 160°C for 18 hr. The reaction mixture was cooled down to r.t. and diluted with water and CH₂Cl₂. The phases were separated and the organic layer was dried and concentrated. The crude oil was purified by flash chromatography (silica gel, cHex/EtOAc 95:5) to give the title compound as a white solid (20 mg).

[7-(2,4-Bis-trifluoromethylphenyl)-2-methyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-butylethylamine (1-2-4)

A mixture of intermediate 18 (21 mg) and n-butyl-ethylamine (300 μ l) was heated in a sealed vial at 160°C for 18 hr. The reaction mixture was cooled down to r.t. and diluted with water and CH₂Cl₂. The phases were separated and the organic layer was dried and concentrated. The crude oil was purified by flash chromatography (silica gel, cHex/EtOAc 95:5) to give the title compound as a yellow oil (14 mg).

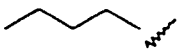
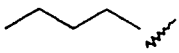
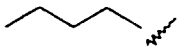
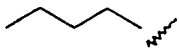
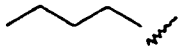
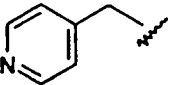
Butyl-[7-(2,4-dichlorophenyl)-2-trifluoromethyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]ethylamine (1-2-5)

The sequence for the preparation of example 1-2-5 is similar to the preparation of example 1-2-1 (intermediate 1 to intermediate 8) except that 2,2,2-trifluoroacetamide hydrochloride was used instead of acetamide hydrochloride in the first step (intermediate 1).

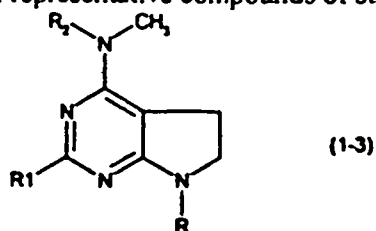
All the analytical data are set forth in the following Table 1-2.

1/29

Table 1-2

Cpd. No.	R	R ₁	R ₂ -	R ₃ -	Analytical Data
1-2-1	2,4-dichloro-phenyl	CH ₃		Et	NMR (¹ H, CDCl ₃): δ 7.43 (d, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.25 (dd, 1H), 3.84 (t, 2H), 3.56 (q, 2H), 3.48 (dd, 2H), 3.25 (t, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.59 (m, 2H), 1.36 (m, 2H), 1.19 (t, 3H), 0.97 (t, 3H). MS (m/z): 379 [MH] ⁺ , 2Cl
1-2-2	2-bromo-4-isopropylphenyl	CH ₃		Et	NMR (¹ H, CDCl ₃): δ 7.47 (d, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.19 (dd, 1H), 3.83 (t, 2H), 3.55 (q, 2H), 3.48 (m, 2H), 3.24 (t, 2H), 2.89 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.58 (m, 2H), 1.36 (m, 2H), 1.25 (d, 6H), 1.18 (t, 3H), 0.97 (t, 3H). MS (m/z): 431 [MH] ⁺ , 1Cl, 1Br.
1-2-3	2-chloro-4-trifluoromethylphenyl	CH ₃		Et	NMR (¹ H, CDCl ₃): δ 7.68 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.51 (dd, 1H), 3.92 (t, 2H), 3.57 (q, 2H), 3.49 (t, 2H), 3.27 (t, 2H), 2.33 (s, 3H), 1.61 (m, 2H), 1.37 (m, 2H), 1.19 (t, 3H), 0.98 (t, 3H). MS (m/z): 413 [MH] ⁺ .
1-2-4	2,4-bis-trifluoromethylphenyl	CH ₃		Et	NMR (¹ H, CDCl ₃): δ 7.95 (bs, 1H), 7.81 (dd, 1H), 7.53 (d, 1H), 3.78 (t, 2H), 3.56 (q, 2H), 3.48 (m, 2H), 3.25 (t, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.60 (m, 2H), 1.36 (m, 2H), 1.19 (t, 3H), 0.97 (t, 3H). MS (m/z): 447 [MH] ⁺ .
1-2-5	2,4-dichloro-phenyl	CF ₃		Et	NMR (¹ H, CDCl ₃): δ 7.45 (d, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.28 (dd, 1H), 3.94 (t, 2H), 3.57 (q, 2H), 3.50 (t, 2H), 3.33 (t, 2H), 1.62 (m, 2H), 1.37 (m, 2H), 1.22 (t, 3H), 0.98 (t, 3H). MS (m/z): 433 [MH] ⁺ (2Cl; 100 %).
1-2-6	2,4-dichloro-phenyl	CH ₃		Et	MS (m/z): 414 [MH] ⁺ (2Cl)

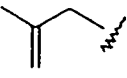
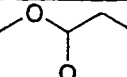
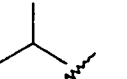
Synthesis of representative compounds of structure (1-3)



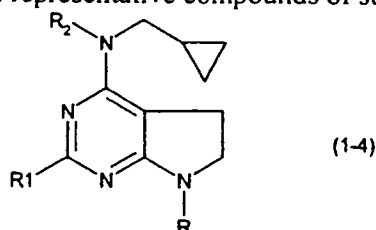
- 5 Representative compounds of this invention were prepared by the procedure set forth above for compounds of general formula (1-2).

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

Table 1-3

Cpd. No.	R	R ₁	R ₂	R ₃	Analytical Data
1-3-1	2,4-dichloro-phenyl	CH ₃		Me	NMR (¹ H,): δ . 7.43 (d, 1 H), 7.37 (d, 1 H), 7.25 (dd, 1 H), 4.91 (s, 1 H), 4.85 (s, 1 H), 4.07 (s, 2 H), 3.81 (t, 2 H), 3.55 (q, 2 H), 3.24 (t, 2 H), 2.33 (s, 3 H); 1.74 (s, 3 H), 1.17 (t, 3 H). MS (m/z): 377 [MNH ₄] ⁺ . 2 Cl
1-3-2	2,4-dichloro-phenyl	CH ₃		Me	MS (m/z): 397 [MH] ⁺ (2Cl)
1-3-3	2,4-dichloro-phenyl	CH ₃		Me	MS (m/z): 351 [MH] ⁺ (2Cl)

Synthesis of representative compounds of structure (1-4)



5 [7-(2-Chloro-4-trifluoromethyl-phenyl)-2-methyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]cyclopropylmethylpropylamine (1-4-1)

A mixture of intermediate 23 (20.6 mg) and of N-propyl cyclopropane methyl amine (300 μl) were heated in a sealed vial at 160°C for 18 hr. The reaction mixture was cooled down to r.t. and diluted with water and CH₂Cl₂. The phases were separated and the organic layer was dried and concentrated. The crude oil was purified by flash chromatography (silica gel, cHex/EtOAc 95:5) to give the title compound as a white solid (21 mg)

10 [7-(2,4-Bis-trifluoromethylphenyl)-2-methyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-cyclopropylmethylpropylamine (1-4-2)

15 A mixture of intermediate 18 (20.4 mg) and of N-propyl cyclopropane methyl amine (300 μl) was heated in a sealed vial at 160°C for 18 hr. The reaction mixture was cooled down to r.t. and diluted with water and CH₂Cl₂. The phases were separated and the organic layer was dried and concentrated. The crude oil was purified by flash chromatography (silica gel, cHex/EtOAc 95:5) to give the title compound as a yellow oil (11 mg).

20 [7-(2-Bromo-4-isopropylphenyl)-2-methyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-cyclopropylmethylpropylamine (1-4-3)

25 A mixture of intermediate 13 (22 mg) and N-propyl cyclopropane-methylamine (300 μl) was heated in a sealed vial at 160°C for 18 hr. The reaction mixture was cooled down to r.t. and diluted with water and CH₂Cl₂. The phases were separated and the organic layer was dried and concentrated. The crude oil was purified by flash chromatography (silica gel, cHex/EtOAc 95:5) to give the title compound as a yellow oil (17 mg).

1/20

Cyclopropylmethyl-[7-(2,4-dichlorophenyl)-2-methyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]propylamine (1-4-4)

- 5 A mixture of intermediate 8 (12 mg) and N-propyl cyclopropane methyl amine (300 μ l) was heated in a sealed vial at 160°C for 18 hours. The crude oil was directly purified by flash chromatography (silica gel, cHex/EtOAc 8:2) to give the title compound as a light yellow oil (11 mg).

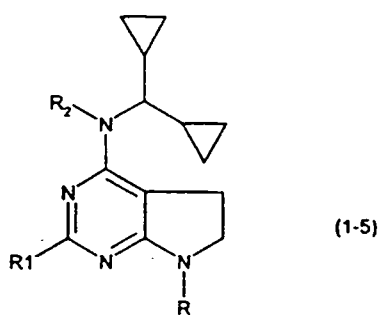
All the analytical data are set forth in the following Table 1-4.

10

Table 1-4

Cpd. No.	R	R ₁	R ₂ -	R ₃ -	Analytical Data
1-4-1	2-chloro-4-trifluoromethyl-phenyl	CH ₃			NMR (¹ H, CDCl ₃): δ 7.68 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.52 (dd, 1H), 3.93 (t, 2H), 3.52 (t, 2H), 3.47 (d, 2H), 3.30 (t, 2H), 2.33 (s, 3H), 1.66 (m, 2H), 1.07 (m, 1H), 0.93 (t, 3H), 0.55-0.29 (m, 4H). MS (m/z): 425 [MH] ⁺ .
1-4-2	2,4-bistrifluoromethylphenyl	CH ₃			NMR (¹ H, CDCl ₃): δ 7.95 (d, 1H), 7.81 (dd, 1H), 7.54 (d, 1H), 3.78 (t, 2H), 3.50 (m, 2H), 3.46 (d, 2H), 3.29 (t, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.63 (m, 2H), 1.05 (m, 1H), 0.93 (t, 3H), 0.53 (m, 2H), 0.29 (q, 2H). MS (m/z): 459[MH] ⁺ .
1-4-3	2-bromo-4-isopropylphenyl	CH ₃			NMR (¹ H, CDCl ₃): δ 7.46 (d, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.18 (dd, 1H), 3.84 (t, 2H), 3.51 (m, 2H), 3.46 (m, 2H), 3.27 (t, 2H), 2.89 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.66 (m, 2H), 1.25 (d, 6H), 1.09 (m, 1H), 0.93 (t, 3H), 0.53 (m, 2H), 0.28 (q, 2H). MS (m/z): 431[MH] ⁺ , 1Cl, 1Br.
1-4-4	2,4-dichloro-phenyl	CH ₃			NMR (¹ H, CDCl ₃): δ 7.43 (d, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.25 (dd, 1H), 3.84 (t, 2H), 3.50 (dd, 2H), 3.46 (d, 2H), 3.28 (t, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.65 (m, 2H), 1.07 (m, 1H), 0.93 (t, 3H), 0.53 (m, 2H), 0.29 (m, 2H). MS (m/z): 391 [MH] ⁺ (2Cl)
1-4-5	3,4-dimethoxy-phenyl	CH ₃			NMR (¹ H, CDCl ₃): δ 6.80 (d, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.60 (d, 1H), 4.10, (dd, 1H), 3.85 (s, 6H), 3.45 (m, 2H), 3.15 (m, 1H), 3.05 (m, 1H), 2.2.50 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 1.95 (m, 1H), 1.65 (m, 2H), 1.05 (m, 1H), 0.80-0.95 (m, 5H), 0.55 (m, 2H), 0.30 (m, 2H). MS (m/z): 382 [MH] ⁺ .

Synthesis of representative compounds of structure (1-5)



Representative compounds of this invention were prepared by the procedure set forth above for compounds of general formula (1-2).

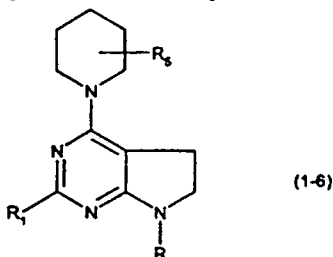
All the analytical data are set forth in the following Table 1-5.

5

Table 1-5

Cpd. No.	R	R ₁	R ₂ -	R ₃ -	Analytical Data
1-5-1	2,4-dichloro-phenyl	CH ₃			NMR (¹ H, CDCl ₃): δ 7.41 (d, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.23 (dd, 1H), 3.80 (t, 2H), 3.63 (m, 1H), 3.45 (t, 2H), 3.15 (t, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.75 (m, 2H), 1.06 (m, 2H), 0.93 (t, 3H), 0.70-0.30 (m, 8H). MS (m/z): 431 [MH] ⁺ (2Cl)

Synthesis of representative compounds of structure (1-6)



10

7-(2,4-Dichlorophenyl)-4-(2-ethylpiperidin-1-yl)-2-methyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine (1-6-3)

A mixture of intermediate 8 (10 mg) and 2-ethylpiperidine (120 μL) was heated in a sealed vial at 160°C for 7 hr. The crude oil was directly purified by flash chromatography (silica gel, cHex/EtOAc 4:1) to give the title compound (8.7 mg) as a yellow oil.

15

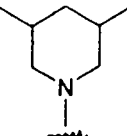
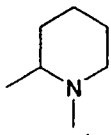
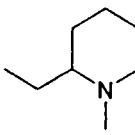
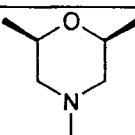
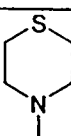
The compounds 1-6-1, 1-6-2, 1-6-4 and 1-6-5, whose analytical data are reported in the following Table 1-6, were prepared analogously starting from the appropriate amine.

20

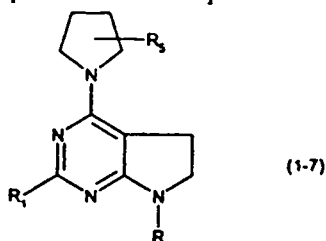
All the analytical data are set forth in the following Table 1-6.

Table 1-6

Cpd. No.	R	R ₁	R ₂ -R ₃ -	Analytical Data
----------	---	----------------	----------------------------------	-----------------

1-6-1	2,4-dichloro-phenyl	CH ₃		NMR (¹ H, CDCl ₃): δ 7.43 (d, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.24 (dd, 1H), 4.41 (m, 2H), 3.84 (t, 2H), 3.24 (t, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.30 (m, 2H), 1.85 (m, 1H), 1.66 (m, 2H), 0.91 (d, 6H), 0.80 (m, 1H). MS (m/z): 391 [MH] ⁺ .
1-6-2	2,4-dichloro-phenyl	CH ₃		NMR (¹ H,): δ 7.42 (d, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.23 (dd, 1H), 4.71 (m, 1H), 4.33 (bd, 1H), 3.83 (t, 2H), 3.24 (m, 2H), 3.02 (dt, 1H), 2.32 (s, 3H), 1.78-1.49 (m, 6H), 1.21 (d, 3H). MS (m/z): 377 [MH] ⁺ .
1-6-3	2,4-dichloro-phenyl	CH ₃		NMR (¹ H, CDCl ₃): δ 7.42 (d, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.24 (dd, 1H), 4.44 (m, 1H), 4.38 (m, 1H), 3.83 (m, 2H), 3.22 (t, 2H), 2.97 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.73 (m, 2H), 1.80-1.10 (m, 6H), 0.88 (t, 3H). MS (m/z): 391 [MH] ⁺ .
1-6-4	2,4-dichloro-phenyl	CH ₃		NMR (¹ H, CDCl ₃): δ 7.44 (d, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.25 (dd, 1H), 4.25 (d, 2H), 3.87 (t, 2H), 3.69 (m, 2H), 3.25 (t, 2H), 2.64 (d, 2H), 2.33 (s, 3H), 1.24 (d, 6H). MS (m/z): 393 [MH] ⁺ .
1-6-5	2,4-dichloro-phenyl	CH ₃		MS (m/z): 381 [MH] ⁺ (2Cl)

Synthesis of representative compounds of structure (1-7)



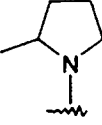
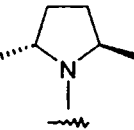
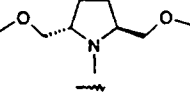
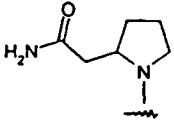
7-(2,4-Dichlorophenyl)-4-[(2R,5R)-2,5-dimethylpyrrolidin-1-yl]-2-methyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine (1-7-3)

A mixture of intermediate 8 (11.8 mg) and (2R, 5R)-(-)-trans-2,5-dimethyl-pyrrolidine (150 μl) was heated in a sealed vial at 160°C for 18 hr. The crude oil was directly purified by flash chromatography (silica gel, cHex/EtOAc 19:1) to give the title compound (7 mg) as a white solid.

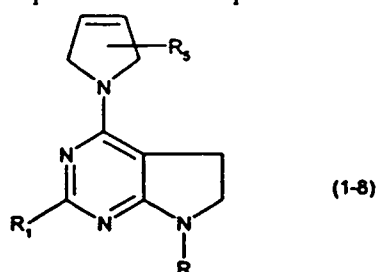
The compounds 1-7-1, 1-7-2, 1-7-4 and 1-7-5, whose analytical data are reported in the following Table 1-7, were prepared analogously starting from the appropriate amine.

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

Table 1-7

Cpd. No.	R	R ₁	R ₂ -R ₃ -	Analytical Data
1-7-1	2,4-dichloro-phenyl	CH ₃		NMR (¹ H, CDCl ₃): δ 7.42 (d, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.24 (dd, 1H), 3.83 (t, 2H), 3.66 (t, 4H), 3.35 (t, 2H), 2.33 (s, 3H), 1.92 (m, 4H). MS (m/z): 349 [MH] ⁺ (2Cl)
1-7-2	2,4-dichloro-phenyl	CH ₃		NMR (¹ H, CDCl ₃): δ 7.42 (d, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.24 (dd, 1H), 4.39 (m, 1H), 3.88 (m, 2H), 3.76 (m, 1H), 3.60 (m, 1H), 3.30 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.06 (m, 2H), 1.90 (m, 1H), 1.65 (m, 1H), 1.21 (d, 3H). MS (m/z): 363 [MH] ⁺ (2Cl).
1-7-3	2,4-dichloro-phenyl	CH ₃		NMR (¹ H, CDCl ₃): δ 7.41 (d, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.24 (dd, 1H), 4.4 (m, 2H), 3.9-3.8 (m, 2H), 3.16 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.18 (m, 2H), 1.6 (m, 2H), 1.13 (d, 6H). MS (m/z): 377[MH] ⁺ , 2Cl
1-7-4	2,4-dichloro-phenyl	CH ₃		MS (m/z): 437 [MH] ⁺ (2Cl).
1-7-5	2,4-dichloro-phenyl	CH ₃		NMR (¹ H, CDCl ₃): δ 7.44 (d, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.26 (dd, 1H), 7.12 (bs, 1H), 5.29 (bs, 1H), 4.62 (bm, 1H), 3.86 (t, 2H), 3.81 (m, 1H), 3.60 (m, 1H), 3.36 (m, 2H), 2.81 (dd, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.24 (dd, 1H), 2.01 (m, 4H). MS (m/z): 406 [MH] ⁺ (2Cl).

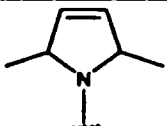
Synthesis of representative compounds of structure (1-8)



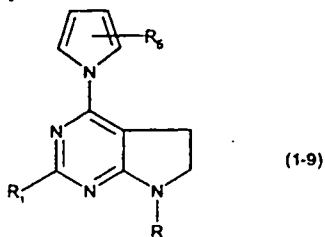
Representative compounds of this invention were prepared by the procedure set forth above
5 for compounds of general formula (1-7).

All the analytical data are set forth in the following Table 1-8.

Table 1-8

Cpd. No.	R	R ₁	R ₂ -R ₃ -	Analytical Data
1-8-1	2,4-dichloro-phenyl	CH ₃		NMR (¹ H, CDCl ₃): δ 7.43 (d, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.25 (dd, 1H), 5.80 (s, 2H), 4.94 (q, 2H), 3.84 (t, 2H), 3.32 (t, 2H), 2.33 (s, 3H), 1.42 (d, 6H). MS (m/z): 375 [MH] ⁺ (2Cl).

Synthesis of representative compounds of structure (1-9)



5

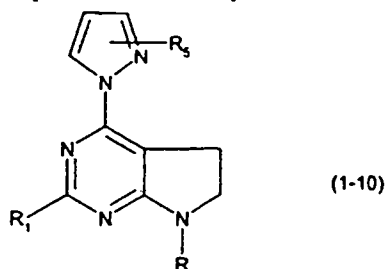
Representative compounds of this invention were prepared by the procedure set forth in the examples below (example 1-10-1) using the appropriate pyrrole or indole derivative.

All the analytical data are set forth in the following Table 1-9.

Table 1-9

Cpd. No.	R	R ₁	R ₂ -R ₃ -	Analytical Data
1-9-1	2,4-dichloro-phenyl	CH ₃		NMR (¹ H, CDCl ₃): δ 7.54 (t, 2H), 7.50 (d, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.32 (d, 1H), 6.37 (t, 2H), 4.04 (t, 2H), 3.44 (t, 2H), 2.46 (s, 3H). MS (m/z): 345 [MH] ⁺ (2Cl).
1-9-2	2,4-dichloro-phenyl	CH ₃		NMR (¹ H, CDCl ₃): δ 8.24 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.35 (dd, 1H), 7.26 (dd, 1H), 6.67 (d, 1H), 4.06 (t, 2H), 3.37 (t, 2H), 2.55 (s, 3H). MS (m/z): 429 [MH] ⁺ (3Cl).
1-9-3	2,4-dichloro-phenyl	CH ₃		NMR (¹ H, CDCl ₃): δ 7.49 (d, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.32 (dd, 1H), 6.62 (s, 1H), 5.87 (s, 1H), 3.99 (t, 2H), 3.27 (t, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.07 (s, 3H). MS (m/z): 373 [MH] ⁺ (2Cl).

Synthesis of representative compounds of structure (1-10)



7-(2,4-dichlorophenyl)-2-methyl-4-(3-thiazol-2-yl-pyrazol-1-yl)-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine (1-10-1)

2-(1*H*-pyrazol-3-yl)-thiazole (22 mg) was added to a suspension of NaH 80%/oil (4 mg) in anh. DMF (300 μ L). After stirring for 30 min, intermediate 8 (15 mg) was added at r.t. and the resulting mixture was heated at 110° C for 3 hr. The reaction was then concentrated *in vacuo* and the residue was diluted with H₂O and extracted with CH₂Cl₂ (3x5 mL). The combined organic extracts were dried over anh. Na₂SO₄, the solids were filtered and the solvent evaporated. The title compound was obtained after chromatographic purification (silica gel, cHex/EtOAc 4:1) as a white solid (16.5 mg).

The compounds 1-1-6, 1-9-1, 1-9-2, 1-9-3, 1-10-4, 1-10-5, 1-10-12, 1-10-13, 1-10-20, 1-10-21, 1-10-24, 1-10-25, 1-10-26 and 3-2-1, whose analytical data are reported in the following Table 1-10 or in the corresponding tables, were prepared analogously starting from the appropriate amine, pyrrole or pyrazole derivative.

7-(2,4-bis-trifluoromethyl-phenyl)-2-methyl-4-(3-Thiazol-2-yl-pyrazol-1-yl)-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-d] pyrimidine (1-10-2)

To a suspension of NaH 80 %/oil (3.54mmol, 3.0 eq) in dry DMF (13 mL) at r.t., under N₂, was added 2-(1*H*-pyrazol-3-yl)-thiazole (538 mg, 3.54 mmol, 3 eq). The reaction mixture was stirred at r.t. for 30 min. Intermediate 18 (450 mg, 1.18 mmol) was added and the reaction mixture was heated at 100 °C (screw cap vial) for 4h. It was cooled down and poured into EtOAc. The organic layer was washed with sat. aq. NaCl (3x) and dried over anh. Na₂SO₄. The solids were filtered and the solvent evaporated. The crude product was purified by flash chromatography (silica gel, Toluene/EtOAc 9:1) to give the title compound as white solid (535 mg, 99%).

The compounds 1-10-31, 1-10-32, 1-10-33, 1-10-37 and 1-10-40, whose analytical data are reported in the following Table 1-10, were prepared analogously using respectively 4-(1*H*-pyrazol-3-yl)-morpholine (*J.Org.Chem.*, 1984, 269-276), 3-(1*H*-pyrazol-3-yl)-pyridine (*Bioorg.Med.Chem.Lett.*, 2000, 1211-1214), 2-(1*H*-pyrazol-3-yl)-pyrazine (*Tet.Lett.*, 1999, 4779-4782), 3-(1*H*-imidazol-2-yl)-1*H*-pyrazole (*J.Het.Chem.*, 1989, 893) and 5-(1*H*-pyrazol-3-yl)-oxazole (*Tet.Lett.*, 1972, 2369-2372) instead of 2-(1*H*-pyrazol-3-yl)-thiazole.

The compounds 1-10-35 and 1-10-38, whose analytical data are reported in the following Table 1-10, were prepared analogously using 1*H*-pyrazole-3-carboxylic acid ethyl ester instead of 2-(1*H*-pyrazol-3-yl)-thiazole. The ester group was then transformed into the

corresponding N-methyltriazole and oxadiazole following procedures known in the literature (*J.Het.Chem.*, 1986, 1391).

Compound 1-10-36, whose analytical data are reported in the following Table 1-10, was prepared by methylation of compound 1-10-37 using NaH as a base and methyl iodide as a methylating agent.

The compounds 1-10-29, 1-10-34 and 1-10-39, whose analytical data are reported in the following Table 1-10, were prepared analogously using respectively 2-amino-3,5-dichloropyridine, 2-amino-3-chloro-5-trifluoromethylpyridine and 3-amino-2-trifluoromethylpyridine instead of 2,4-bis-trifluoromethyl-aniline in the preparation of intermediate 54.

Compound 1-10-30, whose analytical data are reported in the following Table 1-10, was prepared analogously using 2,6-dimethoxy-3-aminopyridine in THF with EtONa as a base instead of 2,4-bis-trifluoromethyl-aniline in DMF with NaH as a base in the preparation of intermediate 54.

7-(2,4-Dichlorophenyl)-2-methyl-4-(3-trifluoromethylpyrazol-1-yl)-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine (1-10-5)

To a suspension of NaH 80%/oil (6 mg) in anh. DMF, at r.t., under N₂, was added 3-(trifluoromethyl)pyrazole (20 mg). The reaction mixture was stirred at r.t. until gas evolution ceased (20 min). Intermediate 8 (15 mg) was then added and the reaction mixture was heated at 100°C (screw cap vial) for 4 hr. It was then cooled down to r.t. and poured into EtOAc. The organic layer was washed with sat.aq. NaCl (3x5mL) and dried over anh. Na₂SO₄. The solids were filtered and the solvent evaporated. The crude product was purified by flash chromatography (silica gel, cHex/EtOAc 95:5) to give the title compound as a yellow solid (0.011 g).

7-(2-Bromo-4-isopropylphenyl)-2-methyl-4-(3-trifluoromethylpyrazol-1-yl)-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine (1-10-6)

3-(Trifluoromethyl)pyrazole (22.7 mg) was added to a suspension of NaH (80% in mineral oil, 5mg) in anh. DMF (0.5 mL) at 0°C. After 10 min, 20 mg of intermediate 13 (20 mg) were added and the solution was heated in a sealed vial at 100°C for 4 hr. The reaction mixture was poured into water and extracted with EtOAc (3x5mL). The combined organic extracts were dried over anh. Na₂SO₄. The solids were filtered, the solvent was evaporated and the crude oil was purified by flash chromatography (silica gel, cHex/EtOAc 95:5) to give the title compound as a clear oil (12 mg).

7-(2,4-Dichlorophenyl)-4-(5-isopropyl-3-trifluoromethylpyrazol-1-yl)-2-methyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine and 7-(2,4-Dichlorophenyl)-4-(3-isopropyl-5-trifluoromethylpyrazol-1-yl)-2-methyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine (1-10-7)

To a solution of intermediate 8 (22 mg) in anh. MeOH (0.7 mL), at r.t., under N₂, was added hydrazine monohydrate (34 µL). The reaction mixture was heated at 130°C in a sealed vial for 18 hr. It was then cooled down to r.t. and the solvent was evaporated to dryness *in vacuo*. The oil obtained was dissolved into anh. EtOH (0.7 mL) and 1,1,1-trifluoromethyl-5-methylhexanedione (26 mg) was added. The reaction mixture was heated at 110°C in a sealed

vial for 18 hr. The solvent was evaporated and the crude product was purified by flash chromatography (silica gel, cHex/EtOAc 95:5) to give the title compound (14 mg) as a mixture of regioisomers: 5-isopropyl-3-trifluoromethyl-pyrazole (60%) and 3-isopropyl-5-trifluoromethyl-pyrazole (40%).

5

4-(4-Bromo-5-methyl-3-trifluoromethylpyrazol-1-yl)-7-(2,4-dichlorophenyl)-2-methyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine (1-10-8)

4-Bromo-5-methyl-3-trifluoromethyl-1H-pyrazole (48 mg) was added to a suspension of NaH 80%/oil (4 mg) in anh. DMF (300 μ L). After stirring for 30 min, intermediate 8 (15 mg) was added at r.t. and the resulting mixture was heated at 110°C for 3 hr. The reaction was then concentrated *in vacuo* and the residue was diluted with H₂O and extracted CH₂Cl₂ (3x5mL). The combined organic extracts were dried over anh. Na₂SO₄, the solids were filtered and the solvent evaporated. The title compound was obtained after chromatographic purification (silica gel, cHex/EtOAc 95:5) as a white solid (12 mg).

15

7-(2,4-dichlorophenyl)-4-(3-ethyl-5-trifluoromethylpyrazol-1-yl)-2-methyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine (1-10-9)

A solution of intermediate 8 (21 mg) and hydrazine monohydrate (65 μ L) in anh. MeOH (300 μ L) was heated at 130° C for 6 hr. The mixture was then concentrated *in vacuo* and the residue was dissolved in EtOH (300 μ L). 1,1,1-trifluoro-2,4-hexanedione (32 mg) was added and the solution was stirred at 120°C for 18 hr. The solvent was evaporated and the residue was purified by flash chromatography (silica gel, cHex/EtOAc 96:4). The title compound was obtained as a colorless oil (5 mg).

25

7-(2,4-Dichlorophenyl)-2-methyl-4-(3-methylpyrazol-1-yl)-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine (1-10-10)

To a suspension of NaH 80%/oil (5.5 mg, 3 eq) in anh. DMF (0.3 mL), at r.t., under N₂, was added 3-methyl-pyrazole (16 mg, 3 eq) and the reaction mixture was stirred at r.t. for 30 min. Intermediate 8 (20 mg, 0.064 mmol) was added and the reaction mixture was stirred at 100°C (screw cap vial) for 6 hr. The solvent was evaporated and the residue taken up in H₂O and extracted with CH₂Cl₂ (3x). The combined organic extracts were dried over anh. Na₂SO₄, the solids were filtered and the solvent evaporated. The crude product was purified by flash chromatography (silica gel, cHex/EtOAc 9:1) to give the title compound as a white solid (17.5 mg, 76%) along with a small quantity of its 5-methyl-pyrazole isomer (example 1-10-12, 1 mg, 6%).

35

7-(2,4-Dichlorophenyl)-4-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)-2-methyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine (1-10-11)

To a suspension of NaH 80%/oil (5 mg, 3 eq) in anh DMF (0.5 mL), at r.t., under N₂, was added 3,5-dimethylpyrazole (14 mg, 3 eq) and the reaction mixture was stirred for 20 min at r.t. Intermediate 8 (15 mg, 0.048 mmol) was then added and the reaction mixture was heated at 100°C (screw cap vial) for 18 hr. It was then cooled down to r.t. and poured into EtOAc/sat.aq. NaCl. The phases were separated and the organic layer was washed with sat.aq. NaCl (2x) and dried over anh. Na₂SO₄. The solids were filtered and the solvent

40

evaporated. The residue was purified by flash chromatography (silica gel, cHex/EtOAc 9:1) to give the title compound as a white solid (9 mg).

7-(2,4-Dichlorophenyl)-4-(3-ethoxy-5-methylpyrazol-1-yl)-2-methyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine (1-10-14)

To a suspension of NaH 80%/oil (5 mg, 3 eq) in anh. DMF (0.5 mL), at r.t., under N₂, was added 3-ethoxy-5-methyl-pyrazole (18 mg, 3 eq) and the reaction mixture was stirred at r.t. until gas evolution ceased (20 min). Intermediate 8 (15 mg, 0.048 mol) was then added and the reaction mixture was stirred at 100°C (screw cap vial) for 4 hr. It was then cooled down to r.t. and partitioned between EtOAc/sat.aq. NaCl. The phases were separated and the organic layer was washed with sat.aq. NaCl (2x). It was dried over anh. Na₂SO₄, the solids were filtered and the solvent evaporated. The crude product was purified by flash chromatography (silica gel, cHex/EtOAc 8:2) to give the title compound as a yellow solid (6 mg)

7-(2,4-Dichlorophenyl)-4-(3-dimethoxymethylpyrazol-1-yl)-2-methyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine (1-10-15)

To a suspension of NaH 80%/oil (4 mg, 3 eq) in anh. DMF (0.3 mL), at r.t., under N₂, was added pyrazol-3-carboxaldehyde dimethyl acetal (20.5 mg, 3 eq) and the reaction mixture was stirred at r.t. for 30 min. Intermediate 8 (15 mg, 0.048 mmol) was added and the reaction mixture was stirred at 100°C (screw cap vial) for 3 hr. The solvent was evaporated and the residue taken up in H₂O and extracted with CH₂Cl₂ (3x). The combined organic extracts were dried over anh. Na₂SO₄, the solids were filtered and the solvent evaporated. The crude product was purified by flash chromatography (silica gel, cHex/EtOAc 8:2) to give the title compound as a white solid (16 mg, 80%).

7-(2,4-dichlorophenyl)-4-(3-ethyl-5-trifluoromethylpyrazol-1-yl)-2-methyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine (1-10-16)

A solution of intermediate 8 (21 mg, 0.067 mmol) and hydrazine monohydrate (65 µL, 1.34 mmol) in anh MeOH (300 µL) was heated at 130°C (screw cap vial) for 6 hr. The mixture was then concentrated *in vacuo* and 1,1,1-trifluoro-2,4-hexanedione (32 mg, 0.113 mmol) was added to the crude product dissolved in 300 µL of EtOH. The solution was stirred overnight at 120°C and, after evaporation of the solvent, was purified by flash chromatography (silica gel, cHex/EtOAc 96:4). The title compound was obtained as a clear oil (5 mg)

7-(2,4-Dichlorophenyl)-2-methyl-4-(5-methyl-3-trifluoromethylpyrazol-1-yl)-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine (1-10-17)

To a suspension of NaH 80%/oil (6 mg) in anh. DMF, at r.t., under N₂, was added 3-methyl-5-(trifluoromethyl)pyrazole (22 mg). The reaction mixture was stirred at r.t. until gas evolution ceased (20 min). Intermediate 8 (15 mg) was then added and the reaction mixture was heated at 100°C (screw cap vial) for 18 hr. It was then cooled down to r.t. and poured into EtOAc. The organic layer was washed with sat.aq. NaCl (3x5 mL) and dried over anh. Na₂SO₄. The solids were filtered and the solvent evaporated. The crude product was purified

by flash chromatography (silica gel, cHex/EtOAc 95:5) to give the title compound (0.013 g) as a yellow solid.

5 4-(4-Bromo-3-methylpyrazol-1-yl)-7-(2,4-dichlorophenyl)-2-methyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine (1-10-18)

To a suspension of NaH 80%/oil (6 mg) in anh. DMF, at r.t., under N₂, was added 3-methyl-4-bromopyrazole (23 mg). The reaction mixture was stirred at r.t. until gas evolution ceased (20 min). Intermediate 8 (15 mg) was then added and the reaction mixture was heated at 100°C (screw cap vial) for 4 hr. It was then cooled down to r.t. and poured into EtOAc. The organic layer was washed with sat.aq. NaCl (3x5 mL) and dried over anh. Na₂SO₄. The solids were filtered and the solvent evaporated. The crude product was purified by flash chromatography (silica gel, cHex/EtOAc 95:5) to give the title compound as a yellow solid (0.018 g).

15 4-(4-Bromo-pyrazol-1-yl)-7-(2,4-Dichlorophenyl)-2-methyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine (1-10-19)

3-Bromopyrazole (21 mg) was added to a suspension of NaH 80%/oil (4 mg) in anh. DMF (300 µL). After stirring for 30 min at r.t., intermediate 8 (15 mg) was added and the resulting mixture was heated at 110° C for 3 hr. The reaction was then concentrated *in vacuo* and the residue was diluted with H₂O and extracted with CH₂Cl₂ (3x5mL). The combined organic extracts were dried over anh. Na₂SO₄, the solids were filtered and the solvent evaporated. The title compound was obtained as a white solid (3.5 mg) after two chromatographic purifications (silica gel, EtOAc/cHex 95:5).

25 7-(2,4-Dichlorophenyl)-4-[3-(4-fluorophenyl)pyrazol-1-yl]-2-methyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine (1-10-22)

3-(3-fluoro phenyl) pyrazole (3 eq, 0.19 mmol) was added to a suspension of NaH 80%/oil (6 mg, 3eq) in anh. DMF (0.5 mL) at 0°C. After 10 min intermediate 8 (20 mg, 0.064mmol) was added and the solution was heated in a sealed vial at 100°C for 3 hr. The reaction mixture was diluted with water and extracted with EtOAc (3x). The combined organic extracts were dried over anh. Na₂SO₄, the solids were filtered and the solvent evaporated. The crude oil was purified by flash chromatography (silica gel, cHex/EtOAc 90:10). The title compound was obtained as a white solid (79%)

35 7-(2,4-Dichlorophenyl)-4-[3-(4-chlorophenyl)pyrazol-1-yl]-2-methyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine (1-10-23)

3-(3-chloro phenyl) pyrazole (3 eq, 0.19 mmol) was added to a solution of NaH 80%/oil (6 mg, 3eq) in anh. DMF (0.5 mL) at 0°C. After 10 min, intermediate 8 (20 mg, 0.064mmol) was added and the solution was heated in a sealed vial at 100°C for 3 hr. The reaction mixture was diluted with water and extracted with EtOAc (3x). The combined organic extracts were dried over anh. Na₂SO₄, the solids were filtered and the solvent evaporated. The crude oil was purified by flash chromatography (silica gel, cHex/EtOAc 90:10). The title compound was obtained as a white solid (60%).

1-[7-(2,4-Dichlorophenyl)-2-methyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-1H-pyrazole-3-carbonitrile (1-10-27)

To a suspension of NaH 80%/oil (4 mg, 3 eq) in anh. DMF (0.3 mL), at r.t., under N₂, was added 3-cyano-pyrazole (14 mg, 3 eq) and the reaction mixture was stirred at r.t. for 30 min.

- 5 Intermediate 8 (15 mg, 0.048 mmol) was added and the reaction mixture was stirred at 100°C (screw cap vial) for 4 hr. The solvent was evaporated and the residue taken up in H₂O and extracted with CH₂Cl₂ (3x). The combined organic extracts were dried over anh. Na₂SO₄, the solids were filtered and the solvent evaporated. The crude product was purified by flash chromatography (silica gel, cHex/EtOAc 8:2) to give the title compound as a white solid (11 mg, 62%).

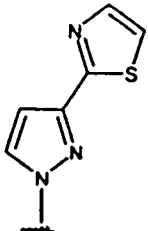
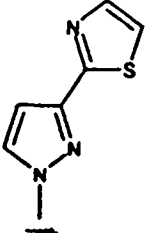
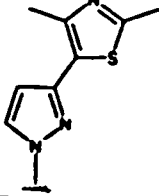
N-{5-Cyclopropyl-2-[7-(2,4-dichlorophenyl)-2-methyl-7H-pyrrolo[2,3d]pyrimidin-4-yl]-2H-pyrazol-3-yl}acetamide (1-10-28)

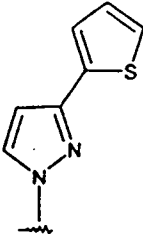
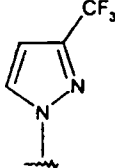
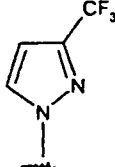
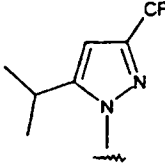
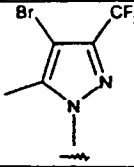
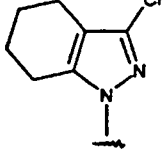
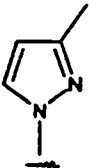
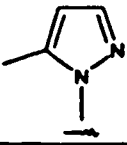
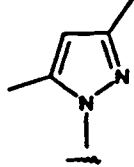
To a suspension of NaH 95% (3.7 mg) in anh. DMF (0.5 mL) was added *N*-(5-cyclopropyl-2H-pyrazol-3-yl)-acetamide (24 mg) and the mixture was stirred for 20 min at r.t.

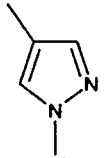
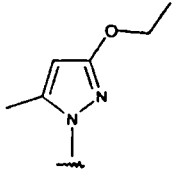
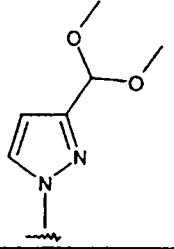
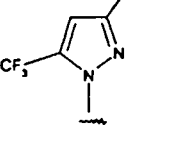
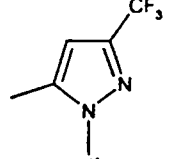
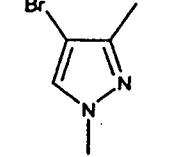
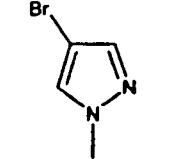
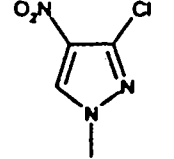
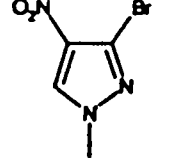
- 15 Intermediate 8 (15 mg) was then added and the solution was heated in a sealed vial from 70°C to 140°C for 23 hr. It was then partitioned between H₂O and EtOAc. The organic layer was washed with brine, dried with anh. Na₂SO₄ and the solvent was removed under reduced pressure. The crude compound was purified by flash chromatography (silica gel, cHex/EtOAc 2:8) to give the title compound as a white solid (14 mg).

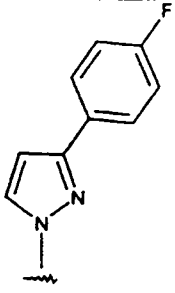
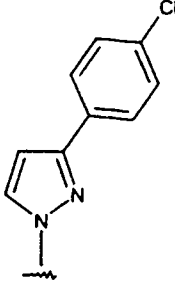
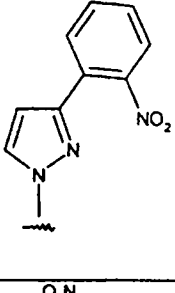
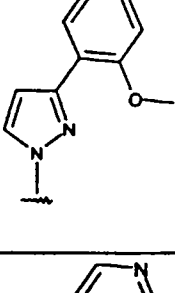
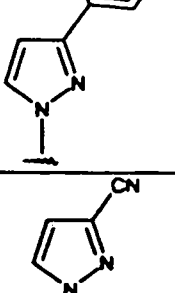
All the analytical data are set forth in the following Table 1-10.

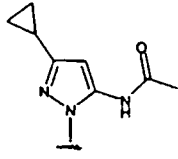
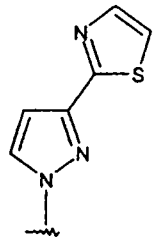
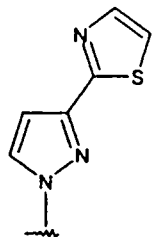
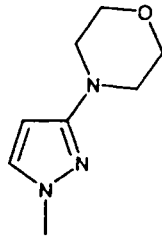
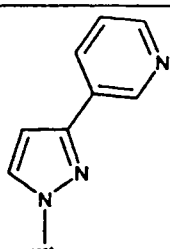
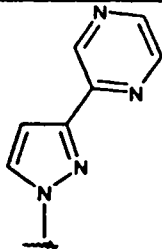
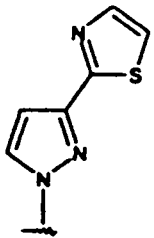
Table 1-10

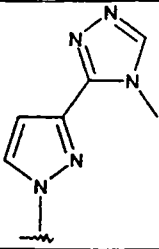
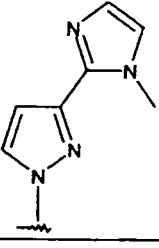
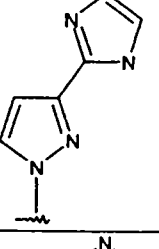
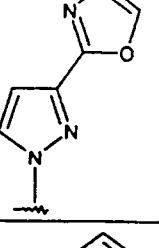
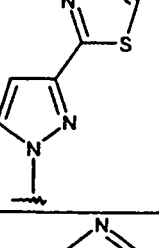
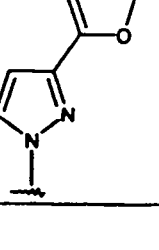
Cpd. No.	R	R ₁	R ₂ -R ₃ -	Analytical Data
1-10-1	2,4-dichlorophenyl	CH ₃		NMR (¹ H, CDCl ₃): δ 8.74 (d, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.34 (dd, 1H), 7.07 (d, 1H), 4.11 (t, 2H), 3.77 (t, 2H), 2.53 (s, 3H). MS (<i>m/z</i>): 429 [MH] ⁺ .
1-10-2	2,4-bis-trifluoromethylphenyl	CH ₃		NMR (¹ H, CDCl ₃): δ 8.69 (d, 1H), 8.06 (bs, 1H), 7.93 (bd, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.05 (d, 1H), 4.06 (t, 2H), 3.79 (t, 2H). MS (<i>m/z</i>): 497 [MH] ⁺ .
1-10-3	2,4-dichlorophenyl	CH ₃		NMR (¹ H, CDCl ₃): δ 8.63 (d, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.32 (dd, 1H), 6.59 (d, 1H), 4.05 (t, 2H), 3.69 (t, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 2.46 (s, 3H). MS (<i>m/z</i>): 457 [MH] ⁺ (2Cl).

1-10-4	2,4-dichlorophenyl	CH ₃		NMR (¹ H, CDCl ₃): δ 9.62 (d, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.43 (dd, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.33 (dd, 1H), 7.31 (dd, 1H), 7.10 (dd, 1H), 6.68 (d, 1H), 4.07 (t, 2H), 3.75 (t, 2H), 2.48 (s, 3H). MS (m/z): 428 [MH] ⁺ (2Cl).
1-10-5	2,4-dichlorophenyl	CH ₃		NMR (¹ H,): δ 8.65 (m, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.33 (dd, 1H), 6.68 (m, 1H), 4.04 (t, 2H), 3.65 (t, 2H), 2.46 (s, 3H). IR (, cm ⁻¹): 1570, 1626. MS (m/z): 414 [MH] ⁺ .
1-10-6	2-bromo-4-isopropylphenyl	CH ₃		NMR (¹ H, CDCl ₃): δ 8.67 (d, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.25 (dd, 1H), 6.69 (d, 1H), 4.05 (t, 2H), 3.65 (t, 2H), 2.93 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 1.28 (d, 6H). MS (m/z): 466 [MH] ⁺ , 1Br.
1-10-7	2,4-dichlorophenyl	CH ₃		<u>Isomer 1</u> (5-isopropyl-3-trifluoromethyl): δ 7.52 (d, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.34 (dd, 1H), 6.47 (s, 1H), 4.03 (t, 2H), 4.00 (m, 1H), 3.53 (t, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.33 (d, 3H), 1.31 (d, 3H). <u>Isomer 2</u> (3-isopropyl-5-trifluoromethyl): δ 7.51 (d, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.31 (dd, 1H), 6.69 (s, 1H), 4.02 (t, 2H), 3.51 (t, 2H), 3.03 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 1.33 (d, 3H), 1.31 (d, 3H). MS (m/z): 456 [MH] ⁺ .
1-10-8	2,4-dichlorophenyl	CH ₃		NMR (¹ H, CDCl ₃): δ 7.52 (d, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.33 (dd, 1H), 4.03 (t, 2H), 3.52 (t, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.45 (s, 3H). MS (m/z): 506 [MH] ⁺ .
1-10-9	2,4-dichlorophenyl	CH ₃		NMR (¹ H, CDCl ₃): δ 7.51 (d, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.32 (dd, 1H), 6.68 (s, 1H), 4.03 (t, 2H), 3.53 (t, 2H), 2.73 (q, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.31 (t, 3H). MS (m/z): 442 [MH] ⁺ .
1-10-10	2,4-dichlorophenyl	CH ₃		NMR (¹ H, CDCl ₃): δ 8.49 (d, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.31 (dd, 1H), 6.23 (d, 1H), 4.02 (t, 2H), 3.64 (t, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.37 (s, 3H). MS (m/z): 360 [MH] ⁺ (2Cl).
1-10-11	2,4-dichlorophenyl	CH ₃		NMR (¹ H, CDCl ₃): δ 7.59 (d, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.32 (dd, 1H), 6.17 (bd, 1H), 4.01 (t, 2H), 3.55 (t, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.46 (s, 3H). MS (m/z): 360 [MH] ⁺ (2Cl).
1-10-12	2,4-dichlorophenyl	CH ₃		NMR (¹ H, CDCl ₃): δ 7.49 (d, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.30 (dd, 1H), 5.96 (s, 1H), 3.99 (t, 2H), 3.54 (t, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.27 (s, 3H). MS (m/z): 374 [MH] ⁺ 2 Cl.

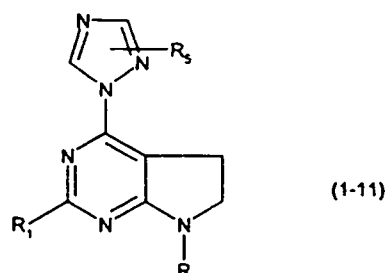
1-10-13	2,4-dichlorophenyl	CH ₃		NMR (¹ H, CDCl ₃): δ 8.38 (m, 1H), 7.58 (bs, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.32 (dd, 1H), 4.02 (t, 2H), 3.62 (t, 2H), 2.46 (s, 2H), 2.17 (s, 3H). MS (m/z): 360 [MH] ⁺ (2Cl).
1-10-14	2,4-dichlorophenyl	CH ₃		NMR (¹ H, CDCl ₃): δ 7.48 (d, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.29 (dd, 1H), 5.63 (s, 1H), 4.26 (q, 2H), 3.96 (t, 2H), 3.57 (t, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 1.40 (t, 3H). MS (m/z): 404 [MH] ⁺ (2Cl).
1-10-15	2,4-dichlorophenyl	CH ₃		NMR (¹ H, CDCl ₃): δ 8.56 (d, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.31 (dd, 1H), 6.51 (d, 1H), 5.50 (s, 1H), 4.02 (t, 2H), 3.65 (t, 2H), 3.43 (s, 6H), 2.46 (s, 3H). MS (m/z): 420 [MH] ⁺ (2Cl).
1-10-16	2,4-dichlorophenyl	CH ₃		NMR (¹ H, CDCl ₃): δ 7.51 (d, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.32 (dd, 1H), 6.68 (s, 1H), 4.03 (t, 2H), 3.53 (t, 2H), 2.73 (q, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.31 (t, 3H). MS (m/z): 442 [MH] ⁺ .
1-10-17	2,4-dichlorophenyl	CH ₃		NMR (¹ H,): δ 7.52 (d, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.33 (dd, 1H), 6.43 (s, 1H), 4.03 (t, 2H), 3.55 (t, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.46 (s, 3H). MS (m/z): 428 [MH] ⁺ .
1-10-18	2,4-dichlorophenyl	CH ₃		NMR (¹ H,): δ 8.55 (s, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.31 (dd, 1H), 4.01 (t, 2H), 3.59 (t, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.31 (s, 3H). MS (m/z): 440 [MH] ⁺ .
1-10-19	2,4-dichlorophenyl	CH ₃		NMR (¹ H, CDCl ₃): δ 8.63 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.32 (dd, 1H), 4.03 (t, 2H), 3.59 (t, 2H), 2.44 (s, 3H). MS (m/z): 424 [MH] ⁺ .
1-10-20	2,4-dichlorophenyl	CH ₃		NMR (¹ H, CDCl ₃): δ 8.70 (s, 1H), 7.5 (d, 1H), 7.3-7.2 (m, 2H), 4.00 (t, 2H), 3.60 (t, 2H), 2.40 (s, 3H). MS (m/z): 425 [MH] ⁺ (3Cl).
1-10-21	2,4-dichlorophenyl	CH ₃		NMR (¹ H, CDCl ₃): δ 8.8 (s, 1H), 7.5 (d, 1H), 7.3-7.2 (m, 2H), 4.05 (t, 2H), 3.10 (t, 2H), 2.5 (s, 3H). MS (m/z): 468 [MH] ⁺ (1Cl, 1Br).

1-10-22	2,4-dichlorophenyl	CH ₃		NMR (¹ H, CDCl ₃): δ 8.64 (d, 1H), 7.88 (dd, 2H), 7.51 (d, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.32 (dd, 1H), 7.13 (t, 2H), 6.72 (d, 1H), 4.07 (t, 2H), 3.77 (t, 2H), 2.48 (s, 3H). MS (m/z): 440 [MH] ⁺ (2Cl).
1-10-23	2,4-dichlorophenyl	CH ₃		NMR (¹ H, CDCl ₃): δ 8.64 (d, 1H), 7.84 (d, 2H), 7.51 (d, 1H), 7.40 (m, 3H), 7.32 (dd, 1H), 6.75 (d, 1H), 4.07 (t, 2H), 3.76 (t, 2H), 2.48 (s, 3H). MS (m/z): 456 [MH] ⁺ (3Cl).
1-10-24	2,4-dichlorophenyl	CH ₃		NMR (¹ H, CDCl ₃): δ 8.67 (d, 1H), 7.77 (dd, 1H), 7.68 (dd, 1H), 7.62 (dt, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.31 (dd, 1H), 6.69 (d, 1H), 4.05 (t, 2H), 3.57 (t, 2H), 2.46 (s, 3H). MS (m/z): 467 [MH] ⁺ (1Cl).
1-10-25	2,4-dichlorophenyl	CH ₃		NMR (¹ H, CDCl ₃): δ 9.00 (d, 1H), 8.67 (d, 1H), 8.24 (dd, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.33 (dd, 1H), 7.07 (d, 1H), 7.05 (d, 1H), 4.10 (t, 2H), 4.07 (s, 3H), 3.80 (t, 1H), 2.48 (s, 3H). MS (m/z): 497 [MH] ⁺ (2Cl).
1-10-26	2,4-dichlorophenyl	CH ₃		NMR (¹ H, CDCl ₃): δ 8.87 (d, 1H), 8.77 (d, 2H), 8.31 (d, 2H), 7.55 (d, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.36 (dd, 1H), 7.06 (d, 1H), 4.14 (t, 2H), 3.78 (t, 2H), 2.52 (s, 3H). MS (m/z): 423 [MH] ⁺ (2Cl).
1-10-27	2,4-dichlorophenyl	CH ₃		NMR (¹ H, CDCl ₃): δ 8.74 (d, 1H), 7.53 (dd, 1H), 7.4-7.3 (m, 2H), 6.83 (d, 1H), 4.09 (t, 2H), 3.66 (t, 2H), 2.49 (s, 3H). MS (m/z): 371 [MH] ⁺ (2Cl).

1-10-28	2,4-dichlorophenyl	CH ₃		NMR (¹ H, CDCl ₃): δ 7.62 (bs, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.32 (dd, 1H), 6.46 (s, 1H), 3.99 (t, 2H), 3.47 (t, 2H), 2.83 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.03 – 0.8 (m, 4H). IR (CDCl ₃ , cm ⁻¹): 3432, 1691. MS (m/z): 443 [MH] ⁺ .
1-10-29	2-(3,5-dichloro-pyridine)	CH ₃		NMR (¹ H, CDCl ₃): δ 8.69 (d, 1H), 8.36 (d, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.05 (d, 1H), 4.27 (t, 2H), 3.75 (t, 2H), 2.56 (s, 3H). MS (m/z): 430 [M] ⁺ .
1-10-30	3-(2,6-bismethoxy-pyridine)	CH ₃		NMR (¹ H, CDCl ₃): δ 8.70 (bs, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.04 (d, 1H), 6.39 (d, 1H), 4.04 (t, 2H), 3.96 (t, 3H), 3.94 (t, 3H), 3.69 (t, 2H), 2.51 (s, 3H). MS (m/z): 422 [MH] ⁺ .
1-10-31	2,4-bis-trifluoro-methylphenyl	CH ₃		NMR (¹ H, CDCl ₃): δ 8.46 (d, 1H), 8.02 (bs, 1H), 7.9 (bd, 1H), 7.56 (d, 1H), 5.96 (d, 1H), 3.98 (t, 2H), 3.87 (t, 4H), 3.67 (t, 2H), 3.30 (t, 4H), 2.41 (s, 3H). MS (m/z): 500 [MH] ⁺ .
1-10-32	2,4-bis-trifluoro-methylphenyl	CH ₃		NMR (¹ H, CDCl ₃): δ 9.17 (bs, 1H), 8.70 (d, 1H), 8.62 (d, 1H), 8.20 (d, 1H), 8.06 (bs, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.41 (dd, 1H), 6.84 (d, 1H), 4.06 (t, 2H), 3.82 (t, 2H), 2.47 (s, 3H). MS (m/z): 491 [MH] ⁺ .
1-10-33	2,4-bis-trifluoro-methylphenyl	CH ₃		NMR (¹ H, CDCl ₃): δ 9.36 (d, 1H), 8.73 (d, 1H), 8.61 (dd, 1H), 8.54 (d, 1H), 8.06 (sa, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.16 (d, 1H), 4.07 (t, 2H), 3.82 (t, 2H), 2.47 (s, 3H). MS (m/z): 492 [MH] ⁺ .
1-10-34	2-(3-chloro-5-trifluoromethyl-pyridine)	CH ₃		NMR (¹ H, DMSO-d ₆): δ 8.70 (d, 1H), 8.63 (d, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.06 (d, 1H), 4.35 (t, 2H), 3.76 (t, 2H), 2.55 (s, 3H). MS (m/z): 464 [MH] ⁺ .

1-10-35	2,4-bis-trifluoro-methylphenyl	CH ₃		NMR (¹ H, CDCl ₃): δ 8.76 (d, 1H) 8.43 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.26 (d, 1H), 4.16 (s, 3H), 4.05 (t, 2H), 3.69 (t, 2H), 2.47 (s, 3H). MS (m/z): 495 [MH] ⁺ .
1-10-36	2,4-bis-trifluoro-methylphenyl	CH ₃		NMR (¹ H, CDCl ₃): δ 8.72 (d, 1H), 8.06 (d, 1H), 7.94 (dd, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.5 (broad, 1H), 7.30 (bs, 1H), 7.05 (bs, 1H), 4.19 (s, 3H), 4.04 (t, 2H), 3.70 (t, 2H), 2.46 (s, 3H). MS (m/z): 494 [MH] ⁺ , 238, 414.
1-10-37	2,4-bis-trifluoro-methylphenyl	CH ₃		NMR (¹ H, CDCl ₃): δ 8.63 (d, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.92 (dd, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.22 (s, 2H), 7.21 (bs, 1H), 4.03 (t, 2H), 3.74 (t, 2H), 2.44 (s, 3H). MS (m/z): 480 [MH] ⁺ , 414
1-10-38	2,4-bis-trifluoro-methylphenyl	CH ₃		NMR (¹ H, CDCl ₃): δ 8.76 (d, 1H) 8.50 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.12 (d, 1H), 4.05 (t, 2H), 3.77 (t, 2H), 2.45 (s, 3H). MS (m/z): 482 [MH] ⁺ .
1-10-39	3-(2-trifluoro-methylpyridine)	CH ₃		NMR (¹ H, CDCl ₃): 8.97 (s, 1H), 8.79 (d, 1H), 8.70 (d, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.00 (d, 1H), 4.16 (t, 2H), 3.78 (t, 2H), 2.52 (s, 3H). MS (m/z): 430 [MH] ⁺
1-10-40	2,4-bis-trifluoro-methylphenyl	CH ₃		NMR (¹ H, Acetone-d ₆): δ 8.76 (d, 1H) 8.28 (s, 1H), 8.20 (m, 2H), 7.95 (d, 1H), 7.61 (s, 1H), 6.91 (d, 1H), 4.17 (t, 2H), 3.67 (t, 2H), 3.75 (t, 2H), 2.35 (s, 3H). MS (m/z): 481 [MH] ⁺ .

Synthesis of representative compounds of structure (1-11)



7-(2,4-Dichlorophenyl-2-methyl-4-(3-trifluoromethyl(1,2,4)triazol-1-yl)-6,7-dihydro-5H-pyrrolo(2,3-d)pyrimidine (1-11-2)

- 5 A solution of intermediate 8 (30 mg, 0.095 mmol) and hydrazine hydrate (0.095 mmol) in methanol (950 μ l) was heated at 130°C (screw cap vial) for 18hr. The mixture was then evaporated to dryness and the crude product obtained together with formyltrifluoroacetylrimide (43 mg, 0.3 mmol) in N-methylpyrrolidone (200 μ l) were heated at 100°C (screw cap vial) for 5hr. The mixture was then diluted with cold brine and extracted with EtOAc (3x). The combined organic extracts were dried over anhydrous Na_2SO_4 , then filtered and the solvent evaporated *in vacuo*. The crude compound was purified by flash chromatography (silica gel, EtOAc/cHex 9:1) to give the title compound as a white solid (99%).
- 10
- 15 The compound 1-11-1, whose analytical data are reported in the following Table 1-11, was prepared analogously using diacetamide instead of formyltrifluoroacetylrimide.

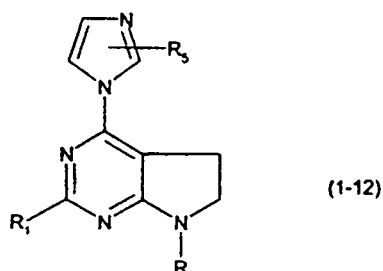
All the analytical data are set forth in the following Table 1-11.

20

Table 1-11

Cpd. No.	R	R ₁	R ₂ -R ₃	Analytical Data
1-11-1	2,4-dichlorophenyl	CH ₃		NMR (¹ H, CDCl ₃): δ 7.51 (d, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.33 (dd, 1H), 4.02 (t, 2H), 3.54 (t, 2H), 2.84 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.40 (s, 3H). MS (m/z): 375 [MH] ⁺ .
1-11-2	2,4-dichlorophenyl	CH ₃		NMR (¹ H, CDCl ₃): 8.13 δ (s, 1H), 7.54 δ (d, 1H), 7.38 δ (d, 1H), 7.35 δ (dd, 1H), 4.08 δ (t, 2H), 3.48 δ (t, 2H), 2.47 δ (s, 3H). MS (m/z): 415 [MH] ⁺ (2Cl).

Synthesis of representative compounds of structure (1-12)



7-(2,4-Dichlorophenyl)-2-methyl-4-(2-methyl-imidazol-1-yl)-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine (1-12-3)

5 To a suspension of NaH 80%/oil (3 mg, 2 eq) in anh DMF (0.5 mL), at r.t., under N₂, was added 2-methyl-imidazole (8 mg, 2 eq) and the reaction mixture was stirred for 20 min at r.t. Intermediate 8 (15 mg, 0.048 mmol) was then added and the reaction mixture was heated at 80°C (screw cap vial) for 90 min. It was then cooled down to r.t. and poured into EtOAc/sat.aq. NaCl. The phases were separated and the organic layer was washed with sat.aq. NaCl (2x) and dried over anh. Na₂SO₄. The solids were filtered and the solvent
10 evaporated. The residue was purified by flash chromatography (silica gel, 8% MeOH/EtOAc) to give 6 mg of the title compound as a white solid (0.017 mmol, 35%)

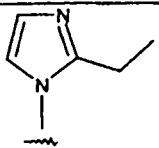
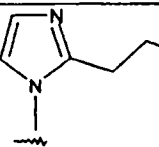
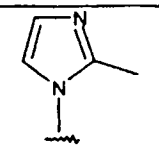
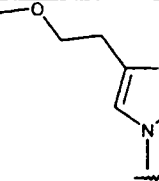
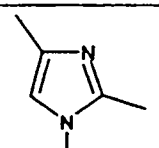
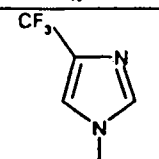
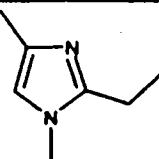
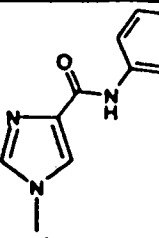
The compounds 1-12-1, 1-12-2, 1-12-4, 1-12-5, 1-12-6 and 1-12-7, whose analytical data are reported in the following Table 1-12, were prepared analogously starting from the
15 appropriate imidazole.

1-[7-(2,4-Dichlorophenyl)-2-methyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-1H-imidazole-4-carboxylic acid phenylamide (1-12-8)

20 To a suspension of NaH 95% (3.7 mg) in anh. DMF (0.5 mL) was added 1H-imidazole-4-carboxylic acid phenylamide (27 mg) and the mixture was stirred for 20 min at r.t. Intermediate 8 (15 mg) was then added and the solution was heated in a sealed vial from 70 to 120°C for 6 hr. It was then partitioned between H₂O and EtOAc. The organic layer was washed with brine, dried with anh. Na₂SO₄ and the solvent was removed under reduced pressure. The crude compound was purified by flash chromatography (silica gel, cHex/EtOAc 1:9) to give the title compound (9.8 mg) as a yellow solid.
25

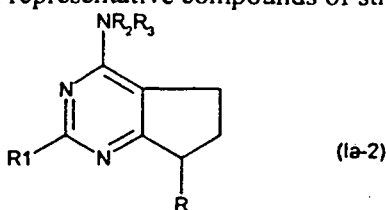
All the analytical data are set forth in the following Table 1-12.

Table 1-12

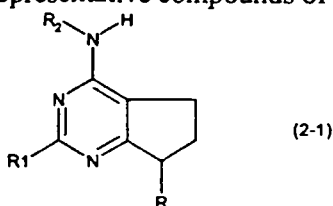
Cpd. No.	R	R ₁	R ₂ -R ₃ -	Analytical Data
1-12-1	2,4-dichloro-phenyl	CH ₃		NMR (¹ H, CDCl ₃): δ 7.51 (dd, 1H), 7.37 (dd, 1H), 7.32 (dd, 1H), 7.07 (d, 1H), 7.04 (d, 1H), 4.01 (t, 2H), 3.16 (t, 2H), 2.90 (q, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.32 (t, 3H). MS (m/z): 374 [MH] ⁺ (2Cl).
1-12-2	2,4-dichloro-phenyl	CH ₃		NMR (¹ H, CDCl ₃): δ 7.50 (d, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.31 (dd, 1H), 7.07 (d, 1H), 7.04 (d, 1H), 4.02 (t, 2H), 3.16 (t, 2H), 2.88 (dd, 2H), 2.46 (s, 3H), 1.75 (m, 2H), 0.93 (t, 3H). MS (m/z): 388 [MH] ⁺ (2Cl).
1-12-3	2,4-dichloro-phenyl	CH ₃		NMR (¹ H, CDCl ₃): δ 7.52 (d, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.34 (dd, 1H), 7.11 (d, 1H), 7.03 (d, 1H), 4.04 (t, 2H), 3.21 (t, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.47 (s, 3H). MS (m/z): 360 [MH] ⁺ 2 Cl.
1-12-4	2,4-dichloro-phenyl	CH ₃		NMR (¹ H, CDCl ₃): δ 8.31 (s, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.33 (dd, 1H), 4.09 (t, 2H), 3.73 (t, 2H), 3.42 (t, 2H), 3.40 (s, 3H), 2.94 (t, 2H), 2.46 (s, 3H). MS (m/z): 404 [MH] ⁺ (2Cl).
1-12-5	2,4-dichloro-phenyl	CH ₃		NMR (¹ H, CDCl ₃): δ 7.53 (d, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.34 (dd, 1H), 6.83 (s, 1H), 4.04 (t, 2H), 3.22 (t, 2H), 2.56 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.23 (s, 3H). MS (m/z): 374 [MH] ⁺ .
1-12-6	2,4-dichloro-phenyl	CH ₃		NMR (¹ H, CDCl ₃): δ 8.34 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.36 (m, 2H), 4.13 (t, 2H), 3.45 (t, 2H), 2.47 (s, 3H). MS (m/z): 415 [MH] ⁺ (2Cl)
1-12-7	2,4-dichloro-phenyl	CH ₃		NMR (¹ H, CDCl ₃): δ 7.52 (d, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.33 (dd, 1H), 6.79 (s, 1H), 4.03 (t, 2H), 3.19 (t, 2H), 2.90 (q, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.31 (t, 3H). MS (m/z): 388 [MH] ⁺ .
1-12-8	2,4-dichloro-phenyl	CH ₃		NMR (¹ H, CDCl ₃): δ 9.02 (bs, 1H), 8.48 (d, 1H), 8.26 (d, 1H), 7.74 (d, 2H), 7.54 (d, 1H), 7.38 (t, 2H), 7.36 (d, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.14 (t, 1H), 4.13 (t, 2H), 3.48 (t, 2H), 2.48 (s, 3H). IR (CDCl ₃ , cm ⁻¹): 3389, 1674. MS (m/z): 465 [MH] ⁺ .

EXAMPLE 2

Synthesis of representative compounds of structure (1a-2)



Synthesis of representative compounds of structure (2-1)



- 5 Representative compounds of this invention were prepared by the procedure set forth above for the compounds of general formula (2-2).

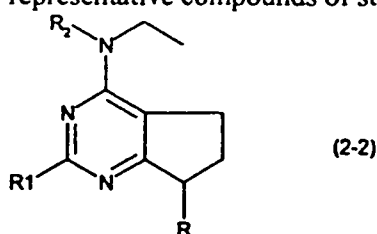
All the analytical data are set forth in the following Table 2-1.

Table 2-1

Cpd. No.	R	R ₁	R ₂ -	R ₃ -	Analytical Data
2-1-1	2,4-dichloro-phenyl	CH ₃		H	NMR (¹ H, CDCl ₃): δ 7.38 (d, 1H), 7.12 (dd, 1H), 6.76 (d, 1H), 4.64 (m, 1H), 4.51 (br t, 1H), 3.40 (m, 2H), 2.80 (m, 2H), 2.66 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 1.84 (m, 1H), 1.10 (m, 1H), 0.58 (m, 2H), 0.30 (m, 2H). MS (m/z): 348 [MH] ⁺ .

10

Synthesis of representative compounds of structure (2-2)



15

Butyl-[7-(2,4-dichlorophenyl)-2-methyl-6,7-dihydro-5H-cyclopentapyrimidin-4-yl]-ethyl-amine (2-2-5)

20

Intermediate 34 (12 mg, 0.04mmol) was dissolved in 300 μl of butylethylamine and heated at 160°C (screw cap vial) for 18 hr. The reaction mixture was diluted with water and extracted with CH₂Cl₂ (3x). The combined organic extracts were dried over anhyd. Na₂SO₄, the solids were filtered and the solvent evaporated. The crude oil was purified by flash chromatography (silica gel, cHex/EtOAc 85:15) to give the title compound (6mg, 40%) as a yellow oil.

The compounds 2-1-1, 2-2-1, 2-2-2, 2-2-3, 2-2-4, 2-2-6 and 2-2-7, whose analytical data are reported in the following Table 2-2, were prepared analogously starting from the appropriate amine.

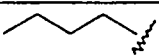
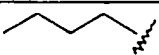
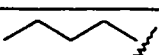
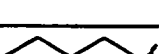
In particular a differently substituted Grignard reagent, (intermediate 41), phenyl acetic ester (intermediate 31) or phenyl boronic acid (intermediate 35) was used:

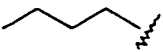
- 5 compound 2-2-1: methyl 2,4-difluorophenylacetate (commercially available);
 compound 2-2-2: 2-bromo-5-fluorotoluene (commercially available);
 compound 2-2-3: 2-bromo-5-methyltoluene (commercially available);
 compound 2-2-4: 1-bromo-2,4-dimethoxybenzene (commercially available);
 compound 2-2-7: 1-bromo-3,4-dimethoxybenzene (commercially available).

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

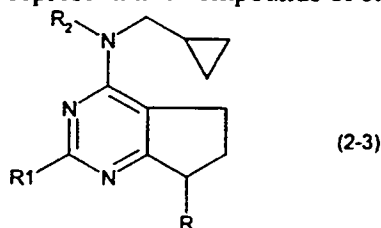
10

Table 2-2

Cpd. No.	R	R ₁	R ₂	R ₃	Analytical Data
2-2-1	2,4-bis(trifluoromethyl)phenyl	CH ₃		Et	NMR (¹ H, CDCl ₃): δ 6.88 (m, 1H), 6.77 (m, 2H), 4.40 (t, 1H), 3.6 (m, 2H), 3.5 (m, 2H), 3.03 (m, 2H), 2.52 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 1.86 (m, 1H), 1.60 (m, 2H), 1.35 (m, 2H), 1.19 (t, 3H), 0.95 (t, 3H). MS (m/z): 346 [MH] ⁺ .
2-2-2	2-methyl-4-fluorophenyl	CH ₃		Et	NMR (¹ H, CDCl ₃): δ 6.88 (dd, 1H), 6.75 (td, 1H), 6.64 (dd, 1H), 4.32 (m, 1H), 3.64 (m, 2H), 3.54 (m, 2H), 3.02 (m, 2H), 2.52 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 1.78 (m, 1H), 1.65 (m, 2H), 1.36 (m, 2H), 1.20 (t, 3H), 0.96 (t, 3H). MS (m/z): 342 [MH] ⁺ .
2-2-3	2,4-isopropylphenyl	CH ₃		Et	NMR (¹ H, CDCl ₃): δ 6.98 (d, 1H), 6.86 (dd, 1H), 6.56 (d, 1H), 4.32 (m, 1H), 3.70-3.44 (m, 2H+2H), 3.02 (m, 2H), 2.50 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.8 (m, 1H), 1.6 (m, 2H), 1.35 (m, 2H), 1.19 (t, 3H), 0.96 (t, 3H). MS (m/z): 338 [MH] ⁺ (100%).
2-2-4	2,4-dimethoxyphenyl	CH ₃		Et	NMR (¹ H, CDCl ₃): δ 6.67 (d, 1H), 6.46 (d, 1H), 6.38 (dd, 1H), 4.44 (dd, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.67-3.44 (m, 4H), 3.00 (m, 2H), 2.45 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 1.83 (m, 1H), 1.6 (m, 2H), 1.36 (m, 2H), 1.20 (t, 3H), 0.97 (t, 3H). MS (m/z): 370 [MH] ⁺ .
2-2-5	2,4-dichlorophenyl	CH ₃		Et	NMR (¹ H, CDCl ₃): δ 7.39 (d, 1H), 7.12 (dd, 1H), 6.76 (d, 1H), 4.56 (m, 1H), 3.58 (m, 4H), 3.02 (m, 2H), 2.60 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 1.79 (m, 1H), 1.62 (m, 2H), 1.37 (m, 2H), 1.21 (t, 3H), 0.98 (t, 3H). MS (m/z): 378 [MH] ⁺ (2Cl)
2-2-6	2,4-dichlorophenyl	CH ₃		Et	NMR (¹ H, CDCl ₃): δ 7.37 (d, 1H), 7.15 (dd, 1H), 6.84 (d, 1H), 4.98 (s,

					1H), 4.97 (bm, 2H), 4.74 (s, 1H), 4.15 (bm, 2H), 3.72 (bm, 2H), 3.09 (m, 2H), 2.68 (bs, 3H), 2.56 (bm, 1H), 2.04 (bm, 1H), 1.75 (s, 3H), 1.26 (t, 3H). MS (<i>m/z</i>): 376 [MH] ⁺ (2Cl).
2-2-7	3,4-dimethoxy-phenyl	CH ₃		Et	MS (<i>m/z</i>): 370 [MH] ⁺

Synthesis of representative compounds of structure (2-3)



5 Cyclopropylmethyl-[7-(2,4-dimethoxy-phenyl)-2-methyl-6,7-dihydro-5H-cyclopenta-pyrimidin-4-yl]-propyl-amine (2-3-5)

Intermediate 44 (16 mg, 0.053 mmol) and cyclopropylmethyl-propylamine (75 μ L, 10 eq) in DMSO (1 mL) were heated at 100°C (screw cap vial) for 18 hr. The reaction mixture was taken up in EtOAc and washed with sat.aq. NaCl (2x). The organic layer was dried over anh. Na₂SO₄, the solids were filtered and the solvent evaporated. The crude product was purified by flash chromatography (silica gel, cHex/EtOAc 8:2) to give the title compound as a clear oil (10 mg, 50%).

15 Cyclopropylmethyl-[7-(2,4-dichlorophenyl)-2-methyl-6,7-dihydro-5H-cyclopentapyrimidin-4-yl]-propyl-amine (2-3-6)

Intermediate 34 (12 mg, 0.038 mmol) was dissolved in cyclopropylmethyl-propylamine (0.3 mL, 55 eq) and the mixture was stirred in a screw cap vial at 160°C for 22 hr. The excess amine was evaporated and the residue was purified by flash chromatography (silica gel, gradient: cHex/EtOAc 95:5 to 9:1). The title compound was obtained as a colourless oil (7 mg, 0.018 mmol, 47%).

The compounds 2-3-1, 2-3-2, 2-3-3, 2-3-4 and 2-3-7, whose analytical data are reported in the following Table 2-3, were prepared analogously starting from the appropriate amine.

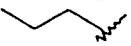
In particular a differently substituted Grignard reagent, (intermediate 41), phenyl acetic ester (intermediate 31) or phenyl boronic acid (intermediate 35) was used:

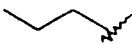
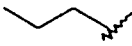
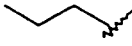
- 25 compound 2-3-1: 2-bromo-5-methyltoluene (commercially available);
 compound 2-3-2: methyl 2,4-difluorophenylacetate (commercially available);
 compound 2-3-3: 2-bromo-5-methyltoluene (commercially available);
 compound 2-3-4: 2-bromo-5-methyltoluene (commercially available);
 30 compound 2-2-7: 1-bromo-3,4-dimethoxybenzene (commercially available).

All the analytical data are set forth in the following Table 2-3.

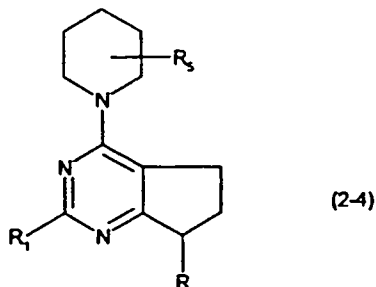
1/11

Table 2-3

Cpd. No.	R	R ₁	R ₂ -	R ₃ -	Analytical Data
2-3-1	3-methyl-5-methylphenyl	CH ₃			NMR (¹ H, CDCl ₃): δ 6.85 (d, 1H), 6.73 (m, 2H), 4.05 (dd, 1H), 3.45-3.7 (m, 3H), 3.13 (m, 1H), 3.05 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.25 (s, 6H), 2.00 (m, 1H), 1.67 (m, 2H), 1.10 (m, 1H), 1.95 (m, 5H), 0.55 (m, 2H), 0.30 (m, 2H). MS (m/z): 350 [MH] ⁺ .
2-3-2	2,4-difluorophenyl	CH ₃			NMR (¹ H, CDCl ₃): δ 6.87 (m, 1H), 6.77 (m, 2H), 4.40 (t, 1H), 3.58 (m, 2H), 3.45 (m, 2H), 3.04 (m, 2H), 2.55 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 1.86 (m, 1H), 1.65 (m, 2H), 1.07 (m, 1H), 0.92 (t, 3H), 0.58 (m, 2H), 0.27 (m, 2H). MS (m/z): 358 [MH] ⁺ (100 %).
2-3-3	2,4-dimethylphenyl	CH ₃			NMR (¹ H, CDCl ₃): δ 6.98 (d, 1H), 6.87 (dd, 1H), 6.58 (d, 1H), 4.33 (m, 1H), 3.66-3.44 (m, 2H+2H), 3.05 (m, 2H), 2.50 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.85 (m, 1H), 1.60 (m, 2H), 1.08 (m, 1H), 0.91 (t, 3H), 0.53 (m, 2H), 0.29 (m, 2H). MS (m/z): 350 [MH] ⁺ (100%)

2-3-4	2-methyl-4-fluorophenyl	CH ₃			NMR (¹ H, CDCl ₃): δ 6.87 (dd, 1H), 6.74 (td, 1H), 6.63 (dd, 1H), 4.31 (dd, 1H), 3.56 (m, 2H), 3.51 (dd, 2H), 3.04 (m, 2H), 2.50 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 1.80 (m, 1H), 1.66 (q, 2H), 0.92 (t, 3H), 1.08-0.85 (m, 1H), 0.54 (m, 2H), 0.29 (m, 2H). MS (m/z): 353 [M] ⁺ .
2-3-5	2,4-dimethoxyphenyl	CH ₃			NMR (¹ H, CDCl ₃): δ 6.64 (d, 1H), 6.45 (d, 1H), 6.36 (dd, 1H), 4.45 (dd, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.6-3.4 (m, 2H), 3.55-3.49 (m, 2H), 3.1-2.9 (m, 2H), 2.45 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 1.81 (m, 1H), 1.66 (m, 2H), 1.08 (m, 1H), 0.91 (t, 3H), 0.6-0.2 (m, 4H). MS (m/z): 382 [MH] ⁺ .
2-3-6	2,4-dichlorophenyl	CH ₃			NMR (¹ H, CDCl ₃): δ 7.35 (d, 1H), 7.10 (dd, 1H), 6.75 (d, 1H), 4.55 (dd, 1H), 3.65-3.40 (m, 4H), 3.00 (t, 2H), 2.60 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 1.75 (m, 1H), 1.60 (m, 2H), 1.05 (m, 1H), 0.90 (t, 3H), 0.55 (m, 2H), 0.25 (m, 2H). MS (m/z): 390 [MH] ⁺ .

Synthesis of representative compounds of structure (2-4)



5

Representative compounds of this invention were prepared by the procedure set forth above for the compounds of general formula (2-1) (intermediate 41: phenyl magnesium bromide was used as the Grignard reagent).

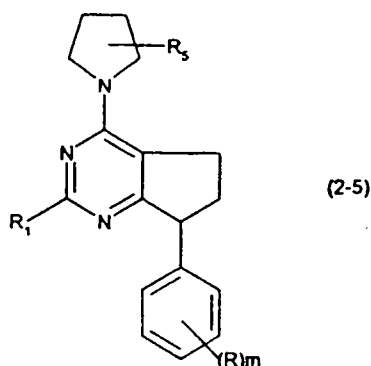
All the analytical data are set forth in the following Table 2-4.

10

Table 2-4

Cpd. No.	R	R ₁	R ₂ -R ₃	Analytical Data
2-4-1	phenyl	CH ₃		NMR (¹ H, CDCl ₃): δ 7.27 (m, 2H), 7.20 (m, 1H), 7.13 (d, 2H), 4.22 (dd, 1H), 3.78 (m, 4H), 3.75 (m, 4H), 3.07 (m, 1H), 2.96 (m, 1H), 2.54 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.05 (m, 1H). MS (m/z): 295 [MH] ⁺ .

Synthesis of representative compounds of structure (2-5)



7-(2,4-Dichlorophenyl)-4-[(2R,5R)-2,5-dimethyl-pyrrolidin-1-yl]-2-methyl-6,7-dihydro-5H-cyclopentapyrimidine (2-5-1) and 7-(2,4-dichlorophenyl)-4-[(2R,5R)-2,5-dimethyl-pyrrolidin-1-yl]-2-methyl-6,7-dihydro-5H-cyclopentapyrimidine (2-5-2)

- 5 Intermediate 34 (27 mg, 0.086 mmol) was dissolved in anh. DMSO (0.3 mL). Enantiomerically pure (2R,5R)-(-)-2,5-dimethylpyrrolidine (0.1 mL, 10 eq) was added and the mixture was stirred in a screw cap vial at 160°C for 4 hr. The mixture was cooled to r.t., diluted with EtOAc, washed with water (3x10 mL) and dried over anh. Na₂SO₄. The solids were filtered and the solvent evaporated. The two diastereoisomers were separated by flash chromatography (silica gel, cHex/EtOAc 9:1). The two title compounds were obtained as colourless oils (isomer 1: 11 mg, 0.029 mmol, 34%) (isomer 2: 13 mg, 0.035 mmol, 40%)
- 10

All the analytical data are set forth in the following Table 2-5.

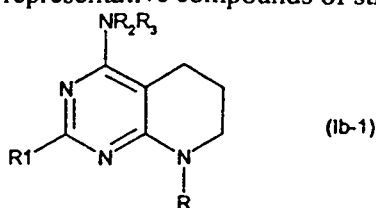
15

Table 2-5

Cpd. No.	R	R ₁	R ₂ -R ₃	Analytical Data
2-5-1	α-2,4-dichloro-phenyl	CH ₃		NMR (¹ H, CDCl ₃): δ 7.39 (d, 1H), 7.13 (dd, 1H), 6.75 (d, 1H), 4.64 (dd, 1H), 4.50 (br s, 1H), 2.99 (m, 2H), 2.65 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.22 (m, 2H), 1.78 (m, 1H), 1.65 (m, 2H), 1.15 (br d, 6H). MS (m/z): 376 [MH] ⁺ .
2-5-2	β-2,4-dichloro-phenyl	CH ₃		NMR (¹ H, CDCl ₃): δ 7.39 (d, 1H), 7.12 (dd, 1H), 6.77 (d, 1H), 4.54 (dd, 1H), 4.50 (br s, 1H), 2.95 (m, 2H), 2.63 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.23 (m, 2H), 1.81 (m, 1H), 1.66 (m, 2H), 1.14 (br d, 6H). MS (m/z): 376 [MH] ⁺ .

EXAMPLE 3

Synthesis of representative compounds of structure (Ib-1)



5 [8-(2,4-Bis-trifluoromethylphenyl)-2-methyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-(1-propyl-butyl)amine (3-1-1)

A mixture of intermediate 51 (22 mg, 0.0505 mmol) and 4-heptylamine (150 μ l) was heated at 130°C (screw cap vial) for 18 hr. The crude oil was directly purified by flash chromatography (silica gel, cHex/EtOAc 95:5) to give the title compound as light yellow oil (7 mg, 30%).

Butyl[8-(2,4-dichlorophenyl)-2-methyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]ethyl-amine (3-1-2)

A mixture of intermediate 30 (8 mg) and *n*-butyl-ethylamine (300 μ l) was heated in a sealed vial at 160°C for 18 hr. The crude oil was directly purified by flash chromatography (silica gel, cHex/EtOAc 9:1) to give the title compound (4 mg) as a light yellow oil.

Cyclopropylmethyl[8-(2,4-dichlorophenyl)-2-methyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-propyl-amine (3-1-3)

Intermediate 30 (8 mg, 0.024 mmol) and cyclopropylmethyl-propyl-amine (300 μ l) were heated at 160°C (screw cap vial) for 18 hr. The crude oil was directly purified by flash chromatography (silica gel, cHex/EtOAc 9:1) to give the title compound as light yellow oil (4 mg, 41%).

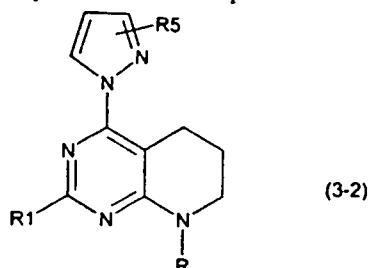
All the analytical data are set forth in the following Table 3.

Table 3

Cpd. No.	R	R ₁	R ₂	R ₃	Analytical Data
3-1-1	2,4-bis(trifluoromethyl)phenyl	CH ₃		H	NMR (¹ H, CDCl ₃): δ 7.96 (d, 1H), 7.79 (dd, 1H), 7.39 (d, 1H), 4.31 (m, 1H), 3.86 (da, 1H), 3.51 (m, 2H), 2.39 (m, 2H), 2.15 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.5-1.2 (m, 8H), 0.88 (t, 6H). MS (<i>m/z</i>): 475 [MH] ⁺ .
3-1-2	2,4-dichlorophenyl	CH ₃		Et	NMR (¹ H, CDCl ₃): δ 7.4-7.2 (m, 3H), 3.63 (bm, 1H), 3.50 (bm, 1H), 3.32-3.26 (m, 4H), 2.63 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.00 (m, 2H), 1.5 (m, 2H), 1.30 (m, 2H), 1.14 (t, 3H), 0.92 (t, 3H). MS (<i>m/z</i>): 405 [MH] ⁺ , 2Cl.
3-1-3	2,4-dichlorophenyl	CH ₃			NMR (¹ H, CDCl ₃): δ 7.46 (d, 1H), 7.26-7.21 (dd/d, 2H), 3.64 (bm, 1H),

					3.50 (bm, 1H), 3.35 (dd, 2H), 3.17 (dd, 2H), 2.67 (t, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.01 (m, 2H), 1.57 (m, 2H), 1.03 (m, 1H), 0.88 (t, 3H), 0.49 (m, 2H), 0.17 (m, 2H). MS (m/z): 405[MH] ⁺ , 2Cl.
--	--	--	--	--	---

Synthesis of representative compounds of structure (3-2)



- 5 Representative compounds of this invention were prepared by the procedure set forth above for the compounds of general formula 1-10.

All the analytical data are set forth in the following Table 3-2.

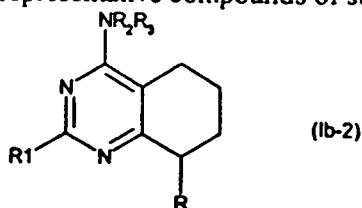
Table 3-2

Cpd. No.	R	R ₁	R ₂ -R ₃ -	Analytical Data
3-2-1	2,4-bis-trifluoromethylphenyl	CH ₃		NMR (¹ H, CDCl ₃): δ 8.45 (d, 1H), 8.04/7.93 (bs/bd, 2H), 7.43 (d, 1H), 6.69 (d, 1H), 3.67 (m, 2H), 3.21 (m, 2H), 2.28/2.11 (s/m, 5H). MS (m/z): 496 [MH] ⁺ .

10

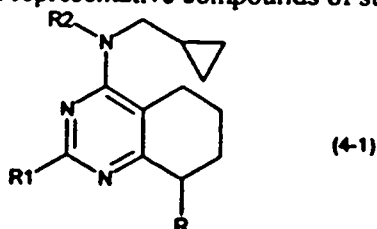
EXAMPLE 4

Synthesis of representative compounds of structure (Ib-2)



15

Synthesis of representative compounds of structure (4-1)

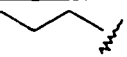
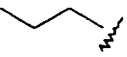


Representative compounds of this invention were prepared by the procedure set forth below for the compounds of general formula (4-2).

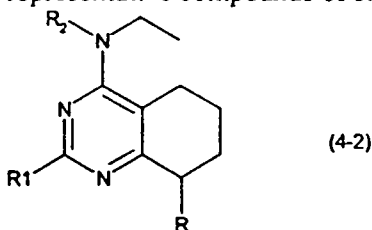
All the analytical data are set forth in the following Table 4-1.

20

Table 4-1

Cpd. No.	R	R ₁	R ₂ -	R ₃ -	Analytical Data
4-1-1	2,4-dimethoxy-phenyl	CH ₃			NMR (¹ H, CDCl ₃): δ 6.47 (d, 1H), 6.44 (d, 1H), 6.33(dd, 1H), 4.35 (t, 1H), 3.77 (s, 6H), 3.46 (m, 1H), 3.40 (m, 1H), 3.27 (m, 2H), 2.58 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.11 (m, 1H), 1.78 (m, 2H), 1.60 (m, 3H), 1.08 (m, 1H), 0.89 (t, 3H), 0.51 (m, 2H), 0.20 (m, 2H). MS (m/z): 396 [MH] ⁺ .
4-1-2	2-methyl-4-fluorophenyl	CH ₃			NMR (¹ H, CDCl ₃): δ 6.87 (dd, 1H), 6.72 (td, 1H), 6.51 (dd, 1H), 4.26 (bt, 1H), 3.50 (m, 1H), 3.40 (m, 1H), 3.29 (d, 2H), 2.63 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.18 (m, 1H), 1.80 (m, 1H), 1.72 (m, 1H), 1.60 (m, 3H), 1.09 (m, 1H), 0.91 (t, 3H), 0.53 (dm, 2H), 0.21 (m, 2H). MS (m/z): 368 [MH] ⁺ .

Synthesis of representative compounds of structure (4-2)



5

Butyl[8-(2,4-dichlorophenyl)-2-methyl-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-4-yl]ethylamine

Intermediate 40 (89 mg, 0.27 mmol) and butyl ethyl amine (0.4 mL, 10 eq) dissolved in anh. DMSO (4 mL) were heated at 100°C (screw cap vial) for 4 h. The reaction mixture was then cooled down to r.t. and poured in EtOAc/H₂O. The phases were separated and the organic layer was dried over anh. Na₂SO₄. The solids were filtered, the solvent was evaporated and the crude oil was purified by flash chromatography (silica gel, toluene/acetone 97:3). The title compound was obtained as a yellow oil (25 mg, 0.06 mmol, 24%).

Compounds 4-1-1, 4-1-2, 4-2-1, 4-2-2 and 4-2-3 were prepared analogously using the appropriate amine. The chloro-pyrimidine intermediates of examples 4-1-1, 4-1-2, 4-2-1, 4-2-2 and 4-2-3 were prepared using the procedure set forth for intermediate 41, except that:

- a) 2-chloro-cyclohexanone was used instead of 2-chloro-pentanone, and
- b) different Grignard reagents were used:

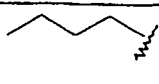
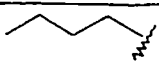
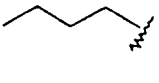
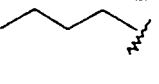
4-1-1 and 4-2-1 (1-bromo-2,4-dimethoxybenzene),

4-1-2 and 4-2-2 (2-bromo-5-fluoro-toluene) and 4-2-3 (2-bromo-5-methyl-toluene).

Table 4-2

Cpd. No.	R	R ₁	R ₂ -	R ₃ -	Analytical Data
----------	---	----------------	------------------	------------------	-----------------

1/44

4-2-1	2,4-dimethoxy-phenyl	CH ₃		Et	NMR (¹ H, CDCl ₃): δ 6.47 (d, 1H), 6.44 (d, 1H), 6.33 (dd, 1H), 4.36 (t, 1H), 3.76 (s, 6H), 3.45-3.30 (m, 4H), 2.60 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.10 (m, 1H), 1.70-1.60 (m, 5H), 1.32 (q, 2H), 1.17 (t, 3H), 0.94 (t, 3H). MS (m/z): 383 [MH] ⁺ .
4-2-2	2-methyl-4-fluorophenyl	CH ₃		Et	NMR (¹ H, CDCl ₃): δ 6.87 (dd, 1H), 6.72 (m, 1H), 6.51 (dd, 1H), 4.25 (m, 1H), 3.5-3.3 (m, 4H), 2.60 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.17 (m, 1H), 1.78 (m, 1H), 1.75-1.60 (m, 2H), 1.60 (m, 2H), 1.34 (m, 2H), 1.21 (t, 3H), 0.95 (t, 3H). MS (m/z): 356 [MH] ⁺ .
4-2-3	2,4-dimethyl-phenyl	CH ₃		Et	NMR (¹ H, CDCl ₃): δ 6.98 (bs, 1H), 6.84 (bd, 1H), 6.46 (d, 1H), 4.25 (t, 1H), 3.50 (m, 1H), 3.38 (m, 1H), 3.28 (m, 2H), 2.60 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.17 (m, 1H), 1.82 (m, 1H), 1.72 (m, 1H), 1.63 (m, 3H), 1.08 (m, 1H), 0.89 (t, 3H), 0.51 (m, 2H), 0.20 (m, 2H). MS (m/z): 364 [MH] ⁺ .
4-2-4	2,4-dichloro-phenyl	CH ₃		Et	NMR (¹ H, CDCl ₃): δ 7.37 (d, 1H), 7.07 (dd, 1H), 6.57 (d, 1H), 4.45 (t, 1H), 3.43 (m, 4H), 2.59 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.24 (m, 2H), 1.73 (m, 2H), 1.6-1.5 (m, 2H), 1.32 (m, 2H), 1.38 (t, 3H), 0.94 (t, 3H). MS (m/z): 392 [MH] ⁺ (2Cl)

EXAMPLE 5

CRF Binding Activity

CRF binding affinity has been determined in vitro by the compounds' ability to displace ¹²⁵I-oCRF and ¹²⁵I-Sauvagine for CRF1 and CRF2 SPA, respectively, from recombinant human CRF receptors expressed in Chinese Hamster Ovary (CHO) cell membranes. For membrane preparation, CHO cells from confluent T-flasks were collected in SPA buffer (HEPES/KOH 50mM, EDTA 2mM; MgCl₂ 10mM, pH 7.4.) in 50mL centrifuge tubes, homogenized with a Polytron and centrifuged (50'000g for 5min at 4°C: Beckman centrifuge with JA20 rotor). The pellet was resuspended, homogenized and centrifuged as before.

The SPA experiment has been carried out in Optiplate by the addition of 100 μL the reagent mixture to 1 μL of compound dilution (100% DMSO solution) per well. The assay mixture was prepared by mixing SPA buffer, WGA SPA beads (2.5 mg/mL), BSA (1 mg/mL) and membranes (50 and 5 μg of protein/mL for CRF1 and CRF2 respectively) and 50 pM of radioligand.

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

EXAMPLE 6
CRF functional assay

5 Compounds of the invention were characterised in a functional assay for the determination of their inhibitory effect. Human CRF-CHO cells were stimulated with CRF and the receptor activation was evaluated by measuring the accumulation of cAMP.

10 CHO cells from a confluent T-flask were resuspended with culture medium without G418 and dispensed in a 96-well plate, 25'000c/well, 100 µL/well and incubated overnight. After the incubation the medium was replaced with 100 µL of cAMP IBMX buffer warmed at 37°C (5mM KCl, 5mM NaHCO₃, 154mM NaCl, 5mM HEPES, 2.3mM CaCl₂, 1mM MgCl₂; 1g/L glucose, pH 7.4 additioned by 1mg/mL BSA and 1mM IBMX) and 1µL of antagonist dilution in neat DMSO. After 10 additional minutes of incubation at 37°C in a plate incubator without CO₂, 1µL of agonist dilution in neat DMSO was added. As before, the plate was incubated for 10 minutes and then cAMP cellular content was measured by using
15 the Amersham RPA 538 kit.

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

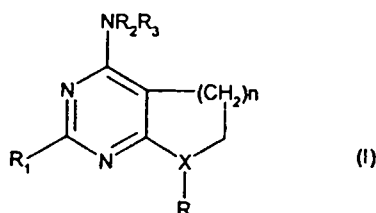
It is to be understood that the present invention covers all combinations of particular and preferred groups described herein above.

25 The application of which this description and claims forms part may be used as a basis for priority in respect of any subsequent application. The claims of such subsequent application may be directed to any feature or combination of features described herein. They may take the form of product, composition, process, or use claims and may include, by way of example and without limitation, the following claims:

4/45

Claims

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



wherein

R

is aryl or heteroaryl, each of which may be substituted by 1 to 4 groups selected from:

halogen, C1-C6 alkyl, C1-C6 alkoxy, halo C1-C6 alkyl, C2-C6 alkenyl, C2-C6 alkynyl, halo C1-C6 alkoxy, -COR₄, nitro, -NR₉R₁₀, cyano, and a group R₅;

R₁

is hydrogen, C1-C6 alkyl, C2-C6 alkenyl, C2-C6 alkynyl, halo C1-C6 alkyl, halo C1-C6 alkoxy, halogen, NR₉R₁₀ or cyano;

R₂

is hydrogen, C3-C7 cycloalkyl, or a group R₆;

R₃

has the same meanings as R₂, but R₂ and R₃ may not be simultaneously hydrogen; or

R₂ and R₃

together with N form a saturated or unsaturated heterocycle, which may be substituted by 1 to 3 R₇ groups; or

R₂ and R₃

together with N form a 5-10 membered heteroaryl group, in which the 5-membered heteroaryl group contains at least one heteroatom selected from oxygen, sulphur or nitrogen and the 6-10 membered heteroaryl group contains from 1 to 3 nitrogen atoms and wherein said 5-10 membered heteroaryl may be substituted by 1 to 3 R₇ groups;

R₄

is a C1-C4 alkyl, -OR₉ or -NR₉R₁₀;

R₅

is a 5-6 membered heterocycle, which may be saturated or may contain one to three double bonds, and which may be substituted by 1 or more R₈ groups;

R₆

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

R₇

is a group R₃, a group R₄, C3-C7 cycloalkyl, C1-C6 alkoxy, hydroxy, halogen, nitro, cyano, C(O)NR₉R₁₀, phenyl which may be substituted by 1 to 4 R₈ groups;

R₈

is C1-C6 alkyl, halo C1-C2 alkyl, halogen, nitro, C1-C6 alkoxy or cyano;

R₉

is hydrogen or C1-C6 alkyl;

R₁₀

independently from R₉, has the same meanings;

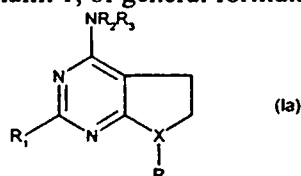
X is carbon or nitrogen;
n is 1 or 2.

2. Compounds, according to claim 1, in which

R₂ and R₃ together with N form a saturated or unsaturated heterocycle, which may be substituted by 1 to 3 R₇ groups; or

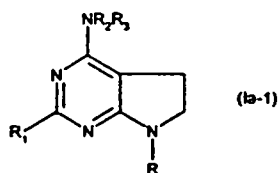
R₂ and R₃ together with N form a 5-10 membered heteroaryl group, in which the 5-membered heteroaryl group contains at least one heteroatom selected from oxygen, sulphur or nitrogen and the 6-10 membered heteroaryl group contains from 1 to 3 nitrogen atoms and wherein said 5-10 membered heteroaryl may be substituted by 1 to 3 R₇ groups;

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



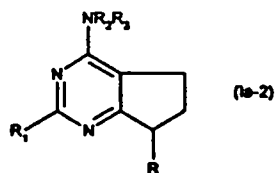
in which R, R₁, R₂, R₃ and X are defined as in claim 1.

4. Compounds, according to claim 3, of general formula (Ia-1)



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

5. Compounds, according to claim 3, of general formula (Ia-2)



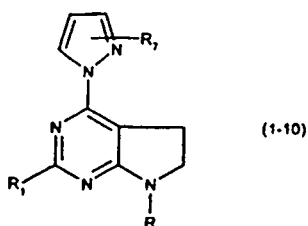
in which R, R₁, R₂, and R₃ are defined as in claim 1.

6. Compounds, according to claim 4, in which the group NR₂R₃ represents a 5-6 membered heterocycle.

7. Compounds, according to claim 6, of general formula

1/16

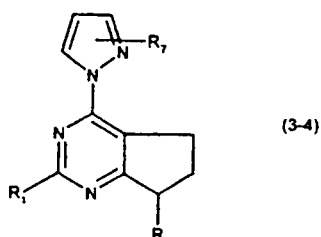
77



in which R, R₁, and R₇ are defined as in claim 1.

8. Compounds, according to claim 6, of general formula

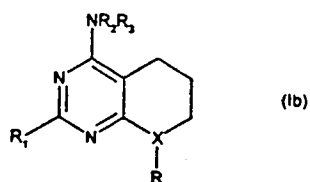
5



in which R, R₁, and R₇ are defined as in claim 1.

9. Compounds, according to claim 1, of general formula (Ib)

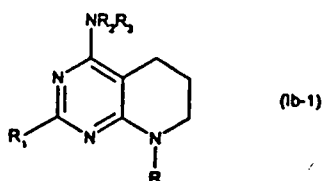
10



in which R, R₁, R₂, R₃ and X are defined as in claim 1.

10. Compounds, according to claim 9, of general formula (Ib-1)

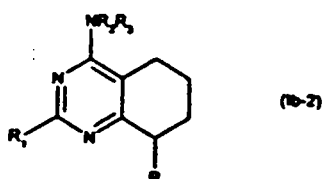
15



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

11. Compounds, according to claim 9, of general formula (Ib-2)

20



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

12. Compounds, according to any of claims from 1 to 11, wherein
R₁ is C1-C3 alkyl group or halo C1-C3 alkyl group.

25

13. Compounds, according to any of claims from 1 to 12, wherein

R is an aryl group selected from: 2,4-dichlorophenyl, 2-chloro-4-methylphenyl, 2-chloro-4-trifluoromethyl, 2-chloro-4-methoxyphenyl, 2,4,5-trimethylphenyl, 2,4-dimethylphenyl, 2-methyl-4-methoxyphenyl, 2-methyl-4-chlorophenyl, 2-methyl-4-trifluoromethyl, 2,4-dimethoxyphenyl, 2-methoxy-4-trifluoromethylphenyl, 2-methoxy-4-chlorophenyl, 3-methoxy-4-chlorophenyl, 2,5-dimethoxy-4-chlorophenyl, 2-methoxy-4-isopropylphenyl, 2-methoxy-4-trifluoromethylphenyl, 2-methoxy-4-isopropylphenyl, 2-methoxy-4-methylphenyl, 2-trifluoromethyl-4-chlorophenyl, 2,4-trifluoromethylphenyl, 2-trifluoromethyl-4-methylphenyl, 2-trifluoromethyl-4-methoxyphenyl, 2-bromo-4-isopropylphenyl, 4-methyl-6-dimethylaminopyridin-3-yl, 3,5-dichloro-pyridin-2-yl, 2,6-bismethoxy-pyridin-3-yl and 3-chloro-5-trichloromethyl-pyridin-2-yl.

14. A compound, according to any of claims from 1 to 13, selected in a group consisting from:

[7-(2,4-dichlorophenyl)-2-methyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-(1-ethylpropyl)amine;

[7-(2-bromo-4-isopropylphenyl)-2-methyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-(1-ethylpropyl)amine;

[7-(2,4-bis-trifluoromethylphenyl)-2-methyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-(1-propylbutyl)amine;

butyl-[7-(2,4-dichlorophenyl)-2-methyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]ethylamine;

[7-(2-bromo-4-isopropylphenyl)-2-methyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-butylethylamine;

butyl-[7-(2-chloro-4-trifluoromethylphenyl)-2-methyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]ethylamine;

[7-(2,4-bis-trifluoromethylphenyl)-2-methyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-butylethylamine;

[7-(2-chloro-4-trifluoromethylphenyl)-2-methyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]cyclopropylmethylpropylamine;

[7-(2,4-bis-trifluoromethylphenyl)-2-methyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-cyclopropylmethylpropylamine;

[7-(2-bromo-4-isopropylphenyl)-2-methyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-cyclopropylmethylpropylamine;

cyclopropylmethyl[7-(2,4-dichlorophenyl)-2-methyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]propylamine;

7-(2,4-dichlorophenyl)-4-(2-ethyl-piperidin-1-yl)-2-methyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine;

7-(2,4-dichlorophenyl)-4-[(2R,5R)-2,5-dimethylpyrrolidin-1-yl]-2-methyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine;

7-(2,4-dichlorophenyl)-2-methyl-4-(3-thiazol-2-yl-pyrazol-1-yl)-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine;

1/27

- 7-(2,4-bis-trifluoromethylphenyl)-2-methyl-4-(3-thiazol-2-yl-pyrazol-1-yl)-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine;
- 7-(2-bromo-4-isopropylphenyl)-2-methyl-4-(3-trifluoromethyl-pyrazol-1-yl)-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine;
- 5 7-(2,4-dichlorophenyl)-4-(5-isopropyl-3-trifluoromethyl-pyrazol-1-yl)-2-methyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine and 7-(2,4-dichlorophenyl)-4-(3-isopropyl-5-trifluoromethyl-pyrazol-1-yl)-2-methyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine;
- 7-(2,4-dichlorophenyl)-4-(3-ethyl-5-trifluoromethylpyrazol-1-yl)-2-methyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine;
- 10 7-(2,4-dichlorophenyl)-4-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)-2-methyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine;
- 7-(2,4-dichlorophenyl)-4-(3-dimethoxymethyl-pyrazol-1-yl)-2-methyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine;
- 7-(2,4-dichlorophenyl)-4-(3-ethyl-5-trifluoromethylpyrazol-1-yl)-2-methyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine;
- 15 4-(4-bromo-3-methyl-pyrazol-1-yl)-7-(2,4-dichlorophenyl)-2-methyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine;
- 4-(4-bromopyrazol-1-yl)-7-(2,4-dichlorophenyl)-2-methyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine;
- 20 7-(2,4-dichlorophenyl)-4-[3-(4-chlorophenyl)-pyrazol-1-yl]-2-methyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine;
- 7-(2,4-dichlorophenyl)-4-[3-(2-nitrophenyl)-pyrazol-1-yl]-2-methyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine;
- 7-(2,6-dimethoxy-pyridin-3-yl)-2-methyl-4-(3-thiazol-2-yl-pyrazol-1-yl)-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[(2,3-*d*)]pyrimidine;
- 25 7-(2,4-bis-trifluoromethyl-phenyl)-2-methyl-4-(3-morpholyn-4-yl-pyrazol-1-yl)-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[(2,3-*d*)]pyrimidine;
- 7-(2,4-bis-trifluoromethyl-phenyl)-2-methyl-4-(3-pyridin-3-yl-pyrazol-1-yl)-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[(2,3-*d*)]pyrimidine;
- 30 7-(2,4-bis-trifluoromethyl-phenyl)-2-methyl-4-(3-pyrazin-2-yl-pyrazol-1-yl)-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[(2,3-*d*)]pyrimidine;
- 7-(2,4-bis-trifluoromethyl-phenyl)-2-methyl-4-(3-oxalol-5-yl-pyrazol-1-yl)-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[(2,3-*d*)]pyrimidine;
- 7-(2,4-dichlorophenyl)-2-methyl-4-(3-trifluoromethyl-(1,2,4)triazol-1-yl)-6,7-dihydro-5H-pyrrolo(2,3-*d*)pyrimidine;
- 35 butyl-[7-(2,4-dichlorophenyl)-2-methyl-6,7-dihydro-5H-cyclopentapyrimidin-4-yl]-ethyl-amine;
- cyclopropylmethyl[7-(2,4-dimethoxyphenyl)-2-methyl-6,7-dihydro-5H-cyclopentapyrimidin-4-yl]-propyl-amine;
- 40 cyclopropylmethyl[7-(2,4-dichlorophenyl)-2-methyl-6,7-dihydro-5H-cyclopentapyrimidin-4-yl]-propylamine;
- 7-(2,4-dichlorophenyl)-4-[(2R,5R)-2,5-dimethylpyrrolidin-1-yl]-2-methyl-6,7-dihydro-5H-cyclopentapyrimidine;

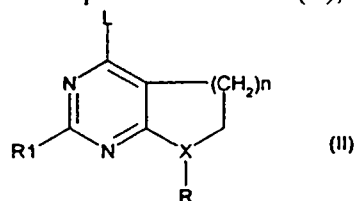
7-(2,4-dichlorophenyl)-4-[(2R,5R)-2,5-dimethylpyrrolidin-1-yl]-2-methyl-6,7-dihydro-5H-cyclopentapyrimidine;

[8-(2,4-bis-trifluoromethylphenyl)-2-methyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[2,3-d]pyrimidin-4-yl](1-propylbutyl)amine;

5 butyl-[8-(2,4-dichlorophenyl)-2-methyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-ethylamine;

cyclopropylmethyl[8-(2,4-dichlorophenyl)-2-methyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[2,3-d]pyrimidin-4-yl]propylamine.

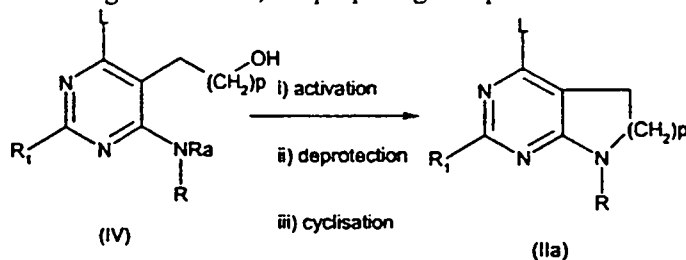
- 10 13. A process for the preparation of a compound of formula (I) as claimed in claim 1, which comprises the reaction of a compound of formula (II), wherein L is a leaving group,



- 15 with the amino compound R_2R_3NH (III), wherein R, R_2 and R_3 are defined as in claim 1, followed where necessary or desired by isolation of the compound as salt thereof.

16

14. A process, according to claim 13, for preparing compounds of formula (IIa),

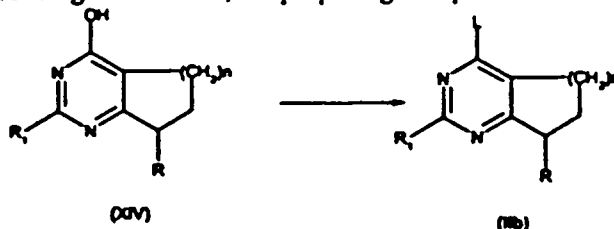


- 20 which are equivalent to compounds of formula (II) wherein X is nitrogen, comprising the following steps:

- i) activation of the hydroxy group of compounds of formula (IV), wherein p is 1 or 2, R_a is a suitable protecting group for the amino group, R and R_1 are defined as in claim 1, by conversion into a suitable leaving group;
- 25 ii) deprotection of the amino protecting group ;
- iii) cyclisation.

17

15. A process, according to claim 13, for preparing compounds of formula (IIb),



1/48

which are equivalent to compounds of formula (II) in which X is carbon, comprising the conversion of the hydroxy group of compounds of formula (XIV) into a leaving group, wherein R and R₁ are defined as in claim 1.

18

- 5 16. The use of a compound according to any of claims from 1 to 12, in the preparation of a medicament for use in the treatment of conditions mediated by CRF (corticotropin-releasing factor).

19

- 10 17. The use of a compound according to claim 16, in the preparation of a medicament for use in the treatment of depression and anxiety.

20

18. The use of a compound according to claim 16, in the preparation of a medicament for use in the treatment of IBS (irritable bowel disease) and IBD (inflammatory bowel disease).

21

- 15 19. A compound according to any of claims 1 to 12, for use in the treatment of conditions mediated by CRF (corticotropin-releasing factor).

22

20. A compound according to claim 19, for use in the treatment of depression and anxiety.

20

23

21. A compound according to claim 19, for use in the treatment of IBS (irritable bowel disease) and IBD (inflammatory bowel disease).

24

- 25 22. A pharmaceutical composition comprising a compound according to any of claims from 1 to 12, in admixture with one or more physiologically acceptable carriers or excipients.

25

- 30 23. A method for the treatment of a mammal, including man, in particular in the treatment of conditions mediated by CRF (corticotropin-releasing factor), comprising administration of an effective amount of a compound according to any of claims from 1 to 12.

26

24. A method, according to claim 23, in the treatment of depression and anxiety, comprising administration of an effective amount of a compound according to any of claims 1 to 12.

35

27

25. A method, according to claim 23, in the treatment of IBS (irritable bowel disease) and IBD (inflammatory bowel disease), comprising administration of an effective amount of a compound according to any of claims 1 to 12.

PIRIMIDINAS FUSIONADAS COMO ANTAGONISTAS DEL FACTOR
LIBERADOR DE CORTICOTROPINA

MEMORIA DESCRIPTIVA

5

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

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

Se ha encontrado que el CRF produce alteraciones profundas en la función de los sistemas endócrino, nervioso e inmune. Se cree que el CRF es un regulador fisiológico importante de la liberación basal y de la liberación
15 activada por estrés de la hormona adrenocorticotrópica ("ACTH"), Bendorfina y otros péptidos derivados de la proopiomelanocortina ("POMC") a partir de la pituitaria anterior (Vale et al., Science 213: 1394-1397, 1981).

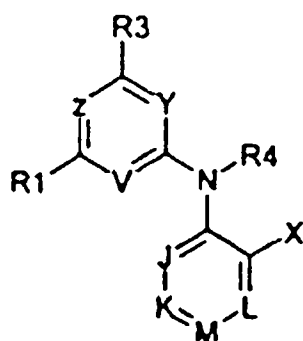
Además de su papel para estimular la producción de ACTH y POMC, el CRF parece ser uno de los neurotransmisores clave del sistema
20 nervioso central y desempeña un papel crucial en la integración de la respuesta general del cuerpo hacia el estrés.

La administración de CRF directamente al cerebro produce respuestas conductuales, fisiológicas y endócrinas idénticas a aquellas observadas para un animal expuesto a un ambiente estresante.

Por consiguiente, los datos clínicos sugieren que los
5 antagonistas del receptor de CRF pueden representar antidepresivos y/o fármacos ansiolíticos novedosos que pueden ser útiles en el tratamiento de los trastornos neuropsiquiátricos manifestados por la hipersecreción de CRF.

Los primeros antagonistas del receptor de CRF fueron péptidos (véase, por ejemplo, Rivier et al., Patente de E.U.A. No. 4,605,642; Rivier et
10 al., Science 224: 889, 1984). A pesar de que estos péptidos establecieron que los antagonistas del receptor de CRF pueden atenuar las respuestas farmacológicas al CRF, los antagonistas peptídicos del receptor de CRF padecen de las desventajas usuales de los péptidos terapéuticos incluyendo ausencia de estabilidad y actividad oral limitada. Más recientemente, se han
15 reportado moléculas pequeñas de los antagonistas del receptor de CRF.

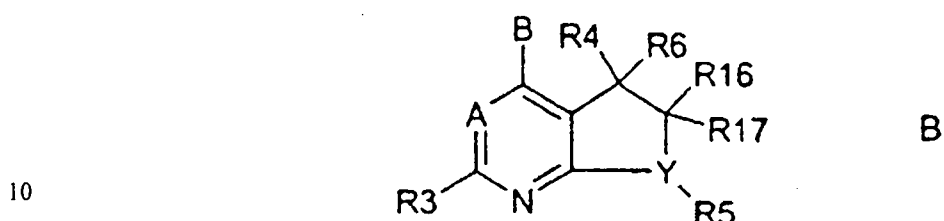
El documento WO 95/10506 describe entre otros, compuestos de la fórmula general (A) con actividad general antagonista a CRF



A

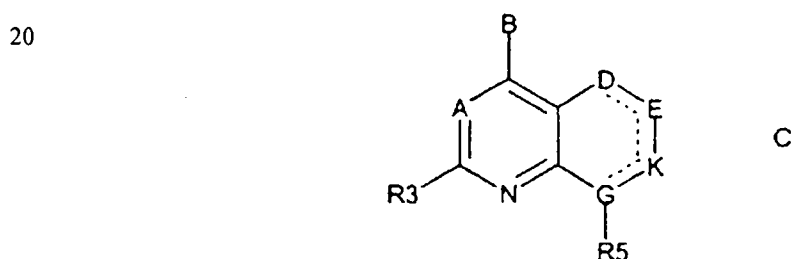
en donde Y puede ser CR29; V y Z pueden ser nitrógeno y carbono, R₃ puede corresponder a un derivado de amina y R₄ puede tomarse junto con R29 para formar un anillo de 5 miembros y es CH(R28) cuando R29 es CH(R30). No hay descripciones específicas de los compuestos que corresponden a esta definición.

El documento WO 95/33750 también describe compuestos de la fórmula general (B) que tienen actividad antagonística a CRF,



en la cual A e Y pueden ser nitrógeno y carbono y B puede corresponder a un derivado de amina. Los compuestos comprendidos en la fórmula general (B), cuya preparación se incluye en la Parte Experimental del documento WO 95/33759, están caracterizados porque siempre tienen al menos un sustituyente diferente al hidrógeno en los átomos diferentes de Y en el anillo de 5 miembros, cuando está saturado.

El documento WO 98/08846 describe los compuestos de la fórmula general (C) que tienen actividad antagonística a CRF,



en donde A puede ser nitrógeno, G puede ser nitrógeno o carbono, B puede ser un derivado amino y los otros grupos tienen los significados anteriormente descritos.

Los compuestos comprendidos en la fórmula general (C), en los
5 que A puede ser nitrógeno y B puede ser el derivado amino, cuya preparación se incluye en la Parte Experimental del documento WO 98/08846, están caracterizados porque siempre tienen al menos un sustituyente diferente al hidrógeno en los átomos diferentes de G en el anillo de 6 miembros, cuando está saturado.

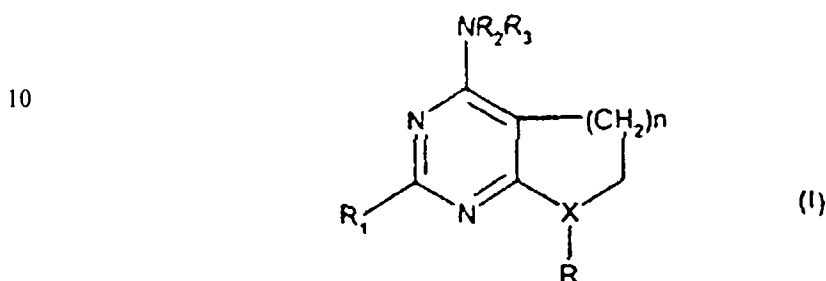
10 Debido a la importancia fisiológica de CRF, el desarrollo de moléculas pequeñas biológicamente activas que tienen una importante actividad de unión al receptor de CRF y las cuales son capaces de antagonizar al receptor de CRF permanece como un objetivo deseable. Dichos antagonistas del receptor de CRF pueden ser útiles en el tratamiento
15 de condiciones endócrinas, psiquiátricas y neurológicas o en enfermedades, incluyendo trastornos relacionados con la tensión en general.

A pesar de que se han hecho avances significativos hacia el logro de la regulación del CRF a través de la administración de antagonistas del receptor de CRF, permanece una necesidad de la técnica para
20 antagonistas efectivos de moléculas pequeñas del receptor de CRF. También hay una necesidad de composiciones farmacéuticas que contengan dichos antagonistas del receptor de CRF, así como métodos que se refieren al uso de los mismos para tratar, por ejemplo, trastornos relacionados con la tensión.

La presente invención satisface estas necesidades, y provee otras ventajas relacionadas.

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

La presente invención provee compuestos de fórmula (I) incluyendo estereoisómeros, profármacos y sales o solvatos de los mismos farmacéuticamente aceptables.



en donde

- 15
- R es arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales está sustituido por 1 a 4 grupos seleccionados a partir de: halógeno, alquilo de C1-C6, alcoxi de C1-C6, haloalquilo de C1-C6, alquenilo de C2-C6, alquinilo de C2-C6, haloalcoxi de C1-C6, -COR₄, nitro, -
- 20
- NR₉R₁₀, ciano, y un grupo R₅;
- R₁ es un hidrógeno, alquilo de C1-C6, alquenilo de C2-C6, alquinilo de C2-C6, haloalquilo de C1-C6, haloalcoxi de C1-C6, halógeno, -NR₉R₁₀ o ciano;

- 5
- R_2 es nitrógeno, cicloalquilo de C3-C7, o un grupo R_6 ;
- R_3 tiene el mismo significado que R_2 , pero R_2 y R_3 no pueden ser simultáneamente hidrógeno; o
- R_2 y R_3 junto con N forman un heterociclo saturado o no saturado, el cual puede estar sustituido por 1 a 3 grupos R_7 ; o
- 10
- R_2 y R_3 junto con N forman un grupo heteroarilo de 5-10 miembros, en el cual el grupo heteroarilo de 5 miembros contiene al menos un heteroátomo seleccionados a partir de oxígeno, azufre o nitrógeno y el grupo heteroarilo de 6-10 miembros contiene de 1 a 3 átomos de nitrógeno y en donde dicho heteroarilo de 5-10 miembros puede estar sustituido por 1 a 3 grupos R_7 ;
- 15
- R_4 es un alquilo de C1-C4, $-OR_9$ o NR_9R_{10} ;
- R_5 es un heterociclo de 5-6 miembros, el cual puede estar saturado o puede contener uno a tres enlaces dobles, y el cual puede estar sustituido por 1 o más grupos R_8 ;
- 20
- R_6 es un alquilo de C1-C6 que puede estar sustituido por uno o más grupos seleccionados a partir de: cicloalquilo de C3-C7, alcoxi de C1-C6, haloalcoxi de C1-C6, hidroxí, haloalquilo de C1-C6;

- R_7 es un grupo R_5 , un grupo R_6 , cicloalquilo de C3-C7, alcoxi de C1-C6, hidroxilo, halógeno, nitro, ciano, $C(O)NR_9R_{10}$, fenilo el cual puede estar sustituido por 1 a 4 grupos R_8 ;
- 5 R_8 es alquilo de C1-C6, haloalquilo de C1-C2, halógeno, nitro, alcoxi de C1-C6 o ciano;
- R_9 es hidrógeno o alquilo de C1-C6;
- R_{10} independientemente a partir de R_9 , tiene el mismo significado;
- 10 X es carbono o nitrógeno;
- n es 1 ó 2.

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

Los solvatos pueden ser, por ejemplo, hidratos.

Las referencias en la presente invención a un compuesto de conformidad con la invención incluyen tanto compuestos de fórmula (I) y sus sales ácidas de adición farmacéuticamente aceptables junto con los solvatos farmacéuticamente aceptables.

5 Además, los profármacos también se incluyen dentro del contexto de esta invención. Los profármacos son cualesquiera vehículos covalentemente unidos que liberan un compuesto de estructura (I) in vivo cuando dicho profármaco se administra a un paciente. Los profármacos generalmente se preparan mediante la modificación de grupos funcionales de tal manera que la modificación es escindida, ya sea mediante manipulación
10 rutinaria o in vivo, produciendo el compuesto parenteral. Los profármacos incluyen, por ejemplo, compuestos de esta invención en donde los grupos hidroxilo, amina o sulfhidrilo están unidos a cualquier grupo que, cuando se administra a un paciente, lo escinde para formar los grupos hidroxilo, amina o
15 sulfhidrilo. Por lo tanto, los ejemplos representativos de profármacos incluyen (pero no se limitan a) acetato, formato y benzoato derivados de grupos funcionales alcohol, sulfhidrilo y amina de los compuestos de la estructura (I). Adicionalmente, en el caso de un ácido carboxílico (-COOH), se pueden emplear los ésteres, tales como metilésteres, etilésteres, y los similares.

20 Con respecto a los estereoisómeros, los compuestos de estructura (I) pueden tener centros quirales y pueden presentarse como racematos, mezclas racémicas y como enantiómeros o diastereómeros individuales. Todas esas formas isoméricas están incluidas dentro de la

presente invención, incluyendo las mezclas de las mismas. Además, algunas de las formas cristalinas de los compuestos de la estructura (I) pueden existir como polimorfos, los cuales se incluyen en la presente invención.

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

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

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

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

20 El término alquenilo de C2-C6 define radicales hidrocarburo de cadena recta o ramificada que contienen uno o más enlaces dobles y que tienen de 2 a 6 átomos de carbono tales como, por ejemplo, etenilo, 2-

propenilo, 3-butenilo, 2-butenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 3-metil-2-butenilo o 3-hexenilo y los similares.

El término grupo alcoxi de C1-C6 puede ser un grupo alcoxi de cadena lineal o ramificada, por ejemplo metoxi, etoxi, propoxi, prop-2-oxi, 5 butoxi, but-2-oxi o metilprop-2-oxi y los similares.

El término grupo haloalcoxi de C1-C6 puede ser un grupo alcoxi de C1-C6 como se definió antes de ser sustituido con al menos un halógeno, preferiblemente flúor, tal como OCHF₂, o OCF₃.

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

El término arilo significa una porción carboxilica aromática tal como fenilo, bifenilo o naftinilo.

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

Los heteroarilos representativos incluyen (pero se limitan a) 20 furilo, benzofuranilo, tiofenilo, benzotiofenilo, pirrolilo, indolilo, isoindolilo, azaindolilo, piridilo, quinolinilo, isoquinolinilo, oxazolilo, isoxazolilo, benzoxazolilo, pirazolilo, imidazolilo, benzimidazolilo, tiazolilo, benzotiofenilo,

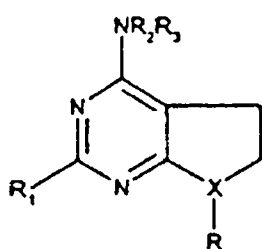
isotiazolilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, tiazinilo, cinnolinilo, ftalazinilo, triazolilo, tetrazolilo, y quinazolinilo.

El término heterociclo significa un anillo heterociclo monocíclico de 5 a 7 miembros, o un anillo heterocíclico policíclico de 7 a 14 miembros el cual está ya sea saturado, no saturado o es aromático, y el cual contiene de 1 a 4 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno y azufre, y en donde los heteroátomos de nitrógeno y de azufre pueden estar opcionalmente oxidados, y el heteroátomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado, incluyendo anillos bicíclicos en los cuales cualesquiera de los heterociclos anteriormente mencionados están fusionados con un anillo de benceno así como a anillos tricíclicos (y superiores) heterocíclicos. El heterociclo puede estar unido mediante cualquier heteroátomo o átomo de carbono. Los heterociclos incluyen heteroarilos como se definió anteriormente. Por lo tanto, además de los heteroarilos aromáticos listados anteriormente, los heterociclos también incluyen (pero no se limitan a) morfolinilo, pirrolidinonilo, pirrolidinilo, piperidinilo, hidantoinilo, valerolactamilo, oxiranilo, oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, tetrahidropiridinilo, tetrahidropirimidinilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidrotiopiranilo, tetrahidropirimidinilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidrotiopiranilo, y los similares.

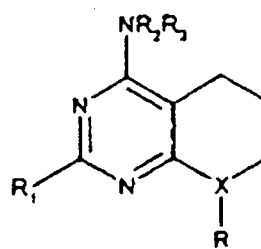
El término heterociclo de 5-6 miembros significa, de conformidad con las definiciones anteriores, un anillo heterocíclico monocíclico de 5-6 miembros el cual está ya sea saturado, no saturado o es aromático, y el cual contiene de 1 a 4 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de

nitrógeno, oxígeno y azufre, y en donde los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados, y el heteroátomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado. Los heterociclos incluyen heteroarilos como se definió anteriormente. El heterociclo puede estar unido
5 mediante cualquier heteroátomo o átomo de carbono. Por lo tanto, el término incluye (pero no se limita a) morfolinilo, piridinilo, pirazinilo, pirazolilo, triazolilo, imidazolilo, oxadiazolilo, oxazolilo, pirrolidinonilo, pirrolidinilo, piperidinilo, hidantoinilo, valerolactamilo, oxiranilo, oxetanilo, tetrahydrofuranilo, tetrahidropiranilo, tetrahidropiridinilo, tetrahidropirimidinilo, tetrahidrotiofenilo,
10 tetrahidrotiopiranilo, tetrahidropirimidinilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidrotiopiranilo, y los similares.

15



(Ia)



(Ib)

En una modalidad preferida en la que n es 1 de conformidad con la definición de los compuestos de la fórmula (I) anteriormente mencionada,
20 los antagonistas del receptor de CRF de esta invención tienen la estructura (Ia), y, en donde n es 2, entonces los antagonistas del receptor de CRF de esta invención tienen la estructura (Ib), en donde R, R₁, R₂ y R₃ se definen como se mencionó anteriormente.

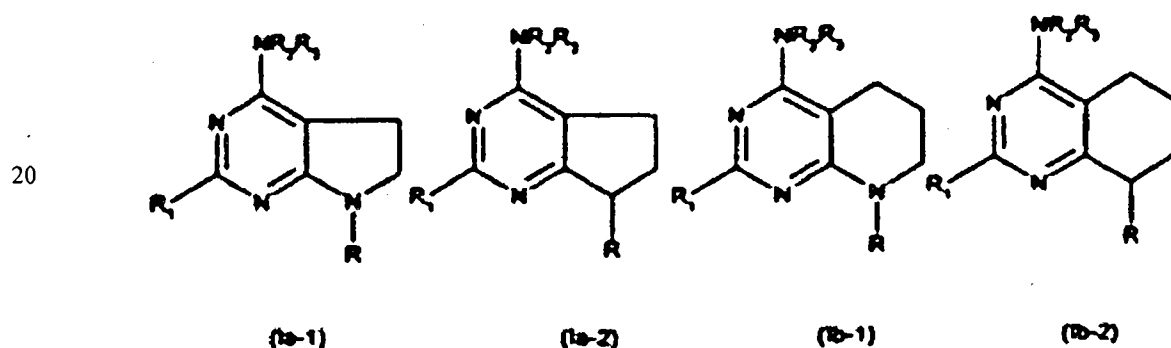
u/64

Los compuestos representativos adicionales de esta invención incluyen compuestos de la fórmula general (I), (Ia) y (Ib), en la cual

5 R_2 y R_3 junto con N forman un heterociclo saturado o insaturado, el cual puede ser sustituido por 1 a 3 grupos R_7 o

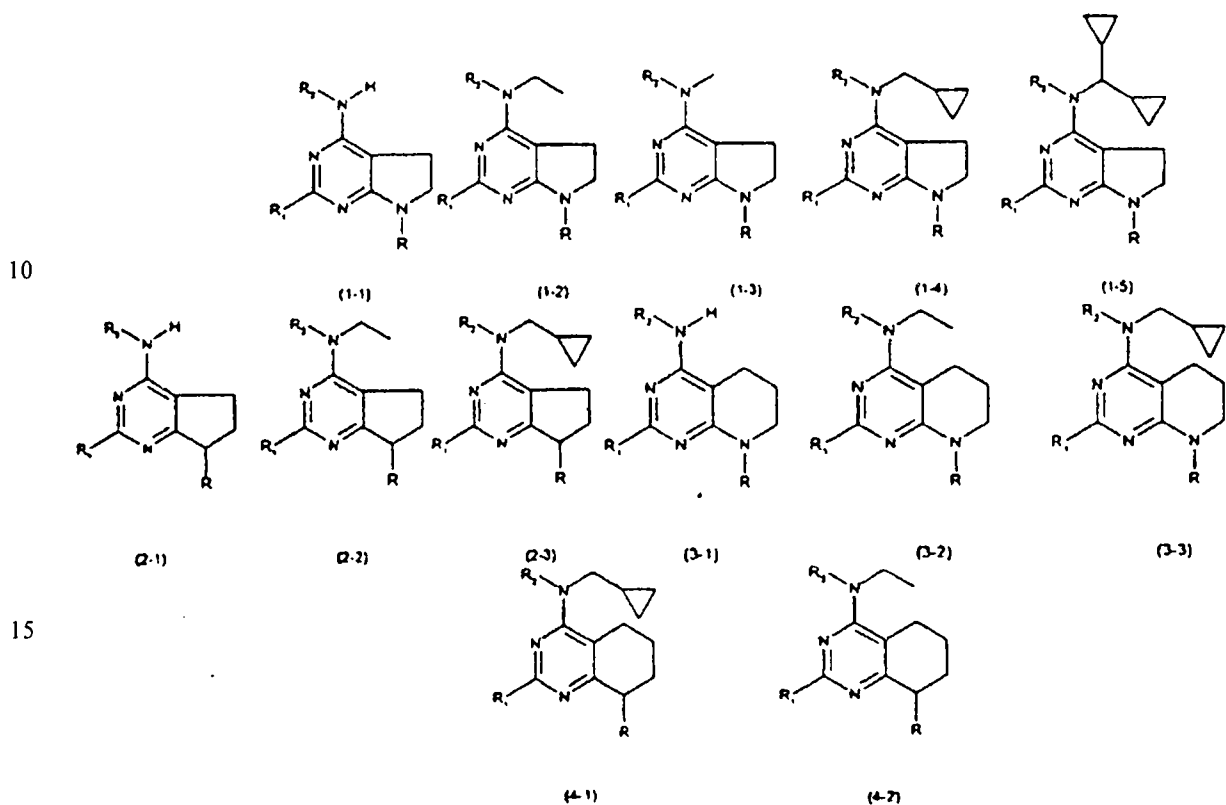
10 R_2 y R_3 junto con N forman un grupo heteroarilo de 5-10 miembros, en el que el grupo heteroarilo de 5 miembros contiene al menos un heteroátomo seleccionado a partir de oxígeno, azufre o nitrógeno y el grupo heteroarilo de 6-10 miembros contiene de 1 a 3 átomos de nitrógeno y en donde dicho heteroarilo de 5-10 miembros puede estar sustituido por 1 a 3 grupos R_7 , dichos grupos R_7 se definen como se mencionó anteriormente.

15 Dependiendo de la elección de X, los antagonistas del receptor de CRF de esta invención incluyen compuestos que tienen las siguientes estructuras (Ia-1), (Ia-2), (Ib-1), (Ib-2).



Las modalidades más específicas de la invención incluyen, pero no se limitan a, compuestos de la fórmula general (Ia-1), (Ia-2), (Ib-1), y (Ib-2), en las cuales el grupo NR_2R_3 representa una amina secundaria o una amina terciaria.

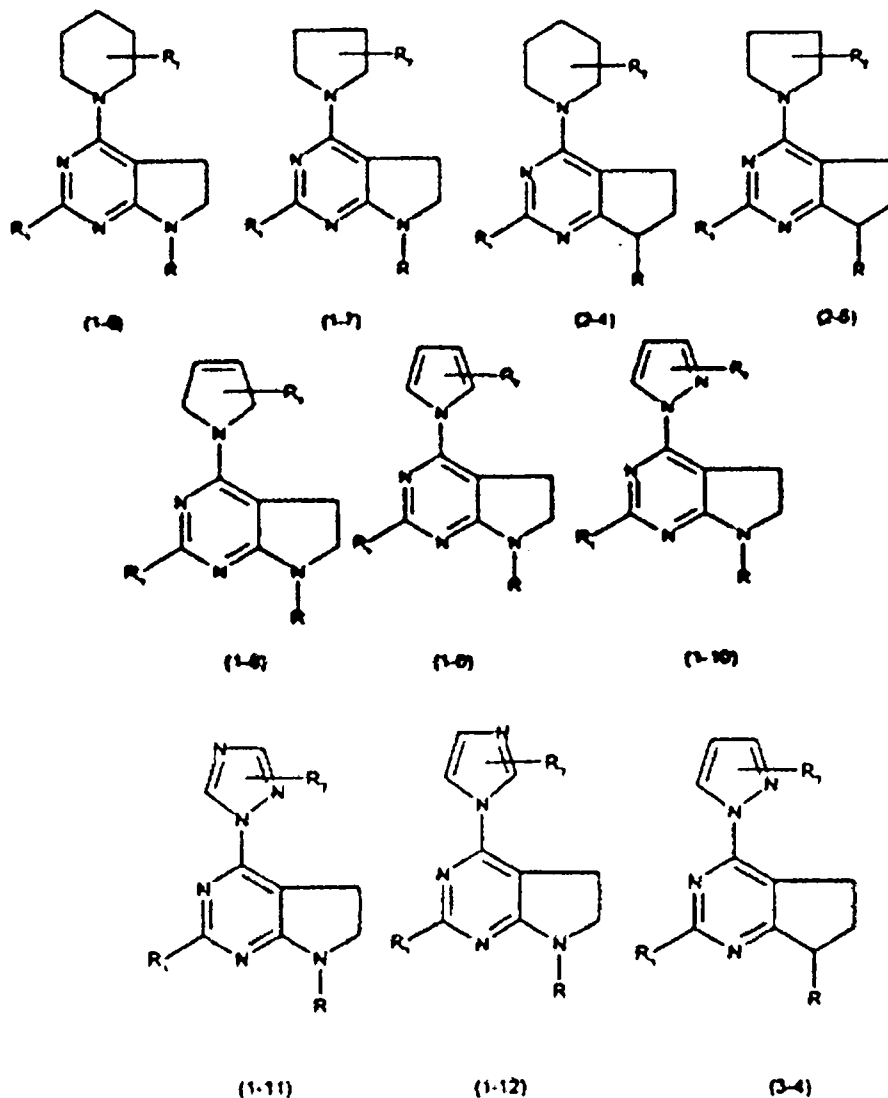
En particular se prefieren los compuestos de fórmula (1-1), (1-2), (1-3), (1-4), (1-5), (2-1), (2-2), (2-3), (3-1), (3-2), (3-3), (4-1), (4-2)



en las cuales R_1 , R_2 , R tienen los significados como se definió anteriormente. Los ejemplos de dichos compuestos se reportan en la Parte Experimental.

Las modalidades específicas adicionales de la invención incluyen, pero no se limitan a, compuestos de la fórmula (1a-1), (1a-2), (1b-1) y (1b-2), en la cual el grupo NR_2R_3 representa un heterociclo de 5-6 miembros.

En particular se prefieren los compuestos de fórmula (1-6), (1-7),
 5 (1-8), (1-9), (1-10), (1-11), (1-12), (2-4), (2-5) y (3-4).



10

15

20

en las cuales R_1 , R y R_7 tienen los significados como se definieron anteriormente.

Los ejemplos de dichos compuestos se reportan en la Parte Experimental.

5 Las modalidades incluso más preferidas de la invención incluyen, pero no se limitan a, compuestos de la fórmula (I); (Ia), (Ib), (Ic), (Id); (Ia-1), (Ia-2), (Ib-1), (Ib-2), (Ic-1), (Ic-2), (Id-1), (Id-2), (1-1), (1-2), (1-3), (1-4), (1-5), (1-6), (1-7), (1-8), (1-9), (1-10), (1-11), (1-12), (2-1), (2-2), (2-3), (2-4), (2-5), (3-1), (3-2), (3-3), (3-4), (4-1), y (4-2) en donde:

10 • R_1 es un grupo alquilo de C1-C3 o un grupo haloalquilo de C1-C3, preferiblemente metilo o trifluorometilo;

• R es un grupo arilo seleccionado a partir de: 2,4-diclorofenil, 2-cloro-4-metilfenil, 2-cloro-4-trifluorometil, 2-cloro-4-metoxifenil, 2,4,5-trimetilfenil, 2,4-dimetilfenil, 2-metil-4-metoxifenil, 2-metil-4-clorofenil, 2-metil-4-trifluorometil, 2,4-dimetoxifenil, 2-metoxi-4-trifluorometilfenil, 2-metoxi-4-clorofenil, 3-metoxi-4-clorofenil, 2,5-dimetoxi-4-clorofenil, 2-metoxi-4-isopropilfenil, 2-metoxi-4-trifluorometilfenil, 2-metoxi-4-isopropilfenil, 2-metoxi-4-metilfenil, 2-trifluorometil-4-clorofenil, 2,4-trifluorometilfenil, 2-trifluorometil-4-metilfenil, 2-trifluorometil-4-metoxifenil, 2-bromo-4-isopropilfenil, 4-metil-6-dimetilaminopiridin-3-il, 3,5-dicloro-piridin-2-il, 2,6-bismetoxi-piridin-3-il y 3-cloro-5-triclorometil-piridin-2-il.

15

20

Los compuestos preferidos de conformidad con la invención son:

[7-(2,4-diclorofenil)-2-metil-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il]-(1-etil-propil)amina (1-1-1);

[7-(2-bromo-4-isopropilfenil)-2-metil-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il]-(1-etilpropil) amina (1-1-2);

5 [7-(2,4-bis-trifluorometilfenil)-2-metil-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il]-(1-propilbutil) amina (1-1-3);

butil- [7-(2,4-diclorofenil)-2-metil-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il] etil- amina (1-2-1);

[7-(2-bromo-4-isopropilfenil)-2-metil-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il]- butiletilamina (1-2-2);

butil- [7-(2-cloro-4-trifluorometilfenil)-2-metil-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il] etilamina (1-2-3);

[7-(2,4-bis-trifluorometilfenil)-2-metil-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il]- butiletilamina (1-2-4);

15 [7-(2-cloro-4-trifluorometilfenil)-2-metil-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il] ciclopropilmetilpropilamina (1-4-1);

[7-(2,4-bis-trifluorometilfenil)-2-metil-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il]- ciclopropilmetilpropilamina (1-4-2);

[7-(2-bromo-4-isopropilfenil)-2-metil-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il]-ciclopropilmetilpropilamina (1-4-3);

ciclopropilmetil[7-(2,4-diclorofenil)-2-metil-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il] propilamina (1-4-4);

7-(2,4-diclorofenil)-4-(2-etil-piperidin-1-il)-2-metil-6,7-dihidro-5H-pirrola [2,3-d] pirimidina (1-6-3);

7- (2,4-diclorofenil)-4- [(2R, 5R)-2, 5-dimetilpirrolidin-1-il]-2-metil-6, 7-dihidro-5H-pirrola [2,3-d] pirimidina (1-7-3);

5 7- (2,4-diclorofenil)-2-metil-4-(3-tiazol-2-il-pirazol-1-il)-6,7-dihidro-5H-pirrola [2,3-d] pirimidina (1-10-1);

7- (2,4-bis-trifluorometilfenil)-2-metil-4-(3-tiazol-2-il-pirazol-1-il)-6, 7-dihidro-5H-] pirrola [2,3-d] pirimidina (1-10-2);

10 7-(2-bromo-4-isopropilfenil)-2-metil-4-(3-trifluorometil-pirazol-1-il)-6,7-dihidro-5H-] pirrola [2,3-d] pirimidina (1-10-6);

7-(2,4-diclorofenil)-4-(5-isopropil-3-trifluorometil-pirazol-1-il)-2-metil-6,7-dihidro- 5H-pirrola [2,3-d] pirimidina y 7- (2,4-diclorofenil)-4-(3-isopropil-5-trifluorometil-pirazol-1-il)-2-metil-6,7-dihidro-5H-pirrola [2,3-d] pirimidina (1-10-7);

15 7-(2,4-diclorofenil)-4-(3-etil-5-trifluorometilpirazol-1-il)-2-metil-6,7-dihidro-5H- pirrola [2,3-d] pirimidina (1-10-9);

7-(2,4-diclorofenil)-4- (3, 5-dimetilpirazol-1-il)-2-metil-6, 7-dihidro-5H-pirrola [2,3- d] pirimidina (1-10-11);

20 7-(2,4-diclorofenil)-4- (3-dimetoximetil-pirazol-1-il)-2-metil-6,7-dihidro-5H-pirrola [2,3-d] pirimidina (1-10-15);

7-(2,4-diclorofenil) 4-(3-etil-5-trifluorometilpirazol-1-il)-2-metil-6, 7-dihidro-5H-pirrola [2,3-d] pirimidina (1-10-16);

1/67

4-(4-bromo-3-metil-pirazol-1-il)-7- (2,4-diclorofenil)-2-metil-6,7-
dihidro-5H- pirrolo [2,3-d] pirimidina (1-10-18);

4- (4-bromopirazol-1-il)-7- (2,4-diclorofenil)-2-metil-6,7-dihidro-
5H-pirrolo [2,3-d] pirimidina (1-10-19);

5 7- (2, 4-diclorofenil) 4- [3-(4-clorofenil)-pirazol-1-il]-2-metil-6,7-
dihidro-5H-] pirrolo [2,3-d] pirimidina (1-10-23);

7- (2, 4-diclorofenil)-4- [3-(2-nitrofenil)-pirazol-1-il]-2-metil-6,7-
dihidro-5H-] pirrolo [2,3-d] pirimidina (1-10-24);

7-(2,6-dimetoxi-piridin-3-il)-2-metil-4-(3-tiazol-2-il-pirazol-1-il)-6,7-
10 dihidro-5H- pirrolo [(2, 3-d)] pirimidina (1-10-30);

7- (2, 4-bis-trifluorometil-fenil)-2-metil-4- (3-morfolin-4-il-pirazol-1-
il)-6,7-dihidro-5H-pirrolo [(2,3-d)] pirimidina (1-10-31);

7-(2, 4-bis-trifluorometil-fenil)-2-metil-4-(3-piridin-3-il-pirazol-1-il)-
6,7-dihidro-5H-pirrolo [(2,3-d)] pirimidina (1-10-32);

15 7- (2, 4-bis-trifluorometil-fenil)-2-metil-4-(3-pirazin-2-il-pirazol-1-
il)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[(2, 3-d)] pirimidina (1-10-33);

7- (2, 4-bis-trifluorometil-fenil)-2-metil-4- (3-oxalol-5-il-pirazol-1-il)-
6,7-dihidro-5H- pirrolo [(2, 3-d)] pirimidina (1-10-40);

7- (2, 4-diclorofenil-2-metil-4- (3-trifluorometil- (1,2,4) triazol-1-il)-
20 6,7-dihidro-5H-pirrolo (2,3-d) pirimidina (1-11-2);

butil- [7- (2,4-diclorofenil)-2-metil-6,7-dihidro-5H-
ciclopentapirimidin-4-il]-etil- amina (2-2-5);

ciclopropilmetil [7- (2,4-dimetoxifenil)-2-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopentapirimidin- 4-il]-propil-amina (2-3-5);

ciclopropilmetil [7- (2,4-diclorofenil)-2-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopentapirimidin-4- il]-propilamina (2-3-6);

5 7-(2, 4-diclorofenil) 4-[(2R, 5R)-2, 5-dimetilpirrolidin-1-il]-2-metil-6, 7-dihidro-5H-ciclopentapirimidina (2-5-1);

7-(2,4-diclorofenil)-4-[(2R,5R)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il]-2-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopentapirimidina (2-5-2);

[8- (2,4-bis-trifluorometilfenil)-2-metil-5,6,7,8-tetrahidropirido [2,3-
10 d] pirimidin-4-il] (1-propilbutil) amina (3-1-1);

butil- [8-(2,4-diclorofenil)-2-metil-5,6,7,8-tetrahidropirido [2,3-d] pirimidin-4-il]- etilamina (3-1-2);

ciclopropilmetil [8-(2,4-diclorofenil)-2-metil-5,6,7,8-tetrahidropirido [2,3-d] [pirimidin-4-il] propilamina (3-1-3).

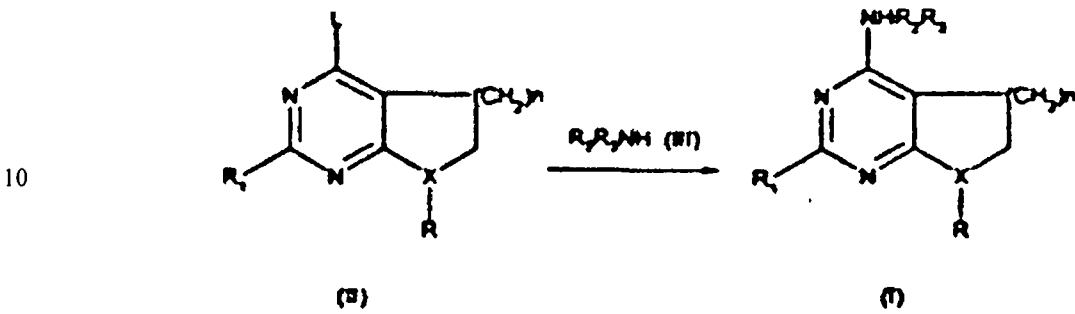
15 En general, los compuestos de la estructura (I) pueden elaborarse de conformidad con las técnicas de síntesis orgánica conocidas por aquellos expertos en la técnica, así como mediante los métodos representativos establecidos en los ejemplos.

Los compuestos de la fórmula (I), y sales y solvatos de los
20 mismos, se pueden preparar mediante los métodos generales descritos a continuación. En la siguiente descripción, los grupos R, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉, R₁₀, y n tienen los significados como se definieron previamente

1/6

para los compuestos de fórmula (I), a menos que se establezca de otra manera.

Los compuestos de fórmula (I) pueden ser preparados mediante la reacción de un compuesto de fórmula (II), en donde L es un grupo residual seleccionado a partir de un grupo que consiste de halógenos (preferiblemente cloro) o residuos reactivos de un ácido sulfónico (por ejemplo, mesilato, tosilato, triflato).

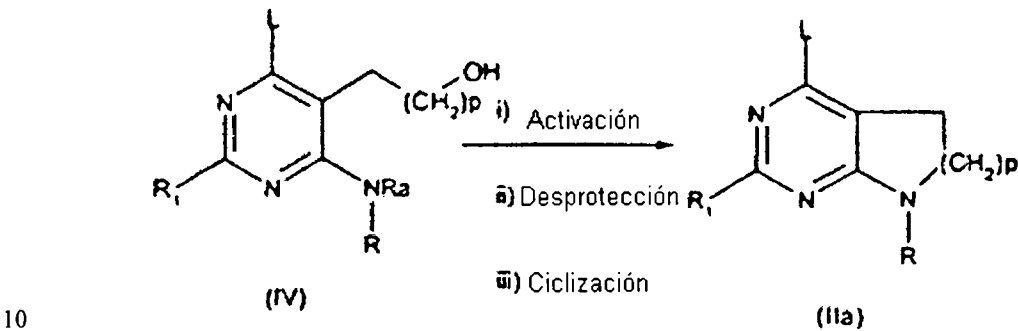


con el compuesto amino NHR_2R_3 (III). La reacción se puede llevar a cabo de manera opcional en un solvente aprótico tal como N,N-dimetilformamida en la presencia de, si se desea, una base fuerte tal como hidruro de sodio y con calentamiento.

Alternativamente, cuando NR_2R_3 representa un ciclo, los compuestos (II) pueden reaccionar con hidrazina para dar los derivados hidrazino correspondientes y entonces estos se pueden formar en ciclo hacia el compuesto final deseado (I).

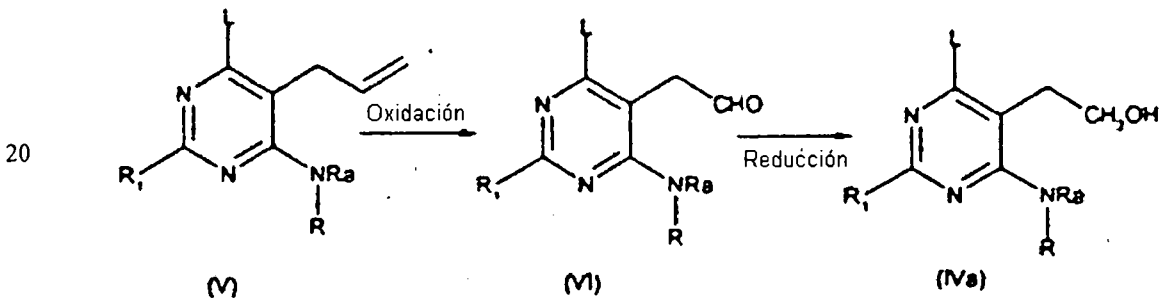
Los compuestos de la fórmula (II), en donde X es nitrógeno son equivalentes a los compuestos de la fórmula (IIa), pueden prepararse mediante la ciclización de un compuesto de la fórmula (IV), en donde p es 1 ó

2 y Ra es concreto protector adecuado a partir del grupo amino. La activación del grupo hidroxí se lleva a cabo mediante la conversación hacia un grupo residual adecuado, tal como mesilato. La desprotección del grupo protector amino se puede llevar a cabo, por ejemplo, utilizando un ácido, tal como ácido trifluoroacético, en un solvente aprótico, semejante a diclorometano.



La ciclización puede tomar lugar en un solvente aprótico tal como tetrahidrofurano y en la presencia de una amina terciaria tal como trimetilamina.

Los compuestos de fórmula (IV), en donde p es 1 son equivalentes a los compuestos de fórmula (IVa), pueden prepararse mediante la oxidación de un compuesto de fórmula (V) hacia el aldehído correspondiente de la fórmula (VI), seguido por la reducción hacia alcohol.



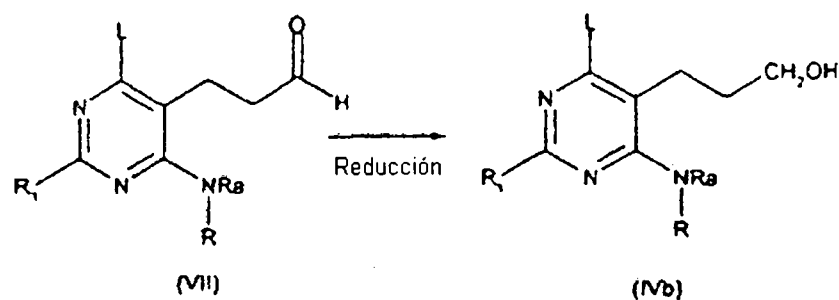
4/7/

La oxidación se lleva cabo, por ejemplo, con ozono a baja temperatura, por ejemplo -78°C , en un solvente tal como diclorometano.

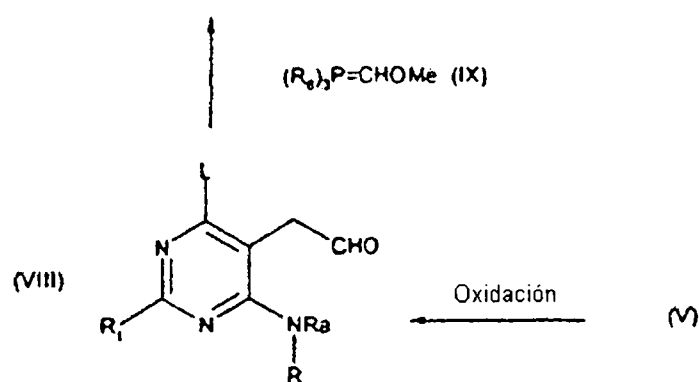
La reducción tomar lugar utilizando por ejemplo borohidruro de sodio en un solvente tal como metanol.

5 Los compuestos de la fórmula (IV), en donde p es 2, pueden prepararse mediante la reducción de un aldehído de la fórmula (VII) con un agente reductor adecuado, tal como hidruro de diisobutilaluminio en condiciones usuales (solvente aprótico tal como diclorometano a una temperatura baja, por ejemplo 0°C).

10



15



20

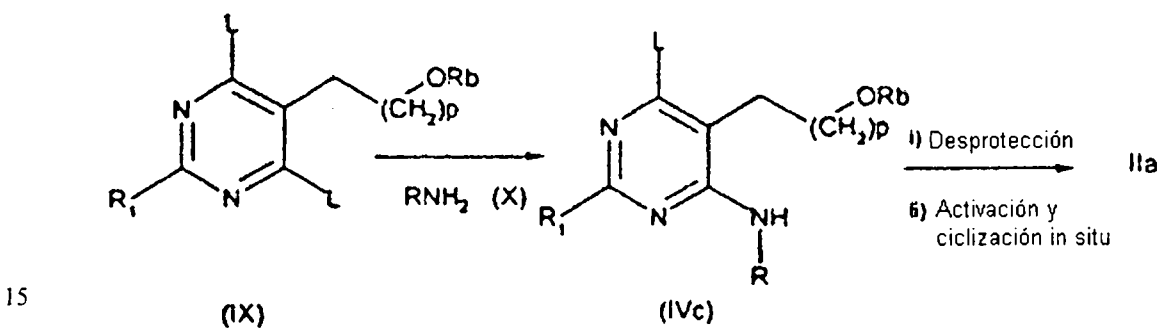
Los compuestos de la fórmula (VII) se pueden preparar mediante la reacción de Wittig de un compuesto de la fórmula (VIII) con un haliduro de fósforo (IX), en donde R_6 es un fenilo o un derivado fenilo, seguido por

hidrólisis con un ácido (por ejemplo, cloruro ácido). La reacción se lleva a cabo en un solvente aprótico tal como acetonitrilo o en un éter tal como tetrahidrofurano.

Los aldehídos (VIII) se pueden obtener mediante la oxidación de compuesto de la fórmula (V).

La oxidación se lleva cabo en la presencia de ozono a baja temperatura, por ejemplo -78°C, en un solvente tal como diclorometano.

Alternativamente los compuestos de la fórmula (IVc) se pueden preparar mediante la reacción de compuesto de la fórmula (IX) con amina (X), en la cual Rb es un grupo protector adecuado para el grupo hidroxí.



Preferiblemente, la reacción tomar lugar en un solvente aprótico tal como diclorometano o N,N-dimetilformamida opcionalmente en la presencia de una amina terciaria (por ejemplo trimetilamina).

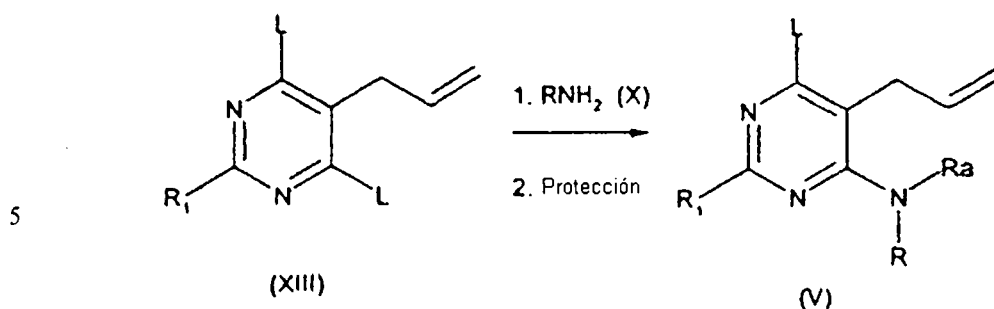
Los compuestos (IVc) pueden someterse a la desprotección y luego activación del grupo hidroxí (por ejemplo mesilato) como se describió anteriormente seguido por una ciclización in situ.

5



15

20



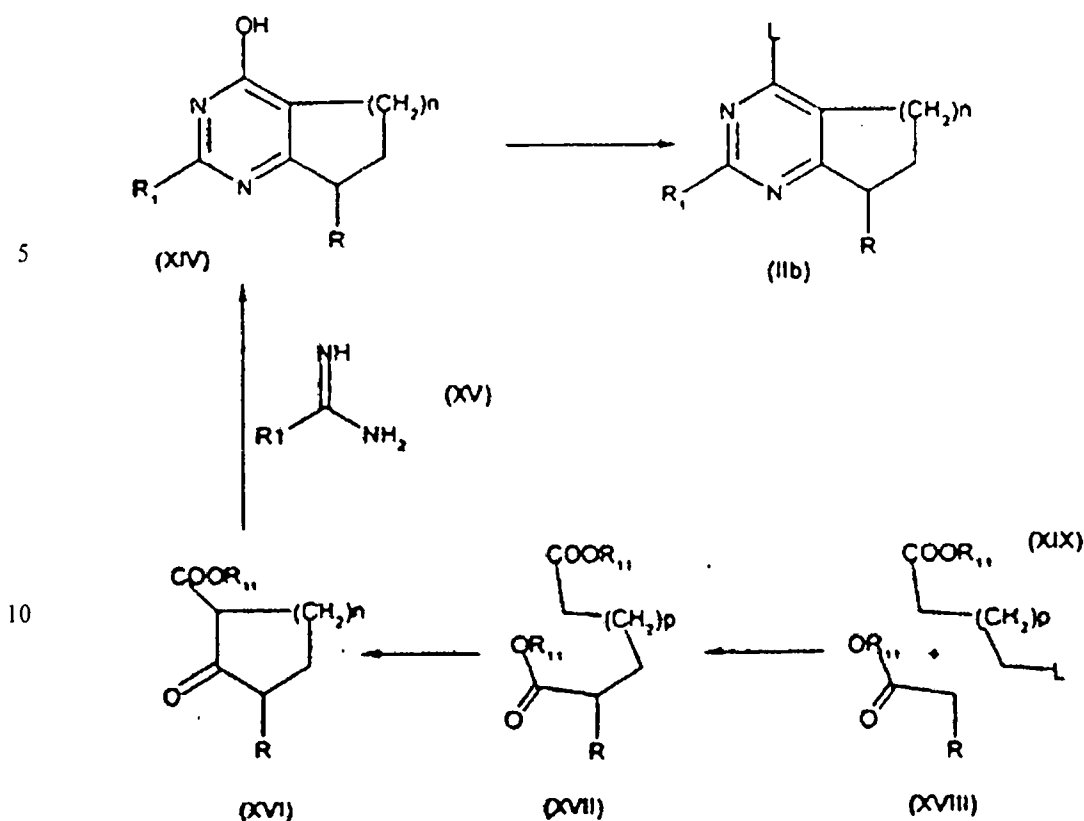
Preferiblemente la reacción tomar lugar en un solvente aprótico tal como tetrahidrofurano, diclorometano o N,N-dimetilformamida en la presencia de una base fuerte tal como hidruro de sodio y mediante calentamiento.

10

Los compuestos de la fórmula (II), en donde X es un átomo de carbono son equivalentes a los compuestos de la fórmula (IIb), pueden prepararse mediante la conversión del grupo hidroxilo de los compuestos de la fórmula (XIV) hacia un grupo residual.

15

1/-5



Por ejemplo, la reacción de halogenación se puede llevar a cabo
15 utilizando métodos convencionales conocidos en la técnica. Por lo tanto, por
ejemplo, la reacción se puede llevar a cabo mediante el tratamiento con
PO(Hal)₃, en donde Hal preferiblemente es cloro.

Los compuestos de la fórmula (XIV), se pueden preparar
mediante la ciclización de un compuesto de la fórmula (XVI) con una sal (por
20 ejemplo clorhidrato) de acetamidina (XV).

La reacción se lleva cabo en la presencia de una parte orgánica
alcalina de C1-C4 (por ejemplo metóxido de sodio) en un solvente tal como
alcohol metílico.

Los compuestos de la fórmula (XVI) se puede preparar mediante la ciclización de un compuesto de la fórmula (XVII), en la cual R_{11} es un alquilo de C1-C4 lineal o ramificado y p es como se definió anteriormente.

La ciclización se puede llevar a cabo en la presencia de un alcóxido de C1-C4 alcalino orgánico (por ejemplo metóxido de sodio) en un solvente aprótico tal como N,N-dimetilformamida o tolueno y a una temperatura con un intervalo de 20° a 100°C.

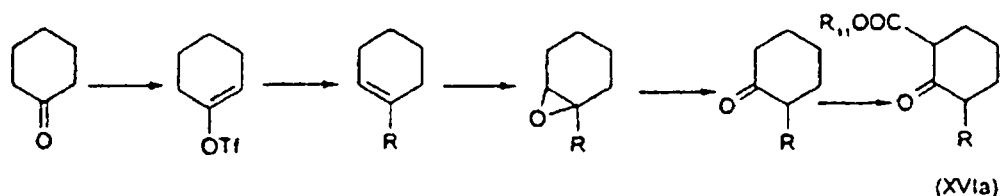
Los compuestos de la fórmula (XVII) se pueden preparar mediante la reacción de un compuesto de la fórmula (XVIII) con un compuesto de la fórmula (XIX), en donde L preferiblemente es un átomo de bromo o un átomo de yodo.

La reacción se lleva a cabo en un solvente aprótico tal como un éster por ejemplo tetrahidrofurano a baja temperatura, por ejemplo -78°C, y en la presencia de una base fuerte tal como diisopropilamida de litio.

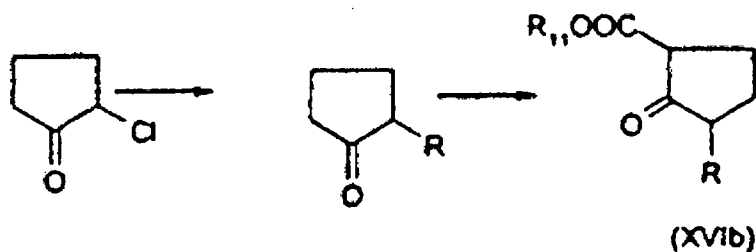
Alternativamente, los compuestos de la fórmula (XVIa), que corresponden a los compuestos de la fórmula (XVI) en donde n es 2, se pueden preparar de conformidad con el siguiente esquema a partir de la ciclohexanona. Esta se puede convertir a su éter enol reactivo (tal como un triflato, como en Lai y Mcallister; Synth. Commun. ; 29; 3; 1999; p 409), y luego se acopla con un derivado metálico orgánico de R (tal como un derivado de ácido borónico, como en Suzuki, Akira; J. Org. Chem. ; 58; 8; 1993; p 2201) para dar la ciclohexanona sustituida, la cual se puede epoxidizar, utilizando por ejemplo ácido cloroperhidrobenzoico, y convirtiéndola a un

1/77

grupo carbonilo bajo condiciones ácidas (utilizando, por ejemplo, ácido sulfúrico, como en Crotti, P. et al ; Tetrahedron; 29; 1973; p 155). La cetona así obtenida puede ser carboximetilada, utilizando una base fuerte (tal como diisopropilamida de litio) y un agente para acilación (tal como cianoformato de etilo).



En otra alternativa, los compuestos de la fórmula (XVIb), que corresponden a los compuestos de la fórmula (XVI) en donde n es 1, se pueden preparar de conformidad con el siguiente esquema a partir de 2-clorociclopentanona, mediante la reacción con un derivado de Grignard adecuado del grupo R y luego carboximetilándola como se describió anteriormente.



Los compuestos de las fórmulas (XI), (XII), (XIII), (XVIII) y (XIX) son ya sea compuestos conocidos o se pueden preparar mediante métodos análogos a aquellos descritos para los compuestos conocidos.

Las sales farmacéuticamente aceptables también pueden ser preparadas a partir de otras sales, incluyendo otras sales farmacéuticamente

aceptables, del compuesto de la fórmula (I) utilizando métodos convencionales.

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

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

La presente invención también incluye compuestos isotópicamente marcados, los cuales son idénticos a aquellos mencionados en las fórmulas I y siguientes, debido al hecho de que uno o más átomos son reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica diferente o un número de masa diferente a partir de la masa atómica o número de masa usualmente encontrada en la naturaleza. Los ejemplos de los isótopos que pueden ser incorporados dentro de los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flor, yodo, y cloro, tales como ^3H , ^{11}C , ^{14}C , ^{18}F , ^{123}I y ^{125}I .

Los compuestos de la presente invención y las sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos que contienen los isótopos anteriormente mencionados y/u otros isótopos de otros átomos están

dentro del alcance de la presente invención. Los compuestos isotópicamente marcados de la presente invención, por ejemplo a aquellos en los que los isótopos radioactivos tales como ^3H , ^{14}C son incorporados, son útiles en los ensayos para distribución de fármaco y/o sustrato en el tejido. Los isótopos tritiados, por ejemplo, ^3H , y carbono-14, por ejemplo, ^{14}C , son particularmente preferidos por su facilidad de preparación y detectabilidad. Los isótopos ^{11}C y ^8F son particularmente útiles en PET (tomografía por emisión de positrón), y los isótopos ^{125}I son particularmente útiles en SPECT (tomografía computerizada por emisión del fotón particular), todos siendo útiles en la formación de imágenes del cerebro. Además, la sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio, por ejemplo, ^2H , puede permitir ciertas ventajas terapéuticas que resultan de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo incremento en la vida media in vivo o requerimientos de dosis reducida y, por lo tanto, pueden ser preferidos en ciertas circunstancias. Los compuestos isotópicamente marcados de la fórmula I y siguientes de esta invención se pueden preparar generalmente mediante el llevar a cabo los procedimientos descritos en los esquemas y/o en los ejemplos a continuación, mediante la sustitución de un reactivo isotópicamente marcado fácilmente disponible por un reactivo no isotópicamente marcado.

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

1/80

La efectividad de un compuesto tal como un 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 del CRF a su receptor y antagonizar las actividades asociadas con el CRF. Un compuesto de la estructura (I) puede ser evaluado para su actividad como un antagonista de CRF mediante uno o más ensayos generalmente aceptados para este propósito, incluyendo (pero no limitados a) los ensayos descritos por DeSouza et al. (J. Neuroscience 7: 88,1987) y Battaglia et al. (Synapse 1: 572,1987).

Los ensayos de unión a los receptores de CRF fueron llevados a cabo mediante el uso de técnicas homogéneas de centelleo por proximidad (SPA). Los ligandos se unen a la preparación de membrana recombinante que expresa los receptores de CRF los cuales a su vez se unen a lechos de SPA revestidos de aglutinina de germinado de trigo. En la parte experimental se describirán los detalles de los experimentos.

Con referencia a las afinidades de unión del receptor de CRF, los antagonistas del receptor de CRF de esta invención tienen una K_i menor de 10 μM . En una modalidad preferida de esta invención, un antagonista del receptor de CRF tiene una K_i comprendida en un intervalo de 0.1 nM a 10 μM .

En una modalidad más preferida, el valor de K_i es menor de 1 μM y más preferiblemente menor de 0.1 μM . Como se establece con más detalle a continuación, los valores K_i de los compuestos representativos de

esta invención fueron evaluados mediante los métodos establecidos en el ejemplo 5.

Los compuestos preferidos que tiene una K_i de menos de $1 \mu\text{m}$ son los compuestos números 1-10-9, 1-10-11, 1-10-16, 1-10-19, 1-10-23, 1-10-24, 1-10-31, 1-10-32, 1-10-33, 1-10-40, 1-11-2, 2-2-5, 2-3-5, 2-3-6 y 2-5-2.

Los compuestos más preferidos que tienen una K_i menor de $0.1 \mu\text{m}$ son los compuestos números 1-1-1, 1-1-2, 1-1-3, 1-2-1, 1-2-2, 1-2-3, 1-2-4, 1-4-1, 1-4-2, 1-4-3, 1-4-4, 1-6-3, 1-7-3, 1-10-1, 1-10-2, 1-10-6, 1-10-7, 1-10-15, 1-10-18, 1-10-30, 2-5-1, 3-1-1, 3-2-1 y 3-3-1.

Los compuestos de la invención pueden ser útiles en el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central en donde los receptores de CRF están implicados. En particular, en el tratamiento o prevención de los trastornos depresivos principales incluyendo depresión bipolar, depresión monopolar, episodios depresivos principales únicos o recurrentes con o sin características sicóticas, características catatónicas, características melancólicas, características atípicas o de inicio posparto, el tratamiento de la ansiedad y el tratamiento de los trastornos de pánico. Otros trastornos del humor abarcados dentro del término de los trastornos depresivos principales incluyen trastorno distímico con inicio temprano o tardío y con o sin características atípicas, depresión neurótica, trastorno de estrés postraumático y fobia social; demencia del tipo Alzheimer, con inicio temprano o tardío, con humor deprimido; demencia vascular con humor deprimido; trastornos del humor inducidos por alcohol, anfetaminas, cocaína,

alucinógenos, inhalantes, opiodes, fenciclidina, sedantes, hipnóticos, ansiolíticos y otras sustancias; trastornos esquizoafectivo del tipo deprimido; y trastorno de ajuste con humor deprimido. Los trastornos depresivos principales también pueden producirse a partir de una condición médica general incluyendo, pero no limitada a infarto al miocardio, diabetes, malogro o aborto, etcétera.

Los compuestos de la invención son útiles como analgésicos. En particular son útiles en el tratamiento de dolor postraumático tal como dolor post-operativo; dolor por avulsión traumático tal como plexo bronquial; dolor crónico tal como dolor artrítico tal como el que ocurre en la osteoartritis, artritis reumatoide o artritis soriática: dolor neuropático tal como neuralgia post-herpética, neuralgia trigeminal, neuralgia segmental o neuralgia intercostal, fibromialgia, causalgia, neuropatía periférica, neuropatía diabética, neuropatía inducida por quimioterapia, neuropatía relacionada con el SIDA, neuralgia occipital, neuralgia genicular, neuralgia glossofaríngea, distrofia simpática refleja, dolor de extremidad fantasma, diversas formas de dolor de la cabeza tales como migraña, dolor de la cabeza agudo o dolor de la cabeza crónico por tensión, dolor temporomandibular, dolor del seno maxilar, dolor cabeza en agrupamiento; odontalgia; dolor por cáncer; dolor de origen visceral; dolor gastrointestinal; dolor por incitación nerviosa; dolor por lesión deportiva; dismenorréa; dolor menstrual; meningitis; aracnoiditis; dolor músculoesqueletal; dolor de la espalda baja por ejemplo estenosis espinal; disco prolapsado; ciática; angina; espondilitis anquilosante; gota; quemaduras;

dolor de cicatriz; irritación; y dolor talámico tal como dolor talámico post choque.

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

Los compuestos de la invención también son útiles en el tratamiento de trastornos del sueño incluyendo disomnia, insomnio, apnea del sueño, narcolepsia, y trastornos del ritmo circadiano.

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

Además, los compuestos de la invención también son útiles como potenciadores de memoria y/o de cognición en humanos saludables sin
15 déficits cognitivos y/o de memoria.

Los compuestos de la invención también son útiles en el tratamiento de la tolerancia a o dependencia a numerosas sustancias. Por ejemplo, son útiles en el tratamiento de dependencia a adicciones como a la nicotina, alcohol, cafeína, fenciclidina (compuestos de fenciclidina), o en el
20 tratamiento de tolerancia a y dependencia de opioides (por ejemplo cannabis, heroína, morfina) o benzodiacepinas; en el tratamiento de cocaína, sedantes hipnóticos, anfetaminas o fármacos relacionados con anfetaminas (por

ejemplo dextroanfetamina, metilanfetamina) o una combinación de los mismos.

Los compuestos de la invención también son útiles como agentes antiinflamatorios. En particular son útiles en el tratamiento de inflamación en asma, influenza, bronquitis crónica y artritis reumatoide; en el tratamiento de enfermedades inflamatorias del tracto gastrointestinal tales como enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, enfermedad de intestino inflamatorio (IBD) y daño inducido por fármaco antiinflamatorio no esteroideo; enfermedades inflamatorias de la piel tales como herpes y eczema; enfermedades inflamatoria de la vejiga tales como cistitis e incontinencia rápida; e inflamación del ojo e inflamación dental.

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

Los compuestos de la invención también son útiles en el tratamiento de emesis; por ejemplo náusea, arcada y vómito. La emesis incluye emesis aguda, emesis retrasada y emesis anticipatoria. Los compuestos de invención son útiles en el tratamiento de emesis como quiera que sea inducida. Por ejemplo, la emesis se puede inducir por fármacos tales como agentes quimioterapéuticos para cáncer tales como agentes alquilantes, por ejemplo ciclofosfamida, carmustina, lomustina y clorambucil; anticuerpos citotóxicos, por ejemplo dactinomicina, doxorubicina, mitomicina-C

y bleomicina; antimetabolitos, por ejemplo citarabina, metotrexato y 5-fluorouracilo; alcaloides vinca, por ejemplo etopósido, vinblastina y vincristina; y otros tales como cisplatina, dacarbazina, procarbazona e hidroxiurea; y combinaciones de las mismas; enfermedad por radiación; terapia de radiación, 5 por ejemplo, irradiación del tórax o del abdomen, tal como en el tratamiento de cáncer, envenenamientos; toxinas tales como las toxinas ocasionadas por trastornos metabólicos o por infección, por ejemplo gastritis, o liberadas durante las infecciones gastrointestinales bacterianas o virales; preñez; trastornos vestibulares, tales como enfermedad por movimiento, vértigo, 10 desvanecimiento y enfermedad de Meniere; enfermedades post operativas; obstrucción gastrointestinal; motilidad intestinal reducida; dolor visceral, por ejemplo infarto al miocardio o peritonitis; migraña; presión intracraneal incrementada; presión intracraneal disminuida (por ejemplo enfermedad por altitud); analgésicos opiodes, tales como morfina; y enfermedad por flujo 15 gastroesofágico, indigestión ácida, sobre complacencia por el alimento o la bebida, estómago ácido, estómago acedo, pirosis/regurgitación, pirosis, tal como pirosis episódica, pirosis nocturna, y pirosis inducida por alimento y dispepsia.

Los compuestos de la invención son de uso particular en el 20 tratamiento de trastornos gastrointestinales tales como síndrome de intestino irritable (IBS); trastornos de la piel tales como soriasis, prurito y quemaduras por sol; enfermedades vasospásticas tales como angina, dolor de cabeza vascular y enfermedad de Reynaud; isquemia cerebral tal como vasospasmo

1/56

cerebral seguida por una hemorragia subaracnoidea; enfermedades fibrosantes y enfermedades de la colágena tales como escleroderma y fascioliasis eosinofílica; trastornos relacionados con la mejoría inmune o con la supresión inmune tal como el lupus eritematoso sistémico y las
5 enfermedades reumáticas tales como la fibrositis; y tos.

Los compuestos de la invención son de uso particular en el tratamiento de estados depresivos, en el tratamiento de trastornos de ansiedad y de pánico.

Los estados depresivos incluyen trastornos depresivos
10 principales incluyendo depresión bipolar, depresión unipolar, episodios depresivos principales únicos o recurrentes con o sin características sicóticas, características catatónicas, características melancólicas, características atípicas o de inicio posparto, trastorno distímico con inicio temprano o tardío y con o sin características atípicas, depresión neurótica, y fobia social;
15 demencia del tipo Alzheimer, con inicio temprano o tardío, con humor deprimido; demencia vascular con humor deprimido; trastornos del humor inducidos por alcohol, anfetaminas, cocaína, alucinógenos, inhalantes, opiodes, fenciclidina, sedantes, hipnóticos, ansiolíticos y otras sustancias; trastornos esquizoafectivo del tipo deprimido.

20 Los compuestos de la invención son útiles para el tratamiento de la lesión neurotóxica la cual sigue al choque cerebral, choque tromboembólico, choque hemorrágico, isquemia cerebral, vasoespasmo cerebral, hipoglucemia, hipoxia, anoxia, arresto cardíaco por asfixia perinatal.

Por lo tanto, la invención provee un compuesto de la fórmula (I) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma para uso en terapia, en particular en medicina para humano.

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

En un aspecto alternativo o adicional, se provee un método para el tratamiento de un mamífero, incluyendo un humano, en particular en el tratamiento de condiciones mediadas por CRF, que comprenden la administración de una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (I) o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de la misma.

Se apreciará que la referencia al tratamiento se pretende que incluya la profilaxis así como el alivio de los síntomas establecidos.

Los compuestos de la fórmula (I) pueden ser administrados como el químico sin procesar pero el ingrediente activo preferiblemente se presenta como una formulación farmacéutica.

Por consiguiente, la invención también provee una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y que se formula para la administración mediante cualquier ruta conveniente. Dichas composiciones preferiblemente están en una forma adaptada para uso en medicina, en particular medicina para humano, y convenientemente se pueden formular de

una manera convencional utilizando uno o más vehículos excipientes farmacéuticamente aceptables.

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

Para la administración oral, las composiciones farmacéuticas pueden tomar la forma de, por ejemplo, tabletas o cápsulas preparadas
10 mediante modos convencionales con excipientes farmacéuticamente aceptables tales como agentes aglutinantes (por ejemplo almidón de maíz pregelatinizado, polivinilpirrolidona o hidroxipropilmetilcelulosa); llenadores (por ejemplo lactosa, celulosa microcristalina o fosfato ácido de calcio); lubricantes (por ejemplo estearato de magnesio, talco o sílice); desintegrantes
15 (por ejemplo almidón de patata o glucolato de almidón sódico); o agentes humectantes (por ejemplo lauril sulfato de sodio). Las tabletas pueden ser revestidas mediante métodos bien conocidos en la técnica. Las preparaciones líquidas para administración oral pueden tomar la forma de, por ejemplo, soluciones, jarabes o suspensiones, o pueden estar presentadas como un
20 producto seco para constitución con agua o con otro vehículo adecuado antes de su uso. Dichas preparaciones líquidas pueden ser preparadas mediante modos convencionales con aditivos farmacéuticamente aceptables tales como agentes para suspensión (por ejemplo jarabe de sorbitol, derivados de

celulosa o grasas hidrogenadas comestibles); agentes emulsificantes (por ejemplo lecitina o acacia); vehículos no acuosos (por ejemplo aceite de almendra, ésteres oleosos, alcohol metílico o aceites vegetales fraccionados); y conservadores (por ejemplo metil o propil-p-hidroxibenzoatos o ácido 5 sórbico). Las preparaciones también pueden contener sales reguladoras de pH, agentes saborizantes, agentes colorantes y edulcorantes como sea apropiado.

Las preparaciones para administración oral pueden ser adecuadamente formuladas para dar una liberación controlada del compuesto 10 activo.

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

Los compuestos de la invención pueden ser formulados para administración parenteral mediante inyección de bolo o infusión continua. Las 15 formulaciones para inyección pueden presentarse en una forma de dosis unitaria, por ejemplo en ampollitas o en contenedores de múltiples dosis, con un conservador añadido. Las composiciones pueden tomar dichas formas como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos, y pueden contener agentes para formulación tales como agentes 20 para suspensión, agentes estabilizantes y/o agentes para dispersión. Alternativamente, el ingrediente activo puede estar en forma de polvo para la constitución con un vehículo adecuado, por ejemplo agua estéril libre de pirógeno, antes de su uso.

Los compuestos de la invención pueden ser formulados para administración tópica en la forma de ungüentos, cremas, geles, lociones, supositorios vaginales, aerosoles o gotas (por ejemplo gotas oculares, para el oído o para la nariz). Los ungüentos y las cremas pueden, por ejemplo, ser formulados con una base acuosa u oleosa con la adición de agentes espesantes y/o gelificantes adecuados. Los ungüentos para la administración al ojo pueden ser elaborados de una manera estéril utilizando componentes esterilizados.

Las lociones pueden ser formuladas con una base acuosa u oleosa y en general también contendrán uno o más agentes emulsificantes, agentes estabilizantes, agentes dispersantes, agentes de suspensión, agentes espesantes, o agentes colorantes. Las gotas se pueden formular con una base acuosa o no acuosa que también comprende uno o más agentes dispersantes, agentes estabilizantes, agentes solubilizantes o agentes para suspensión. Estas también pueden contener un conservador.

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

Los compuestos de la invención también pueden formularse como preparaciones para depósito. Dichas formulaciones que actúan por períodos largos pueden administrarse mediante implantación (por ejemplo subcutáneamente o intramuscularmente) o mediante inyección intramuscular.

1/91

Por lo tanto, por ejemplo, los compuestos de la invención pueden ser formulados con materiales poliméricos o hidrófobos adecuados (por ejemplo como una emulsión en un aceite aceptable) o resinas de intercambio iónico, o como derivados escasamente solubles, por ejemplo, como una sal
5 escasamente soluble.

Para la administración intranasal, los compuestos de la invención pueden ser formulados como soluciones para administración mediante un dispositivo adecuado de dosis medida o un dispositivo de dosis unitaria o
alternativamente como una mezcla de polvo con un vehículo adecuado para
10 administración utilizando un dispositivo adecuado para administración.

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

Por lo tanto, para la administración parenteral, una dosis típicamente estará en el intervalo de 1 a aproximadamente 100 mg, preferiblemente de 1 a 80 mg por día. Para la administración oral una dosis
20 diaria típicamente estará dentro del intervalo de 1 300 mg por ejemplo de 1 a 100 mg.

1/02

EJEMPLOS

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

5 Los puntos de fusión (m.p.) Fueron determinados en un aparato Gallenkamp m.p. y no fueron corregidos. Todas las temperaturas se refieren como °C. Los espectros infrarrojos fueron medidos en un instrumento FT-IR. Los espectros de la resonancia magnética de protón (^1H -RMN) fueron registrados a 400 MHz, los cambios químicos fueron reportados en ppm de
10 campo descendente (d) a partir de Me_4Si , utilizado como un estándar interno, y se diseñaron como singuletes (s), dobletes (d), dobletes de dobletes (dd), tripletes (t), cuartetos (q) o multipletes (m). La cromatografía en columna se llevó a cabo sobre gel de sílice (Merck AG Darmstadt, Alemania). Las diferentes abreviaturas son utilizadas en el texto: EtOAc = acetato de etilo,
15 cHex = ciclohexano, CH_2Cl_2 = diclorometano, EtO_2 = dietiléter, DMF = N,N'-dimetilformamida, DIPEA = N,N-diisopropiletilamina, MeOH = metanol, Et_3N = trietilamina, TFA = ácido trifluoroacético, THF = tetrahidrofurano, DIBAL-H = hidruro de diisobutilaluminio, DMAP = dimetilaminopiridina, LHMDs = hexametildisilazano de litio; Tlc se refiere a la cromatografía en capa fina
20 sobre placas de sílice, y secada se refiere a una solución secada sobre sulfato de sodio anhidro; r.t. (RT) se refiere a temperatura ambiente.

Intermediario 1

5-Alil-4,6-dihidroxi-2-metil-3 timidina

El sodio (2 g) se añadió porción a porción al MeOH anhidrico (100 mL), a 0°C, bajo N₂. Después del consumo del sodio metálico, se añadió
5 hidrocloreuro de acetamida (8.4 g). Después de 10 minutos de agitación el NaCl precipitado se filtró. Se añadió dietil-alil-malonato (6 mL) a la solución de acetamidina libre y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 2 días. La mezcla de reacción se concentró y luego se neutralizó con ácido clorhídrico concentrado, se filtró para obtener el compuesto del título (4.25 g) como un
10 sólido blanco.

RMN (¹H, DMSO-d₆): δ 11.61 (bs, 2H), 5.75 (m, 1H), 4.92 (m, 1H), 4.84 (m, 1H), 2.94 (d, 2H), 2.19 (s, 3H).

EM (m/z): 166 [M]⁺.

15

Intermediario 2

5-Alil-4,6-dicloro-metilpirimidina

El intermediario 1 (6.0 g) se mezcló con POCl₃ (70 mL) y se calentó a reflujo por 3 horas. La solución resultante se enfrió a temperatura ambiente y se vertió lentamente dentro de hielo/agua (600 mL) con agitación
20 vigorosa. El producto se extrajo con EtOAc (3x50 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaHCO₃ saturado (60 mL) y salmuera (40 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron in vacuo. El aceite sin purificar se purificó mediante cromatografía instantánea

(gel de sílice, cHex 100%) para dar el compuesto del título (4.78 g) como un aceite amarillo claro.

RMN (^1H , CDCl_3): δ 5.85 (m, 1H), 5.15 (dq, 1H), 5.11 (dq, 1H), 3.61 (dt, 2H), 2.67 (s, 3H).

5 EM (m/z): 202 $[\text{M}]^+$, 2Cl; 167 $[\text{MH}-\text{Cl}]^+$, 1Cl.

Intermediario 3

(5-Alil-6-cloro-2-metilpirimidin-4-il)-(2,4- diclorofenil) amina

Una solución de 2,4-dicloroanilina (798 mg) en THF anhidro (22
10 mL), bajo N_2 , se trató con hidruro de sodio (al 95% en aceite mineral, 393 mg)
a 0°C por 15 minutos antes de añadir el intermediario 2 (1 g). La mezcla se
calentó a reflujo por 3 horas y se detuvo con agua (20 mL). El producto se
extrajo con acetato de etilo (2x20 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se
concentró in vacuo. El producto sin purificar se purificó mediante
15 cromatografía instantánea (gel de sílice, EtOAc/cHex 4:96) para dar el
compuesto del título (725 mg) como un sólido blanco.

RMN (^1H , CDCl_3): δ 8.52 (d, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.27 (dd, 1H), 7.21
(bs, 1H), 5.90 (m, 1H), 5.26 (m, 2H), 3.58 (m, 2H), 2.57 (s, 3H).

EM (m/z): 327 $[\text{M}]^+$, 3Cl.

Intermediario 4

Tert-butil éster del ácido (5-alil-6-cloro-metilpirimidin-4-il)-(2,4-diclorofenil) carbámico

A una solución del intermediario 3 (146 mg) en CH_2Cl_2 anhidro (11 mL), bajo N_2 , se le añadió $(\text{Boc})_2\text{O}$ (194 mg) y DMAP (cat). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 18 horas. La solución se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con EtOAc (3x15 mL). Los extractos orgánicos combinados fueron secados sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y concentraron hasta secarlos in vacuo. La cromatografía instantánea del producto sin purificar (gel de sílice, cHex/EtOAc 95:5) dio el compuesto del título (164 mg) como un aceite incoloro.

RMN (^1H , CDCl_3): δ 7.47 (d, 1H), 7.20 (dd, 1H), 7.17 (d, 1H), 5.75 (tq, 1H), 5.05 (dd, 1H), 4.97 (dd, 1H), 3.52 (d, 2H), 2.58 (s, 3H), 1.44 (s, 9H).

IR (nujol, cm^{-1}): 1729.

EM (m/z): 428 $[\text{MH}]^+$; 3Cl; 372 $[\text{MH}-\text{tBu}+\text{H}]^+$, 328 $[\text{MH}-\text{Boc}+\text{H}]^+$

Intermediario 5

Tert-butil éster del ácido [6-cloro-5-(2-hidroxietil)-2-metilpirimidin-4-il]- (2,4-diclorofenil) carbámico

Una solución del intermediario 4 (160 mg) en CH_2Cl_2 (9 mL) y CH_3OH (1 mL) se ozonizó (5 g.h $^{-1}$) a -78°C por 10 minutos. Cuando toda la alil pirimidina había desaparecido (de conformidad con TLC), la mezcla de reacción se sometió a flujo inicialmente con oxígeno y luego con nitrógeno por

7/96

20 minutos. A la mezcla de reacción enfriada se le añadió NaHB₄ (56 mg) y la temperatura se dejó calentar hasta temperatura ambiente. La solución se agitó por 3 horas a temperatura ambiente. Luego se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con CH₂Cl₂ (3x10 mL). Los extractos orgánicos combinados se
5 secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron hasta secarlos in vacuo. El producto sin purificar se sometió a cromatografía instantánea (gel de sílice, cHex/EtOAc 85/15) para dar el compuesto del título (120 mg) como un sólido blanco.

RMN (¹H, CDCl₃): δ 7.49 (d, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.23 (dd, 1H), 3.93
10 (q, 2H), 3.05 (t, 2H), 2.59 (s, 3H), 1.89 (bs, 1H), 1.45 (s, 9H).

IR (nujol, cm⁻¹): 3430, 1717.

EM (m/z): 432 [MH]⁺, 3Cl; 454 [MH+Na]⁺, 332 [MH-Boc+H]⁺

Intermediario 6

15 Acido metanesulfónico 2-{4-tert-butoxicarbonil-(2,4-diclorofenil)amino]-6-cloro-2-metilpirimidin-5-il}-etil éster

A una solución del intermediario 5 (337 mg) en CH₂Cl₂ anhidro (15 mL), a temperatura ambiente, bajo N₂, se le añadió Et₃N (545 µl) y CH₃SO₂Cl (120 µl). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente
20 por 18 horas. Se añadieron agua (15 mL) y EtOAc (15 mL), las fases se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc adicional (2x15 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con H₂O (20 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron in vacuo. El producto sin

1/97

purificar se purificó mediante cromatografía instantánea (gel de sílice, cHex/EtOAc 75:25) para dar el compuesto del título (327 mg) como una espuma blanca.

RMN (^1H , CDCl_3): δ 7.49 (d, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.26 (m, 1H), 4.52 (t, 2H), 3.24 (t, 2H), 2.98 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 1.45 (s, 9H).

EM (m/z): 510 $[\text{MH}]^+$, 3Cl; 532 $[\text{MH}+\text{Na}]^+$, 454 $[\text{MH}-\text{tBu}+\text{H}]^+$, 410 $[\text{MH}-\text{Boc}+\text{H}]^+$

Intermediario 7

10 Acido metanesulfónico 2-[4-cloro-6-(2,4-diclorofeniloamino)-2-metilpirimidin-5-il]-etil éster

Una solución del intermediario 6 (327 mg) en TFA al 20% en CH_2Cl_2 (10 mL) se agitó a temperatura ambiente por 2 horas. El solvente se removió in vacuo y residuo se particionó entre EtOAc (10 mL) y NaHCO_3 acuoso saturado (10 mL), y las capas fueron separadas. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3x10 mL), y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron hasta secarlos in vacuo para producir el compuesto del título (224 mg) como un sólido blanco.

20 RMN (^1H , CDCl_3): δ 8.39 (d, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.44 (bs, 1H), 7.34 (dd, 1H), 4.56 (t, 2H), 3.28 (t, 2H), 3.03 (s, 3H), 2.61 (s, 3H).

EM (m/z): 410 $[\text{MH}]^+$, 3Cl.

1/98

Intermediario 8

4-Cloro-7-(2,4-diclorofenil)-2-metil-6,7- dihidro-5H-pirroló [2,3-d] pirimidina

A una solución del intermediario 7 (224 mg) en THF anhidro (10 mL) se añadió, a temperatura ambiente, bajo N₂, NaH (al 95% en aceite mineral, 20 mg). La reacción se agitó por 2 horas a temperatura ambiente. La solución se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2x15 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron hasta secarlos in vacuo. El producto sin purificar se purificó mediante cromatografía instantánea (gel de sílice, cHex/EtOAc 75:25) para dar el compuesto del título (158 mg) como un sólido blanco.

RMN (¹H, CDCl₃): δ 7.51 (s, 1H), 7.33 (m, 2H), 4.04 (t, 2H), 3.21 (t, 2H), 2.44 (s, 3H).

EM (m/z): 313 [MH]⁺, 3Cl

Intermediario 9

(5-Alil-6-cloro-2-metilpirimidin-4-il)-(2-bromo-4- isopropilfenil) amina

Una solución de 2-bromo-4-isopropil-anilina (422 mg) en THF anhidro (3 mL), bajo N₂, se trató con hidruro de sodio (al 80% en aceite mineral, 90 mg) a 0°C por 15 minutos antes de añadir el intermediario 2 (400 mg). La mezcla se calentó a reflujo por 3 horas y se detuvo con agua (10 mL). El producto se extrajo con acetato de etilo (2x15 mL) y se secó sobre Na₂SO₄

anhidro. Los sólidos fueron filtrados y el solvente se evaporó in vacuo. El producto sin purificar se purificó mediante cromatografía instantánea (gel de sílice, EtOAc/cHex 1:99) para dar el compuesto del título (360 mg) como un aceite claro.

5 RMN (^1H , CDCl_3): δ 8.37 (d, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.19 (dd, 1H), 7.14 (bs, 1H), 5.92 (m, 1H), 5.27-5.23 (m, 2H), 3.57 (m, 2H), 2.87 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 1.24 (d, 6H).

EM (m/z): 380 $[\text{MH}]^+$, 1Cl, 1Br.

10 Intermediario 10

Tert-butil éster del ácido (5-alil-6-cloro-2-metilpirimidin-4-il)-(2-bromo-4-isopropilfenil) carbámico

A una solución del intermediario 9 (271 mg) en CH_2Cl_2 anhidro (2 mL), bajo N_2 , se le añadió $(\text{Boc})_2\text{O}$ (218 mg) y DMAP (cat). La reacción se
15 agitó a temperatura ambiente por 3 horas. La solución se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con CH_2Cl_2 (3x15 mL). Los extractos orgánicos combinados fueron secados sobre NaSO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron hasta secarlos in vacuo. La cromatografía instantánea del producto sin purificar (gel de sílice, cHex/EtOAc 95:5) dio el compuesto del título (295 mg) como un
20 aceite incoloro.

RMN (^1H , CDCl_3): δ 7.49 (d, 1H), 7.09 (m, 2H), 5.63 (m, 1H), 4.96 (dd, 2H), 3.50 (d, 2H), 2.87 (m, 1H), 2.60 (s, 3H), 1.43 (s, 9H), 1.23 (d, 6H).

IR (nujol, cm^{-1}): 1729.

9/100

EM (m/z): 482 [MH]⁺, 1Cl, 1Br.

Intermediario 11

Tert-butil éster del ácido (2-bromo-4-isopropilfenil)-[6-cloro-5-(2-
5 hidroxietil)-2-metilpirimidin-4-il]-carbámico

Una solución del intermediario 10 (293 mg) en CH₂Cl₂ anhidro (1.8 mL) y CH₃OH (0.2 mL) se ozonizó (5 g.h⁻¹) a -78°C por 30 minutos. Cuando toda la materia prima había desaparecido (de conformidad con TLC en cHex/EtOAc 7:3), la mezcla de reacción se sometió inicialmente a flujo con
10 oxígeno y luego con nitrógeno por 10 minutos. A la mezcla de reacción enfriada se le añadió NaBH₄ (90 mg) y la temperatura se dejó elevar hasta 22°C. La solución se agitó por 3 horas a temperatura ambiente. La solución se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con CH₂Cl₂ (3x10 mL). Los extractos orgánicos combinados fueron secados sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se
15 concentraron hasta secarlos in vacuo. El producto sin purificar se purificó mediante cromatografía instantánea (gel de sílice, cHex/EtOAc 85:15) para dar el compuesto del título (260 mg) como un aceite claro.

RMN (¹H, CDCl₃): δ 7.49 (d, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.12 (dd, 1H), 3.84 (m, 2H), 3.02 (t, 2H), 2.88 (m, 1H), 2.61 (s, 3H), 1.8 (bt, 1H), 1.45 (s, 9H) 1.23
20 (d, 6H).

IR (nujol, cm⁻¹): 1725, 1708.

EM (m/z): 486 [MH]⁺; 1Cl, 1Br.

7/10/1

Intermediario 12

Acido metanesulfónico 2-[4-(2-bromo-4-isopropilfenilamino)-6-cloro-2- metilpirimidin-5-il]etil éster

A una solución del intermediario 11 (261 mg) en CH₂Cl₂ anhidro
5 (5 mL), a temperatura ambiente, bajo N₂, se añadió Et₃N (380 µl) y CH₃SO₂Cl
(84 µl). La reacción se agitó a temperatura ambiente por 18 horas. Se
añadieron agua (15 mL) y CH₂Cl₂ (15 mL), las fases fueron separadas y la
capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ adicional (2x15 mL). Los extractos
orgánicos combinados fueron secados sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se
10 concentraron in vacuo. El residuo se disolvió en TFA al 20% en CH₂Cl₂ (2 mL)
y se agitó a temperatura ambiente por 2 horas. El solvente se removió in
vacuo y el residuo se tomó en EtOAc (10 mL) y NaHCO₃ saturado (10 mL), y
las capas fueron separadas. La capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3x10 mL),
y los extractos orgánicos combinados fueron secados sobre Na₂SO₄ anhidro,
15 se filtraron y se concentraron hasta secarlos in vacuo para obtener el
compuesto del título (231 mg) como un sólido amarillo.

RMN (¹H, CDCl₃): δ 8.24 (d, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.32 (bs, 1H), 7.22
(dd, 1H), 4.52 (t, 2H), 3.25 (t, 2H), 2.99 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 2.89 (m, 1H), 1.25
(d, 6H).

20 EM (m/z): 462 [MH]⁺, 1Cl, 1Br.

Intermediario 13

7-(2-Bromo-4-isopropilfenil)-4-cloro-2-metil-6,7- dihidro-5H-pirrollo
[2,3-d] pirimidina

A una solución del intermediario 12 (231 mg) en THF anhidro (4
5 mL) se añadió, a temperatura ambiente, bajo N₂, NaH (al 80% en aceite
mineral, 23 mg). La mezcla de reacción se agitó por 2 horas a 60°C. La
solución se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con EtOAc (2x15 mL). Los
extractos orgánicos combinados fueron secados sobre Na₂SO₄ anhidro, se
filtraron y se concentraron hasta secarlos in vacuo. El producto sin purificar se
10 purificó mediante cromatografía instantánea (gel de sílice, cHex/EtOAc 90:10)
para dar el compuesto del título (145 mg) como un sólido blanco.

RMN (¹H, CDCl₃): δ 7.52 (d, 1H), 7.24 (m, 2H), 4.02 (t, 2H), 3.19
(t, 2H), 2.91 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 1.26 (d, 6H).

EM (m/z): 366 [MH]⁺, 1Cl, 1Br.

15

Intermediario 14

(5-Alil-6-cloro-2-metilpirimidin-4-il)-(2,4-bis-
trifluorometilfenil)
amina

A una solución de 2,4-trifluorometil-anilina (563 mg) en THF
20 anhidro (4 mL), a temperatura ambiente, bajo N₂, se trató con hidruro de sodio
(al 80% en aceite mineral, 111 mg) a 0°C por 15 minutos. Luego se añadió el
intermediario 2 (500 mg), la mezcla se calentó a reflujo por 3 horas y se
detuvo con agua (10 mL). La capa acuosa se extrajo con EtAOc (3x15 mL).

1/103

Los extractos orgánicos combinados fueron secados sobre Na₂SO₄ anhidro, los sólidos fueron filtrados y el solvente se evaporó in vacuo. El producto sin purificar se purificó mediante cromatografía instantánea (gel de sílice, EtOAc/cHex 4:96) para dar el compuesto del título (260 mg) como un aceite
5 café.

RMN (¹H, CDCl₃): δ 8.55 (d, 1H), 7.88 (bs, 1H), 7.83 (bd, 1H), 7.19 (bs, 1H), 5.92 (m, 1H), 5.27 (m, 1H), 5.17 (m, 1H), 3.56 (m, 2H), 2.58 (s, 3H).

EM (m/z): 396 [MH]⁺.

10

Intermediario 15

Tert-butil éster del ácido (5-alil-6-cloro-2-metilpirimidin-4-il)-(2,4-bis- trifluorometilfenil)-carbámico

A una solución del intermediario 14 (435 mg) en CH₂Cl₂ (3 mL),
15 bajo N₂, a temperatura ambiente, se añadió (Boc)₂O (336 mg) y DMAP (cat). La reacción se agitó a temperatura ambiente por 40 horas. La solución se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con EtOAc (3x15 mL). Los extractos orgánicos combinados fueron secados sobre Na₂SO₄ anhidro, los sólidos fueron filtrados y el solvente se evaporó hasta secarlo in vacuo. La
20 cromatografía instantánea del producto sin purificar (gel de sílice, cHex/EtOAc 96:4) dio el compuesto del título como un aceite amarillo (460 mg).

RMN (¹H, CDCl₃): δ 7.96 (s, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 5.90 (m, 1H), 5.18 (dd, 1H), 5.13 (d, 1H), 3.56 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 1.41 (s, 9H).

124

IR (nujol, cm^{-1}): 1726.

EM (m/z): 496 $[\text{MH}]^+$; 440 $[\text{MH-tBU+H}]^+$; 396 $[\text{MH-BOC+H}]^+$.

Intermediario 16

5 Tert-butil éster del ácido (2,4-bis-trifluorometilfenil)-[6-cloro-5-(2-hidroxietil)-2-metilpirimidin-4-il]-carbámico

Una solución del intermediario 15 (460 mg) en CH_2Cl_2 anhidro (9 mL) y CH_3OH (1 mL) se ozonizó (5 g.h⁻¹) a - 78°C por 20 minutos. Cuando toda la materia prima había desaparecido (de conformidad con TLC en
10 cHex/EtOAc 7:3), la mezcla de reacción se sometió inicialmente a flujo con oxígeno y luego con nitrógeno por 5 minutos. A la mezcla de reacción empleada se añadió NaBH_4 (137 mg) la temperatura se dejó elevar hasta 22°C. La reacción se agitó por 1.5 horas a temperatura ambiente. Luego se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con CH_2Cl_2 (3x10 mL). Los extractos
15 orgánicos combinados fueron secados sobre Na_2SO_4 anhidro, los sólidos fueron filtrados y el solvente se evaporó hasta secarlo in vacuo. El producto sin purificar se purificó mediante cromatografía instantánea (gel de sílice, cHex/EtOAc 9:1) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (385 mg).

20 RMN (^1H , CDCl_3): δ 7.96 (bs, 1H), 7.86 (bd, 1H), 7.74 (d, 1H), 4.13-4.05 (m, 2H), 3.07 (td, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.21 (bs, 1H), 1.41 (s, 9H).

IR (nujol, cm^{-1}): 1724, 1602.

EM (m/z): 500 $[\text{MH}]^+$; 444 $[\text{MH-tBu+H}]^+$; 400 $[\text{MH-Boc+H}]^+$.

Intermediario 17Acido metanesulfónico 2-[4-(2,4-bis-trifluorometilfenilamino)-6-cloro-2-metil-pirimidin-5-il]etil éster

A una solución del intermediario 16 (385 mg) en CH_2Cl_2 anhidro
5 (5 mL), a temperatura ambiente, bajo N_2 , se añadieron Et_3N (540 μl) y
 $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{Cl}$ (120 μl). La reacción se agitó a temperatura ambiente por 18 horas.
Se añadieron agua (15 mL) y CH_2Cl_2 (15 mL) y las fases fueron separadas. La
capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (2x15 mL). Los extractos combinados
fueron secados sobre Na_2SO_4 anhidro, los sólidos se filtraron y el solvente se
10 evaporó in vacuo.

Una solución del producto sin purificar en TFA al 20%/ CH_2Cl_2 (4
mL) se agitó a temperatura ambiente por 2 horas. El solvente se removió in
vacuo y el residuo se redisolvió en EtOAc (10 mL) y NaHCO_3 saturado (10
mL). Las fases fueron separadas y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3x10
15 mL). Los extractos orgánicos combinados fueron secados sobre Na_2SO_4
anhidro, los sólidos fueron filtrados y el solvente se evaporó hasta secarlo in
vacuo para obtener el compuesto del título como un sólido amarillo (322 mg).

RMN (^1H , CDCl_3): δ 9.09 (bs, 1H), 8.12 (d, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.74
(d, 1H), 4.36 (t, 2H), 3.23 (t, 2H), 3.15 (s, 3H), 2.19 (s, 3H).

20 IR (CDCl_3 , cm^{-1}): 1346, 1177

EM (m/z): 478 $[\text{MH}]^+$.

Intermediario 18

7-(2,4-Bis-trifluorometilfenil)-4-cloro-2-metil-6,7- dihidro-5H-
pirrolo [2,3-d]-pirimidina

A una solución del intermediario 17 (320 mg) en THF anhidro (8
5 mL) se añadió, a temperatura ambiente, bajo N₂, NaH (al 80% en aceite
mineral, 30 mg). La mezcla de reacción se agitó por 2 horas a 60°C. Luego se
diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con EtOAc (2x15 mL). Los extractos
orgánicos combinados fueron secados sobre Na₂SO₄ anhidro, los sólidos
fueron filtrados y el solvente se evaporó hasta secarlo in vacuo. El producto
10 sin purificar se purificó mediante cromatografía instantánea (gel de sílice,
cHex/EtOAc 90:10) para dar el compuesto del título como un sólido blanco
(154 mg).

RMN (¹H, CDCl₃): δ 8.04 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.53 (d, 1H), 4.00
(t, 2H), 3.24 (t, 2H), 2.42 (s, 3H).

15 EM (m/z): 381 [MH]⁺, 1Cl.

Intermediario 19

(5-Alil-6-cloro-2-metilpirimidin-4-il)-(2- cloro-4-trifluorometilfenil)
amina

20 Una solución de 2-cloro-4-trifluorometilanilina (480 mg) en THF
anhidro (4 mL), bajo N₂, se trató con hidruro de sodio (al 80% en aceite
mineral, 111 mg) a 0°C por 15 minutos antes de añadir el intermediario 2 (500
mg). La mezcla se calentó a reflujo por 3 horas y se detuvo con agua (10 mL).

El producto se extrajo con EtOAc (3x15 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró in vacuo. El producto sin purificar se purificó mediante cromatografía instantánea (gel de sílice, EtOAc/cHex 5:95) para dar el compuesto del título (401 mg) como un sólido blanco.

5 RMN (¹H, CDCl₃): δ 8.80 (d, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.57 (dd, 1H), 7.45 (bs, 1H), 5.92 (m, 1H), 5.31-5.25 (m, 2H), 3.62 (m, 2H), 2.62 (s, 3H).

EM (m/z): 362 [MH]⁺, 2Cl.

Intermediario 20

10 Tert-butil éster del ácido (5-aliil-6-cloro-metilpirimidin-4-il)-(2-cloro-4-trifluorometilfenil) carbámico

A una solución del intermediario 19 (400 mg) en CH₂Cl₂ (3 mL), bajo N₂, se añadió (Boc)₂O (1.4 equivalentes, 336 mg) y DMAP (cat). La reacción se agitó a temperatura ambiente por 3 horas. La solución se diluyó
15 con agua (10 mL) y se extrajo con EtOAc (3x15 mL). Los extractos orgánicos combinados fueron secados sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron hasta secarlos in vacuo. La cromatografía instantánea del producto sin purificar (gel de sílice, cHex/EtOAc 95/5) dio el compuesto del título (462 mg) como un aceite incoloro.

20 RMN (¹H, CDCl₃): δ 7.74 (d, 1H), 7.49 (dd, 1H), 7.36 (d, 1H), 5.76 (m, 1H), 5.05-4.93 (m, 2H), 3.53 (d, 2H), 2.60 (s, 3H), 1.46 (s, 9H).

IR (nujol, cm⁻¹): 1723.

EM (m/z): 462 [MH]⁺ 2Cl; 406 [MH-tBu+H]⁺; 362 [MH-BOC+H]⁺.

Intermediario 21

Tert-butil éster del ácido [6-cloro-5-(2-hidroxietil)-2-metilpirimidin-4-il]- (2-cloro-4-trifluorometilfenil)-carbámico

Una solución del intermediario 20 (462 mg) en CH₂Cl₂ (9 mL) y
 5 CH₃OH (1 mL) se ozonizó (5 g.h⁻¹) a -78°C por 20 minutos. Cuando toda la
 alil pirimidina había desaparecido (de conformidad con TLC en cHex/EtOAc
 7:3), la mezcla de reacción se sometió a flujo inicialmente con oxígeno y luego
 con nitrógeno por 5 minutos. A la mezcla de reacción enfriada se le añadió
 NaBH₄ (148 mg) y la temperatura se dejó elevar hasta 22°C. La solución se
 10 agitó por 1.5 horas a temperatura ambiente. Luego se diluyó con agua (10 mL)
 y se extrajo con CH₂Cl₂ (3x10 mL). Los extractos orgánicos combinados
 fueron secados sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron hasta
 secarlos in vacuo. El producto sin purificar se purificó mediante cromatografía
 instantánea (gel de sílice, cHex/EtOAc 90:10) para dar el compuesto del título
 15 (344 mg) como un sólido blanco.

RMN (¹H, CDCl₃): δ 7.75 (d, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.51 (dd, 1H), 3.95
 (m, 2H), 3.05 (t, 2H), 2.59 (s, 3H), 1.85 (bs, 1H), 1.46 (s, 9H).

IR (nujol, cm⁻¹): 1718, 1672.

EM (m/z): 466 [MH]⁺; 410 [MH-tBu+H]⁺; 366 [MH-Boc+H]⁺

Intermediario 22

Acido metanesulfónico 2-[4-cloro-6-(2-cloro-4-trifluorometilfenilamino)-2- metil-pirimidin-5-il]etil éster

A una solución del intermediario 21 (344 mg) en CH₂Cl₂ anhidro (5 mL), a temperatura ambiente, bajo N₂, se añadió Et₃N (515 µl) y CH₃SO₂Cl (110 µl). La reacción se agitó a temperatura ambiente por 18 horas. Luego se añadieron agua (15 mL) y CH₂Cl₂ (15 mL), las fases fueron separadas y la capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ adicional (2x15 mL). Los extractos orgánicos combinados fueron secados sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron in vacuo.

Una solución del aceite obtenido en TFA al 20% en CH₂Cl₂ (4 mL) se agitó a temperatura ambiente por 2 horas. El solvente se removió in vacuo y el residuo se redisolvió en EtOAc (10 mL) y NaHCO₃ saturado (10 mL), y las capas fueron separadas. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3x10 mL), y los extractos orgánicos combinados fueron secados sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron hasta secarlos in vacuo para suministrar el compuesto del título (310 mg) como un sólido amarillo.

RMN (¹H, CDCl₃): δ 8.68 (d, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.65 (bs, 1H), 7.58 (d, 1H), 4.55 (t, 2H), 3.27 (t, 2H), 2.99 (s, 3H), 2.61 (s, 3H).

IR (CDCl₃, cm⁻¹): 1323, 1177.

EM (m/z): 444 [MH]⁺.

1/110

Intermediario 23

4-Cloro-7-(2-cloro-4-trifluorometilfenil)-2-metil-6,7-dihidro-5H-pirrolo [2,3-d] pirimidina

A una solución del intermediario 22 (310 mg) en THF anhidro (8 mL) se añadió, a temperatura ambiente, bajo N₂, NaH (al 80% en aceite mineral, 32 mg). La reacción se agitó por 2 horas a 60°C. La solución se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con EtOAc (2x15 mL). Los extractos orgánicos combinados fueron secados sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron hasta secarlos in vacuo. El producto sin purificar se purificó mediante cromatografía instantánea (gel de sílice, cHex/EtOAc 90:10) para dar el compuesto del título (197 mg) como un sólido blanco.

RMN (¹H, CDCl₃): δ 7.77 (m, 1H), 7.62-7.55 (m, 2H), 4.11 (t, 2H), 3.24 (t, 2H), 2.46 (s, 3H).

EM (m/z): 347 [MH]⁺, 312 [M-Cl]⁺.

15

Intermediario 24

Tert-butil éster del ácido [6-cloro-2-metil-5-(2-oxoetil)-pirimidin-4-il]- (2,4-diclorofenil) carbámico

Una solución del intermediario 4 (300 mg) en CH₂Cl₂ (10 mL) se ozonizó (5 g.h⁻¹) a -78°C por 10 minutos. Cuando toda la alil pirimidina había desaparecido (TLC), la mezcla de reacción se sometió inicialmente a flujo con oxígeno y luego con nitrógeno por 20 minutos. A la mezcla de reacción enfriada se añadió (CH₃)₂S (256 µl) y la temperatura se dejó elevar hasta

20

1/14/1

22°C. La solución se agitó por 18 horas a temperatura ambiente. El solvente se removió in vacuo y el producto sin purificar se purificó mediante cromatografía instantánea (gel de sílice, cHex/EtOAc 18.5:1.5) para dar el compuesto del título (250 mg) como un sólido blanco.

5 RMN (^1H , CDCl_3): δ 9.59 (s, 1H), 7.77+7.57 (d+d, 1H), 7.47+7.37 (dd+dd, 1H), 7.47+7.41 (d+d, 1H), 3.83 (s, 2H), 2.46 (s, 3H), 1.33 (bs, 9H).

IR (nujol, cm^{-1}): 1729.

EM (m/z): 430 $[\text{MH}]^+$, 3Cl; 452 $[\text{MH}+\text{Na}]^+$, 330 $[\text{MH}-\text{Boc}+\text{H}]^+$

10 Intermediario 25

Tert-butil éster del ácido [6-cloro-5-(3-metoxialil)-2-metilpirimidin-4-il]- (2,4-diclorofenil) carbámico

A una suspensión en agitación de cloruro de (metoxi-metil) trifenilfosfonio (198 mg) en 3 mL de THF seco se añadió, a 0°C, bajo N_2 , n-BuLi 1.6 M en hexano (2.8 equivalentes) gota a gota. La mezcla se dejó agitar
15 por 10 minutos antes de añadir una solución del intermediario 24 (83 mg) en THF seco (1 mL). La mezcla de reacción se dejó calentar lentamente hasta temperatura ambiente y se dejó agitar por 3 horas. La mezcla se detuvo con agua (5 mL) y se extrajo con EtOAc (3x8 mL). Los extractos orgánicos
20 combinados fueron secados sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron hasta secarlos in vacuo. El producto sin purificar se purificó mediante cromatografía instantánea (gel de sílice, cHex/EtOAc 9:1) para dar el compuesto del título (39 mg) como un sólido blanco.

RMN (^1H , CDCl_3): δ 7.50-7.47 (s, 1H), 7.28-7.15 (dd/d, 1+1H), 6.37-5.98 (d, 1H, $J_{\text{trans}}=13\text{Hz}$, $J_{\text{cis}}=6\text{Hz}$), 4.58-4.34 (m, 1H, $J_{\text{trans}}=13\text{Hz}$, $J_{\text{cis}}=6\text{Hz}$), 3.55-3.37 (d, 2H), 3.60- 3.44 (s, 3H), 2.58-2.53 (s, 3H), 1.55 (s, 9H).

EM (m/z): 458 $[\text{MH}]^+$, 3Cl; 480 $[\text{MH}+\text{Na}]^+$, 402 $[\text{MH}-\text{tBU}+\text{H}]^+$, 358
5 $[\text{MH}-\text{Boc}+\text{H}]^+$

Intermediario 26

Tert-butil éster del ácido [6-cloro-2-metil-5-(3-oxopropil) pirimidin-4-il]-(2,4-diclorofenil) carbámico

10 El intermediario 25 (39 mg) se agitó a temperatura ambiente con 4 ml de THF-HCl 2N 4:1 por 78 horas. La mezcla se diluyó entonces con H_2O (4 mL) y se extrajo con EtOAc (4x5 mL). Los extractos orgánicos combinados fueron secados sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron hasta secarlos in vacuo. El producto sin purificar se purificó mediante cromatografía
15 instantánea (gel de sílice, cHex/EtOAc 19:1) para dar el compuesto del título (26 mg) como un sólido blanco.

RMN (^1H , CDCl_3): δ 9.83 (s, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.3-7.2 (d/dd, 2H), 3.00 (m, 2H), 2.92 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 1.41 (s, 9H).

EM (m/z): 444 $[\text{MH}]^+$, 3Cl; 466 $[\text{MH}+\text{Na}]^+$, 344 $[\text{MH}-\text{Boc}+\text{H}]^+$

Intermediario 27

Tert-butil éster del ácido [6-cloro-5-(3-hidroxipropil)-2-metilpirimidin-4-il]- (2,4-diclorofenil) carbámico

A una solución del intermediario 26 (21 mg) en CH₃OH anhidro (1 mL), a temperatura ambiente, bajo N₂ se añadió NaBH₄ (4 equivalentes). La mezcla de reacción se agitó por 1 hora. El solvente se removió in vacuo y el residuo se redisolvió en EtOAc (10 mL)/H₂O (10 mL), y las capas fueron separadas. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3x10 mL), y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron, y se concentraron in vacuo para obtener el compuesto del título (15 mg) como un sólido blanco.

RMN (¹H, CDCl₃): δ 7.49 (m, 1H), 7.23 (m, 2H), 3.71 (m, 2H), 2.78 (m, 2H), 2.60 (s, 3H), 1.82 (m, 2H), 1.45 (s, 9H).

EM (m/z): 446 [MH]⁺, 3Cl; 468 [MH+Na]⁺, 346 [MH-Boc+H]⁺, 390 [MH-tBu+H]⁺

Intermediario 28

Acido metanesulfónico 3-{4-[tert-butoxicarbonil (2,4-diclorofenil) amino]-6-cloro-2-metilpirimidin-5-il}propil éster

A una solución del intermediario 27 (13 mg) en CH₂Cl₂ anhidro (1 mL), a temperatura ambiente, bajo N₂, se añadió Et₃N (20 µl) y CH₃SO₂Cl (4 µl). La reacción se agitó a temperatura ambiente por 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua (5 mL) y se extrajo con EtOAc (3x5 mL). Los

1/4/14

extractos orgánicos combinados fueron secados sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron in vacuo. El producto sin purificar se purificó mediante cromatografía instantánea (gel de sílice, cHex/EtOAc 75/25) para dar el compuesto del título (25 mg) como un sólido blanco.

5 RMN (^1H , CDCl_3): δ 7.48 (t, 1H), 7.24 (m, 2H), 4.28 (t, 2H), 3.02 (s, 3H), 2.80 (m, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.03 (m, 2H), 1.42 (s, 9H).

EM (m/z): 524 $[\text{MH}]^+$, 3Cl; 546 $[\text{MH}+\text{Na}]^+$, 468 $[\text{MH}-\text{tBu}+\text{H}]^+$, 424 $[\text{MH}-\text{Boc}+\text{H}]^+$.

10 Intermediario 29

Acido metanesulfónico 3-[4-cloro-6-(2,4-diclorofeniloamino)-2-metilpirimidin-5-il]-propil éster

Una solución del intermediario 28 (50 mg) en TFA al 20% en CH_2Cl_2 (4 mL) se agitó a temperatura ambiente por 2 horas. El solvente se
15 removió in vacuo y el residuo se disolvió en EtOAc (10 mL) y NaHCO_3 (10 mL), y las capas fueron separadas. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3x10 mL), y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron hasta secarlos in vacuo para suministrar el compuesto del título (40 mg) como un sólido blanco.

20 RMN (^1H , CDCl_3): δ 8.49 (d, 1H), 7.44 (d, 2H), 7.31 (dd, 2H), 7.22 (d, 1H), 4.39 (t, 2H), 3.05 (s, 3H), 2.93 (m, 2H), 2.56 (s, 3H), 2.13 (m, 2H).

EM (m/z): 424 $[\text{MH}]^+$, 3Cl

7/4/15

Intermediario 30

4-Cloro-8-(2,4-diclorofenil)-2-metil-5,6,7,8- tetrahidropirido [2,3-d]

pirimidina

A una solución del intermediario 29 (40 mg) en THF anhidro (2
5 mL) se añadió, a temperatura ambiente, bajo N₂, NaH (95%/aceite mineral, 5
mg). La mezcla de reacción se agitó por 2 horas a temperatura ambiente. La
solución se diluyó con agua (8 mL) y se extrajo con EtOAc (2x8 mL). Los
extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se
concentraron hasta secarlos in vacuo. El producto sin purificar se purificó
10 mediante cromatografía instantánea (gel de sílice, cHex/EtOAc 9:1) para dar
el compuesto del título (25 mg) como un sólido blanco.

RMN (¹H, CDCl₃): δ 7.51 (d, 1H), 7.32 (dd, 2H), 7.20 (d, 2H), 3.60
(m, 2H), 2.87 (m, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.13 (m, 2H).

15

Intermediario 31

2-(2,4-diclorofenil) ácido hexanedioico 6-etil éster 1-metil éster

A una solución de i-Pr₂NH (0.921 mL, 1.2 equivalentes) en THF
anhidro (22 mL), a 0°C, bajo N₂, se añadió una solución 1.6 M de BuLi en
hexano (3.42 mL, 1 equivalente) y la mezcla se agitó a 0°C por 10 minutos.
20 Luego se enfrió hasta -78°C y se añadió gota a gota una solución de metil 2,4-
diclorofenilacetato (1.2 g, 5.478 milimoles) en THF anhidro (3.3 mL). La
mezcla se agitó a 78°C por 45 minutos antes de la adición de una solución de
etil 4-iodobutirato (1.72 g, 1.3 equivalentes) en THF anhidro (2 mL). Luego se

1/9/26

removió el baño para enfriado y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 4 horas. Los solventes fueron evaporados bajo presión reducida. El residuo se disolvió en CH_2Cl_2 , se lavó con agua (2x25 mL) y salmuera (1x25 mL) y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. Los sólidos fueron filtrados y el solvente se evaporó. El producto sin purificar se purificó mediante cromatografía instantánea (gel de sílice, cHex/EtOAc 9:1). Las fracciones mezcladas fueron repurificadas con el mismo eluyente. El compuesto del título se obtuvo como un aceite amarillo claro.

RMN (^1H , CDCl_3): δ 7.63 (d, 1H), 7.44 (dd, 1H), 7.40 (d, 1H), 4.05 (dd, 1H), 4.01 (q, 2H), 3.59 (s, 3H), 2.28 (dt, 2H), 2.01 (m, 1H), 1.74 (m, 1H), 1.47 (m, 1H), 1.35 (m, 1H), 1.14 (t, 3H).

IR (película, cm^{-1}): 1736.

EM (m/z): 332 $[\text{M}]^+$, 300 $[\text{M}-\text{CH}_3\text{OH}]^+$.

15

Intermediario 32

Metil éster del ácido 3-(2,4-diclorofenil)-2-oxo-ciclopentanecarboxílico

El sodio (376 mg, 4 equivalentes) se añadió porción a porción, bajo N_2 a MeOH anhidro (5 mL). Después del consumo del sodio metálico, el MeOH se evaporó bajo un flujo de nitrógeno. El tolueno anhidro (30 mL) se añadió entonces al residuo, seguido por una solución del intermediario 31 (1.36 g, 4.088 milimoles) en tolueno anhidro (30 mL). La mezcla se calentó hasta 90°C por 45 minutos. La mezcla de reacción se acidificó con AcOH

glacial, se diluyó con EtOAC y se lavó con agua (2x20 mL) y con NaHCO₃ acuoso diluido (2x20 mL) y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. Los sólidos fueron filtrados y el solvente se evaporó. El compuesto del título se obtuvo como un aceite amarillo claro (1 g, 3.48 milimoles, al 85%), como una mezcla de dos diastereoisómeros en una relación 7:3 y se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional.

RMN (¹H, CDCl₃): δ 7.38 (m, 1H), 7.19 (m, 1H), 7.06, 7.01, (2d, 1H), 3.93-3.85, 3.78 (m + dd, 1H), 3.79, 3.76 (2s, 3H), 3.49-3.44, 3.40 (m + dd, 1H), 2.60-1.90 (m, 4H).

IR (película, cm⁻¹): 1755, 1732.

EM (m/z): 286 [M]⁺, 226, 219, 172.

Intermediario 33

4-Hidroxil-7-(2,4-diclorofenil)-2-metil-6,7- dihidro-5H-
ciclopentapirimidina

El sodio (240 mg, 3 equivalentes) fue añadido porción a porción al MeOH anhidro (6 mL) bajo N₂. Después del consumo del sodio metálico se añadió hidrocloreuro de acetamidina (1.04 g, 3 equivalentes). Después de 10 minutos de agitación, el NaCl precipitado se filtró y se lavó con MeOH anhidro (2 mL). La solución de acetamidina libre se añadió al intermediario 32 puro (1 g, 3.483 milimoles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 2 días y luego a 70°C por 7 horas. El solvente se evaporó y el producto sin purificar se purificó mediante cromatografía instantánea (gel de sílice, gradiente:

4/11/18

CH₂Cl₂/MeOH 98:2 a 95:5). El compuesto del título puro se obtuvo como un sólido blanco (455 mg, 1.54 milimoles, 44%).

RMN (¹H, DMSO-d₆): δ 12.31 (s, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.34 (dd, 1H), 7.04 (d, 1H), 4.54 (t, 1H), 2.75-2.60 (2m, 2H), 2.58-2.50 (m, 1H), 2.20 (s, 3H),
5 1.80-1.72 (m, 1H).

EM (m/z): 295 [MH]⁺.

Intermediario 34

4-Cloro-7- (2,4-diclorofenil)-2- metil-6,7-dihidro-5H-
10 ciclopentapirimidina

El intermediario 33 (453 mg, 1.535 milimoles) se suspendió en POCl₃ (16 mL) y la mezcla se sometió a reflujo por 2.5 horas. Luego el exceso de POCl₃ se evaporó y el residuo se disolvió en CH₂Cl₂. Se añadieron unas pocas gotas de NH₄OH concentrado y la mezcla se diluyó en agua y CH₂Cl₂.
15 Las fases fueron separadas y la capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3x20 mL). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con agua y salmuera (2x20 mL) y se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Los sólidos fueron filtrados y el solvente se evaporó. El compuesto del título sin purificar se obtuvo como un aceite café (378 mg, 1.2 milimoles, al 79%) y se utilizó en el siguiente paso sin
20 purificación adicional.

RMN (¹H, CDCl₃): δ 7.44 (d, 1H), 7.19 (dd, 1H), 6.82 (d, 1H), 4.83 (t, 1H), 3.05 (m, 2H), 2.79 (m, 1H), 2.68 (s, 3H), 2.00 (m, 1H).

EM (m/z): 313 [MH]⁺.

4/11/17

Intermediario 35

2,4-Dicloro-1-ciclohex-1-enil benzeno

A una solución de n-butil litio 1.6 M en hexanos (13.8 mL, 1.4 equivalentes) en THF anhidro (40 mL) a -78°C, bajo N₂, se añadió gota a gota
5 HN(iPr)₂ (3.32 mL, 1.5 equivalentes). Después de agitación por 15 minutos, se añadió una solución de ciclohexanona (1.6 mL, 15.45 milimoles) en THF anhidro (4 mL). Después de agitación por 15 minutos, la solución de enolato se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó por 2 horas. Luego se enfrió hasta -78°C y se añadió una solución de N-fenil triflimida (6.1 g, 17 milimoles,
10 1.1 equivalentes) en THF anhidro (20 mL) al enolato a -78°C. La mezcla de reacción se calentó hasta 0°C y se agitó por 4 horas. La solución resultante se vertió dentro de agua, el volumen se redujo bajo vacío y el residuo se tomó en EtOAc y se lavó con H₂O (3x25 mL). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, los sólidos fueron filtrados y el solvente se evaporó. El triflato se
15 utilizó como tal en el siguiente paso.

Una mezcla del triflato sin purificar obtenida anteriormente (3g), ácido 2,4-dicloro-bencenborónico (3.2 g, 1.1 equivalentes), 1,1'-bis (difenilfosfino-ferroceno) PdCl₂ (315 mg, 0.025 equivalentes) y K₂CO₃ (4.2 g, 2 equivalentes), en tolueno/acetona/agua (26/26/6,5 mL) se calentó hasta 80°C
20 por 3 horas. Luego la mezcla se trató con NaOH (15 mL) y H₂O₂ al 30% (10 mL) por 20 minutos a temperatura ambiente para reducir el borano residual. El producto se extrajo con tolueno, se lavó con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. Los sólidos fueron filtrados, el solvente se evaporó y el

1/170

residuo se purificó mediante cromatografía instantánea (gel de sílice, cHex al 100%). El compuesto del título se obtuvo como un aceite claro (2.18 g, 9.58 milimoles, al 62%).

RMN (^1H , DMSO): δ 7.6 (d, 1H), 7.4 (dd, 1H), 7.27 (d, 1H), 5.69
5 (sett, 1H), 2.24 (m, 2H), 2.16 (m, 2H), 1.72 (m, 2H), 1.69 (m, 2H).

EM (m/z): 226 $[\text{M}]^+ 2\text{Cl}$.

Intermediario 36

1-(2,4-Diclorofenil)-7-oxa-biciclo[4.1.0]heptano

10 Una solución de m-CPBA (2.25 g, 3 equivalentes) en EtOAc (6 mL) se añadió gota a gota a una solución en agitación del intermediario 35 (1g, 4.4 milimoles) en EtOAc (6 mL) a 0°C, bajo N_2 . La mezcla de reacción se agitó a 0°C por 1 hora y a temperatura ambiente por 12 horas. Cuando la reacción se terminó (mediante t.l.c.) la mezcla de reacción se lavó con NaOH
15 1N (3x10 mL) y H_2O (2x10 mL). Luego se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, los sólidos fueron filtrados y el solvente se evaporó. El compuesto del título se obtuvo como un aceite claro (940 mg, 3.87 milimoles, al 89%).

RMN (^1H , DMSO): δ 7.60 (m, 1H), 7.39 (m, 2H), 3.09 (t, 1H), 1.93
(m, 4H), 1.39 (m, 4H).

20 EM (m/z): 242 $[\text{M}]^+ 2\text{Cl}$.

1/121

Intermediario 37

2-(2,4-Diclorofenil)-ciclohexanona

Una solución del intermediario 36 (940 mg, 3.8 milimoles) en EtOAc (5 mL) se trató con H₂SO₄ concentrado (1 mL) se disolvió en H₂O (1 mL) y EtOH (5 mL). La solución se sometió a reflujo por 24 horas y el EtOH se evaporó. El residuo se disolvió en EtOAc, se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado y H₂O. Luego se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, los sólidos fueron filtrados y el solvente se evaporó. El aceite sin purificar se purificó mediante cromatografía instantánea (gel de sílice, cHex/EtOAc 95:5). El compuesto del
10 título se obtuvo como un sólido claro (345 mg, 1.42 milimoles, al 37%).

RMN (¹H, CDCl₃): δ 7.40 (d, 1H), 7.25 (dd, 1H), 7.15 (d, 1H), 4.06 (dd, 1H), 2.55 (m, 2H), 2.20 (m, 2H), 2.0-1.7 (m, 2H).

IR (CDCl₃, cm⁻¹): 2926, 2854, 1713.

EM (m/z): 242 [M]⁺ 2Cl.

15

Intermediario 38

3-(2,4-Diclorofenil)-2-oxo-ácido ciclohexancarboxílico etil éster

A una suspensión de NaH al 80%/aceite (48 mg, 1.1 equivalentes) en THF anhidro (2 mL), a 0°C, bajo N₂, se añadió el
20 intermediario 37 (350 mg, 1.44 milimoles) disuelto en THF anhidro (2.5 mL). Después de agitar por 15 minutos; a esta solución se le añadió gota a gota una solución de LDA 0.5 M/THF (3.3 mL, 1.1 equivalentes). Después de 15 minutos, la solución se enfrió hasta -78°C y se añadió gota a gota

cianoformato de etilo (0.16 mL, 1.1 equivalentes). La mezcla de reacción se agitó a -78°C por 20 minutos y luego se vertió dentro de agua y hielo y se extrajo con CH_2Cl_2 (3x10 mL). Los extractos orgánicos combinados fueron secados sobre Na_2SO_4 , los sólidos fueron filtrados y el solvente se evaporó. El
5 aceite sin purificar se purificó mediante cromatografía instantánea (gel de sílice, cHex/EtOAc 95:5). El compuesto del título se obtuvo como un aceite claro (150 mg, 0.48 milimoles, al 33%) como una mezcla de β -ceto-éster y su forma enólica en una relación 65:35.

RMN (^1H , DMSO): δ 12.18 (s, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.53 (d, 2H), 7.4-
10 7.36 (dd, 2H), 7.32 (d+t, 2H), 7.23 (d, 1H), 4.23 (m, 2H), 4.11 (m, 2H), 4.03 (ta, 1H), 3.84 (ta, 1H), 2.4-1.8 (m, 12H), 1.27 (t+t, 6H).

IR (película, cm^{-1}): 3417, 1653, 1614.

EM (m/z): 314 $[\text{MH}]^+ 2\text{Cl}$.

15 Intermediario 39

8-(2,4-Diclorofenil)-2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-quinazolin-4-ol

El sodio (20 mg, 1.84 equivalentes) se añadió porción a porción, bajo N_2 , al MeOH anhidro (2 mL). Después del consumo del sodio metálico, se añadió a la solución hidrocloreto de acetamidina (88 mg, 1.84 equivalentes).
20 Después de 10 minutos, el NaCl sólido se filtró y a la solución clara se añadió el intermediario 38 (150 mg, 0.48 milimoles) disuelto en MeOH anhidro (2 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 96 horas y luego el solvente se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía

instantánea (gel de sílice, CH₂Cl₂/MeOH 95:5). El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco (92 mg, 0.30 milimoles, al 62%).

RMN (¹H, CDCl₃): δ 11.2 (amplio, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.13 (dd, 1H), 6.72 (d, 1H), 4.34 (t, 1H), 2.65 (m, 1H), 2.56 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.07 (m, 1H), 1.92 (m, 1H), 1.72 (m, 1H), 1.65 (m, 1H).

EM (m/z): 309 [MH]⁺ 2Cl

Intermediario 40

4-Cloro-8-(2,4-diclorofenil)-2-metil-5,6,7,8- tetrahydroquinazolina

El intermediario 39 (95 mg, 0.29 milimoles) se disolvió en POCl₃ (3 mL) y la solución se sometió a flujo por 3 horas. El POCl₃ se evaporó, el residuo se disolvió en CH₂Cl₂ y se vertió dentro de hielo y NH₄OH concentrado. La fase orgánica se separó y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. Los sólidos fueron filtrados y el solvente se evaporó. El producto sin purificar se purificó mediante cromatografía instantánea (gel de sílice, cHex/EtOAc8:2) para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (88 mg, 0.27 milimoles, al 93%).

RMN (¹H, CDCl₃): δ 7.42 (d, 1H), 7.13 (dd, 1H), 6.58 (d, 1H), 4.54 (t, 1H), 2.83 (m, 2H), 2.56 (s, 3H), 2.14 (m, 1H), 2.00 (m, 1H), 1.84 (m, 2H).

EM (m/z): 327 [MH]⁺ 3Cl

1/174

Intermediario 412-(2,4-Dimetoxifenil) ciclopentanona

Una solución de 1-bromo-2,4-dimetoxibenzeno (345 μ l, 1.2 equivalentes) en THF seco (0.5 mL) se añadió gota a gota, bajo N_2 , a una
5 suspensión de Mg en punto crítico (64 mg, 1.3 equivalentes) en THF seco (0.7 mL) y en la presencia de una cantidad catalítica de I_2 . La mezcla de reacción se agitó a reflujo por 1 hora y luego se enfrió hasta 0°C. A esta mezcla se le
añadió gota a gota una solución de 2-clorociclopentanona (0.2 mL, 2 milimoles) en THF anhidro (0.5 mL) y la mezcla de reacción se calentó a
10 reflujo por 2 horas. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, se diluyó con Et_2O y se mezcló lentamente con hielo y HCl 1M. Luego la capa orgánica se separó, se lavó dos veces con salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. Los sólidos fueron filtrados y el solvente se evaporó. El aceite rojo sin
purificar se purificó mediante cromatografía instantánea (gel de sílice, cHex/EtOAc 8:2) para dar el compuesto del título (297 mg, al 67%), un aceite
15 amarillo.

RMN (1H , $CDCl_3$): δ 6.97 (d, 1H), 6.44 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.30 (dd, 1H), 2.4-2.3 (m, 3H), 2.13-2.04 (m, 2H), 1.86 (m, 1H).

IR (película, cm^{-1}): 1738.

20 EM (m/z): 220 $[M]^+$.

1/25

Intermediario 42

Metil éster del ácido 3-(2,4-Dimetoxifenil)-2-oxociclopentanocarboxílico

A una solución de diisopropilamina recientemente destilada (148
 5 μL , 1.2 equivalentes) en THF anhidro (3.5 mL), a 0°C, bajo N₂, se añadió n-BuLi 1.6 M en hexano (660 μL , 1.12 equivalentes) y la mezcla resultante se agitó por 10 minutos y luego se enfrió hasta -78°C. Se añadió una solución del intermediario 41 (195 mg, 0.88 milimoles) en THF anhidro (1 mL) y la mezcla se agitó por 15 minutos. Luego se añadió el cloroformato de metilo (75 μL , 1
 10 equivalente) a la solución de enolato y la botella de reacción se agitó por 15 minutos. La mezcla de reacción fría se vertió dentro de HCl 0.5N (10 mL) y dietiléter (10 mL). Las bases fueron separadas y la capa orgánica se lavó con NaHCO₃ saturado, NaCl saturado y luego se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. Los sólidos fueron filtrados y el solvente se evaporó. El aceite sin purificar se
 15 purificó mediante cromatografía instantánea (gel de sílice, cHex/Et₂O 7:3) y el compuesto del título se obtuvo como un aceite amarillo (66 mg, al 27%).

RMN (¹H, CDCl₃): δ 6.97 (d, 1H), 6.44-6.42 (m, 2H), 3.8-3.69 (m, 9H), 3.41 (m, 2H), 2.31 (m, 1H), 2.08 (m, 1H).

IR (película, cm⁻¹): 1755, 1728.

20 EM (m/z): 278 [M]⁺.

Intermediario 437-(2,4-Dimetoxifenil)-2-metil-6,7-5H- ciclopentapirimidin-4-ol

El hidrocloreuro de acetamidina (50 mg, 2.3 equivalentes) se añadió a una solución de MeONa recientemente preparada (37 mg, 2.3 equivalentes) en MeOH anhidro (1 mL). La suspensión resultante se filtró y se añadió a una botella que contenía el intermediario 42 (65 mg, 0.23 milimoles) en MeOH anhidro (1 mL). La mezcla de reacción se agitó por 1 día y luego se preparó una segunda porción de la acetamidina libre como se describió anteriormente y se añadió a la botella de reacción. Después de agitación por 2 días, la solución se concentró in vacuo y el aceite sin purificar se purificó mediante cromatografía instantánea (gel de sílice, EtOAc al 100%). El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco (35 mg, al 53%).

RMN (^1H , CDCl_3): δ 10.44 (bs, 1H), 6.79 (d, 1H), 6.46 (d, 1H), 6.41 (dd, 1H), 4.53 (t, 1H), 3.78 (s, 6H), 2.88 (m, 1H), 2.78 (m, 1H), 2.55 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 1.90 (m, 1H).

EM (m/z): 287 $[\text{MH}]^+$.

Intermediario 44

4-Cloro-7-(2,4-dimetoxifenil)-2-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopentapirimidina

Una solución del intermediario 43 (21 mg, 0.07 milimoles) en POCl_3 (1 mL) se calentó hasta 100°C por 3 horas y luego se concentró in vacuo. El aceite sin purificar se diluyó con EtOAc y se lavó con NH_4OH

concentrado. Luego se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, los sólidos fueron filtrados y el solvente se evaporó para dar el compuesto del título (20.6 mg, al 90%) como un aceite naranja, el cual se utilizó como tal en el siguiente paso.

RMN (^1H , CDCl_3): δ 6.82 (d, 1H), 6.40 (m, 2H), 4.6 (dd, 1H), 3.8
5 (s, 3H), 3.7 (s, 3H), 3.1- 2.85 (m, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.60 (m, 1H), 2.05 (m, 1H).

Intermediario 45

Metil éster del ácido (4,6-dicloro-2-metil-pirimidin-5-il) acético

El sodio (1.74 g, 3 equivalentes) se añadió porción a porción al
10 MeOH anhidro (60 mL), a 0°C , bajo N_2 . Después del consumo del sodio metálico, se añadió hidrocloreuro de acetamida (7.06 g, 3 equivalentes). Después de 20 minutos de agitación el NaCl precipitado se filtró. Se añadió una solución de dietléster del ácido 2-etoxicarbonil-succínico (6.04 g, 24.5 milimoles) en CH_3OH anhidro (20 mL) a la solución de acetamida libre y la
15 mezcla se agitó temperatura ambiente por 2 días. La mezcla de reacción se concentró hasta secarla in vacuo y luego la espuma amarilla obtenida (8.69 g) se mezcló con POCl_3 (6 equivalentes) y CH_3CN (10 volúmenes) y se calentó a reflujo por 18 horas. La solución resultante se enfrió a temperatura ambiente y se vertió lentamente dentro de hielo/agua y NH_4OH concentrado con agitación
20 vigorosa. El producto se extrajo con EtOAc (3x). Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron in vacuo. El aceite sin purificar se purificó

1/128

mediante cromatografía instantánea (gel de sílice, cHex/EtOAc 8:2). El compuesto del título se obtuvo como un sólido amarillo (al 98% en dos pasos).

RMN (^1H , CDCl_3): δ 5.85 (m, 1H), 5.15 (dq, 1H), 5.11 (dq, 1H), 3.61 (dt, 2H), 2.67 (s, 3H).

5 EM (m/z): 202 $[\text{M}]^+$ (2Cl).

Intermediario 46

(4,6-Dicloro-2-metilpirimidin-5-il) acetaldehído

A una solución del intermediario 45 (300 mg, 1.276 milimoles) en
10 CH_2Cl_2 anhidro (6 mL), a -78°C , bajo N_2 , se añadió DIBA1-H (solución 1M en hexano, 1.8 equivalentes, 2.3 mL). Después de que se terminó la adición, la mezcla de reacción se agitó a -78°C por 1 hora y a -55°C por 2 horas. La mezcla de reacción se vertió dentro de una solución de HCl 0.5N en hielo y se extrajo con CH_2Cl_2 (3x). Los extractos orgánicos combinados fueron secados
15 sobre Na_2SO_4 anhidro, los sólidos fueron filtrados y el solvente se evaporó. El producto sin purificar se purificó mediante cromatografía instantánea (gel de sílice, cHex/EtOAc 8:2) para dar el compuesto del título como un aceite incoloro (160 mg, al 62%).

RMN (^1H , CDCl_3): δ 9.78 (s, 1H), 4.09 (s, 2H), 2.70 (s, 3H).

20 EM (m/z): 204 $[\text{M}]^+$ (2Cl).

1/129

Intermediario 474,6-Dicloro-5-(3-metoxialil)-2-metilpirimidina

A una suspensión en agitación de cloruro de (metoxi-metil) trifenilfosfonio (675 mg, 2 equivalentes) en THF anhidro (6 mL) se añadió gota a gota, a 0°C, bajo N₂, n-BuLi 1.6 M en hexano (2 equivalentes, 1.22 mL). La mezcla se dejó agitar por 30 minutos antes de añadir una solución del intermediario 46 (200 mg, 0.985 milimoles) en THF anhidro (1 mL) a -78°C. La mezcla de reacción se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente y se dejó agitar por 3 horas. La mezcla se detuvo con agua y se extrajo con EtOAc (3x). Los extractos orgánicos combinados fueron secados sobre Na₂SO₄ anhidro, los sólidos fueron filtrados y el solvente se evaporó. El producto sin purificar se purificó mediante cromatografía instantánea (gel de sílice, cHex/EtOAc 9:1) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (85 mg, al 40%).

RMN (¹H, CDCl₃): δ 6.55 (bd, 1H), 4.75 (m, 1H), 3.51 e 3.47 (s e dd, 5H), 2.66 (s, 3H).

EM (m/z): 233 [MH]⁺ (2Cl).

Intermediario 483-(4,6-dicloro-2-metil-pirimidin-5-il) propionaldehído

El intermediario 47 (125 mg, 0.345 milimoles) se agitó a temperatura ambiente con 12 ml de una mezcla 1:3 de THF-HCl 2N por 15 horas. Luego la mezcla se diluyó con H₂O y se extrajo con EtOAc (3x). Los

1/130

extractos orgánicos combinados fueron secados sobre Na_2SO_4 anhidro, los sólidos fueron filtrados y el solvente se evaporó. El producto sin purificar se purificó mediante cromatografía instantánea (gel de sílice, cHex/EtOAc 8:2) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (75 mg, al 99%).

5 RMN (^1H , CDCl_3): δ 9.87 (s, 1H), 3.18 (m, 2H), 2.78-2.67 (m-s, 5H).

EM (m/z): 218 $[\text{M}]^+$ (2Cl).

Intermediario 49

10 3-(4,6-Dicloro-2-metilpirimidin-5-il)propan-1-ol

A una solución del intermediario 48 (75 mg, 0.345 milimoles) en CH_3OH anhidro (6 mL) se añadió NaBH_4 (52 mg, 4 equivalentes) a 0°C . La mezcla se agitó por 1 hora. El solvente se removió in vacuo y el residuo se tomó en $\text{EtOAc/H}_2\text{O}$, y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con
15 EtOAc (3x), y los extractos orgánicos combinados fueron secados sobre Na_2SO_4 anhidro. Los sólidos fueron filtrados y el solvente se evaporó para obtener el compuesto del título como un sólido blanco. (75 mg, al 99%)

RMN (^1H , CDCl_3): δ 4.59 (t, 1H), 3.46 (q, 2H), 2.80 (dd, 2H), 2.54 (s, 3H), 1.82 (m, 2H).

20 EM (m/z): 202 $[\text{M}-18]^+$ (2Cl).

Intermediario 50Acido metanesulfónico 3-(4,6-dicloro-2-metilpirimidin-5-il) propil éster

A una solución del intermediario 49 (104 mg, 0.473 milimoles) en
5 CH₂Cl₂ anhidro (10 mL), a temperatura ambiente, bajo N₂, se añadió Et₃N (4
equivalentes, 262 µl) y CH₃SO₂Cl (2.5 equivalentes, 91 µl). La reacción se
agitó a temperatura ambiente por 3 horas. La mezcla de reacción se diluyó
con agua y se extrajo con CH₂Cl₂ (3x). Los extractos orgánicos combinados
fueron secados sobre Na₂SO₄ anhidro, los sólidos fueron filtrados y el solvente
10 se evaporó. El producto sin purificar se purificó mediante cromatografía
instantánea (gel de sílice, cHex/EtOAc 8:2) para dar el compuesto del título
como un sólido blanco (134 mg, al 95%).

RMN (¹H, CDCl₃): δ 4.31 (t, 2H), 3.02 (s, 3H), 2.95 (m, 2H), 2.62
(s, 3H), 2.03 (m, 2H).

15 EM (m/z): 299 [MH]⁺ (2Cl).

Intermediario 514-Cloro-8-(2,4-bis-trifluorometilfenil)-2-metil-5,6,7,8-tetrahidropirido [2,3-d] pirimidina

20 A una solución de 2,4-bis-trifluorometil-anilina (134 mg, 0.448
milimoles) en DMF anhidro (18 mL) se añadió, a 0°C, bajo N₂, NaH (al 80% en
aceite mineral, 2 equivalentes, 1.6 mg). La reacción se agitó por 30 minutos a
temperatura ambiente y luego, a 0°C, se añadió una solución del intermediario

1/132

50 en DMF anhidro. Se agitó a temperatura ambiente por 1 hora. La solución se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (3x). Los extractos orgánicos combinados fueron secados sobre Na₂SO₄ anhidro, los sólidos fueron filtrados y el solvente se evaporó. El producto sin purificar se purificó mediante
5 cromatografía instantánea (gel de sílice, Tolueno/EtOAc 9:1) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (95 mg, al 54%)!

RMN (¹H, CDCl₃): δ 8.03 (s, 1H), 7.91 (dd, 1H), 7.42 (d, 1H), 3.62 (t, 2H), 2.92 (m, 1H), 2.83 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.14 (m, 2H).

EM (m/z): 396 [MH]⁺ (1Cl)

10

Intermediario 52

2-(4,6-Dicloro-2-metil-pirimidin-5-il)- etanol

A una solución del intermediario 45 (4.0 g, 0.017 moles) en THF anhidro (60 mL), a -78°C, bajo N₂, se añadió gota a gota DIBA1-H 1M/THF
15 (52.5 mL, 3 equivalentes). Después de que la adición se terminó, la mezcla de reacción se agitó a -30°C por 3 horas. Una solución salina Rochelle se añadió entonces a 0°C y las fases fueron separadas. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2x50 mL) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Los sólidos fueron filtrados y el solvente se evaporó. El
20 compuesto del título se obtuvo como un aceite claro (3.1 gr, al 89%) y se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional.

RMN (¹H, CDCl₃): δ 4.90 (t, 2H), 3.15 (t, 2H), 2.64 (s, 3H), 1.70 (bs, 1H).

EM (m/z): 207 [MH]⁺

Intermediario 53

5-[2-tert-Butil-dimetil-silanoxi)-etil]-4,6- dicloro-2-metil-pirimidina

5 A una solución del intermediario 52 (3.1 g, 0.015 moles) en DHF anhidro (100 mL), a 0°C, bajo N₂, se añadieron imidazol (17 g, 17 equivalentes), cloruro de t-butildimetilsililo (6.35 gr, 2.8 equivalentes) y DMAP (cantidad catalítica). La solución se agitó a temperatura ambiente por 18 horas. Se añadieron EtOAc (100 mL) y NH₄Cl acuoso saturado (50 mL) y las
10 fases fueron separadas. La capa orgánica se lavó con NaCl acuoso saturado (2 x 100 mL) y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. Los sólidos fueron filtrados y el solvente se evaporó. El compuesto sin purificar se purificó mediante cromatografía instantánea (gel de sílice, cHex/EtOAc 9:1) para dar el compuesto del título como un aceite claro (4.6 g, al 95%).

15 RMN (¹H, CDCl₃): δ 3.86 (t, 2H), 3.12 (t, 2H), 2.66 (s, 3H), 0.85 (s, 9H), 0.01 (s, 6H).

EM (m/z): 321 [MH]⁺

1/134

Intermediario 54

(2,4-Bis-trifluorometil-fenil)-{5-[2- (tert-butil-dimetil-silanoxi)-etil]-6-cloro-2- metil-pirimidin-4-il}-amina

A una solución de 2,4-bis-trifluorometil-anilina (984 μ L, 1
5 equivalente) en DMF anhidro (15 mL), a 0°C, bajo N₂, se añadió NaH al
80%/aceite (400 mg, 2.2 equivalentes). La mezcla de reacción se agitó a 0°C
por 30 minutos y luego se añadió a una solución del intermediario 53 (2 g, 6
milimoles) en DMF anhidro (15 mL) a temperatura ambiente, bajo N₂. La
mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 30 minutos. El
10 exceso de NaH se destruyó cuidadosamente con NaCl acuoso saturado y la
mezcla de reacción se diluyó con EtOAc. Las fases se separaron, la capa
orgánica se lavó con NaCl acuoso saturado (2x30 mL) y se secó sobre
Na₂SO₄ anhidro. Los sólidos fueron filtrados y el solvente se evaporó. El
compuesto sin purificar se purificó mediante cromatografía instantánea (gel de
15 sílice, cHex/EtOAc 95:5 $\longrightarrow$ 90:10). El compuesto del título se obtuvo como
un aceite claro (1.84 g, al 56%).

RMN (¹H, CDCl₃): δ 8.61 (d, 1H), 8.04 (bs, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.79
(d, 1H), 4.95 (t, 2H), 3.95 (t, 2H), 2.53 (s, 3H), 0.73 (s, 9H), -0.90 (s, 6H).

EM (m/z): 514 [MH]⁺

1/135

Intermediario 55

2-[4-(2,4-Bis-trifluorometil-fenilamino)-6-cloro-2-metil-pirimidin-5-il]- etanol

A una solución del intermediario 54 (1.84 g, 3.58 milimoles) en
5 DMF anhidro (30 mL), a temperatura ambiente, bajo N₂, se añadió Et₃N.3HF
(2.4 mL, 3 equivalentes). La mezcla de reacción se agitó a temperatura
ambiente por 18 horas. Luego se diluyó con NaCl acuoso saturado en frío (50
mL) y se extrajo con EtOAc (3x50 mL). Los extractos orgánicos combinados
fueron secados sobre Na₂SO₄ anhidro. Los sólidos fueron filtrados y el
10 solvente se evaporó. El compuesto del título se obtuvo como un aceite claro
(1.4 gr, al 98%) y se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional.

RMN (¹H, CDCl₃): δ 8.59 (bs, 1H), 8.22 (d, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.75
(d, 1H), 4.06 (t, 2H), 3.01 (t, 2H), 2.50 (s, 3H)

EM (m/z): 400 [MH]⁺

15

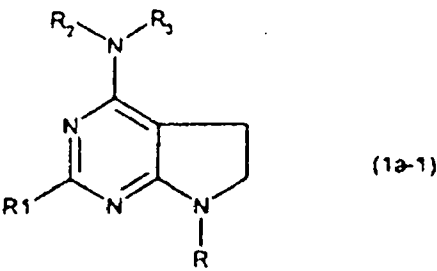
20

EJEMPLO 1

Síntesis de los compuestos representativos de la estructura (1a-

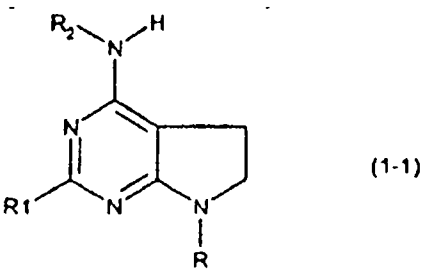
1)

5



10

Síntesis de los compuestos representativos de la estructura (1-1)



15

[7-(2,4-Diclorofenil)-2-metil-6,7- dihidro-5H-pirroló [2,3-d]
pirimidin-4-il]-(1-etil-propil)amina (1-1-1)

Una mezcla del intermediario 8 (15 mg) y 1-etilaminopropano
20 (0.3 mL) se calentó hasta 140°C (vial con tapa de rosca) por 18 horas. Luego
se enfrió a temperatura ambiente y la amina se evaporó. El residuo se
particionó entre CH₂Cl/NaOH 2.5 M y las fases fueron separadas. La capa
acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (2x) y los extractos orgánicos combinados se

secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Los sólidos fueron filtrados y el solvente se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea (gel de sílice, EtOAc al 15%/tolueno) para dar el compuesto del título (9 mg) como un aceite amarillo.

5 Los compuestos 1-1-4, 1-1-5, 1-1-7, 1-1-8, 1-1-9, 1-1-10, 1-1-11 y 1-1-12, cuyos datos analíticos son reportados en el siguiente cuadro 1-1, fueron preparados de manera análoga iniciando a partir de la amina apropiada.

10 [7-(2-Bromo-4-isopropilfenil)-2-metil-6,7-dihidro-5H-pirroló [2,3-d] pirimidin-4-il]-(1-etilpropil) amina (1-1-2)

Una mezcla del intermediario 13 (21 mg) y 1-etilaminopropano (300 μl) se calentó hasta 160°C (vial con tapa de rosca) por 48 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua y
15 CH_2Cl_2 . Las fases fueron separadas y la capa orgánica se secó y se concentró. El aceite sin purificar se purificó mediante cromatografía instantánea (gel de sílice, cHex/EtOAc 95:5) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (8 mg).

20 [7-(2,4-Bis-trifluorometilfenil)-2-metil-6,7-dihidro-5H-pirroló[2,3-d]pirimidin-4-il]-(1-propilbutil)amina (1-1-3)

Una mezcla del intermediario 18 (120 mg) y 4-heptilamina (150 μl) se calentó hasta 130°C (vial con tapa de rosca) por 8 horas. La mezcla de

1/136

reacción se purificó directamente mediante cromatografía instantánea (gel de sílice, cHex/EtOAc 8:2) para dar el compuesto del título como un sólido amarillo ceroso (10 mg). Todos los datos analíticos se establecen en el siguiente cuadro 1-1.

5

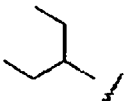
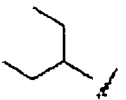
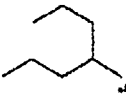
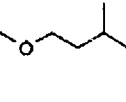
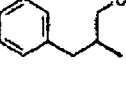
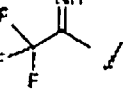
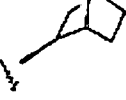
10

15

20

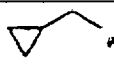
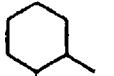
1739

CUADRO 1-1

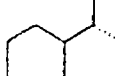
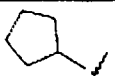
Compuesto	R	R1	R2-	R3-	Datos analíticos
Nº.					
1-1-1	2,4-dicloro-fenilo	CH ₃		H	RMN (¹ H, CDCl ₃): δ 7.43 (d, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.25 (dd, 1H), 4.02 (s, 1H), 3.93 (m, 1H), 3.93 (t, 2H), 2.97 (t, 2H), 2.33 (s, 3H), 1.65 (m, 2H), 1.5 (m, 2H), 0.94 (t, 6H). IR (CDCl ₃ , cm ⁻¹): 3429. EM (m/z): 365 [MH] ⁺ .
1-1-2	2-bromo-4-iso-propilfenilo	CH ₃		H	RMN (¹ H, CDCl ₃): δ 7.43 (d, 1H), 7.24 (d, 1H), 7.15 (dd, 1H), 4.00 (bs, 1H), 3.90 (m, 1H), 3.89 (t, 2H), 2.94 (t, 2H), 2.84 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 1.65-1.4 (m, 4H), 1.21 (d, 6H), 0.91 (t, 6H). EM (m/z): 417 [MH] ⁺ , 1Br.
1-1-3	2,4-trifluoro-metilfenilo	CH ₃		H	RMN (¹ H, CDCl ₃): δ 7.97 (bd, 1H), 7.82 (bdd, 1H), 7.58 (d, 1H), 4.13 (bs, 1H), 4.00 (bs, 1H), 3.89 (t, 2H), 2.98 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.6-1.3 (m, 8H), 0.95 (t, 6H). EM (m/z): 461 [MH] ⁺ .
1-1-4	2,4-dicloro-fenilo	CH ₃		H	RMN (¹ H, CDCl ₃): δ 7.43 (d, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.25 (dd, 1H), 4.43-4.32 (m, 2H), 3.94 (t, 2H), 3.44 (d, 2H), 3.39 (s, 3H), 2.94 (t, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.26 (d, 3H). EM (m/z): 367 [MH] ⁺ (2Cl).
1-1-5	2,4-dicloro-fenilo	CH ₃		H	RMN (¹ H, CDCl ₃): δ 7.44 (d, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.35-7.20 (m, 6H), 4.53 (bm, 1H), 4.45 (bm, 1H), 3.94 (t, 2H), 3.40 (m, 5H), 3.01 (dd, 1H), 2.91 (m, 3H), 2.39 (s, 3H). EM (m/z): 443 [MH] ⁺ (2Cl).
1-1-6	2,4-dicloro-fenilo	CH ₃		H	RMN (¹ H, CDCl ₃): δ (DMSO) 9.60-8.40 (ampro, 2H), 7.74 (s, 1H), 7.50 (m, 2H), 3.92 (t, 2H), 3.04 (t, 2H), 2.28 (s, 3H). EM (m/z): 390 [MH] ⁺ .
1-1-7	2,4-dicloro-fenilo	CH ₃		H	RMN (¹ H, CDCl ₃): δ 7.40 (bd, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.22 (dd, 1H), 4.23 (bd, 1H), 3.89 (t, 2H), 3.75 (m, 1H), 3.02 (t, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.28 (d, 1H), 2.23 (d, 1H), 1.80 (m, 1H), 1.20 (m, 1H), 1.60-0.80 (m, 6H). EM (m/z): 389 [MH] ⁺ (2Cl).

1/140

5

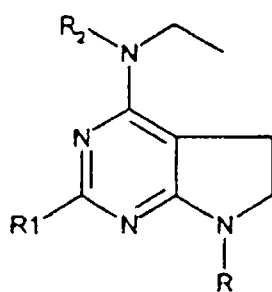
1-1-8	2,4-dicloro-fenilo	CH ₃		H	RMN (¹ H, CDCl ₃): δ 7.43 (d, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.25 (dd, 1H), 4.38 (bs, 1H), 3.94 (t, 2H), 3.34 (t, 2H), 3.01 (t, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.07 (m, 1H), 0.56 (q, 2H), 0.27 (q, 2H). EM (m/z): 349 [MH] ⁺ (2Cl).
1-1-9	2,4-dicloro-fenilo	CH ₃		H	RMN (¹ H, CDCl ₃): δ 7.43 (d, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.24 (dd, 1H), 3.92 (t, 2H), 4.1-3.6 (m, 1H), 2.99 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.1-1.95 (m, 1H), 1.85-1.1 (m, 10H), 1.00-0.94 (2d, 3H). EM (m/z): 391 [MH] ⁺ (2Cl).

10

1-1-10	2,4-dicloro-fenilo	CH ₃		H	RMN (¹ H, CDCl ₃): δ 7.44 (d, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.26 (dd, 1H), 4.10 (m, 1H), 4.00 (m, 1H), 3.94 (t, 2H), 2.97 (t, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.80-1.00 (m, 11H), 1.17 (d, 3H). EM (m/z): 405 [MH] ⁺ (2Cl).
1-1-11	2,4-dicloro-fenilo	CH ₃		H	RMN (¹ H, CDCl ₃): δ 7.44 (d, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.25 (dd, 1H), 4.49 (m, 2H), 3.94 (t, 2H), 3.01 (t, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.40 (m, 2H), 1.91 (m, 2H), 1.75 (m, 2H). EM (m/z): 349 [MH] ⁺ (2Cl).
1-1-12	2,4-dicloro-fenilo	CH ₃		H	RMN (¹ H, CDCl ₃): δ 7.44 (d, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.26 (dd, 1H), 4.34 (m, 2H), 3.94 (t, 2H), 3.03 (t, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.05 (m, 2H), 1.8-1.4 (m, 6H). EM (m/z): 363 [MH] ⁺ (2Cl).

15

Síntesis de compuestos representativos de la estructura (1-2).



(1-2)

20

1/5H1

Butil-[7-(2,4-diclorofenil)-2-metil-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il]etil-amina (1-2-1)

Una mezcla del intermediario 18 (11.8 mg) y n-butil-etilamina (300 µl) se calentó en un vial sellado hasta 160°C por 18 horas. El aceite sin
5 purificar se purificó directamente mediante cromatografía instantánea (gel de sílice, cHex/EtOAc 19:1) para dar el compuesto del título (10 mg) como un aceite amarillo claro.

Los compuestos 1-2-6, 1-3-1, 1-3-2 y 1-3-3, cuyos datos analíticos se reportan en el siguiente cuadro 1-2, se prepararon de manera
10 análoga iniciando a partir de la amina apropiada.

[7-(Bromo-4-isopropilfenil)-2-metil-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il]butiletilamina (1-2-2)

Una mezcla del intermediario 13 (20 mg) y n-butil-etilamina (300
15 µl) se calentó en un vial sellado hasta 160°C por 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua y CH₂Cl₂. Las fases fueron separadas y la capa orgánica se secó y se concentró. El aceite sin purificar se purificó mediante cromatografía instantánea (gel de sílice, cHex/EtOAc 95:5) para dar el compuesto del título como un aceite amarillo.

1/11/2

Butil-[7-(2-cloro-4-trifluorometilfenil)-2-metil-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il]etilamina (1-2-3)

Una mezcla del intermediario 23 (21 mg) y n-butil-etilamina (300 μ l) se calentó en un vial sellado hasta 160°C por 18 horas. La mezcla de
5 reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua y CH₂Cl₂. Las fases fueron separadas y la capa orgánica se secó y se concentró. El aceite sin purificar se purificó mediante cromatografía instantánea (gel de sílice, cHex/EtOAc 95:5) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (20 mg).

10

[7-(2,4-Bis-trifluorometilfenil)-2-metil-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il]butiletilamina (1-2-4)

Una mezcla del intermediario 18 (21 mg) y n-butil-etilamina (300 μ l) se calentó en un vial sellado hasta 160°C por 18 horas. La mezcla de
15 reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua y CH₂Cl₂. Las fases fueron separadas y la capa orgánica se secó y se concentró. El aceite sin purificar se purificó mediante cromatografía instantánea (gel de sílice, cHex/EtOAc 95:5) para dar el compuesto del título como un aceite amarillo (14 mg).

20

1/11/13

Butil-[7-(2,4-diclorofenil)-2-trifluorometil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]butiletilamina (1-2-5)

La secuencia para la preparación del ejemplo 1-2-5 es similar a la preparación del ejemplo 1-2-1 (intermediario 1 a intermediario 8) excepto
5 que el clorhidrato de 2,2,2-trifluoroacetamidina se utilizó en lugar del clorhidrato de acetamidina en el primer paso (intermediario 1).

Todos los datos analíticos se establecen en el siguiente cuadro

1-2.

10

15

20

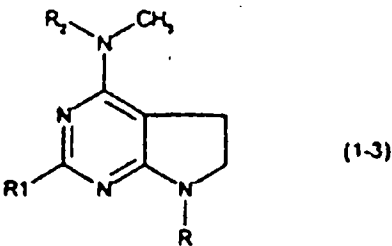
Handwritten signature or initials in the top right corner.

CUADRO 1-2

Comp. No.	R	R ₁	R ₂	R ₃	Datos analíticos
1-2-1	2,4-dicloro-fenilo	CH ₃		Et	RMN (¹ H, CDCl ₃): δ 7.43 (d, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.25 (dd, 1H), 3.84 (t, 2H), 3.56 (q, 2H), 3.48 (dd, 2H), 3.25 (t, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.59 (m, 2H), 1.36 (m, 2H), 1.19 (t, 3H), 0.97 (t, 3H). EM (m/z): 379 [MH] ⁺ (2Cl)
1-2-2	2-bromo-4-iso-propilfenilo	CH ₃		Et	RMN (¹ H, CDCl ₃): δ 7.47 (d, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.19 (dd, 1H), 3.83 (t, 2H), 3.55 (q, 2H), 3.48 (m, 2H), 3.24 (t, 2H), 2.89 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.58 (m, 2H), 1.36 (m, 2H), 1.25 (d, 6H), 1.18 (t, 3H), 0.97 (t, 3H). EM (m/z): 431 [MH] ⁺ , 1Cl, 1Br.
1-2-3	2-cloro-4-trifluorometil-fenilo	CH ₃		Et	RMN (¹ H, CDCl ₃): δ 7.68 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.51 (dd, 1H), 3.92 (t, 2H), 3.57 (q, 2H), 3.49 (t, 2H), 3.27 (t, 2H), 2.33 (s, 3H), 1.61 (m, 2H), 1.37 (m, 2H), 1.19 (t, 3H), 0.98 (t, 3H). EM (m/z): 413 [MH] ⁺ .
1-2-4	2,4-bis-trifluoro-metilfenilo	CH ₃		Et	RMN (¹ H, CDCl ₃): δ 7.95 (bs, 1H), 7.81 (dd, 1H), 7.53 (d, 1H), 3.78 (t, 2H), 3.56 (q, 2H), 3.48 (m, 2H), 3.25 (t, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.60 (m, 2H), 1.36 (m, 2H), 1.19 (t, 3H), 0.97 (t, 3H). EM (m/z): 447 [MH] ⁺ .
1-2-5	2,4-dicloro-fenilo	CF ₃		Et	RMN (¹ H, CDCl ₃): δ 7.45 (d, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.28 (dd, 1H), 3.94 (t, 2H), 3.57 (q, 2H), 3.50 (t, 2H), 3.33 (t, 2H), 1.62 (m, 2H), 1.37 (m, 2H), 1.22 (t, 3H), 0.98 (t, 3H). EM (m/z): 433 [MH] ⁺ (2Cl; 100 %).
1-2-6	2,4-dicloro-fenilo	CH ₃		Et	EM (m/z): 414 [MH] ⁺ (2Cl)

1/145

Síntesis de los compuestos representativos de la estructura (1-3)



Los compuestos representativos de esta invención se prepararon mediante el procedimiento establecido anteriormente para los compuestos de la fórmula general (1-2).

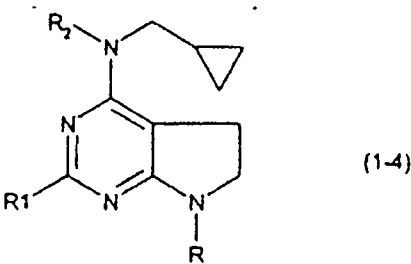
Todos los datos analíticos se establecen en el siguiente cuadro 1-3.

CUADRO 1-3

Comp. No.	R	R ₁	R ₂	R ₃	Datos analíticos
1-3-1	2,4-dicloro-fenilo	CH ₃		Me	RMN (¹ H,): δ . 7.43 (d, 1 H), 7.37 (d, 1 H), 7.25 (dd, 1 H), 4.91 (s, 1 H), 4.85 (s, 1 H), 4.07 (s, 2 H), 3.81 (t, 2 H), 3.55 (q, 2 H), 3.24 (t, 2 H), 2.33 (s, 3 H); 1.74 (s, 3 H), 1.17 (t, 3 H). EM (m/z): 377 [MNH ₄] ⁺ . 2 Cl
1-3-2	2,4-dicloro-fenilo	CH ₃		Me	EM (m/z): 397 [MH] ⁺ (2Cl)
1-3-3	2,4-dicloro-fenilo	CH ₃		Me	EM(m/z): 351 [MH] ⁺ (2Cl)

Síntesis de los compuestos representativos de la estructura (1-4)

5



[7-(Cloro-4-trifluorometil-fenil)-2-metil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]ciclopropilmetilpropilamina (1-4-1)

Una mezcla del intermediario 23 (20.6 mg) y de N-propil
 10 ciclopropan metilamina (300 µl) se calentó en un vial sellado hasta 160°C por
 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó
 con agua y CH₂Cl₂. Las fases fueron separadas y la capa orgánica se secó y
 se concentró. El aceite sin purificar se purificó mediante cromatografía
 instantánea (gel de sílice, cHex/EtOAc 95:5) para dar el compuesto del título
 15 como un sólido blanco (12 mg).

[7-(2,4-Bis-trifluorometilfenil)-2-metil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]ciclopropilmetilpropilamina (1-4-2)

Una mezcla del intermediario 18 (20.4 mg) y de N-propil
 20 ciclopropan metilamina (300 µl) se calentó en un vial sellado hasta 160°C por
 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó
 con agua y CH₂Cl₂. Las fases fueron separadas y la capa orgánica se secó y
 se concentró. El aceite sin purificar se purificó mediante cromatografía

1/14/7

instantánea (gel de sílice, cHex/EtOAc 95:5) para dar el compuesto del título como un aceite amarillo (11 mg).

5 [7-(2-Bromo-4-isopropilfenil)-2-metil-6,7-dihidro-5H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-4-il]ciclopropilmetilpropilamina (1-4-3)

Una mezcla del intermediario 13 (22 mg) y N-propil ciclopropan-
metilamina (300 µl) se calentó en un vial sellado hasta 160°C por 18 horas. La
mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua y
CH₂Cl₂. Las fases fueron separadas y la capa orgánica se secó y se
10 concentró. El aceite sin purificar se purificó mediante cromatografía
instantánea (gel de sílice, cHex/EtOAc 95:5) para dar el compuesto del título
como un aceite amarillo (17 mg).

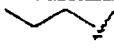
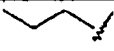
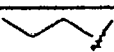
15 Ciclopropilmetil-[7-(2,4-diclorofenil)-2-metil-6,7-dihidro-5H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-4-il]propilamina (1-4-4)

Una mezcla del intermediario 8 (12 mg) y N-propil ciclopropan
metilamina (300 µl) se calentó en un vial sellado hasta 160°C por 18 horas. El
aceite sin purificar se purificó directamente mediante cromatografía
instantánea (gel de sílice, cHex/EtOAc 8:2) para dar el compuesto del título
20 como un aceite amarillo claro (11 mg).

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

1/11/8

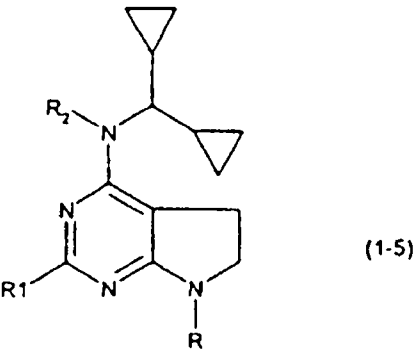
CUADRO 1-4

Comp. No.	R	R ₁	R ₂	R ₃	Datos analíticos
1-4-1	2-cloro-4-tri-fluorometil-fenilo	CH ₃			RMN (¹ H, CDCl ₃): δ 7.68 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.52 (dd, 1H), 3.93 (t, 2H), 3.52 (t, 2H), 3.47 (d, 2H), 3.30 (t, 2H), 2.33 (s, 3H), 1.66 (m, 2H), 1.07 (m, 1H), 0.93 (t, 3H), 0.55-0.29 (m, 4H). EM (m/z): 425 [MH] ⁺ .
1-4-2	2,4-bistrifluoro-metilfenilo	CH ₃			RMN (¹ H, CDCl ₃): δ 7.95 (d, 1H), 7.81 (dd, 1H), 7.54 (d, 1H), 3.78 (t, 2H), 3.50 (m, 2H), 3.46 (d, 2H), 3.29 (t, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.63 (m, 2H), 1.05 (m, 1H), 0.93 (t, 3H), 0.53 (m, 2H), 0.29 (q, 2H). EM (m/z): 459 [MH] ⁺ .
1-4-3	2-bromo-4-iso-propilfenilo	CH ₃			RMN (¹ H, CDCl ₃): δ 7.46 (d, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.18 (dd, 1H), 3.84 (t, 2H), 3.51 (m, 2H), 3.46 (m, 2H), 3.27 (t, 2H), 2.89 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.66 (m, 2H), 1.25 (d, 6H), 1.09 (m, 1H), 0.93 (t, 3H), 0.53 (m, 2H), 0.28 (q, 2H). EM (m/z): 431 [MH] ⁺ , 1Cl, 1Br.
1-4-4	2,4-dicloro-fenilo	CH ₃			RMN (¹ H, CDCl ₃): δ 7.43 (d, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.25 (dd, 1H), 3.84 (t, 2H), 3.50 (dd, 2H), 3.46 (d, 2H), 3.28 (t, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.65 (m, 2H), 1.07 (m, 1H), 0.93 (t, 3H), 0.53 (m, 2H), 0.29 (m, 2H). EM (m/z): 391 [MH] ⁺ (2Cl)
1-4-5	3,4-dimetoxi-fenilo	CH ₃			RMN (¹ H, CDCl ₃): δ 6.80 (d, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.60 (d, 1H), 4.10, (dd, 1H), 3.85 (s, 6H), 3.45 (m, 2H), 3.15 (m, 1H), 3.05 (m, 1H), 2.250 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 1.95 (m, 1H), 1.65 (m, 2H), 1.05 (m, 1H), 0.80-0.95 (m, 5H), 0.55 (m, 2H), 0.30 (m, 2H). EM (m/z): 382 [MH] ⁺ .

Síntesis de los compuestos representativos de la estructura (1-5)

1/1/19

5



Los compuestos representativos de esta invención se prepararon
10 mediante el procedimiento establecido anteriormente para los compuestos de
la fórmula general (1-2).

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

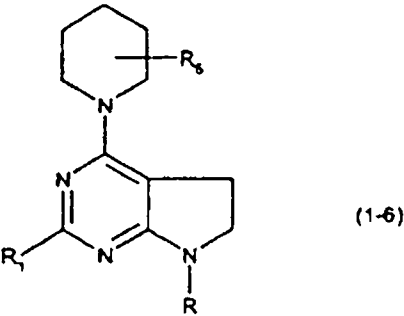
CUADRO 1-5

15

Comp. No.	R	R ₁	R ₂	R ₃	Datos analíticos
1-5-1	2,4-dicloro-fenilo	CH ₃			RMN (¹ H, CDCl ₃): δ 7.41 (d, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.23 (dd, 1H), 3.80 (t, 2H), 3.63 (m, 1H), 3.45 (t, 2H), 3.15 (t, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.75 (m, 2H), 1.06 (m, 2H), 0.93 (t, 3H), 0.70-0.30 (m, 8H). EM (m/z): 431 [MH] ⁺ (2Cl)

20

Síntesis de los compuestos representativos de la estructura (1-6)



1/150

7-(2,4-Diclorofenil)-4-(2-etilpirimidin-1-il)-2-metil-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidina (1-6-3)

5 Una mezcla del intermediario 8 (10 mg) y 2-etilpiperidina (120 μ L) se calentó en un vial sellado hasta 160°C por 7 horas. El aceite sin purificar se purificó directamente mediante cromatografía instantánea (gel de sílice, cHex/EtOAc 4:1) para dar el compuesto del título (8.7 mg) como un aceite amarillo.

10 Los compuestos 1-6-1, 1-6-2, 1-6-4 y 1-6-5, cuyos datos analíticos se reportan en el siguiente cuadro 1-6, se prepararon de manera análoga iniciando a partir de la amina apropiada.

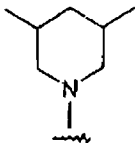
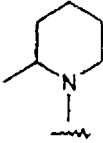
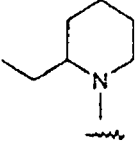
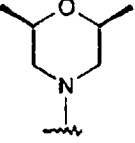
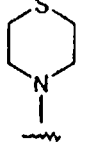
 Todos los datos analíticos se establecen en el siguiente cuadro 1-6.

15

20

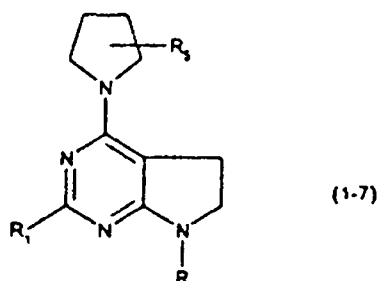
1/4/01

CUADRO 1-6

Comp. No.	R	R ₁	R ₂ -R ₃	Datos analíticos
1-6-1	2,4-dicloro-fenilo	CH ₃		RMN (¹ H, CDCl ₃): δ 7.43 (d, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.24 (dd, 1H), 4.41 (m, 2H), 3.84 (t, 2H), 3.24 (t, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.30 (m, 2H), 1.85 (m, 1H), 1.66 (m, 2H), 0.91 (d, 6H), 0.80 (m, 1H). EM (m/z): 391 [MH] ⁺ .
1-6-2	2,4-dicloro-fenilo	CH ₃		RMN (¹ H,): δ 7.42 (d, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.23 (dd, 1H), 4.71 (m, 1H), 4.33 (bd, 1H), 3.83 (t, 2H), 3.24 (m, 2H), 3.02 (dt, 1H), 2.32 (s, 3H), 1.78-1.49 (m, 6H), 1.21 (d, 3H). EM (m/z): 377 [MH] ⁺ .
1-6-3	2,4-dicloro-fenilo	CH ₃		RMN (¹ H, CDCl ₃): δ 7.42 (d, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.24 (dd, 1H), 4.44 (m, 1H), 4.38 (m, 1H), 3.83 (m, 2H), 3.22 (t, 2H), 2.97 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.73 (m, 2H), 1.80-1.10 (m, 6H), 0.88 (t, 3H). EM (m/z): 391 [MH] ⁺ .
1-6-4	2,4-dicloro-fenilo	CH ₃		RMN (¹ H, CDCl ₃): δ 7.44 (d, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.25 (dd, 1H), 4.25 (d, 2H), 3.87 (t, 2H), 3.69 (m, 2H), 3.25 (t, 2H), 2.64 (d, 2H), 2.33 (s, 3H), 1.24 (d, 6H). EM (m/z): 393 [MH] ⁺ .
1-6-5	2,4-dicloro-fenilo	CH ₃		EM (m/z): 381 [MH] ⁺ (2Cl)

Síntesis de los compuestos representativos de la estructura (1-7).

5



7-(2,4-Diclorofenil)-4-[(2R,5R)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il]-2-metil-
10 6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (1-7-3)

Una mezcla del intermediario 8 (11.8 mg) y (2R, 5R)-(-)-trans-2,5-dimetil-pirrolidina (150 μ L) se calentó en un vial sellado hasta 160°C por 18 horas. El aceite sin purificar se purificó directamente mediante cromatografía instantánea (gel de sílice, cHex/EtOAc 19:1) para dar el
15 compuesto del título (7 mg) como un sólido blanco.

Los compuestos 1-7-1, 1-7-2, 1-7-4 y 1-7-5, cuyos datos analíticos se reportan en el siguiente cuadro 1-7, se prepararon de manera análoga iniciando a partir de la amina apropiada.

Todos los datos analíticos se establecen en el siguiente cuadro
20 1-7.

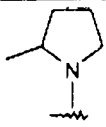
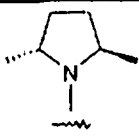
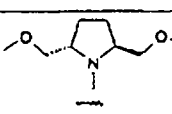
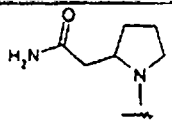
1/453

CUADRO 1-7

5

10

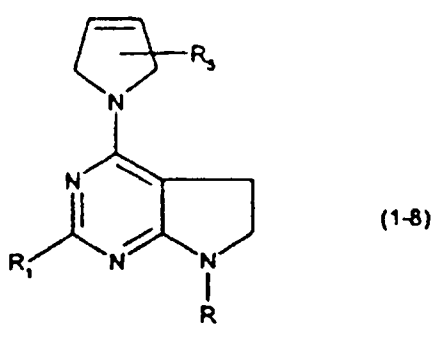
15

Comp. No.	R	R ₁	R ₂ -R ₃ -	Datos analíticos
1-7-1	2,4-dicloro-fenilo	CH ₃		RMN (¹ H, CDCl ₃): δ 7.42 (d, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.24 (dd, 1H), 3.83 (t, 2H), 3.66 (t, 4H), 3.35 (t, 2H), 2.33 (s, 3H), 1.92 (m, 4H). EM (m/z): 349 [MH] ⁺ (2Cl)
1-7-2	2,4-dicloro-fenilo	CH ₃		RMN (¹ H, CDCl ₃): δ 7.42 (d, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.24 (dd, 1H), 4.39 (m, 1H), 3.88 (m, 2H), 3.76 (m, 1H), 3.60 (m, 1H), 3.30 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.06 (m, 2H), 1.90 (m, 1H), 1.65 (m, 1H), 1.21 (d, 3H). EM (m/z): 363 [MH] ⁺ (2Cl)
1-7-3	2,4-dicloro-fenilo	CH ₃		RMN (¹ H, CDCl ₃): δ 7.41 (d, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.24 (dd, 1H), 4.4 (m, 2H), 3.9-3.8 (m, 2H), 3.16 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.18 (m, 2H), 1.6 (m, 2H), 1.13 (d, 6H). EM (m/z): 377 [MH] ⁺ , 2Cl
1-7-4	2,4-dicloro-fenilo	CH ₃		EM (m/z): 437 [MH] ⁺ (2Cl).
1-7-5	2,4-dicloro-fenilo	CH ₃		RMN (¹ H, CDCl ₃): δ 7.44 (d, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.26 (dd, 1H), 7.12 (bs, 1H), 5.29 (bs, 1H), 4.62 (bm, 1H), 3.86 (t, 2H), 3.81 (m, 1H), 3.60 (m, 1H), 3.36 (m, 2H), 2.81 (dd, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.24 (dd, 1H), 2.01 (m, 4H). EM (m/z): 406 [MH] ⁺ (2Cl).

Síntesis de los compuestos representativos de la estructura (1-

8).

20

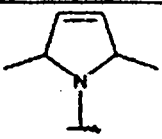


1/191

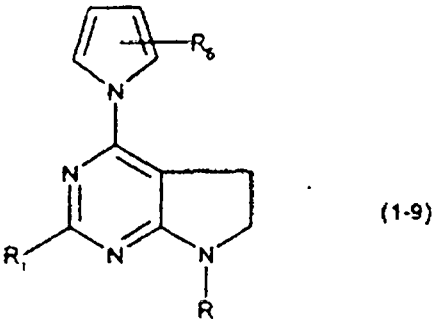
Los compuestos representativos de esta invención se prepararon mediante el procedimiento establecido anteriormente para los compuestos de la fórmula general (1-7).

5 Todos los datos analíticos se establecen en el siguiente cuadro 1-8.

CUADRO 1-8

10	Comp. No.	R	R ₁	R ₂ -R ₃	Datos analíticos
	1-8-1	2,4-dicloro-fenilo	CH ₃		RMN (¹ H, CDCl ₃): δ 7.43 (d, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.25 (dd, 1H), 5.80 (s, 2H), 4.94 (q, 2H), 3.84 (t, 2H), 3.32 (t, 2H), 2.33 (s, 3H), 1.42 (d, 6H). EM (m/z): 375 [MH] ⁺ (2Cl).

15 Síntesis de los compuestos representativos de la estructura (1-9).



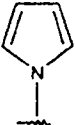
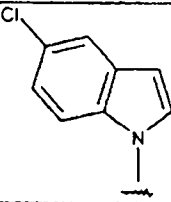
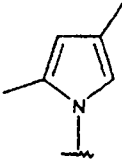
20

Los compuestos representativos de esta invención se prepararon mediante el procedimiento establecido en los compuestos a continuación (1-10-1) utilizando los derivados pirrol o indol apropiados.

Todos los datos analíticos se establecen en el siguiente cuadro

1-9.

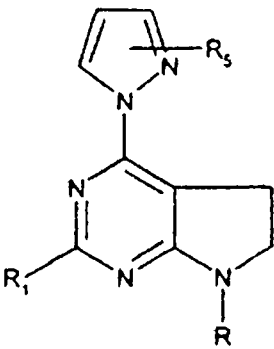
CUADRO 1-9

5	Comp. No.	R	R ₁	R ₂ -R ₃ -	Datos analíticos
	1-9-1	2,4-dicloro-fenilo	CH ₃		RMN (¹ H, CDCl ₃): δ 7.54 (t, 2H), 7.50 (d, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.32 (d, 1H), 6.37 (t, 2H), 4.04 (t, 2H), 3.44 (t, 2H), 2.46 (s, 3H). EM (m/z): 345 [MH] ⁺ (2Cl).
10	1-9-2	2,4-dicloro-fenilo	CH ₃		RMN (¹ H, CDCl ₃): δ 8.24 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.35 (dd, 1H), 7.26 (dd, 1H), 6.67 (d, 1H), 4.06 (t, 2H), 3.37 (t, 2H), 2.55 (s, 3H). EM (m/z): 429 [MH] ⁺ (3Cl).
	1-9-3	2,4-dicloro-fenilo	CH ₃		RMN (¹ H, CDCl ₃): δ 7.49 (d, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.32 (dd, 1H), 6.62 (s, 1H), 5.87 (s, 1H), 3.99 (t, 2H), 3.27 (t, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.07 (s, 3H). EM (m/z): 373 [MH] ⁺ (2Cl).

15

Síntesis de los compuestos representativos de la estructura (1-

10).



(1-10)

20

1/156

7-(2,4-diclorofenil)-2-metil-4-(3-tiazol-2-il-pirazol-1-il)-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidina (1-10-1)

Se añadió 2-(1H-pirazol-3-il)-tiazol (22 mg) a una suspensión de NaH al 80%/aceite (4 mg) en DMF anhidro (300 µL). Después de agitar por 30 minutos, se añadió el intermediario 8 (15 mg) a temperatura ambiente y la mezcla resultante se calentó hasta 110°C por 3 horas. Luego la reacción se concentró in vacuo y el residuo se diluyó con H₂O y se extrajo con CH₂Cl₂ (3x5 mL). Los extractos orgánicos combinados fueron secados sobre Na₂SO₄, los sólidos fueron filtrados y el solvente se evaporó. El compuesto del título se obtuvo después de purificación cromatográfica (gel de sílice, cHex/EtOAc 4:1) como un sólido blanco (16.5 mg).

Los compuestos 1-1-6, 1-9-1, 1-9-2, 1-9-3, 1-10-4, 1-10-5, 1-10-12, 1-10-13, 1-10-20, 1-10-21, 1-10-24, 1-10-25, 1-10-26 y 3-2-1, cuyos datos analíticos se reportan en el siguiente cuadro 1-10 o en los cuadros correspondientes, fueron preparados de manera análoga iniciando a partir del derivado amina, pirrol o pirazol apropiado.

7-(2,4-bis-trifluorometil-fenil)-2-metil-4-(3-Tiazol-2-il-pirazol-1-il)-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidina (1-10-2)

A una suspensión de NaH al 80%/aceite (3.54 milimoles, 3.0 equivalentes) en DMF seco (13 mL) a temperatura ambiente, bajo N₂, se añadió 2-(1H-pirazol-3-il)-tiazol (538 mg, 3.54 milimoles, 3 equivalentes). La mezcla de reacción se agitó por 30 minutos. El intermediario 18 (450 mg, 1.18

milimoles) se añadió y la mezcla de reacción se calentó hasta 110°C (vial con tapa de rosca) por 4 horas. Se enfrió y se vertió dentro de EtOAc. La capa orgánica se lavó con NaCl saturado acuoso (3x) y se secó sobre Na₂SO₄. Los sólidos fueron filtrados y el solvente se evaporó. El producto sin purificar se purificó mediante cromatografía instantánea (gel de sílice, Tolueno/EtOAc 9:1) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (535 mg, al 99%).

Los compuestos 1-10-31, 1-10-32, 1-10-33, 1-10-37 y 1-10-40, cuyos datos analíticos se reportan en el siguiente cuadro 1-10, fueron preparados de manera análoga utilizando respectivamente 4-(1H-pirazol-3-il)-
10 morfina (J. Org. Chem., 1984, 269-276), 3-(1H-pirazol-3-il)-piridina (Bioorg. Med. Chem. Lett., 2000, 1211-1214), 2-(1H-pirazol-3-il)-pirazina (Tet. Lett., 1999, 4779-4782), 3-(1H-imidazol-2-il)-1H-pirazol (J. Het. Chem., 1989, 893) y 5-(1H-pirazol-3-il)-oxazol (Tet. Lett., 1972, 2369-2372) en lugar de 2-(1H-pirazol-3-il)-tiazol.

15 Los compuestos 1-10-35 y 1-10-38, cuyos datos analíticos se reportan en el siguiente cuadro 1-10, fueron preparados de manera análoga utilizando etil éster del ácido 1H-pirazol-3-carboxílico en lugar del 2-(1H-pirazol-3-il)-tiazol. El grupo éster se transformó entonces hacia el N-metiltriazol y oxadiazol correspondiente siguiendo los procedimientos
20 conocidos en la literatura (J. Het. Chem., 1986, 1391).

El compuesto 1-10-36, cuyos datos analíticos se reportan en el siguiente cuadro 1-10, fueron preparados mediante metilación del compuesto

1/158

1-10-37 utilizando NaH como una base e yoduro de metilo como un agente metilante.

Los compuestos 1-10-29, 1-10-34 y 1-10-39, cuyos datos analíticos se reportan en el siguiente cuadro 1-10, fueron preparados de manera análoga utilizando respectivamente 2-amino-3,5-dicloropiridina, 2-
5 amino-3-cloro-5-trifluorometilpiridina y 3-amino-2-trifluorometilpiridina en lugar de 2,4-bis-trifluorometil-anilina en la preparación de intermediario 54.

El compuesto 1-10-30, cuyos datos analíticos se reportan en el siguiente cuadro 1-10, fue preparado de manera análoga utilizando 2,6-
10 dimetoxi-3-aminopiridina en THF con EtOH como una base en lugar de 2,4-bis-trifluorometil-anilina en DMF con NaH como una base en la preparación de intermediario 54.

7-(2,4-Diclorofenil)-2-metil-4-(3-trifluorometilpirazol-1-il)-6,7-
15 dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidina (1-10-5).

A una suspensión de NaH al 80%/aceite (6 mg) en DMF anhidro, a temperatura ambiente, bajo N₂, se añadió 3-(trifluorometil)pirazol (20 mg). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que cesó la evaluación del gas (20 minutos). Luego se añadió el intermediario 8 (15 mg) y
20 la mezcla de reacción se calentó hasta 100°C (vial con tapa de rosca) por 4 horas. Se enfrió a temperatura ambiente y se vertió dentro de EtOAc. La capa orgánica se lavó con NaCl acuoso saturado (3x5 mL) y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. Los sólidos fueron filtrados y el solvente se evaporó. El producto sin

purificar se purificó mediante cromatografía instantánea (gel de sílice, cHex/EtOAc 95:5) para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (0.011 g).

5 7-(2-Bromo-4-isopropilfenil)-2-metil-4-(3-trifluorometilpirazol-1-il)-
6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidina (1-10-6)

3-(Trifluorometil)pirazol (22.7 mg) se añadió a una suspensión de NaH (al 80%/aceite, 5 mg) en DMF anhidro (0.5 mL) a 0°C. Después de 10 minutos, se añadieron 20 mg del intermediario 13 (20 mg) y la solución se
10 calentó en vial con tapa de rosca hasta 100°C por 4 horas. La mezcla de reacción se vertió dentro de agua y se extrajo con EtOAc (3x5 mL). Los extractos orgánicos combinados fueron secados sobre Na₂SO₄ anhidro. Los sólidos fueron filtrados, el solvente se evaporó y el aceite sin purificar se purificó mediante cromatografía instantánea (gel de sílice, cHex/EtOAc 95:5)
15 para dar el compuesto del título como un aceite claro (12 mg).

7-(2,4-Diclorofenil)-4-(5-isopropil-3-trifluorometilpirazol-1-il)-2-
metil-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidina y 7-(2,4-Diclorofenil)-4-(3-isopropil-
5-trifluorometilpirazol-1-il)-2-metil-6,7-dihidro-5H-pirrol [2,3-d]pirimidina (1-10-
20 7)

A una solución del intermediario 8 (22 mg) en MeOH anhidro (0.7 mL), a temperatura ambiente, bajo N₂, se añadió monohidrato de hidrazina (34 µL). La mezcla de reacción se calentó hasta 130°C en un vial sellado por 18

horas. Luego se enfrió a temperatura ambiente y el solvente se evaporó hasta secarlo in vacuo. El aceite obtenido se disolvió en EtOH anhidro (0.7 mL) y se añadió 1,1,1-trifluorometil-5-metilhexanediona (26 mg). La mezcla de reacción se calentó hasta 110°C en un vial sellado por 18 horas. El solvente se evaporó y el producto sin purificar se purificó mediante cromatografía instantánea (gel de sílice, cHex/EtOAc 95:5) para dar el compuesto del título (14 mg) como una mezcla de los regioisómeros: 5-isopropil-3-trifluorometil-pirazol (60%) y 3-isopropil-5-trifluorometil-pirazol (40%).

10 4-(4-Bromo-5-metil-3-trifluorometilpirazol-1-il)-7- (2,4-diclorofenil)-2-metil-6,7-dihidro-5H- pirrolo [2,3-d] pirimidina (1-10-8)

4-Bromo-5-metil-3-trifluorometil-1H-pirazol (48 mg) se añadió a una suspensión de NaH al 80%/aceite (4 mg) en DMF anhidro (300 µL). Después de agitación por 30 minutos, el intermediario 8 (15 mg) se añadió a temperatura ambiente y la mezcla resultante se calentó hasta 110°C por 3 horas. Luego la reacción se concentró in vacuo y el residuo se diluyó con H₂O y se extrajo con CH₂Cl₂ (3x5 mL). Los extractos orgánicos combinados fueron secados sobre Na₂SO₄ anhidro, los sólidos fueron filtrados y el solvente se evaporó. El compuesto del título se obtuvo después de purificación cromatográfica (gel de sílice, cHex/EtOAc 95:5) como un sólido blanco (12 mg).

15

20

7-(2,4-diclorofenil)-4-(3-etil-5-trifluorometilpirazol-1-il)-2-metil-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d] pirimidina (1-10-9)

Una solución del intermediario 8 (21 mg) y de monohidrato de hidrazina (65 μ L) en MeOH anhidro (300 μ L) se calentó hasta 130°C por 6 horas. Luego la mezcla se concentró in vacuo y el residuo se disolvió en EtOH (300 μ L). Se añadió 1,1,1-trifluoro-2,4-hexanediona (32 mg) y la solución se agitó a 120°C por 18 horas. El solvente se evaporó y al residuo se purificó mediante cromatografía instantánea (gel de sílice, cHex/EtOAc 96:4). El compuesto del título se obtuvo como un aceite incoloro (5 mg).

10

7-(2,4-Diclorofenil)-2-metil-4-(3-metilpirazol-1-il)-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d] pirimidina (1-10-10)

A una suspensión de NaH al 80%/aceite (5.5 mg, 3 equivalentes) en DMF anhidro (0.3 mL), a temperatura ambiente, bajo N₂, se añadió 3-metilpirazol (16 mg, 3 equivalentes) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 30 minutos. El intermediario 8 (20 mg, 0.064 milimoles) se añadió y la mezcla de reacción se calentó a 100°C (vial con tapa de rosca) por 6 horas. El solvente se evaporó y el residuo se tomó en H₂O y se extrajo con CH₂Cl₂ (3x). Los extractos orgánicos combinados fueron secados sobre Na₂SO₄ anhidro, los sólidos fueron filtrados y el solvente se evaporó. El producto sin purificar se purificó mediante cromatografía instantánea (gel de sílice, cHex/EtOAc 9:1) para dar el compuesto del título como un sólido blanco

20

1162

(17.5 mg, 76%) junto con una pequeña cantidad de su isómero 5-metil-pirazol (ejemplo 1-10-12, 1 mg, 6%).

7-(2,4-Diclorofenil)-4-(3,5- dimetilpirazol-1-il)-2-metil-6,7-dihidro-

5 5H-pirrollo [2,3-d] pirimidina (1-10-11)

A una suspensión de NaH al 80%/aceite (5 mg, 3 equivalentes) en DMF anhidro (0.5 mL), a temperatura ambiente, bajo N₂, se añadió 3,5-dimetilpirazol (14 mg, 3 equivalentes) y la mezcla de reacción se agitó por 20 minutos a temperatura ambiente. Luego se añadió el intermediario 8 (15 mg, 10 0.048 milimoles) y la mezcla de reacción se calentó a 100°C (vial con tapa de rosca) por 18 horas. Luego se enfrió a temperatura ambiente y se vertió dentro de EtOAc/NaCl saturado acuoso. Las fases fueron separadas y la capa orgánica se lavó con NaCl saturado acuoso (2x) y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. Los sólidos fueron filtrados y el solvente se evaporó. El residuo se 15 purificó mediante cromatografía instantánea (gel de sílice, cHex/EtOAc 9:1) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (9 mg).

7-(2,4-Diclorofenil)-4-(3-etoxi-5-metilpirazol-1-il)-2-metil-6,7-

dihidro-5H-pirrollo [2,3-d] pirimidina (1-10-14)

20 A una suspensión de NaH al 80%/aceite (5 mg, 3 equivalentes) en DMF anhidro (0.5 mL), a temperatura ambiente, bajo N₂, se añadió 3-etoxi-5-metil-pirazol (18 mg, 3 equivalentes) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que cesó la evolución del gas (20 minutos).

Luego se añadió el intermediario 8 (15 mg, 0.048 milimoles) y la mezcla de reacción se calentó a 100°C (vial con tapa de rosca) por 4 horas. Luego se enfrió a temperatura ambiente y se particionó entre EtOAc/NaCl saturado acuoso. Las fases fueron separadas y la capa orgánica se lavó con NaCl saturado acuoso (2x). Se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, los sólidos fueron filtrados y el solvente se evaporó. El producto sin purificar se purificó mediante cromatografía instantánea (gel de sílice, cHex/EtOAc 8:2) para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (6 mg).

10 7-(2,4-Diclorofenil)-4-(3-dimetoximetilpirazol-1-il)-2-metil-6,7-dihidro-5H-pirrol-2-il] pirimidina (1-10-15)

A una suspensión de NaH al 80%/aceite (4 mg, 3 equivalentes) en DMF anhidro (0.3 mL), a temperatura ambiente, bajo N₂, se añadió dimetil acetal de pirazol-3-carboxilato (20.5 mg, 3 equivalentes) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 30 minutos. El intermediario 8 (15 mg, 0.048 milimoles) se añadió y la mezcla de reacción se calentó a 100°C (vial con tapa de rosca) por 3 horas. El solvente se evaporó y el residuo se tomó en H₂O y se extrajo con CH₂Cl₂ (3x). Los extractos orgánicos combinados fueron secados sobre Na₂SO₄ anhidro, los sólidos fueron filtrados y el solvente se evaporó. El producto sin purificar se purificó mediante cromatografía instantánea (gel de sílice, cHex/EtOAc 8:2) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (16 mg, 80%).

116H

7-(2,4-diclorofenil)-4-(3-etil-5-trifluorometilpirazol-1-il)-2-metil-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d] pirimidina (1-10-16)

Una solución del intermediario 8 (21 mg, 0.067 milimoles) y de monohidrato de hidrazina (65 μ L, 1.34 milimoles) en MeOH anhidro (300 μ L) se calentó hasta 130°C (vial con tapa de rosca) por 6 horas. Luego la mezcla se concentró in vacuo y se añadió 1,1,1-trifluoro-2,4-hexanediona (32 mg, 0.113 milimoles) al producto sin purificar disuelto en 300 μ L de EtOH. La solución se agitó durante toda la noche a 120°C y después de la evaporación del solvente, se purificó mediante cromatografía instantánea (gel de sílice, cHex/EtOAc 96:4). El compuesto del título se obtuvo como un aceite claro (5 mg).

7-(2,4-Diclorofenil)-2-metil-4-(5-metil-3-trifluorometilpirazol-1-il)-6,7-dihidro-5H-pirrol [2,3-d] pirimidina (1-10-17)

A una suspensión de NaH al 80%/aceite (6 mg) en DMF anhidro, a temperatura ambiente, bajo N₂, se añadió 3-metil-5-(trifluorometil)pirazol (22 mg). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que cesó la evolución del gas (20 minutos). Luego se añadió el intermediario 8 (15 mg) y la mezcla de reacción se calentó a 100°C (vial con tapa de rosca) por 18 horas. Luego se enfrió a temperatura ambiente y se vertió dentro de EtOAc. La capa orgánica se lavó con NaCl acuoso saturado (3x5 mL) y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. Los sólidos fueron filtrados y el solvente se evaporó. El producto sin purificar se purificó mediante cromatografía instantánea (gel de

7/16/5

sílice, cHex/EtOAc 95:5) para dar el compuesto del título (0.013 g) como un sólido amarillo.

5 4-(4-Bromo-3-metilpirazol-1-il)-7-(2,4-diclorofenil)-2-metil-6,7-dihidro-5H-pirroló [2,3-d] pirimidina (1-10-18)

A una suspensión de NaH al 80%/aceite (6 mg) en DMF anhidro, a temperatura ambiente, bajo N₂, se añadió 3-metil-4-bromopirazol (23 mg). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que cesó la evolución del gas (20 minutos). Luego se añadió el intermediario 8 (15 mg) y
10 la mezcla de reacción se calentó a 100°C (vial con tapa de rosca) por 4 horas. Luego se enfrió a temperatura ambiente y se vertió dentro de EtOAc. La capa orgánica se lavó con NaCl acuoso saturado (3x5 mL) y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. Los sólidos fueron filtrados y el solvente se evaporó. El producto sin purificar se purificó mediante cromatografía instantánea (gel de sílice,
15 cHex/EtOAc 95:5) para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (0.018 g).

4-(4-Bromo-pirazol-1-il)-7-(2,4-Diclorofenil)-2-metil-6,7-dihidro-5H-pirroló [2,3-d] pirimidina (1-10-19)
20 Se añadió 3-Bromopirazol (21 mg) a una suspensión de NaH al 80%/aceite (4 mg) en DMF anhidro (300 µL). Después de agitación por 30 minutos a temperatura ambiente, se añadió el intermediario 8 (15 mg) y la mezcla resultante se calentó a 110°C por 3 horas. La reacción se concentró in

vacuo y el residuo se diluyó con H₂O y se extrajo con CH₂Cl₂ (3x5 mL). Los extractos orgánicos combinados fueron secados sobre Na₂SO₄ anhidro, los sólidos fueron filtrados y el solvente se evaporó. El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco (3.5 mg) después de dos purificaciones cromatográficas (gel de sílice, EtOAc/cHex 95:5).

7-(2,4-Diclorofenil)-4-[3-(4-fluorofenil)pirazol-1-il]-2-metil-6,7-dihidro-5H-pirroló [2,3-d] pirimidina (1-10-22)

Se añadió 3-(3-fluoro fenil) pirazol (3 equivalentes, 0.19 milimoles) a una suspensión de NaH al 80%/aceite (6 mg, 3 equivalentes) en DMF anhidro (0.5 mL) a 0°C. Después de 10 minutos se añadió el intermediario 8 (20 mg, 0.064 milimoles) y la solución se calentó en un vial sellado a 100°C por 3 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (3x). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, los sólidos fueron filtrados y el solvente se evaporó. El aceite sin purificar se purificó mediante cromatografía instantánea (gel de sílice, cHex/EtOAc 90:10). El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco (al 79%).

7-(2,4-Diclorofenil)-4-[3-(4-clorofenil)pirazol-1-il]-2-metil-6,7-dihidro-5H-pirroló [2,3-d] pirimidina (1-10-23)

Se añadió 3-(3-cloro fenil) pirazol (3 equivalentes, 0.19 milimoles) a una solución de NaH al 80%/aceite (6 mg, 3 equivalentes) en

DMF anhidro (0.5 mL) a 0°C. Después de 10 minutos, se añadió el intermediario 8 (20 mg, 0.064 milimoles) y la solución se calentó en un vial sellado a 100°C por 3 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (3x). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, los sólidos fueron filtrados y el solvente se evaporó. El aceite sin purificar se purificó mediante cromatografía instantánea (gel de sílice, cHex/EtOAc 90:10). El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco (al 60%).

10 1-[7-(2,4-Diclorofenil)-2-metil-6,7-dihidro-5H-pirroló [2,3-d] pirimidin-4-il]-1H-pirazol-3-carbonitrilo (1-10-27)

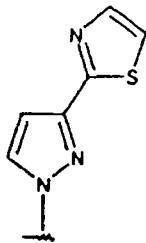
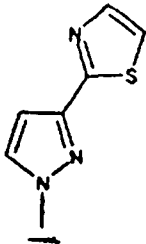
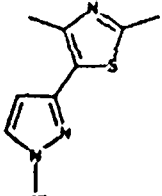
A una suspensión de NaH al 80%/aceite (4 mg, 3 equivalentes) en DMF anhidro (0.3 mL), a temperatura ambiente, bajo N₂, se añadió 3-ciano-pirazol (14 mg, 3 equivalentes) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 30 minutos. Se añadió el intermediario 8 (15 mg, 0.048 milimoles) y la mezcla de reacción se calentó a 100°C (vial con tapa de rosca) por 4 horas. El solvente se evaporó y el residuo se tomó en H₂O y se extrajo con CH₂Cl₂ (3x). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, los sólidos fueron filtrados y el solvente se evaporó. El producto sin purificar se purificó mediante cromatografía instantánea (gel de sílice, cHex/EtOAc 8:2) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (11 mg, al 62%).

11/168

N-{5-Ciclopropil-2-[7-(2,4-Diclorofenil)-2-metil-7H-pirrol-2,3-d]pirimidin-4-il}-2H-pirazol-3-il}acetamida (1-10-28)

A una suspensión de NaH al 95% (3.7 mg) en DMF anhidro (0.5 mL) se añadió N-(5-Ciclopropil-2H-pirazol-3-il)-acetamida (24 mg) y la mezcla de reacción se agitó por 20 minutos a temperatura ambiente. Luego se añadió el intermediario 8 (15 mg) y la solución se calentó en un vial sellado de 70°C hasta 140°C por 23 horas. Luego se particionó entre H₂O y EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y el solvente se removió bajo presión reducida. El compuesto sin purificar se purificó mediante cromatografía instantánea (gel de sílice, cHex/EtOAc 2:8) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (14 mg).

CUADRO 1-10

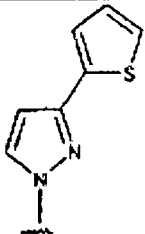
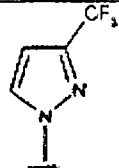
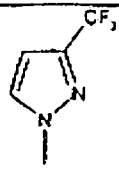
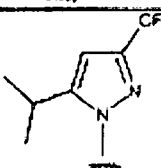
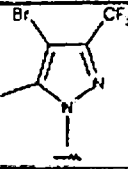
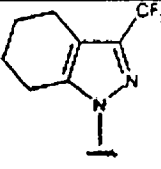
Comp. No.	R	R ₁	R ₂ -R ₃	Datos analíticos
1-10-1	2,4-diclorofenilo	CH ₃		RMN(¹ H, CDCl ₃): δ 8.74 (d, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.34 (dd, 1H), 7.07 (d, 1H), 4.11 (t, 2H), 3.77 (t, 2H), 2.53 (s, 3H). EM(m/z): 429 [MH] ⁺ .
1-10-2	2,4-bis-trifluorometilfenilo	CH ₃		RMN(¹ H, CDCl ₃): δ 8.69 (d, 1H), 8.06 (bs, 1H), 7.93 (bd, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.05 (d, 1H), 4.06 (t, 2H), 3.79 (t, 2H). EM(m/z): 497 [MH] ⁺ .
1-10-3	2,4-diclorofenilo	CH ₃		RMN(¹ H, CDCl ₃): δ 8.63 (d, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.32 (dd, 1H), 6.59 (d, 1H), 4.05 (t, 2H), 3.69 (t, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 2.46 (s, 3H). EM(m/z): 457 [MH] ⁺ (2Cl).

1170

5

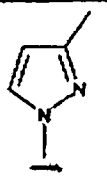
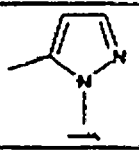
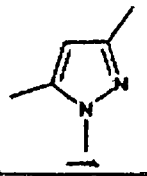
10

15

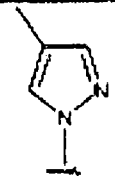
1-10-4	2,4-diclorofenilo	CH ₃		RMN (¹ H, CDCl ₃): δ 9.62 (d, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.43 (dd, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.33 (dd, 1H), 7.31 (dd, 1H), 7.10 (dd, 1H), 6.68 (d, 1H), 4.07 (t, 2H), 3.75 (t, 2H), 2.48 (s, 3H). EM (m/z): 428 [MH] ⁺ (2Cl).
1-10-5	2,4-diclorofenilo	CH ₃		RMN (¹ H,): δ 8.65 (m, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.33 (dd, 1H), 6.68 (m, 1H), 4.04 (t, 2H), 3.65 (t, 2H), 2.46 (s, 3H). IR (, cm ⁻¹): 1570, 1626. EM (m/z): 414 [MH] ⁺ .
1-10-6	2-bromo-4-isopropilfenilo	CH ₃		RMN (¹ H, CDCl ₃): δ 8.67 (d, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.25 (dd, 1H), 6.69 (d, 1H), 4.05 (t, 2H), 3.65 (t, 2H), 2.93 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 1.28 (d, 6H). EM (m/z): 466 [MH] ⁺ , 1Br.
1-10-7	2,4-diclorofenilo	CH ₃		Isómero 1 (5-isopropil-3-trifluorometilo): δ 7.52 (d, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.34 (dd, 1H), 6.47 (s, 1H), 4.03 (t, 2H), 4.00 (m, 1H), 3.53 (t, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.33 (d, 3H), 1.31 (d, 3H). Isómero 2 (3-isopropil-5-trifluorometilo): δ 7.51 (d, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.31 (dd, 1H), 6.69 (s, 1H), 4.02 (t, 2H), 3.51 (t, 2H), 3.03 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 1.33 (d, 3H), 1.31 (d, 3H). EM (m/z): 456 [MH] ⁺ .
1-10-8	2,4-diclorofenilo	CH ₃		RMN (¹ H, CDCl ₃): δ 7.52 (d, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.33 (dd, 1H), 4.03 (t, 2H), 3.52 (t, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.45 (s, 3H). EM (m/z): 506 [MH] ⁺ .
1-10-9	2,4-diclorofenilo	CH ₃		RMN (¹ H, CDCl ₃): δ 7.51 (d, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.32 (dd, 1H), 6.68 (s, 1H), 4.03 (t, 2H), 3.53 (t, 2H), 2.73 (q, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.31 (t, 3H). EM (m/z): 442 [MH] ⁺ .

20

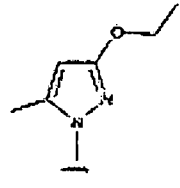
5

1-10-10	2,4-diclorofenilo	CH ₃		RMN (¹ H, CDCl ₃): δ 8.49 (d, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.31 (dd, 1H), 6.23 (d, 1H), 4.02 (t, 2H), 3.64 (t, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.37 (s, 3H). EM (m/z): 360 [MH] ⁺ (2Cl).
1-10-11	2,4-diclorofenilo	CH ₃		RMN (¹ H, CDCl ₃): δ 7.59 (d, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.32 (dd, 1H), 6.17 (bd, 1H), 4.01 (t, 2H), 3.55 (t, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.46 (s, 3H). EM (m/z): 360 [MH] ⁺ (2Cl).
1-10-12	2,4-diclorofenilo	CH ₃		RMN (¹ H, CDCl ₃): δ 7.49 (d, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.30 (dd, 1H), 5.96 (s, 1H), 3.99 (t, 2H), 3.54 (t, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.27 (s, 3H). EM (m/z): 374 [MH] ⁺ 2 Cl.

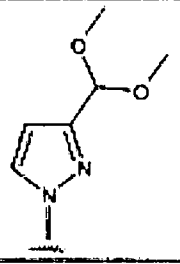
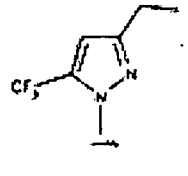
10

1-10-13	2,4-diclorofenilo	CH ₃		RMN (¹ H, CDCl ₃): δ 8.38 (m, 1H), 7.58 (bs, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.32 (dd, 1H), 4.02 (t, 2H), 3.62 (t, 2H), 2.46 (s, 2H), 2.17 (s, 3H). EM (m/z): 360 [MH] ⁺ (2Cl).
---------	-------------------	-----------------	--	--

15

1-10-14	2,4-diclorofenilo	CH ₃		RMN (¹ H, CDCl ₃): δ 7.48 (d, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.29 (dd, 1H), 5.63 (s, 1H), 4.26 (q, 2H), 3.96 (t, 2H), 3.57 (t, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 1.40 (t, 3H). EM (m/z): 404 [MH] ⁺ (2Cl).
---------	-------------------	-----------------	---	---

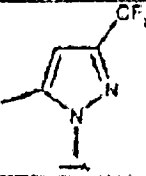
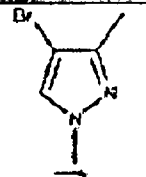
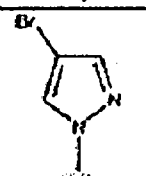
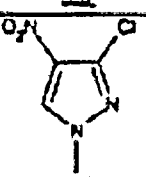
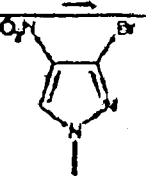
20

1-10-15	2,4-diclorofenilo	CH ₃		RMN (¹ H, CDCl ₃): δ 8.56 (d, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.31 (dd, 1H), 6.51 (d, 1H), 5.50 (s, 1H), 4.02 (t, 2H), 3.65 (t, 2H), 3.43 (s, 6H), 2.46 (s, 3H). EM (m/z): 420 [MH] ⁺ (2Cl).
1-10-16	2,4-diclorofenilo	CH ₃		RMN (¹ H, CDCl ₃): δ 7.51 (d, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.32 (dd, 1H), 6.68 (s, 1H), 4.03 (t, 2H), 3.53 (t, 2H), 2.73 (q, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.31 (t, 3H). EM (m/z): 442 [MH] ⁺ .

1/192

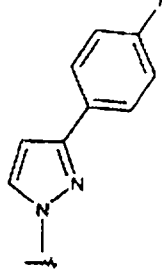
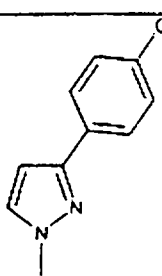
5

10

1-10-17	2,4-diclorofenilo	CH ₃		RMN (¹ H,): δ 7.52 (d, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.33 (dd, 1H), 6.43 (t, 1H), 4.03 (t, 2H), 3.55 (t, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.46 (s, 3H). EM (m/z): 428 [MH] ⁺ .
1-10-18	2,4-diclorofenilo	CH ₃		RMN (¹ H,): δ 8.55 (s, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.31 (dd, 1H), 4.01 (t, 2H), 3.59 (t, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.31 (s, 3H). EM (m/z): 440 [MH] ⁺ .
1-10-19	2,4-diclorofenilo	CH ₃		RMN (¹ H, CDCl ₃): δ 8.63 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.32 (dd, 1H), 4.03 (t, 2H), 3.59 (t, 2H), 2.44 (s, 3H). EM (m/z): 424 [MH] ⁺ .
1-10-20	2,4-diclorofenilo	CH ₃		RMN (¹ H, CDCl ₃): δ 8.70 (s, 1H), 7.5 (d, 1H), 7.3-7.2 (m, 2H), 4.00 (t, 2H), 3.60 (t, 2H), 2.40 (s, 3H). EM (m/z): 425 [MH] ⁺ (3Cl)
1-10-21	2,4-diclorofenilo	CH ₃		RMN (¹ H, CDCl ₃): δ 8.8 (s, 1H), 7.5 (d, 1H), 7.3-7.2 (m, 2H), 4.05 (t, 2H), 3.10 (t, 2H), 2.5 (s, 3H). EM (m/z): 468 [MH] ⁺ (1Cl, 1Br).

15

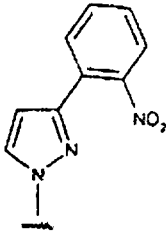
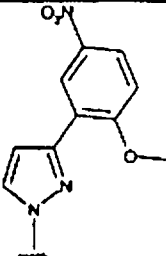
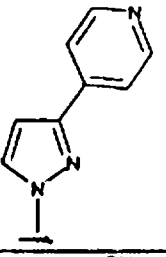
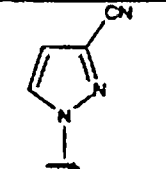
20

1-10-22	2,4-diclorofenilo	CH ₃		RMN (¹ H, CDCl ₃): δ 8.64 (d, 1H), 7.88 (dd, 2H), 7.51 (d, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.32 (dd, 1H), 7.13 (t, 2H), 6.72 (d, 1H), 4.07 (t, 2H), 3.77 (t, 2H), 2.48 (s, 3H). EM (m/z): 440 [MH] ⁺ (2Cl).
1-10-23	2,4-diclorofenilo	CH ₃		RMN (¹ H, CDCl ₃): δ 8.64 (d, 1H), 7.84 (d, 2H), 7.51 (d, 1H), 7.40 (m, 3H), 7.32 (dd, 1H), 6.75 (d, 1H), 4.07 (t, 2H), 3.76 (t, 2H), 2.48 (s, 3H). EM (m/z): 456 [MH] ⁺ (3Cl).

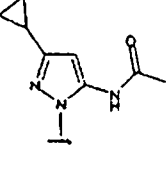
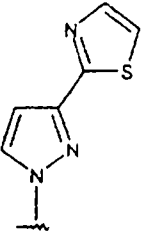
5

10

15

1-10-24	2,4-diclorofenilo	CH ₃		RMN (¹ H, CDCl ₃): δ 8.67 (d, 1H), 7.77 (dd, 1H), 7.68 (dd, 1H), 7.62 (dt, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.31 (dd, 1H), 6.69 (d, 1H), 4.05 (t, 2H), 3.57 (t, 2H), 2.46 (s, 3H). EM (m/z): 467 [MH] ⁺ (1Cl).
1-10-25	2,4-diclorofenilo	CH ₃		RMN (¹ H, CDCl ₃): δ 9.00 (d, 1H), 8.67 (d, 1H), 8.24 (dd, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.33 (dd, 1H), 7.07 (d, 1H), 7.05 (d, 1H), 4.10 (t, 2H), 4.07 (s, 3H), 3.80 (t, 1H), 2.48 (s, 3H). EM (m/z): 497 [MH] ⁺ (2Cl).
1-10-26	2,4-diclorofenilo	CH ₃		RMN (¹ H, CDCl ₃): δ 8.87 (d, 1H), 8.77 (d, 2H), 8.31 (d, 2H), 7.55 (d, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.36 (dd, 1H), 7.06 (d, 1H), 4.14 (t, 2H), 3.78 (t, 2H), 2.52 (s, 3H). EM (m/z): 423 [MH] ⁺ (2Cl).
1-10-27	2,4-diclorofenilo	CH ₃		RMN (¹ H, CDCl ₃): δ 8.74 (d, 1H), 7.53 (dd, 1H), 7.4-7.3 (m, 2H), 6.83 (d, 1H), 4.09 (t, 2H), 3.66 (t, 2H), 2.49 (s, 3H). EM (m/z): 371 [MH] ⁺ (2Cl).

20

1-10-28	2,4-diclorofenilo	CH ₃		RMN (¹ H, CDCl ₃): δ 7.62 (bs, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.32 (dd, 1H), 6.46 (s, 1H), 3.99 (t, 2H), 3.47 (t, 2H), 2.83 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.03 - 0.8 (m, 4H). IR (CDCl ₃ , cm ⁻¹): 3432, 1691. EM (m/z): 443 [MH] ⁺ .
1-10-29	2-(3,5-dicloro-piridina)	CH ₃		RMN (¹ H, CDCl ₃): δ 8.69 (d, 1H), 8.36 (d, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.05 (d, 1H), 4.27 (t, 2H), 3.75 (t, 2H), 2.56 (s, 3H). EM (m/z): 430 [M] ⁺ .

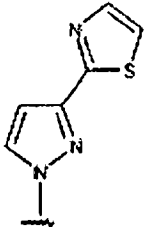
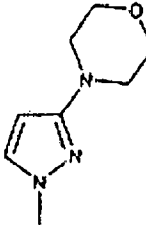
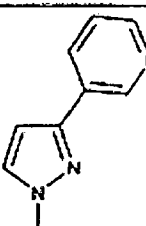
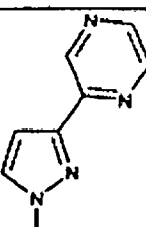
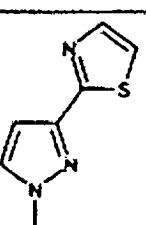
11/27

5

10

15

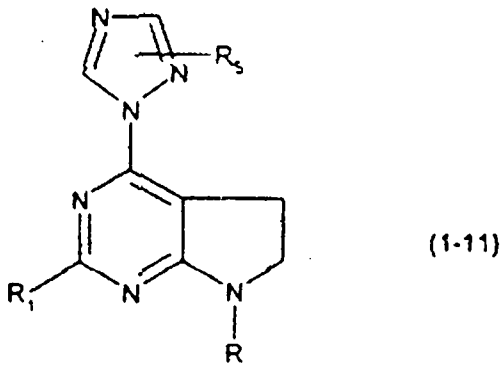
20

1-10-30	3-(2,6-bis(metoxi)-piridina)	CH ₃		RMN (¹ H, CDCl ₃): δ 8.70 (bs, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.04 (d, 1H), 6.39 (d, 1H), 4.04 (t, 2H), 3.96 (t, 3H), 3.94 (t, 3H), 3.69 (t, 2H), 2.51 (s, 3H). EM (m/z): 422 [MH] ⁺ .
1-10-31	2,4-bis-trifluorometilfenilo	CH ₃		RMN (¹ H, CDCl ₃): δ 8.46 (d, 1H), 8.02 (bs, 1H), 7.9 (bd, 1H), 7.56 (d, 1H), 5.96 (d, 1H), 3.98 (t, 2H), 3.87 (t, 4H), 3.67 (t, 2H), 3.30 (t, 4H), 2.41 (s, 3H). EM (m/z): 500 [MH] ⁺ .
1-10-32	2,4-bis-trifluorometilfenilo	CH ₃		RMN (¹ H, CDCl ₃): δ 9.17 (bs, 1H), 8.70 (d, 1H), 8.62 (d, 1H), 8.20 (d, 1H), 8.06 (bs, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.41 (dd, 1H), 6.84 (d, 1H), 4.06 (t, 2H), 3.82 (t, 2H), 2.47 (s, 3H). EM (m/z): 491 [MH] ⁺ .
1-10-33	2,4-bis-trifluorometilfenilo	CH ₃		RMN (¹ H, CDCl ₃): δ 9.36 (d, 1H), 8.73 (d, 1H), 8.61 (dd, 1H), 8.54 (d, 1H), 8.06 (sa, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.16 (d, 1H), 4.07 (t, 2H), 3.82 (t, 2H), 2.47 (s, 3H). EM (m/z): 492 [MH] ⁺ .
1-10-34	2-(3-cloro-5-trifluorometil-piridina)	CH ₃		RMN (¹ H, DMSO-d ₆): δ 8.70 (d, 1H), 8.63 (d, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.06 (d, 1H), 4.35 (t, 2H), 3.76 (t, 2H), 2.55 (s, 3H). EM (m/z): 464 [MH] ⁺ .

Síntesis de los compuestos representativos de la estructura (1-

11)

5



7-(2,4-Diclorofenil-2-metil-4-(3-trifluorometil(1,2,4)triazol-1-il)-6,7-

10 dihidro-5H-pirrol(2,3-d)pirimidina (1-11-2)

Una solución del intermediario 8 (30 mg, 0.095 milimoles) e hidrato de hidrazina (0.095 milimoles) en metanol (950 µl) se calentó a 130°C (vial con tapa de rosca) por 18 horas. Luego la mezcla se evaporó hasta secarla y el producto sin purificar obtenido junto con formiltrifluoroacetilimida

15 (43 mg, 0.3 milimoles) en N-metilpirrolidona (200 µl) se calentaron a 100°C (vial con tapa de rosca) por 5 horas. Luego la mezcla se diluyó con salmuera fría y se extrajo con EtOAc (3x). Los extractos orgánicos combinados fueron secados sobre Na2SO4, luego se filtraron y el solvente se evaporó in vacuo. El compuesto sin purificar se purificó mediante cromatografía instantánea (gel

20 de sílice, EtOAc/cHex 9:1) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (al 99%).

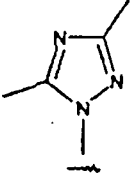
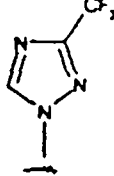
1/12

El compuesto 1-11-1, cuyos datos analíticos se reportan en el siguiente cuadro 1-11, se preparó de manera análoga utilizando diacetamida en lugar de formiltrifluoroacetilimida.

Todos los datos analíticos se establecen en el siguiente cuadro

5 1-11.

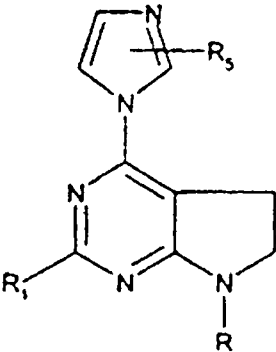
CUADRO 1-11

Comp. No.	R	R ₁	R ₂ -R ₃	Datos analíticos
1-11-1	2,4-dicloro-fenilo	CH ₃		RMN (¹ H, CDCl ₃): δ 7.51 (d, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.33 (dd, 1H), 4.02 (t, 2H), 3.54 (t, 2H), 2.84 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.40 (s, 3H). EM (m/z): 375 [MH] ⁺ .
1-11-2	2,4-dicloro-fenilo	CH ₃		RMN (¹ H, CDCl ₃): 8.13δ (s, 1H), 7.54δ (d, 1H), 7.38δ (d, 1H), 7.35δ (dd, 1H), 4.08δ (t, 2H), 3.48δ (t, 2H), 2.47δ (s, 3H). EM (m/z): 415 [MH] ⁺ (2Cl).

15

Síntesis de los compuestos representativos de la estructura (1-

12)



(1-12)

20

7-(2,4-Diclorofenil)-2-metil-4-(2-metil-imidazol-1-il)-6,7-dihidro-
5H-pirrol[2,3-d]pirimidina (1-12-3)

A una suspensión de NaH al 80%/aceite (3 mg, 2 equivalentes) en DMF anhidro (0.5 mL), a temperatura ambiente, bajo N₂, se añadió 2-metil-imidazol (8 mg, 2 equivalentes) y la mezcla de reacción se agitó po 20 minutos a temperatura ambiente. Luego se añadió el intermediario 8 (15 mg, 0.048 milimoles) y la mezcla de reacción se calentó hasta 80°C (vial con tapa de rosca) por 90 minutos. Luego se enfrió a temperatura ambiente y se vertió dentro de EtOAc/NaCl saturado acuoso. Las fases fueron separadas y la capa orgánica se lavó con NaClacuoso satuido (2x) y se secó sobre Na₂SO₄. Los sólidos fueron filtrados y el solvente se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea (gel de sílice, MeOH al 8%/EtOAc) para dar 6 mg del compuesto del título como un sólido blanco (0.017 milimoles, al 35%).

Los compuestos 1-12-1, 1-12-2, 1-12-4, 1-12-5, 1-12-6 y 1-12-7, cuyos datos analíticos se reportan en el siguiente cuadro 1-12, fueron preparados de manera análoga iniciando a partir del imidazol apropiado.

Fenilamida del ácido 1-[7-(2,4-Diclorofenil)-2-metil-6,7-dihidro-
5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il]-1H-imidazol-4-carboxílico a (1-12-8)

A una suspensión de NaH al 95% (3.7 mg) en DMF anhidro (0.5 mL) se añadió fenilamida del ácido 1H-imidazol-4-carboxílico (27 mg) y la mezcla se agitó por 20 minutos a temperatura ambiente. Luego se añadió el

1/179

intermediario 8 (15 mg) y la solución se calentó en un vial sellado de 70 a 120°C por 6 horas. Luego se particionó entre H₂O y EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y el solvente se removió bajo presión reducida. El compuesto sin purificar se purificó mediante 5 cromatografía instantánea (gel de sílice, cHex/EtOAc 1:9) para dar el compuesto del título (9.8 mg) como un sólido amarillo.

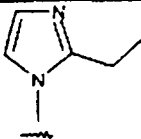
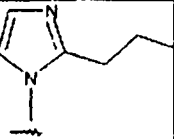
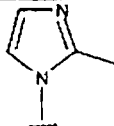
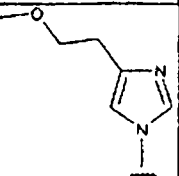
Todos los datos analíticos se establecen en el siguiente cuadro 1-12.

10

CUADRO 1-12

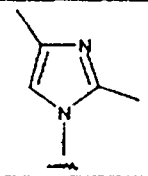
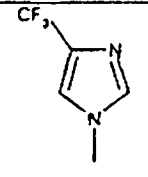
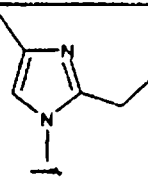
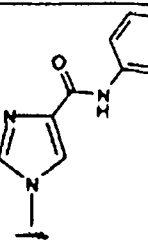
15

20

	R	R ₁	R ₂ -R ₃ -	Datos analíticos
1-12-1	2,4-dicloro-fenilo	CH ₃		RMN (¹ H, CDCl ₃): δ 7.51 (dd, 1H), 7.37 (dd, 1H), 7.32 (dd, 1H), 7.07 (d, 1H), 7.04 (d, 1H), 4.01 (t, 2H), 3.16 (t, 2H), 2.90 (q, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.32 (t, 3H). EM (m/z): 374 [MH] ⁺ (2Cl).
1-12-2	2,4-dicloro-fenilo	CH ₃		RMN (¹ H, CDCl ₃): δ 7.50 (d, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.31 (dd, 1H), 7.07 (d, 1H), 7.04 (d, 1H), 4.02 (t, 2H), 3.16 (t, 2H), 2.88 (dd, 2H), 2.46 (s, 3H), 1.75 (m, 2H), 0.93 (t, 3H). EM (m/z): 388 [MH] ⁺ (2Cl).
1-12-3	2,4-dicloro-fenilo	CH ₃		RMN (¹ H, CDCl ₃): δ 7.52 (d, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.34 (dd, 1H), 7.11 (d, 1H), 7.03 (d, 1H), 4.04 (t, 2H), 3.21 (t, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.47 (s, 3H). EM (m/z): 360 [MH] ⁺ 2 Cl.
1-12-4	2,4-dicloro-fenilo	CH ₃		RMN (¹ H, CDCl ₃): δ 8.31 (s, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.33 (dd, 1H), 4.09 (t, 2H), 3.73 (t, 2H), 3.42 (t, 2H), 3.40 (s, 3H), 2.94 (t, 2H), 2.46 (s, 3H). EM (m/z): 404 [MH] ⁺ (2Cl).

5

10

1-12-5	2,4-dicloro-fenilo	CH ₃		RMN (¹ H, CDCl ₃): δ 7.53 (d, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.34 (dd, 1H), 6.83 (s, 1H), 4.04 (t, 2H), 3.22 (t, 2H), 2.56 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.23 (s, 3H). EM (m/z): 374 [MH] ⁺ .
1-12-6	2,4-dicloro-fenilo	CH ₃		RMN (¹ H, CDCl ₃): δ 8.34 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.36 (m, 2H), 4.13 (t, 2H), 3.45 (t, 2H), 2.47 (s, 3H). EM (m/z): 415 [MH] ⁺ (2Cl)
1-12-7	2,4-dicloro-fenilo	CH ₃		RMN (¹ H, CDCl ₃): δ 7.52 (d, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.33 (dd, 1H), 6.79 (s, 1H), 4.03 (t, 2H), 3.19 (t, 2H), 2.90 (q, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.31 (t, 3H). EM (m/z): 388 [MH] ⁺ .
1-12-8	2,4-dicloro-fenilo	CH ₃		RMN (¹ H, CDCl ₃): δ 9.02 (bs, 1H), 8.48 (d, 1H), 8.26 (d, 1H), 7.74 (d, 2H), 7.54 (d, 1H), 7.38 (t, 2H), 7.36 (d, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.14 (t, 1H), 4.13 (t, 2H), 3.48 (t, 2H), 2.48 (s, 3H). IR (CDCl ₃ , cm ⁻¹): 3389, 1674. EM (m/z): 465 [MH] ⁺ .

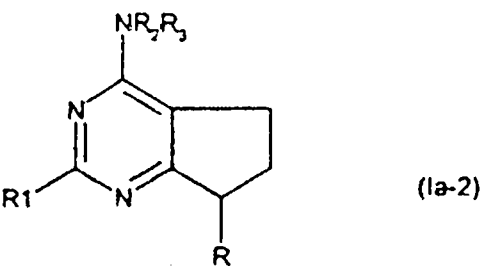
EJEMPLO 2

15

Síntesis de los compuestos representativos de la estructura (la-

2)

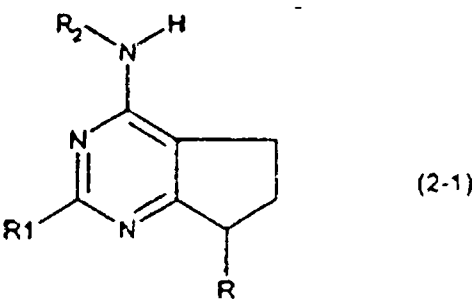
20



Síntesis de los compuestos representativos de la estructura (2-1)

11/18/1

5

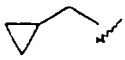


Los compuestos representativos de esta invención fueron preparados mediante el procedimiento establecido anteriormente para los compuestos de la fórmula general (2-2).

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

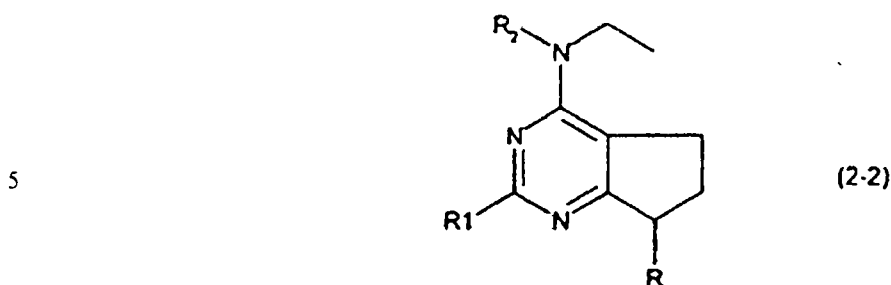
CUADRO 2-1

15

Comp. No.	R	R ₁	R ₂	R ₃	Datos analíticos
2-1-1	2,4-dicloro-fenilo	CH ₃		H	RMN (¹ H, CDCl ₃): δ 7.38 (d, 1H), 7.12 (dd, 1H), 6.76 (d, 1H), 4.64 (m, 1H), 4.51 (br t, 1H), 3.40 (m, 2H), 2.80 (m, 2H), 2.66 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 1.84 (m, 1H), 1.10 (m, 1H), 0.58 (m, 2H), 0.30 (m, 2H). EM (m/z): 348 [MH] ⁺ .

20

Síntesis de los compuestos representativos de la estructura (2-2).



Butil- [7- (2,4-diclorofenil)-2-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopentapirimidin-4-il]-etil-amina (2-2-5)

El intermediario 34 (12 mg, 0.04 milimoles) se disolvió en 300 μ l de butiletilamina y se calentó a 160°C (vial con tapa de rosca) por 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con CH₂Cl₂ (3x). Los extractos orgánicos combinados fueron secados sobre Na₂SO₄ anhidro, los sólidos se filtraron y el solvente se evaporó. El aceite sin purificar se purificó mediante cromatografía instantánea (gel de sílice, cHex/EtOAc 85:15) para dar el compuesto del título (6 mg, al 40%) como un aceite amarillo.

Los compuestos 2-1-1, 2-2-1, 2-2-2, 2-2-3, 2-2-4, 2-2-6 y 2-2-7, cuyos datos analíticos se seportan en el siguiente cuadro 2-2, fueron preparados de manera análoga iniciando a partir de la amina apropiada.

En particular, se utilizó un reactivo de Grignard sustituido de manera diferente, (intermediario 41), éster fenil acético (intermediario 31) o ácido fenil borónico (intermediario 35):

Compuesto 2-2-1: metil 2,4-difluorofenilacetato (comercialmente disponible);

1/183

Compuesto 2-2-2: 2-bromo-5-fluoro tolueno (comercialmente disponible);

Compuesto 2-2-3: 2-bromo-5-metil tolueno (comercialmente disponible);

5 Compuesto 2-2-4: 1-bromo-2,4-dimetoxibenceno (comercialmente disponible);

Compuesto 2-2-7: 1-bromo-3,4-dimetoxibenceno (comercialmente disponible).

Todos los datos analíticos se establecen en el siguiente cuadro

10 2-2.

4/18/84

CUADRO 2-2

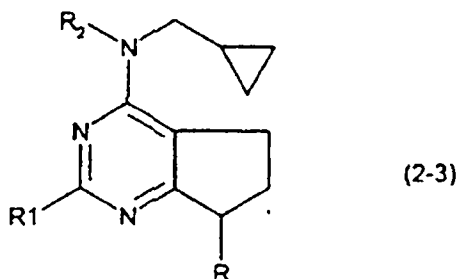
Comp. No.	R	R ₁	R ₂	R ₃	
2-2-1	2,4-bis(trifluorometil)fenilo	CH ₃		Et	RMN (¹ H, CDCl ₃): δ 6.88 (m, 1H), 6.77 (m, 2H), 4.40 (t, 1H), 3.6 (m, 2H), 3.5 (m, 2H), 3.03 (m, 2H), 2.52 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 1.86 (m, 1H), 1.60 (m, 2H), 1.35 (m, 2H), 1.19 (t, 3H), 0.95 (t, 3H). EM (m/z): 346 [MH] ⁺ .
2-2-2	2-metil-4-fluorofenilo	CH ₃		Et	RMN (¹ H, CDCl ₃): δ 6.88 (dd, 1H), 6.75 (td, 1H), 6.64 (dd, 1H), 4.32 (m, 1H), 3.64 (m, 2H), 3.54 (m, 2H), 3.02 (m, 2H), 2.52 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 1.78 (m, 1H), 1.65 (m, 2H), 1.36 (m, 2H), 1.20 (t, 3H), 0.96 (t, 3H). EM (m/z): 342 [MH] ⁺ .
2-2-3	2,4-isopropilfenilo	CH ₃		Et	RMN (¹ H, CDCl ₃): δ 6.98 (d, 1H), 6.86 (dd, 1H), 6.56 (d, 1H), 4.32 (m, 1H), 3.70-3.44 (m, 2H+2H), 3.02 (m, 2H), 2.50 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.8 (m, 1H), 1.6 (m, 2H), 1.35 (m, 2H), 1.19 (t, 3H), 0.96 (t, 3H). EM (m/z): 338 [MH] ⁺ (100%).
2-2-4	2,4-dimetoxifenilo	CH ₃		Et	RMN (¹ H, CDCl ₃): δ 6.67 (d, 1H), 6.46 (d, 1H), 6.38 (dd, 1H), 4.44 (dd, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.67-3.44 (m, 4H), 3.00 (m, 2H), 2.45 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 1.83 (m, 1H), 1.6 (m, 2H), 1.36 (m, 2H), 1.20 (t, 3H), 0.97 (t, 3H). EM (m/z): 370 [MH] ⁺ .
2-2-5	2,4-diclorofenilo	CH ₃		Et	RMN (¹ H, CDCl ₃): δ 7.39 (d, 1H), 7.12 (dd, 1H), 6.76 (d, 1H), 4.56 (m, 1H), 3.58 (m, 4H), 3.02 (m, 2H), 2.60 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 1.79 (m, 1H), 1.62 (m, 2H), 1.37 (m, 2H), 1.21 (t, 3H), 0.98 (t, 3H). EM (m/z): 378 [MH] ⁺ (2Cl).
2-2-6	2,4-diclorofenilo	CH ₃		Et	RMN (¹ H, CDCl ₃): δ 7.37 (d, 1H), 7.15 (dd, 1H), 6.84 (d, 1H), 4.98 (s,

					1H), 4.97 (bm, 2H), 4.74 (s, 1H), 4.15 (bm, 2H), 3.72 (bm, 2H), 3.09 (m, 2H), 2.68 (bs, 3H), 2.56 (bm, 1H), 2.04 (bm, 1H), 1.75 (s, 3H), 1.26 (t, 3H). EM (m/z): 376 [MH] ⁺ (2Cl).
2-2-7	3,4-dimetoxifenilo	CH ₃		Et	EM (m/z): 370 [MH] ⁺ .

1/185

Síntesis de los compuestos representativos de la estructura (2-3).

5



Ciclopropilmetil-[7-(2,4-dimetoxi-fenil)-2-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta-pirimidin-4-il]-propil-amina (2-3-5)

10 El intermediario 44 (16 mg, 0.053 milimoles) y la ciclopropilmetil-propilamina (75 μ L, 10 equivalentes) en DMSO (1 mL) fueron calentados hasta 100°C (vial con tapa de rosca) por 18 horas. La mezcla de reacción se tomó en EtOAc y se lavó con NaCl acuoso saturado (2x). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, los sólidos fueron filtrados y el solvente se

15 evaporó. El producto sin purificar se purificó mediante cromatografía instantánea (gel de sílice, cHex/EtOAc 8:2) para dar el compuesto del título como un aceite claro (10 mg, al 50%).

Ciclopropilmetil-[7-(2,4-diclorofenil)-2-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopentapirimidin-4-il]-propil-amina (2-3-6)

20

El intermediario 34 (12 mg, 0.038 milimoles) se disolvió en ciclopropilmetil-propilamina (0.3 mL, 55 equivalentes) y la mezcla se agitó en un vial con tapa de rosca a 160°C por 22 horas. El exceso de amina se

2/186

evaporó y el residuo se purificó mediante cromatografía instantánea (gel de sílice, gradiente: cHex/EtOAc 95:5 a 9:1). El compuesto del título se obtuvo como un aceite incoloro (7 mg, 0.018 milimoles, al 47%).

Los compuestos 2-3-1, 2-3-1, 2-3-3 y 2-3-7, cuyos datos analíticos se seportan en el siguiente cuadro 2-3, fueron preparados de manera análoga iniciando a partir de la amina apropiada.

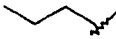
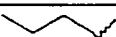
En particular, se utilizó un reactivo de Grignard sustituido de manera diferente, (intermediario 41), éster fenil acético (intermediario 31) o ácido fenil borónico (intermediario 35):

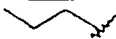
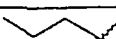
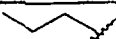
10	Compuesto 2-3-1:	2-bromo-5-metiltolueno	
	(comercialmente disponible);		
	Compuesto 2-3-2:	metil	2,4-difluorofenilacetato
	(comercialmente disponible);		
	Compuesto 2-3-3:	2-bromo-5-metil	tolueno
15	(comercialmente disponible);		
	Compuesto 2-3-4:	2-bromo-5-metil	tolueno
	(comercialmente disponible);		
	Compuesto 2-2-7:	1-bromo-3,4-dimetoxibenceno	
	(comercialmente disponible).		

20 Todos los datos analíticos se establecen en el siguiente cuadro 2-3.

1/187

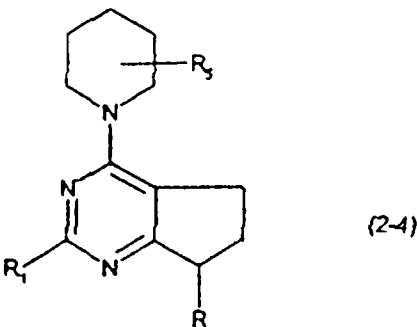
CUADRO 2-3

Comp. No.	R	R ₁	R ₂	R ₃	
2-3-1	3-metil-5-metilfenilo	CH ₃			RMN (¹ H, CDCl ₃): δ 6.85 (d, 1H), 6.73 (m, 2H), 4.05 (dd, 1H), 3.45-3.7 (m, 3H), 3.13 (m, 1H), 3.05 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.25 (s, 6H), 2.00 (m, 1H), 1.67 (m, 2H), 1.10 (m, 1H), 1.95 (m, 5H), 0.55 (m, 2H), 0.30 (m, 2H). EM (m/z): 350 [MH] ⁺ .
2-3-2	2,4-difluoro-fenilo	CH ₃			RMN (¹ H, CDCl ₃): δ 6.87 (m, 1H), 6.77 (m, 2H), 4.40 (t, 1H), 3.58 (m, 2H), 3.45 (m, 2H), 3.04 (m, 2H), 2.55 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 1.86 (m, 1H), 1.65 (m, 2H), 1.07 (m, 1H), 0.92 (t, 3H), 0.58 (m, 2H), 0.27 (m, 2H). EM (m/z): 358 [MH] ⁺ (100 %).
2-3-3	2,4-dimetil-fenilo	CH ₃			RMN (¹ H, CDCl ₃): δ 6.98 (d, 1H), 6.87 (dd, 1H), 6.58 (d, 1H), 4.33 (m, 1H), 3.66-3.44 (m, 2H+2H), 3.05 (m, 2H), 2.50 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.85 (m, 1H), 1.60 (m, 2H), 1.08 (m, 1H), 0.91 (t, 3H), 0.53 (m, 2H), 0.29 (m, 2H). EM (m/z): 350 [MH] ⁺ (100%)

2-3-4	2-metil-4-fluorofenilo	CH ₃			RMN (¹ H, CDCl ₃): δ 6.87 (dd, 1H), 6.74 (td, 1H), 6.63 (dd, 1H), 4.31 (dd, 1H), 3.56 (m, 2H), 3.51 (dd, 2H), 3.04 (m, 2H), 2.50 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 1.80 (m, 1H), 1.66 (q, 2H), 0.92 (t, 3H), 1.08-0.85 (m, 1H), 0.54 (m, 2H), 0.29 (m, 2H). EM (m/z): 353 [M] ⁺ .
2-3-5	2,4-dimetoxi-fenilo	CH ₃			RMN (¹ H, CDCl ₃): δ 6.64 (d, 1H), 6.45 (d, 1H), 6.36 (dd, 1H), 4.45 (dd, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.6-3.4 (m, 2H), 3.55-3.49 (m, 2H), 3.1-2.9 (m, 2H), 2.45 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 1.81 (m, 1H), 1.66 (m, 2H), 1.08 (m, 1H), 0.91 (t, 3H), 0.6-0.2 (m, 4H). EM (m/z): 382 [MH] ⁺ .
2-3-6	2,4-dicloro-fenilo	CH ₃			RMN (¹ H, CDCl ₃): δ 7.35 (d, 1H), 7.10 (dd, 1H), 6.75 (d, 1H), 4.55 (dd, 1H), 3.65-3.40 (m, 4H), 3.00 (t, 2H), 2.60 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 1.75 (m, 1H), 1.60 (m, 2H), 1.05 (m, 1H), 0.90 (t, 3H), 0.55 (m, 2H), 0.25 (m, 2H). EM (m/z): 390 [MH] ⁺ .

1/188

Síntesis de los compuestos representativos de la estructura (2-4).



Los compuestos representativos de esta invención fueron preparados mediante el procedimiento establecido anteriormente para los compuestos de la fórmula general (2-1) (el intermediario 41: bromuro de fenil magnesio se utilizó como el reactivo de Grignard).

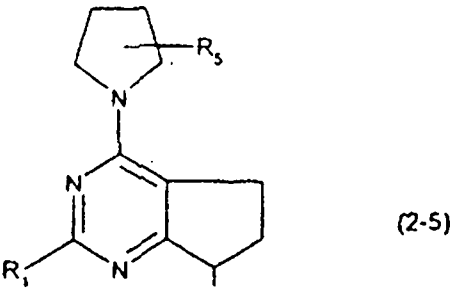
Todos los datos analíticos se establecen en el siguiente cuadro

2-4.

CUADRO 2-4

Comp. No.	R	R ₁	R ₂ -R ₃	Datos analíticos
2-4-1	fenilo	CH ₃		RMN (¹ H, CDCl ₃): δ 7.27 (m, 2H), 7.20 (m, 1H), 7.13 (d, 2H), 4.22 (dd, 1H), 3.78 (m, 4H), 3.75 (m, 4H), 3.07 (m, 1H), 2.96 (m, 1H), 2.54 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.05 (m, 1H). EM (m/z): 295 [MH] ⁺ .

Síntesis de los compuestos representativos de la estructura (2-5)



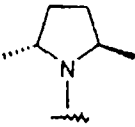
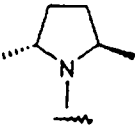
5

7-(2,4-Diclorofenil)-4-[(2R, 5R)-2,5-dimetil-pirrolidin-1-il]-2-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopentapirimidina (2-5-1) y 7-(2,4-diclorofenil)-4-[(2R, 5R)-2,5-dimetil-pirrolidin-1-il]-2-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopentapirimidina (2-5-2)

10 El intermediario 34 (27 mg, 0.086 milimoles) se disolvió en DMSO anhidro (0.3 mL). Se añadió la (2R, 5R)-(-)-2,5-dimetilpirrolidina enantioméricamente pura (0.1 mL, 10 equivalentes) y la mezcla se agitó en un vial con tapa de rosca a 160°C por 4 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc, se lavó con agua (3x10 mL) y se secó sobre
15 Na₂SO₄. Los sólidos fueron filtrados y el solvente se evaporó. Los dos diastereoisómeros fueron separados mediante cromatografía instantánea (gel de sílice, cHex/EtOAc 9:1). Los dos compuestos del título fueron obtenidos como aceites incoloros (isómero 1: 11 mg, 0.029 milimoles, al 34%) (isómero 2: 13 mg, 0.035 milimoles, al 40%).

20 Todos los datos analíticos se establecen en el siguiente cuadro 2-5.

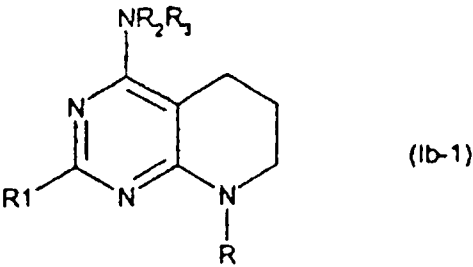
CUADRO 2-5

Comp. No.	R	R ₁	R ₂ -R ₃	Datos analíticos
2-5-1	α -2,4-dicloro-fenilo	CH ₃		RMN (¹ H, CDCl ₃): δ 7.39 (d, 1H), 7.13 (dd, 1H), 6.75 (d, 1H), 4.64 (dd, 1H), 4.50 (br s, 1H), 2.99 (m, 2H), 2.65 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.22 (m, 2H), 1.78 (m, 1H), 1.65 (m, 2H), 1.15 (br d, 6H). EM (m/z): 376 [MH] ⁺ .
2-5-2	β -2,4-dicloro-fenilo	CH ₃		RMN (¹ H, CDCl ₃): δ 7.39 (d, 1H), 7.12 (dd, 1H), 6.77 (d, 1H), 4.54 (dd, 1H), 4.50 (br s, 1H), 2.95 (m, 2H), 2.63 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.23 (m, 2H), 1.81 (m, 1H), 1.66 (m, 2H), 1.14 (br d, 6H). EM (m/z): 376 [MH] ⁺ .

EJEMPLO 3

Síntesis de los compuestos representativos de la estructura (Ib-

1)



1/19/1

[8-(2,4-Bis-trifluorometilfenil)-2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido
[2,3-d] pirimidin-4-il]-(1-propil-butil) amina (3-1-1)

Una mezcla del intermediario 51 (22 mg, 0.0505 milimoles) y h-heptilamina (150 µl) se calentó a 130°C (vial con tapa de rosca) por 18 horas.

5 El aceite sin purificar se purificó directamente mediante cromatografía instantánea (gel de sílice, cHex/EtOAc 95:5) para dar el compuesto del título como un aceite amarillo claro (7 mg, al 30%).

Butil [8-(2,4-diclorofenil)-2-metil-5,6,7,8-tetrahidropirido [2,3-d]
10 pirimidin-4-il]etil-amina (3-1-2)

Una mezcla del intermediario 30 (8 mg) y n-butil-etilamina (300 µl) se calentó en un vial sellado a 160°C por 18 horas. El aceite sin purificar se purificó directamente mediante cromatografía instantánea (gel de sílice, cHex/EtOAc 9:1) para dar el compuesto del título (4 mg) como un aceite

15 amarillo claro.

Ciclopropilmetil [8-(2,4-diclorofenil)-2-metil-5,6,7,8-
tetrahidropirido [2,3-d]-pirimidin-4-il]-propil-amina (3-1-3)

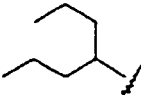
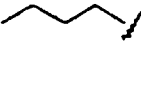
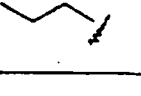
El intermediario 30 (8 mg, 0.024 milimoles) y la ciclopropilmetil-propil-amina (300 µl) fueron calentados a 160°C (vial con tapa de rosca) por

20 18 horas. El aceite sin purificar se purificó directamente mediante cromatografía instantánea (gel de sílice, cHex/EtOAc 9:1) para dar el compuesto del título como un aceite amarillo claro (4 mg, al 41%).

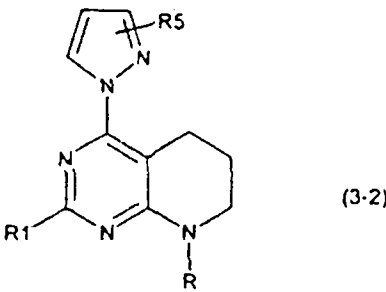
2/192

Todos los datos analíticos se establecen en siguiente cuadro 3-1.

CUADRO 3-1

5						
	Comp. No.	R	R ₁	R ₂	R ₃	Datos analíticos
	3-1-1	2,4-bis(trifluorometil)fenilo	CH ₃		H	RMN (¹ H, CDCl ₃): δ 7.96 (d, 1H), 7.79(dd, 1H), 7.39 (d, 1H), 4.31 (m, 1H), 3.86 (da, 1H), 3.51 (m, 2H), 2.39 (m, 2H), 2.15 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.5-1.2 (m, 8H), 0.88 (t, 6H). EM (m/z): 475 [MH] ⁺ .
10	3-1-2	2,4-dicloro-fenilo	CH ₃		Et	RMN (¹ H, CDCl ₃): δ 7.4-7.2 (m, 3H), 3.63 (bm, 1H), 3.50 (bm, 1H), 3.32-3.26 (m, 4H), 2.63 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.00 (m, 2H), 1.5 (m, 2H), 1.30 (m, 2H), 1.14 (t, 3H), 0.92 (t, 3H). EM (m/z): 405[MH] ⁺ , 2Cl.
	3-1-3	2,4-dicloro-fenilo	CH ₃			RMN (¹ H, CDCl ₃): δ 7.46 (d, 1H), 7.26-7.21(dd/d, 2H), 3.64 (bm, 1H), 3.50 (bm, 1H), 3.35 (dd, 2H), 3.17 (dd, 2H), 2.67 (t, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.01 (m, 2H), 1.57 (m, 2H), 1.03 (m, 1H), 0.88 (t, 3H), 0.49 (m, 2H), 0.17 (m, 2H). EM (m/z): 405[MH] ⁺ , 2Cl.
15						

Síntesis de los compuestos representativos de la estructura (3-2)

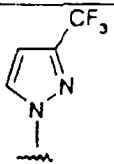


Los compuestos representativos de esta invención fueron preparados mediante el procedimiento establecido anteriormente para los compuestos de la fórmula general 1-10.

Todos los datos analíticos se establecen en el siguiente cuadro

5 3-2.

CUADRO 3-2

10	Comp. No.	R	R ₁	R ₂ -R ₃ -	Datos analíticos
	3-2-1	2,4-bis-trifluoro-metilfenilo	CH ₃		RMN (¹ H, CDCl ₃): δ 8.45 (d, 1H), 8.04/7.93 (bs/bd, 2H), 7.43 (d, 1H), 6.69 (d, 1H), 3.67 (m, 2H), 3.21 (m, 2H), 2.28/2.11 (s/m, 5H). EM (m/z): 496 [MH] ⁺ .

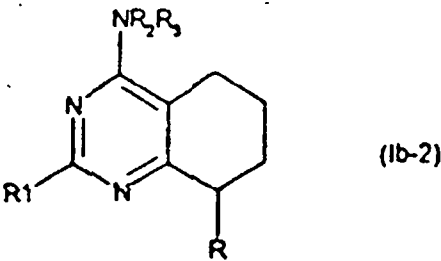
15

EJEMPLO 4

Síntesis de los compuestos representativos de la estructura (Ib-

2)

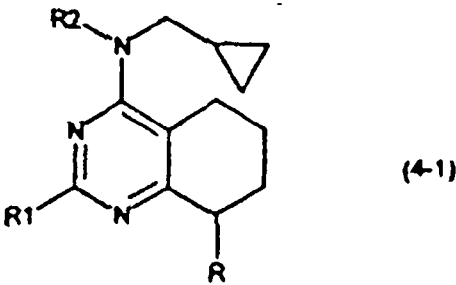
20



1/19H

Síntesis de los compuestos representativos de la estructura (4-1)

5



Los compuestos representativos de esta invención fueron preparados mediante el procedimiento establecido a continuación para los compuesto de la fórmula general (4-2).

10

Todos los datos analíticos se establecen en siguiente cuadro 4-1.

15

CUADRO 4-1

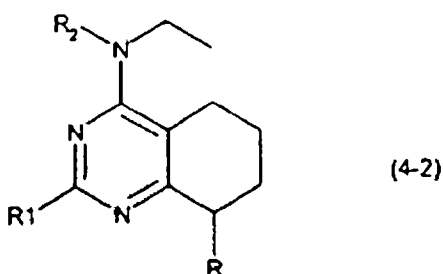
20

Comp. No.	R	R ₁	R ₂	R ₃	Datos analíticos
4-1-1	2,4-dimetoxi-fenilo	CH ₃			RMN (¹ H, CDCl ₃): δ 6.47 (d, 1H), 6.44 (d, 1H), 6.33(dd, 1H), 4.35 (t, 1H), 3.77 (s, 6H), 3.46 (m, 1H), 3.40 (m, 1H), 3.27 (m, 2H), 2.58 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.11 (m, 1H), 1.78 (m, 2H), 1.60 (m, 3H), 1.08 (m, 1H), 0.89 (t, 3H), 0.51 (m, 2H), 0.20 (m, 2H). EM (m/z): 396 [MH] ⁺ .
4-1-2	2-metil-4-fluorofenilo	CH ₃			RMN (¹ H, CDCl ₃): δ 6.87 (dd, 1H), 6.72 (td, 1H), 6.51 (dd, 1H), 4.26 (bt, 1H), 3.50 (m, 1H), 3.40 (m, 1H), 3.29 (d, 2H), 2.63 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.18 (m, 1H), 1.80 (m, 1H), 1.72 (m, 1H), 1.60 (m, 3H) 1.09 (m, 1H), 0.91 (t, 3H), 0.53 (dm, 2H), 0.21 (m, 2H). EM (m/z): 368 [MH] ⁺ .

11/11/18
11/11/18

Síntesis de los compuestos representativos de la estructura (4-2)

5



Butil [8-(2,4-diclorofenil)-2-metil-5,6,7,8- tetrahidroquinazolin-4-il]

etilamina

10 El intermediario 40 (89 mg, 0.27 milimoles) y la butil etil amina (0.4 mL, 10 equivalentes) disueltos en DMSO anhidro (4 mL) se calentaron a 100°C (vial con tapa de rosca) por 4 horas. Luego la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió dentro de EtOAc/H₂O. Las fases fueron separadas y la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄. Los sólidos
15 fueron filtrados, el solvente se evaporó y el aceite sin purificar se purificó mediante cromatografía instantánea (gel de sílice, tolueno/acetona 97:3). El compuesto del título se obtuvo como un aceite amarillo (25 mg, 0.06 milimoles, al 24%).

20 Los compuestos 4-1-1, 4-1-2, 4-2-2 y 4-2-3 fueron preparados de manera análoga utilizando la amina apropiada. Los intermediarios cloropirimidina de los ejemplos 4-1-1, 4-1-2, 4-2-1, 4-2-2 y 4-2-3 fueron preparados utilizando el procedimiento establecido para el intermediario 41, excepto que:

1/19/06

a) se utilizó 2-cloro-ciclohexanona en lugar de 2-cloro-pentanona, y

b) se utilizaron diferentes reactivos de Grignard:

4-1-1 y 4-2-1 (1-bromo-2,4-dimetoxibenzeno)

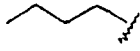
5 4-1-2 y 4-2-2 (2-bromo-5 fluoro-tolueno) y 4-2-3 (2-bromo-5-metil-tolueno).

10

15



CUADRO 4-2

Comp. No.	R	R1	R2-	R3-	Datos analíticos
4-2-1	2,4-dimetoxi-fenilo	CH ₃		Et	RMN (¹ H, CDCl ₃): δ 6.47 (d, 1H), 6.44 (d, 1H), 6.33(dd, 1H), 4.36 (t, 1H), 3.76 (s, 6H), 3.45-3.30 (m, 4H), 2.60 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.10 (m, 1H), 1.70-1.60 (m, 5H), 1.32 (q, 2H), 1.17 (t, 3H), 0.94 (t, 3H). EM (m/z): 383 [MH] ⁺
4-2-2	2-metil-4-fluorofenilo	CH ₃		Et	RMN (¹ H, CDCl ₃): δ 6.87 (dd, 1H), 6.72 (m, 1H), 6.51 (dd, 1H), 4.25 (m, 1H), 3.5-3.3 (m, 4H), 2.60 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.17 (m, 1H), 1.78 (m, 1H), 1.75-1.60 (m, 2H), 1.60 (m, 2H), 1.34 (m, 2H), 1.21 (t, 3H), 0.95 (t, 3H). EM (m/z): 356 [MH] ⁺
4-2-3	2,4-dimetil-fenilo	CH ₃		Et	RMN (¹ H, CDCl ₃): δ 6.98 (bs, 1H), 6.84 (bd, 1H), 6.46 (d, 1H), 4.25 (t, 1H), 3.50 (m, 1H), 3.38 (m, 1H), 3.28 (m, 2H), 2.60 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.17 (m, 1H), 1.82 (m, 1H), 1.72 (m, 1H), 1.63 (m, 3H), 1.08 (m, 1H), 0.89 (t, 3H), 0.51 (m, 2H), 0.20 (m, 2H). EM (m/z): 364 [MH] ⁺
4-2-4	2,4-dicloro-fenilo	CH ₃		Et	RMN (¹ H, CDCl ₃): δ 7.37 (d, 1H), 7.07 (dd, 1H), 6.57 (d, 1H), 4.45 (t, 1H), 3.43 (m, 4H), 2.59 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.24 (m, 2H), 1.73 (m, 2H), 1.6-1.5 (m, 2H), 1.32 (m, 2H), 1.38 (t, 3H), 0.94 (t, 3H). EM (m/z): 392 [MH] ⁺ (2Cl)

EJEMPLO 5

Actividad de unión al CRF

La afinidad de unión al CRF se determinó in vitro mediante la capacidad de los compuestos para desplazar ¹²⁵I-oCRF y ¹²⁵I-Sauvinage por SPA de CRF1 y CRF2, respectivamente, a partir de receptores de CRF recombinantes de humano expresados en membranas de célula de ovario de

1/198

hámster chino (CHO). Para la preparación de la membrana, las células CHO a partir de botellas T confluentes fueron recolectadas en regulador de pH SPA (HEPES/KOH 50 mM, EDTA 2 mM; MgCl₂ 10 mM, pH 7.4) en tubos de centrífuga de 50 mL, se homogeneizaron con un Polytron y se centrifugaron
5 (50,000 g por 5 minutos a 4°C: centrífuga Beckman con rotor JA20). El concentrado se resuspendió, se homogeneizó y se centrifugó como se mencionó anteriormente.

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

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

1/199

EJEMPLO 6

Ensayo funcional CRF

Los compuestos de la invención fueron caracterizados en el
5 ensayo funcional para la determinación de su efecto inhibitor. Las células
CRF-CHO de humano fueron estimuladas con CRF y la activación del
receptor se evaluó mediante la medición de la acumulación de AMPc.

Las células CHO a partir de una botella T confluyente fueron
resuspendidas con medio de cultivo sin G418 y se dispensaron en una placa
10 de 96 pozos, 25,000 células/pozo, 100 μ L/pozo y se incubaron durante toda la
noche. Después de la incubación el medio se reemplazó con 100 μ L del
regulador de pH IBMX AMPc y se calentó a 37°C (KCl 5 mM, NaHCO₃ 5 mM,
NaCl 154 mM, HEPES 5 mM, CaCl₂ 2.3 mM, MgCl₂ 1 mM; 1 g/L de glucosa,
pH 7.4 adicionado por 1 mg/mL de BSA e IBMX 1 mM) y 1 μ L de la dilución
15 antagonista en DMSO puro. Después de 10 minutos adicionales de incubación
a 37°C en una placa incubadora sin CO₂, se añadió 1 μ L de la dilución del
antagonista en DMSO puro. Con anteriormente, la placa se incubó por 10
minutos y luego se midió el contenido de AMPc celular mediante el uso del
equipo Amersham RPA 538.

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

como referencia en la presente invención como no obstante se establece en la presente invención completamente.

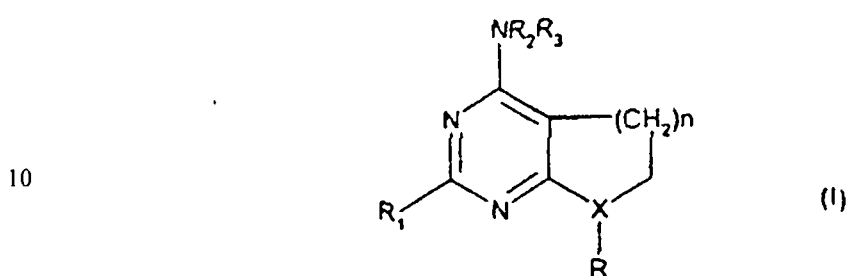
Debe entenderse que la presente invención abarca todas las combinaciones de grupos particulares y preferidos descritos en la presente invención anteriormente.

La solicitud a la cual esta descripción y reivindicaciones forman parte puede ser utilizada como una base para prioridad con respecto a cualquier solicitud subsecuente. Las reivindicaciones de dicha solicitud subsecuente pueden dirigirse a cualquier característica o combinación de características descritas en la presente invención. Estas pueden tomar la forma de un producto, composición, proceso, o reivindicaciones de uso y pueden incluir, a manera de ejemplo y sin limitación, las siguientes reivindicaciones:

1/20!

NOVEDAD DE LA INVENCIONREIVINDICACIONES

- 5 1.- Un compuesto de la fórmula (I) incluyendo, estereoisómeros, profármacos y sales y solvatos del mismo farmacéuticamente aceptable

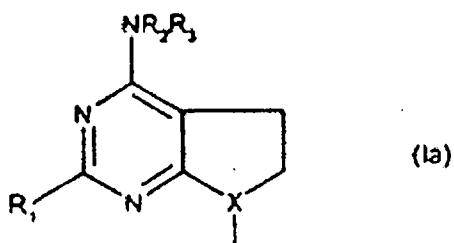


- en donde R es arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales está sustituido por 1 a 4 grupos seleccionados a partir de: halógeno, alquilo de C1-C6, alcoxi de C1-C6, haloalquilo de C1-C6, alquenilo de C2-C6, alquinilo de C2-C6, haloalcoxi de C1-C6, -COR4, nitro, -NR9R10, ciano, y un grupo R5; R1 es un
- 15 hidrógeno, alquilo de C1-C6, alquenilo de C2-C6, alquinilo de C2-C6, haloalquilo de C1-C6, haloalcoxi de C1-C6, halógeno, -NR9R10 o ciano; R2 es nitrógeno, cicloalquilo de C3-C7, o un grupo R6; R3 tiene el mismo significado que R2, pero R2 y R3 no pueden ser simultáneamente hidrógeno; o R2 y R3
- 20 junto con N forman un heterociclo saturado o no saturado, el cual puede estar sustituido por 1 a 3 grupos R7; o R2 y R3 junto con N forman un grupo heteroarilo de 5-10 miembros, en el cual el grupo heteroarilo de 5 miembros contiene al menos un heteroátomo seleccionados a partir de oxígeno, azufre o

nitrógeno y el grupo heteroarilo de 6-10 miembros contiene de 1 a 3 átomos
 de nitrógeno y en donde dicho heteroarilo de 5-10 miembros puede estar
 sustituido por 1 a 3 grupos R_7 ; R_4 es un alquilo de C1-C4, $-OR_9$ o NR_9R_{10} ; R_5
 es un heterociclo de 5-6 miembros, el cual puede estar saturado o puede
 5 contener uno a tres enlaces dobles, y el cual puede estar sustituido por 1 o
 más grupos R_8 ; R_6 es un alquilo de C1-C6 que puede estar sustituido por uno
 o más grupos seleccionados a partir de: cicloalquilo de C3-C7, alcoxi de C1-
 C6, haloalcoxi de C1-C6, hidróxi, haloalquilo de C1-C6; R_7 es un grupo R_5 , un
 grupo R_6 , cicloalquilo de C3-C7, alcoxi de C1-C6, hidróxi, halógeno, nitro,
 10 ciano, $C(O)NR_9R_{10}$, fenilo el cual puede estar sustituido por 1 a 4 grupos R_8 ;
 R_8 es alquilo de C1-C6, haloalquilo de C1-C2, halógeno, nitro, alcoxi de C1-C6
 o ciano; R_9 es hidrógeno o alquilo de C1-C6; R_{10} independientemente a partir
 de R_9 , tiene el mismo significado; X es carbono o nitrógeno; n es 1 ó 2.

2.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1,
 15 caracterizado además porque R_2 y R_3 junto con N forma un heterociclo
 saturado o no saturado, el cual puede estar sustituido por 1 a 3 grupos R_7 ; o
 R_2 y R_3 junto con N forma un grupo heteroarilo de 5-10 miembros, en el cual el
 grupo heteroarilo de 5 miembros contiene al menos un heteroátomo
 seleccionados a partir de oxígeno, azufre o nitrógeno y el grupo heteroarilo de
 20 6-10 miembros contiene de 1 a 3 átomos de nitrógeno y en donde dicho
 heteroarilo de 5-10 miembros puede estar sustituido por 1 a 3 grupos R_7 .

3.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1,
 caracterizado además porque tiene la fórmula general (Ia)

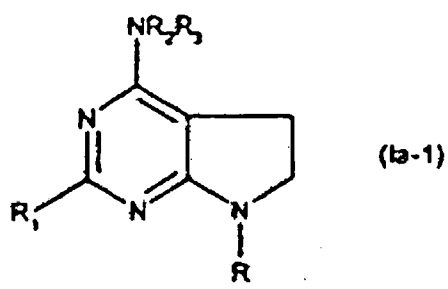


5

en la que R, R₁, R₂, R₃ y X son como se definen en la reivindicación 1.

4.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 3, caracterizado además porque tiene la fórmula general (Ia-1)

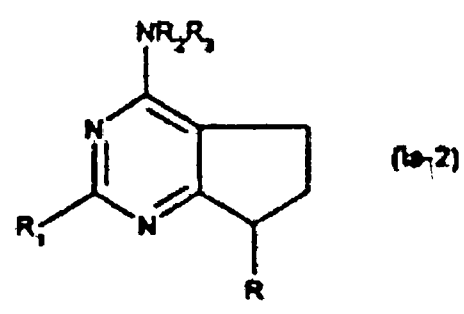
10



en la que R, R₁, R₂, y R₃ son como se definen en la reivindicación 1.

15

5.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 3, caracterizado además porque tiene la fórmula general (Ia-2)



20

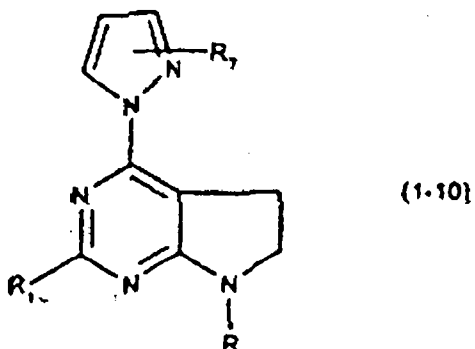
en la que R, R₁, R₂, y R₃ son como se definen en la reivindicación 1.

6.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 4, caracterizado además porque el grupo NR₂R₃ representa un heterociclo de 5-6 miembros.

a/204

7.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 6, caracterizado además porque tiene la fórmula general

5

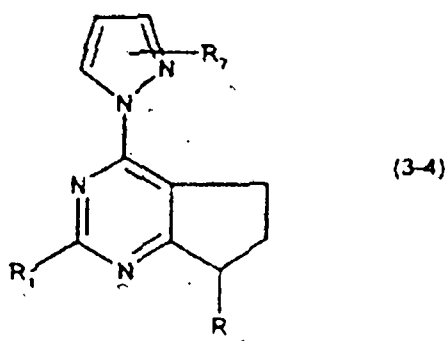


en la que R , R_1 , y R_7 se definen como en la reivindicación 1.

10

8.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 6, caracterizado además porque tiene la fórmula general

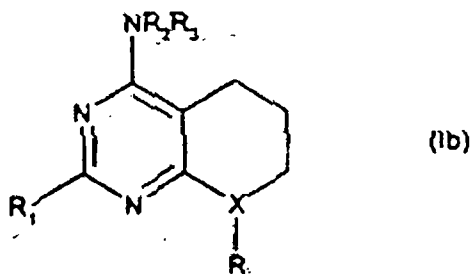
15



en la que R , R_1 , y R_7 son como se definen en la reivindicación 1.

9.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque tiene la fórmula general (Ib)

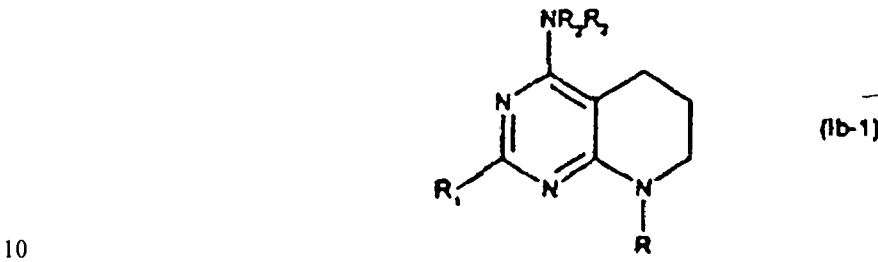
20



1/205

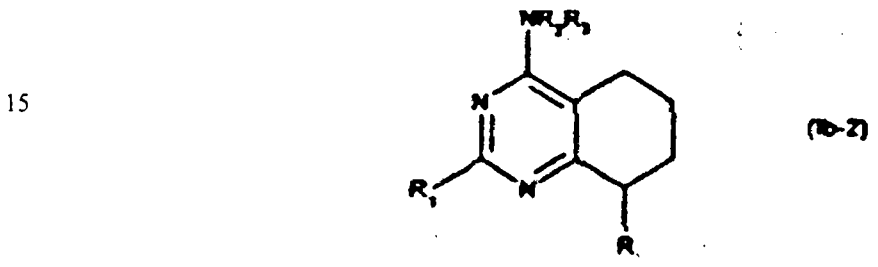
en la que R, R₁, R₂, R₃ y X son como se definen en la reivindicación 1.

5 10.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 9,
caracterizado además porque tiene la fórmula general (Ib-1)



en la que R, R₁, R₂, y R₃ son como se definen en la reivindicación 1.

11.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 9,
caracterizado además porque tiene la fórmula general (Ib-2)



en la que R, R₁, R₂, y R₃ son como se definen en la reivindicación 1.

12.- El compuesto de conformidad con cualesquiera de las
20 reivindicaciones 1 a 11, caracterizado además porque R₁ es un grupo alquilo
de C1-C3 o un grupo haloalquilo de C1-C3.

13.- El compuesto de conformidad con cualesquiera de las
reivindicaciones 1 a 12, caracterizado además porque R es un grupo arilo

1/206

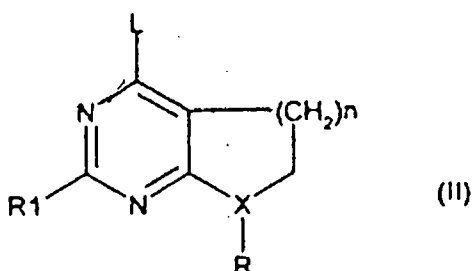
seleccionado a partir de: 2,4-diclorofenil, 2-cloro-4-metilfenil, 2-cloro-4-trifluorometil, 2-cloro-4-metoxifenil, 2,4,5-trimetilfenil, 2,4-dimetilfenil, 2-metil-4-metoxifenil, 2-metil-4-clorofenil, 2-metil-4-trifluorometil, 2,4-dimetoxifenil, 2-metoxi-4-trifluorometilfenil, 2-metoxi-4-clorofenil, 3-metoxi-4-clorofenil, 2,5-dimetoxi-4-clorofenil, 2-metoxi-4-isopropilfenil, 2-metoxi-4-trifluorometilfenil, 2-metoxi-4-isopropilfenil, 2-metoxi-4-metilfenil, 2-trifluorometil-4-clorofenil, 2,4-trifluorometilfenil, 2-trifluorometil-4-metilfenil, 2-trifluorometil-4-metoxifenil, 2-bromo-4-isopropilfenil, 4-metil-6-dimetilaminopiridin-3-il, 3,5-dicloro-piridin-2-il, 2,6-bismetoxi-piridin-3-il y 3-cloro-5-triclorometil-piridin-2-il.

10 14.- El compuesto de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones 1 a 13, caracterizado además porque se selecciona a partir de: [7-(2,4-diclorofenil)-2-metil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-(1-etilpropil)amina; [7-(2-bromo-4-isopropilfenil)-2-metil-6,7-dihidro-5H-pirrolo [2,3-d] pirimidin-4-il]- (1-etilpropil) amina; [7-(2,4-bis-trifluorometilfenil)-2-metil-6,7-dihidro-5H-pirrolo [2,3-d] pirimidin-4-il]- (1-propilbutil) amina; butil- [7-(2,4-diclorofenil)-2-metil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]-pirimidin-4-il] etil- amina; [7-(2-bromo-4-isopropilfenil)-2-metil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-il]- butiletilamina; butil- [7- (2-cloro-4-trifluorometilfenil)-2-metil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3- d] pirimidin-4-il] etilamina; [7-(2, 4-bis-trifluorometilfenil)-2-metil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-il]- butiletilamina; [7-(2-cloro-4-trifluorometilfenil)-2-metil-6,7-dihidro-5H-pirrolo [2,3-d] pirimidin-4-il] ciclopropilmetilpropilamina; [7-(2,4-bis-trifluorometilfenil)-2-metil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-il]- ciclopropilmetilpropilamina; [7-(2-bromo-4-

isopropilfenil)-2-metil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-il]-
 ciclopropilmetilpropilamina; ciclopropilmetil[7-(2,4-diclorofenil)-2-metil-6,7-
 dihidro-5H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-il] propilamina; 7-(2, 4-diclorofenil)-4-(2-etil-
 piperidin-1-il)-2-metil-6,7-dihidro-5H-pirrolo [2,3-d] pirimidina; 7- (2, 4-
 5 diclorofenil)-4- [(2R, 5R)-2, 5-dimetilpirrolidin-1-il]-2-metil-6, 7-dihidro-5H-
 pirrolo [2,3-d] pirimidina; 7- (2,4-diclorofenil)-2-metil-4-(3-tiazol-2-il-pirazol-1-il)-
 6,7-dihidro-5H-pirrolo [2,3-d] pirimidina; 7- (2,4-bis-trifluorometilfenil)-2-metil-4-
 (3-tiazol-2-il-pirazol-1-il)-6, 7-dihidro-5H-] pirrolo [2,3-d] pirimidina; 7- (2-bromo-
 4-isopropilfenil)-2-metil-4-(3-trifluorometil-pirazol-1-il)-6,7-dihidro-5H-] pirrolo
 10 [2,3-d] pirimidina; 7- (2,4-diclorofenil)-4-(5-isopropil-3-trifluorometil-pirazol-1-il)-
 2-metil-6,7-dihidro- 5H-pirrolo [2,3-d] pirimidina y 7- (2,4-diclorofenil)-4-(3-
 isopropil-5-trifluorometil-pirazol-1-il)-2-metil-6,7-dihidro-5H-pirrolo [2,3-d]
 pirimidina; 7-(2,4-diclorofenil)-4-(3-etil-5-trifluorometilpirazol-1-il)-2-metil-6,7-
 dihidro-5H- pirrolo [2,3-d] pirimidina; 7- (2,4-diclorofenil)-4- (3, 5-dimetilpirazol-
 15 1-il)-2-metil-6, 7-dihidro-5H-pirrolo [2,3- d] pirimidina; 7- (2,4-diclorofenil)-4- (3-
 dimetoximetil-pirazol-1-il)-2-metil-6,7-dihidro-5H-pirrolo [2,3-d] pirimidina; 7-
 (2,4-diclorofenil) 4-(3-etil-5-trifluorometilpirazol-1-il)-2-metil-6, 7-dihidro-5H-
 pirrolo [2,3-d] pirimidina; 4- (4-bromo-3-metil-pirazol-1-il)-7- (2,4-diclorofenil)-2-
 metil-6,7-dihidro-5H- pirrolo [2,3-d] pirimidina; 4- (4-bromopirazol-1-il)-7- (2,4-
 20 diclorofenil)-2-metil-6,7-dihidro-5H-pirrolo [2,3-d] pirimidina; 7- (2, 4-
 diclorofenil) 4- [3-(4-clorofenil)-pirazol-1-il]-2-metil-6,7-dihidro-5H-] pirrolo [2,3-
 d] pirimidina; 7- (2, 4-diclorofenil)-4- [3-(2-nitrofenil)-pirazol-1-il]-2-metil-6,7-
 dihidro-5H-] pirrolo [2,3-d] pirimidina; 7-(2,6-dimetoxi-piridin-3-il)-2-metil-4-(3-

tiazol-2-il-pirazol-1-il)-6,7-dihidro-5H- pirrolo [(2, 3-d)] pirimidina; 7- (2, 4-bis-
 trifluorometil-fenil)-2-metil-4- (3-morfolin-4-il-pirazol-1-il)-6,7-dihidro-5H-pirrolo
 [(2,3-d)] pirimidina; 7-(2, 4-bis-trifluorometil-fenil)-2-metil-4-(3-piridin-3-il-
 pirazol-1-il)-6,7-dihidro-5H-pirrolo [(2,3-d)] pirimidina; 7- (2, 4-bis-trifluorometil-
 5 fenil)-2-metil-4-(3-pirazin-2-il-pirazol-1-il)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[(2, 3-d)]
 pirimidina; 7- (2, 4-bis-trifluorometil-fenil)-2-metil-4- (3-oxalol-5-il-pirazol-1-il)-
 6,7-dihidro-5H- pirrolo [(2, 3-d)] pirimidina; 7- (2, 4-diclorofenil-2-metil-4- (3-
 trifluorometil- (1,2,4) triazol-1-il)-6,7-dihidro-5H-pirrolo (2,3-d) pirimidina; butil-
 [7- (2,4-diclorofenil)-2-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopentapirimidin-4-il]-etil- amina;
 10 ciclopropilmetil [7- (2,4-dimetoxifenil)-2-metil-6,7-dihidro-5H-
 ciclopentapirimidin- 4-il]-propil-amina; ciclopropilmetil [7- (2,4-diclorofenil)-2-
 metil-6,7-dihidro-5H-ciclopentapirimidin-4- il]-propilamina; 7-(2, 4-diclorofenil)
 4-[(2R, 5R)-2, 5-dimetilpirrolidin-1-il]-2-metil-6, 7-dihidro-5H-
 ciclopentapirimidina; 7-(2,4-diclorofenil)-4-[(2R,5R)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il]-2-
 15 metil-6,7-dihidro-5H-ciclopentapirimidina; [8- (2,4-bis-trifluorometilfenil)-2-metil-
 5,6,7,8-tetrahidropirido [2,3-d] pirimidin-4-il] (1-propilbutil) amina; butil- [8-(2,4-
 diclorofenil)-2-metil-5,6,7,8-tetrahidropirido [2,3-d] pirimidin-4-il]- etilamina;
 ciclopropilmetil [8-(2,4-diclorofenil)-2-metil-5,6,7,8-tetrahidropirido [2,3-d]
 [pirimidin-4-il] propilamina.

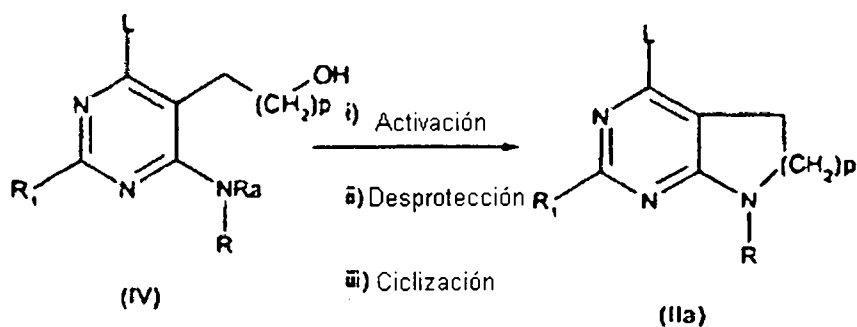
20 15.- Un procedimiento para la preparación de un compuesto de
 fórmula (I) según se reclama en la reivindicación 1, que comprende la
 reacción de un compuesto de fórmula (II), en donde L es un grupo residual



1/209

5 con el compuesto amino R_2R_3NH (III), en donde R_1 , R_2 y R_3 se definen de conformidad con la reivindicación 1, seguido en donde sea necesario o deseado por el aislamiento del compuesto como sal del mismo.

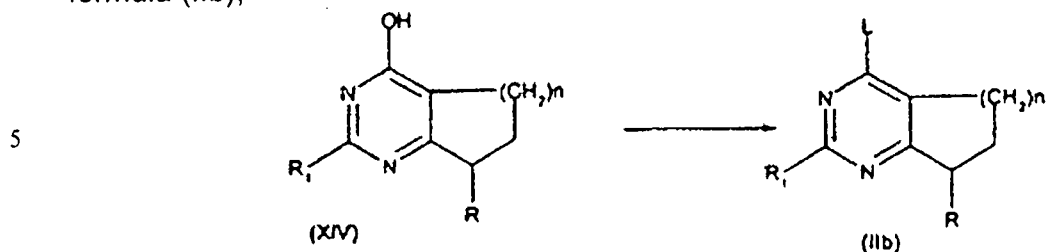
16.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 15, caracterizado además porque se utiliza para preparar los compuestos de
10 fórmula (IIa),



15 los cuales son equivalentes a los compuestos de fórmula (II) en donde X es nitrógeno, que comprende los siguientes pasos: i) activación del grupo hidroxilo de los compuestos de fórmula (IV), en donde p es 1 ó 2, Ra es un grupo protector adecuado para el grupo amino, R y R1 son como se definen en la
20 reivindicación 1, mediante conversión hacia un grupo residual adecuado; ii) desprotección del grupo protector amino; iii) ciclización.

1/210

17.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 15, caracterizado además porque se utiliza para preparar los compuestos de fórmula (IIb),



los cuales son equivalentes a los compuestos de fórmula (II) en donde X es carbono, que comprende la conversión del grupo hidroxilo de los compuestos
10 de fórmula (XVI) hacia un grupo residual; en donde R y R₁ son como se definen en la reivindicación 1.

18.- El uso de un compuesto como el que se reclama en cualesquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en la preparación de un medicamento para uso en el tratamiento de condiciones mediadas por CRF
15 (factor liberador de corticotropina).

19.- El uso de un compuesto como se reclama en la reivindicación 18, en la preparación de un medicamento para uso en el tratamiento de la depresión y ansiedad.

20.- El uso de un compuesto como se reclama en la reivindicación 18, en la preparación de un medicamento para uso en el
20 tratamiento de IBS (enfermedad de intestino irritable) e IBD (enfermedad de intestino inflamatorio).

21.- El compuesto de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones 1 a 12, caracterizado además porque se utiliza en el tratamiento de condiciones mediadas por CRF (factor liberador de corticotropina).

5 22.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 21, caracterizado además porque se utiliza en el tratamiento de depresión y ansiedad.

23.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 21, caracterizado además porque se utiliza en el tratamiento de IBS (enfermedad
10 de intestino irritable) e IBD (enfermedad de intestino inflamatorio).

24.- Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en una mezcla con uno o más vehículos o excipientes fisiológicamente aceptables.

1/2/12

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención provee compuestos de la fórmula (I) incluyendo estereoisómeros, profármacos y sales o solvatos de los mismos
5 farmacéuticamente aceptables en donde las variables son como se define en la descripción; los procedimientos para su preparación, composiciones farmacéuticas que las contienen y su uso en el tratamiento de condiciones mediadas por el factor liberador de corticotropina (CRF).

10

15

MA

20 P03/1237F

1/2/3

TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES
PCT
NOTIFICACIÓN DE TRANSMISIÓN DEL REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR
INTERNACIONAL
(PCT Regla 71.1)

De: AUTORIDAD DE REVISION PRELIMINAR INTERNACIONAL

Para: Giddings, Peter John
GLAXOSMITHKLINE
Corporate Intellectual Property
980 Great West Road
Brentford
Middlesex TW8 9GS
GRAN BRETAÑA

Fecha de envío: 29/07/2003
Referencia del solicitante o representante: PI4464
No. de Solicitud Internacional: PCT /GB02/02029
Fecha de presentación internacional: 30/04/2002
Fecha de prioridad: 30/04/2001
Solicitante: GLAXO GROUP LIMITED et al.

1. Por la presente se notifica al solicitante que esta Autoridad de Revisión Preliminar Internacional transmite adjunto a la presente el reporte de examen preliminar internacional y sus anexos, si existen, establecidos en la solicitud internacional.

2. Una copia del reporte y sus anexos, si los hay, serán transmitidos a la Oficina Internacional para dar comunicación a todas las Oficinas designadas.

3. Donde se requiera por cualquiera de las Oficinas designadas, la Oficina Internacional preparará una traducción al inglés del reporte (pero no de sus anexos) y transmitirá tal traducción a aquellas Oficinas.

4. RECORDATORIO

El solicitante deberá entrar en la fase nacional ante cada Oficina designada realizando ciertos actos (presentando traducciones y cancelando tarifas nacionales) dentro de 30 meses a partir de la fecha de prioridad (o después en algunas Oficinas) (Artículo 39 (1)) (ver también el recordatorio enviado por la Oficina Internacional con el Formulario PCT/IB/301).

Donde se deba presentar una traducción de la solicitud internacional ante una Oficina designada, la traducción deberá contener una traducción de cualquier anexo del reporte de examen preliminar internacional. Es responsabilidad del solicitante preparar y presentar tal traducción directamente a cada Oficina designada.

1/214

Para más información con respecto a los plazos y requisitos de las Oficinas designadas, ver el Volumen II de la Guía del Solicitante PCT.

Se llama la atención del solicitante al Artículo 33(5), el cual estipula que los criterios de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial descritos en el Artículo 33(2) a (4) sirven meramente para propósitos del examen preliminar internacional y que “cualquier estado miembro puede aplicar criterios adicionales o diferentes para los propósitos de decidir si, en ese estado, los inventos reivindicados son patentables o no” (ver también Artículo 27(5)). Tales criterios adicionales pueden estar relacionados, por ejemplo, con excepciones a partir de la patentabilidad, requerimientos para permitir la divulgación, claridad y soporte para las reivindicaciones.

Nombre y dirección de correspondencia de la Autoridad de Revisión Preliminar Internacional:

Oficina de Patentes Europea

D-80298 Munich

Tel. +49 89 2399 – 0 Tx: 523656 epmu d

Fax: +49 89 23 99 - 4465

Funcionario Autorizado: Ambroa, J.R.

Tel: +49 89 2399-8012

1/215

TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES
PCT
REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL
(PCT Artículo 36 y Regla 70)

Referencia del solicitante o representante: PI4464
No. de Solicitud Internacional: PCT /GB02/02029
Fecha de presentación internacional: 30/04/2002
Fecha de prioridad: 30/04/2001
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC:
C07D239/70, C07D239/70
Solicitante: GLAXO GROUP LIMITED et al.

1. El reporte de examen preliminar internacional ha sido preparado por esta Autoridad de Revisión Preliminar Internacional y es transmitido al solicitante según el Artículo 36.

2. Este REPORTE consta de 5 hojas, incluyendo esta cubre hoja.

____ Este reporte también está acompañado de ANEXOS, es decir, hojas de la descripción, reivindicaciones, y/o dibujos los cuales han sido modificados y son la base para este reporte y/o hojas que contengan rectificaciones hechas ante esta Autoridad (ver Regla 70.16 y Sección 607 de las Instrucciones Administrativas bajo el PCT).

Estos anexos constan de un total de hojas.

3. Este reporte contiene indicaciones con relación a los siguientes ítems:

- I. ☒ Base de la opinión
- II. ☐ Prioridad
- III. ☒ Ninguna opinión con respecto a la novedad, nivel inventivo y aplicación industrial.
- IV. ☐ Falta de unidad inventiva
- V. ☒ Declaración razonada según artículo 35(2) con respecto a la novedad, nivel inventivo o aplicación industrial; citas y explicaciones soportando dicha declaración.
- VI. ☐ Ciertos documentos citados
- VII. ☐ Ciertos defectos en la solicitud internacional
- VIII. ☐ Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional

Fecha de radicación de la demanda: 14/11/2002
Fecha de elaboración de este reporte: 29/07/2003
Nombre y dirección de correspondencia de la Autoridad de Revisión Preliminar Internacional:

Oficina de Patentes Europea

u/216

D-80298 Munich

Tel. +49 89 2399 – 0 Tx: 523656 epmu d

Fax: +49 89 23 99 - 4465

Funcionario Autorizado: Kollmannsberger, M

Tel: +49 89 2399-7364

1/2/18

REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

I. Base del reporte

1. Con respecto a los elementos de la solicitud internacional (Hojas de reemplazo, entregadas a la Oficina receptora en respuesta a un requerimiento según el Artículo 14, son referidas en este reporte como “presentadas originalmente” y no están anexadas al presente puesto que no contienen enmiendas (Reglas 70.16 y 70.17)):

Descripción, páginas:

1-74 tal como se presentó originalmente

Reivindicaciones, Nos.:

1-25 tal como se presentó originalmente

2. Con respecto al idioma, todos los elementos marcados anteriormente estuvieron disponibles o fueron suministrados a esta Autoridad en el idioma en el cual fue presentada la solicitud internacional, a menos que se indique de otra manera bajo este punto.

Estos elementos estuvieron disponibles o fueron suministrados a esta Autoridad en el siguiente idioma: ,el cual es:

- ☐ el idioma de una traducción suministrada con fines de la búsqueda internacional (bajo Regla 23.1(b)).
- ☐ el idioma de la publicación de la solicitud internacional (bajo Regla 48.3 (b)).
- ☐ el idioma de una traducción suministrada con fines del examen preliminar internacional (bajo Regla 55.2 y/o 55.3).

3. Con respecto a cualquier secuencia nucleótida y/o de amino ácidos divulgada en la solicitud internacional, el examen preliminar internacional fue realizado con base en el listado de secuencias:

- ☐ contenido en la solicitud internacional por escrito.
- ☐ presentado junto con la solicitud internacional en forma electrónica
- ☐ suministrado subsecuentemente a esta Autoridad por escrito
- ☐ suministrado subsecuentemente a esta Autoridad en forma electrónica
- ☐ Ha sido suministrada la declaración donde indica que el listado suministrado de secuencias escrito no va más allá de la divulgación encontrada en la solicitud internacional tal como se presentó
- ☐ Ha sido suministrada la declaración que indica que la información registrada en forma electrónica es idéntica al listado de secuencias escrito.

1/218

4. Las enmiendas han resultado en la cancelación de:

- ☐ la descripción, páginas:
- ☐ las reivindicaciones, Nos.:
- ☐ los dibujos, hojas:

5. Este reporte ha sido establecido como si no estuvieran hechas las enmiendas, puesto que se consideró que iban más allá de la divulgación tal como se presentó (Regla 70.2c): (Cualquier hoja de reemplazo que contenga tales enmiendas debe referirse al ítem 1 y estar adjunta a este reporte.)

6. Observaciones adicionales, si es necesario:

III. Ninguna formulación de opinión con respecto a la novedad, nivel inventivo, y aplicación industrial

1. Las preguntas con respecto a si el invento reivindicado parece ser novedoso, tener nivel inventivo (no ser obvio), o ser industrialmente aplicable no han sido examinadas con respecto a:

- ☐ toda la solicitud internacional,
- ☒ reivindicaciones No. 1-25 (parcialmente, puesto que se relacionan con profármacos) puesto que:

☒ dicha solicitud internacional, o dichas reivindicaciones se relaciona con el siguiente tema el cual no requiere examen preliminar internacional (especifique):

Ver hoja anexa

- ☐ la descripción, reivindicaciones, o dibujos (indique elementos en particular a continuación) o tales reivindicaciones Nos., están tan ambiguas que ninguna opinión significativa pudo formularse (especifique):
- ☐ las reivindicaciones, o dichas reivindicaciones Nos., están tan inadecuadamente soportadas por la descripción que ninguna opinión significativa pudo formularse

☒ no se ha establecido ninguna búsqueda internacional para dichas reivindicaciones Nos. 1-25 (parcialmente, puesto que se relacionan con profármacos)

2. Un examen preliminar internacional significativo no puede efectuarse debido a que el listado de secuencias nucleótidas y/o aminoácidas no cumple con el estándar suministrado en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas:

- ☐ la forma escrita no ha sido suministrada o no cumple con el estándar
- ☐ la forma electrónica no ha sido suministrada o no cumple con el estándar

1/2/19

V. Declaración razonada según el Artículo 35(2) con respecto a la novedad, nivel inventivo o aplicación industrial: anterioridades y explicaciones que soportan cada declaración

1. Declaración

Novedad (N) Si: Reivindicaciones
No: Reivindicaciones 1-25

Nivel Inventivo (NI) Si: Reivindicaciones
No: Reivindicaciones 1-25

Aplicación Industrial (AI) Si: Reivindicaciones 1-22
No: Reivindicaciones

2. Anterioridades y explicaciones
ver hoja anexa

REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL – HOJA ANEXA

III-1. Las reivindicaciones 23-25 se relacionan con el tema, considerado por esta Autoridad, cubierto por las disposiciones de la Regla PCT 67.1 (vi). Por consiguiente, ninguna opinión será formulada con respecto a la aplicación industrial del tema de estas reivindicaciones (Artículo PCT 34(4)(a)(i)).

III.2. No hay reporte de búsqueda disponible puesto que las reivindicaciones se relacionan con “profármacos”. Por lo tanto ninguna opinión será dada sobre esta materia.

Item V

V-1. Estado de la Técnica Anterior

Se hace referencia a los siguientes documentos:

D1: EP-A-1097709

D2: EP-A-1149583

D3: EP-A-1082960

D4: WO-A-9808846

D5: WO-A-9533750

D6: Current Pharmaceutical Design, Bentham Science Publishers, Schiphol, NI (1999), 5(5), 289-315

11200

D7: Opinión Experta sobre Patentes Terapéuticas, Ashley Publicaciones, Gb (02-1998), 8(2), 143-152

D1 y D2 son documentos P y serán descartados durante el procedimiento PCT.

V-2. Novedad (Art 33(2) PCT)

D3 divulga pirimidinas fusionadas de ciclohexilo (ver estructura VIII en la página 12/13 y compuestos de ejemplo listados en la página 22 línea 6 a línea 19) las cuales son incluidas en el alcance de las presentes reivindicaciones. Estos compuestos son descritos teniendo propiedades CRF antagonísticas, afectando así la novedad de las presentes reivindicaciones independientes 1, 13, 16, 19, 22 y 23. D4 (ver reivindicación 1) genéricamente divulga los mismos compuestos que D3 y por lo tanto es igualmente relevante para la novedad de dichas reivindicaciones puesto que no hay ilustración técnica novedosa aparente que confiera novedad a las presentes reivindicaciones sobre D4 en el sentido de una selección novedosa.

D5 divulga pirimidinas fusionadas de ciclopentilo (ver estructura II en reivindicación 1) las cuales son para $R^4=R^6=R^{16}=R^{17}=H$ idénticas a aquellas actualmente reivindicadas. Estos compuestos son descritos por tener propiedades CRF antagonísticas. Aún si no hay ejemplos dentro de las presentes reivindicaciones (ver ej., ejemplo 20 el cual presenta un substituyente de metilo en la parte de ciclopentilo de la molécula) no hay una ilustración técnica novedosa aparente que confiera novedad a las presentes reivindicaciones sobre D5 en el sentido de una selección novedosa.

Las reivindicaciones independientes, 1, 13, 16, 19, 22 y 23 por lo tanto no cumplen con el Artículo PCT 33(2).

V-3. Nivel Inventivo (Art. PCT 33(3))

Puesto que D3-D5 divulgan compuestos incluidos en las presentes reivindicaciones presentado la misma actividad, el Art. PCT 33(3) no se cumple para las reivindicaciones independientes anteriormente mencionadas.

Actualmente no es manifiesto si cualquiera de las reivindicaciones dependientes se relaciona con el tema que, en vista de D3-D5, se podría considerar representa una solución no obvia al problema de proporcionar compuestos con propiedades CRF-antagonísticas, aún si la novedad pudiera ser establecida.

V-4- Aplicación Industrial (Art. 33(4) PCT)

No surge ninguna objeción con respecto a las reivindicaciones 1-22.

1721

TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES

PCT

NOTIFICACIÓN PARA INFORMAR AL SOLICITANTE LA COMUNICACIÓN DE
LA SOLICITUD INTERNACIONAL A LAS OFICINAS DESIGNADAS

(PCT Regla 47.1 (c) primera línea)

De: LA OFICINA INTERNACIONAL

Para: Giddings, Peter John
GLAXOSMITHKLINE
Corporate Intellectual Property
980 Great West Road
Brentford
Middlesex TW8 9GS
Reino Unido

Fecha de envío: Nov. 07/2002

Referencia del solicitante o representante: PI4464

No. de Solicitud Internacional: PCT/GB02/02029

Fecha de presentación internacional: 30/04/2002

Fecha de prioridad: 30/04/2001

Solicitante: GLAXO GROUP LIMITED et al

1. Por la presente se notifica que la Oficina Internacional ha comunicado, tal como se estipula en el Artículo 20, la solicitud internacional a las siguientes oficinas designadas en la fecha indicada anteriormente como la fecha de envío de esta notificación:
KP, KR, US
Según la Regla 47.1(c), tercera línea, aquellas Oficinas aceptarán la presente notificación como evidencia concluyente que la comunicación de la solicitud internacional ha tenido lugar debidamente en la fecha de envío indicada anteriormente y no se requiere que el solicitante suministre copia de la solicitud internacional a las oficinas designadas.
2. Las siguientes oficinas designadas han desistido del requerimiento para tal comunicación en este momento:
AE, AG, AL, AM, AP, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EA, EC, EE, EP, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OA, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW

1/2002

La comunicación será hecha a aquellas oficinas solamente ante solicitud. Además, aquellas oficinas no requieren que el solicitante presente copia de la solicitud internacional (Regla 49.1 (a-bis)).

3. Adjunta a ésta notificación está una copia de la solicitud internacional tal como la publicó la Oficina Internacional en Nov. 07 de 2002 bajo No. WO 02/088095

4. **LIMITES DE TIEMPO para presentar una demanda para examen preliminar internacional y para entrada en la fase nacional**

El límite de tiempo aplicable para entrar en la fase nacional será, sometido a lo establecido en el siguiente párrafo, 30 MESES a partir de la fecha de prioridad, no solamente con respecto a cualquier oficina elegida si se presenta una demanda para el examen preliminar internacional antes del vencimiento de 19 meses a partir de la fecha de prioridad, pero también con respecto a cualquier oficina designada, en ausencia de presentación de tal demanda, donde el Artículo 22(1), tal como se modificó desde Abril 1 de 2002, aplica con respecto a la Oficina Designada. Para mayor información, ver Gaceta No. 44/2001 de Noviembre 1 de 2001, páginas 19926, 19932 y 19934, así como también el Boletín PCT, publicaciones de Octubre y Noviembre de 2001 y Febrero de 2002.

En la práctica, los límites de tiempo diferentes al límite de 30 meses continuarán aplicándose, para varios periodos de tiempo, con respecto a ciertas oficinas designadas o elegidas. Para actualizaciones sobre los límites de tiempo aplicables (20, 21, 30 o 31 meses, u otro límite de tiempo), Oficina por Oficina, referirse a la Gaceta PCT, el Boletín PCT y la guía del solicitante PCT, Volumen II, Capítulos Nacionales, disponibles en el sitio de Internet de la OMPI, en <http://www.wipo.int/pct/en/index.html>.

Para presentar una demanda para el examen preliminar internacional, ver la Guía del solicitante PCT, Volumen I/A, Capítulo IX. Solamente un solicitante quien es ciudadano o residente de un Estado Miembro PCT el cual está regido por el capítulo II tiene el derecho a presentar una demanda para el examen preliminar internacional (actualmente, todos los Estados Miembros PCT están regidos por el Capítulo II)

Es responsabilidad única del solicitante tener en cuenta estos límites de tiempo.

1/23

Fax No. (41-22) 740.14.35

Funcionario Autorizado: J. Zahra
Tel. (41-22) 338.91.11

PATENT COOPERATION TREATY

11224

From the INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY	
To: Giddings, Peter John GLAXOSMITHKLINE Corporate Intellectual Property 980 Great West Road Brentford Middlesex TW8 9GS GRANDE BRETAGNE	GlaxoSmithKline Corporate IP Received BRENTFORD 31 JUL 2003 ATTY: MM-V ADJW IPM: N/A ON: UPDATED ON: ATTY CHECK: N/A

PCT

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

Applicant's or agent's file reference PI4464		IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/GB02/02029	International filing date (day/month/year) 30.04.2002	Priority date (day/month/year) 30.04.2001
Applicant GLAXO GROUP LIMITED et al		

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary examination report and its annexes, if any, established on the international application.
2. A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.
3. Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices.

4. REMINDER

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices) (Article 39(1)) (see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/301).

Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary examination report. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned.

For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The applicant's attention is drawn to Article 33(5), which provides that the criteria of novelty, inventive step and industrial applicability described in Article 33(2) to (4) merely serve the purposes of international preliminary examination and that "any Contracting State may apply additional or different criteria for the purposes of deciding whether, in that State, the claimed inventions is patentable or not" (see also Article 27(5)). Such additional criteria may relate, for example, to exemptions from patentability, requirements for enabling disclosure, clarity and support for the claims.

Name and mailing address of the international preliminary examining authority: European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Authorized Officer Ambroa, J.R. Tel. +49 89 2399-8012
---	--



PATENT COOPERATION TREATY

PCT

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

1/228

Applicant's or agent's file reference PI4464	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/PEA/416)	
International application No. PCT/GB02/02029	International filing date (day/month/year) 30.04.2002	Priority date (day/month/year) 30.04.2001
International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC C07D239/70, C07D239/70		
Applicant GLAXO GROUP LIMITED et al		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.

2. This REPORT consists of a total of 5 sheets, including this cover sheet.

☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e. sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consist of a total of sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

- I ☒ Basis of the opinion
- II ☐ Priority
- III ☒ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☐ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Rule 66.2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI ☐ Certain documents cited
- VII ☐ Certain defects in the international application
- VIII ☐ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 14.11.2002	Date of completion of this report 29.07.2003
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Authorized Officer Kollmannsberger, M Telephone No. +49 89 2399-7364 

INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT

International application No. PCT/GB02/02029

I. Basis of the report

1. With regard to the **elements** of the international application (*Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rules 70.16 and 70.17)*):

Description, Pages

1-74 as originally filed

Claims, Numbers

1-25 as originally filed

2. With regard to the **language**, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language: , which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of the international search (under Rule 23.1(b)).
☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
☐ the language of a translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
☐ filed together with the international application in computer readable form.
☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages:
☐ the claims, Nos.:
☐ the drawings, sheets:

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed (Rule 70.2(c)).

(Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.)

6. Additional observations, if necessary:

INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT

International application No. PCT/GB02/02029

1/227

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

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non-obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

- ☐ the entire international application,
☒ claims Nos. 1-25 (partly, insofar they relate to prodrugs)

because:

- ☒ the said international application, or the said claims Nos. 23-25 relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (specify):

see separate sheet

- ☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):
☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.
☒ no international search report has been established for the said claims Nos. 1-25 (partly, insofar they relate to prodrugs)

2. A meaningful international preliminary examination cannot be carried out due to the failure of the nucleotide and/or amino acid sequence listing to comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions:

- ☐ the written form has not been furnished or does not comply with the Standard.
☐ the computer readable form has not been furnished or does not comply with the Standard.

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	
	No: Claims	1-25
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	1-25
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-22
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT - SEPARATE SHEET**

International application No. PCT/GB02/02029

1/28

Re Item III

III-1. Claims 23-25 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of these claims (Article 34(4)(a)(i) PCT).

III.2. No search report is available insofar as the claims relate to "prodrugs". No opinion will thus be given on this matter.

Re Item V

V-1. Prior Art

Reference is made to the following documents:

D1: EP-A-1097709

D2: EP-A-1149583

D3: EP-A-1082960

D4: WO-A-9808846

D5: WO-A-9533750

D6: Current Pharmaceutical Design, Bentham Science Publishers, Schiphol, NI (1999), 5(5), 289-315

D7: Expert Opinion On Therapeutic Patents, Ashley Publications, Gb (02-1998), 8(2), 143-152

D1 and D2 are P-documents and will be disregarded during the PCT procedure.

V-2. Novelty (Art 33(2) PCT)

D3 discloses cyclohexyl fused pyrimidines (see structure VIII on page 12/13 and example compounds listed on page 22 line 6 to line 19) which are included in the scope of the present claims. These compounds are described as having CRF antagonistic properties, thus affecting novelty of present independent claims 1, 13, 16, 19, 22 and 23. D4 (see claim 1) generically discloses the same compounds than D3

1/229

and is thus equally relevant for novelty of said claims since there is no novel technical teaching apparent that would confer novelty to the present claims over D4 in the sense of a novel selection.

D5 discloses cyclopentyl fused pyrimidines (see structure II in claim 1) which are for $R^4=R^6=R^{16}=R^{17}=H$ identical to the ones presently claimed. These compounds are described to have CRF antagonistic properties. Even if there are no examples falling within the present claims (see e.g. example 20 which presents a methyl substituent in the cyclopentyl part of the molecule) there is no novel technical teaching apparent that would confer novelty to the present claims over D5 in the sense of a novel selection.

Independent claims 1, 13, 16, 19, 22 and 23 thus do not fulfil Art. 33(2) PCT.

V-3. Inventive step (Art. 33(3) PCT)

Since D3-D5 disclose compounds included in the present claims presenting the same activity, Art. 33(3) PCT is not fulfilled for the abovementioned independent claims.

It is not at present apparent whether any of the dependent claims relates to subject-matter which, in view of D3-D5, could be considered to represent a non-obvious solution to the problem of providing compounds with CRF-antagonistic properties, even if novelty could be established.

V-4. Industrial Applicability (Art. 33(4) PCT)

No objection arises with respect to claims 1-22.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internl Application No
PCT/GB 02/02029

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D239/70 A61K31/517 C07D487/04 C07D471/04 A61K31/519
A61P25/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	EP 1 097 709 A (PFIZER PROD INC) 9 May 2001 (2001-05-09) claim 10 page 48, line 32 - line 46 ---	1-25
P,X	EP 1 149 583 A (PFIZER PROD INC) 31 October 2001 (2001-10-31) claim 9 page 52, line 10 - line 21 ---	1-25
X	EP 1 082 960 A (PFIZER PROD INC) 14 March 2001 (2001-03-14) see structure VIII on page 12/13 page 22, line 6 - line 19 ---	1-25

---/---

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- *G* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

4 July 2002

Date of mailing of the international search report

22/07/2002

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5616 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tr. 31 051 epo nl
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Kollmannsberger, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Interr Application No
PCT/GB 02/02029

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 98 08846 A (PFIZER ;CHEN YUHPYNG LIANG (US)) 5 March 1998 (1998-03-05) cited in the application claim 1 ---	1-25
X	WO 95 33750 A (PFIZER ;CHEN YUHPYNG L (US)) 14 December 1995 (1995-12-14) cited in the application compounds of structure II, see claim 1 page 40; example 20 ---	1-25
A	MCCARTHY J R ET AL: "RECENT ADVANCES WITH THE CRF1 RECEPTOR: DESIGN OF SMALL MOLECULE INHIBITORS, RECEPTOR SUBTYPES AND CLINICAL INDICATIONS" CURRENT PHARMACEUTICAL DESIGN, BENTHAM SCIENCE PUBLISHERS, SCHIPHOL, NL, vol. 5, no. 5, 1999, pages 289-315, XP000882142 ISSN: 1381-6128 the whole document ---	1-25
A	CHRISTOS ET AL: "Corticotropin-releasing factor antagonists" EXPERT OPINION ON THERAPEUTIC PATENTS, ASHLEY PUBLICATIONS, GB, vol. 8, no. 2, February 1998 (1998-02), pages 143-152, XP002109498 ISSN: 1354-3776 the whole document ---	1-25

1/231

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/GB 02/02029

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claims 23-25 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☒ Claims Nos.: 1-25 (in part)
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box I.2

Claims Nos.: 1-25 (in part)

The present claims partly relate to compounds defined by reference to a desirable characteristic or property, namely their ability of being metabolized in vivo to compounds structurally defined in the claims ("prodrugs") without giving technical (i. e. structural) information how to achieve this goal.

Since in-vivo-tests would have to be carried out to determine which compounds are included in this definition and it cannot be readily determined if e. g. existing compounds of the prior art may be metabolized in vivo to compounds structurally defined in the present claims, in this respect an unclarity results to such an extent (Art. 6 PCT) that a meaningful search and comparison with the prior art is impossible. The search has thus been limited to compounds structurally defined in the claims.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims, or parts of claims, relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Inten Application No

PCT/GB 02/02029

1732

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 1097709	A	09-05-2001	AU 6669500 A EP 1097709 A2 HU 0004194 A2	03-05-2001 09-05-2001 28-12-2001
EP 1149583	A	31-10-2001	BR 0101456 A EP 1149583 A2 US 2001041673 A1	04-12-2001 31-10-2001 15-11-2001
EP 1082960	A	14-03-2001	AU 5364400 A EP 1082960 A2 HU 0003386 A2 JP 2001097889 A	01-03-2001 14-03-2001 30-07-2001 10-04-2001
WO 9808846	A	05-03-1998	AU 726771 B2 AU 3355797 A BG 103192 A BR 9711262 A CN 1228091 A CZ 9900677 A3 EP 0925298 A1 HR 970452 A1 WO 9808846 A1 JP 2000502722 T NO 990892 A NZ 333728 A PL 331988 A1 SK 22599 A3 TR 9900408 T2 ZA 9707652 A	23-11-2000 19-03-1998 30-09-1999 17-08-1999 08-09-1999 17-11-1999 30-06-1999 31-08-1998 05-03-1998 07-03-2000 25-02-1999 24-11-2000 16-08-1999 11-07-2000 21-05-1999 26-02-1999
WO 9533750	A	14-12-1995	AT 196295 T AU 692548 B2 AU 2453095 A BR 9502708 A CA 2192354 A1 CN 1150428 A ,B CN 1246475 A CZ 9603608 A3 DE 69518841 D1 DE 69518841 T2 DK 764166 T3 EP 0764166 A1 ES 2150567 T3 FI 964894 A HR 950321 A1 HU 75774 A2 WO 9533750 A1 JP 2000001434 A JP 3223169 B2 JP 11246411 A JP 9507249 T JP 3193055 B2 NO 965237 A NO 2391 A NZ 285442 A PL 320631 A1 PT 764166 T SK 155596 A3	15-09-2000 11-06-1998 04-01-1996 30-04-1996 14-12-1995 21-05-1997 08-03-2000 14-07-1999 19-10-2000 11-01-2001 09-10-2000 26-03-1997 01-12-2000 05-12-1996 28-02-1998 28-05-1997 14-12-1995 07-01-2000 29-10-2001 14-09-1999 22-07-1997 30-07-2001 06-02-1997 06-02-1997 27-05-1998 13-10-1997 31-01-2001 11-12-2000

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

information on patent family members

Intern. Application No

PCT/GB 02/02029

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9533750	A	US 5962479 A	05-10-1999
		ZA 9504677 A	09-12-1996

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION ✓	()	()
MODELO DE UTILIDAD	()	()
- Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()
- Descripción de la invención.	()	()
- Dibujos de ser estos pertinentes.	()	()
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()
DISEÑO INDUSTRIAL ()		
- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud.	()	()
- Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño.	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()
ESQUEMA DE TRAZADO ()		
- Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado.	()	()
- Datos de identificación del solcitante o de la persona que presenta La solicitud.	()	()
- Representación gráfica del esquema de trazado	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()

Firma Responsable:

ANDREA PASSE

Fecha: