Q.F.
P.I.

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

03-96816

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCIÓN

21 **EXPEDIENTE No.** 03-96816

54 **TÍTULO** Antagonistas de receptores del CRF

51 **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL**

71 **SOLICITANTE** Glaxo Group Limited

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

74 **APODERADO** Carlos R Olarte

22 **BOGOTÁ, D. C.,** 30 Oct 2003

(FORMA P 10)

QF

SS

PETITORIO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

03 096816 00

SUPERINTENDENCIA Y [illegible]
Radicación : [illegible]
Fecha ([illegible]): 2003-10-30 17:18:5.
Tramite 411 PCT-PATENT 373 FASE NACI 411 PRESENTACION
Dependencia. 8000 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
Folios: 146

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

(1) SOLICITUD DE

[X]	Patente de Invención	[ ]	Patente de Modelo de Utilidad
[ ]	Capitulo I	[X]	Capitulo 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@olarteruisbeek.com

IDENTIFICACION

C.C [X] NIT [ ]

C.E [ ] Otro [ ]

Cual: ____

Número: 79.752.747 Bta TP 74.295

(4) INVENTOR (ES) (72)

Nombre: (1) ROMANO DI FABIO, (2) FABRIZIO MICHELI (3)ALESSANDRA PAQUARELLO (4)YVES ST-DENIS.

Dirección: Via Alexandro Fleming 2, I-37100 Verona, Italia.

Nacionalidad o Domicilio: 1,2 y 3 ITALIANA. 4 CANADIENSE.

(5) PCT (85)

Solicitud Internacional No. PCT/GB02/01981 Fecha: Abril 30, 2002

Publicación Internacional No: WO 02/087573 Fecha: Noviembre 7 2002

(6) Titulo (54) ANTAGONISTAS DE RECEPTORES DEL CRF

(7) Clasificación Internacional (51) A61K 31/4353

(8) Prioridad

SI [X] NO [ ]

(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
GB	Abril 30, 2001	0110579.0
GB	Abril 30, 2001	0110566.7
GB	Julio 17, 2001	0117423.4
GB	Febrero 11 2002	0203203.5

(9) Comprobante de pago No. 43,928 **Fecha** 08-24-03

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

(10) **ANEXOS**

- [X] 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
- [X] Poderes si fuere el caso
- [ ] Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- [ ] Declaraciones
- [X] Copia de la solicitud internacional (Resumen, descripción reivindicaciones, dibujos)
- [X] Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción reivindicaciones dibujos)
- [X] 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.
- [X] Otros Búsqueda Internacional

(11) **FIGURA CARATERISTICA**

(12) Solicito la concesión de la patente.

NOMBRE: CARLOS R OLARTE

FIRMA

C.C. 9.782.747 de Ibe T.P. 74296

Instrucciones para la presentación de los anexos, ver reverso de esta página

3 4/3

Folios: 165

Radicacion : 03096816
Fecha [illegible]: 2013-10-23 17:18:51
Tramite : 011 FCT-PATENT 379 PASE A.CI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2200 DIVISION DE SERVICIOS OPERACIONES

MIT 830 78305 5

REC DE DINERO DE CAJA C3 - 43,[illegible]
FECHA J[illegible] 24 DE 2013

DESCRIPCION

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	VALOR	FECHA PAGO	VALOR PAGO
J[illegible]	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	OSC [illegible]	13226244	24/OCT/2013	1[illegible] 490,000 00

CONCEPTO

CANT	REFERENCIA	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	[illegible]0005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL DE PATENTE DE IN	490,000 00
		TOTAL	490,000 0

SON CUATROCIENTOS [illegible] PESOS

RECIBIO CAJA

REC DE DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE [illegible]

DE PINNA
NOTARIES

Yo, el infrascrito **JAMES KERR MILLIGAN**, Notario Publico de la Ciudad de Londres, Inglaterra, por la Autoridad Real debidamente admitado 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 constituída y existente de acuerdo con las leyes de Inglaterra, e inscrita en la Oficina de Registro de Sociedades bajo el numero **305979**, con domicilio social en Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 ONN, Inglaterra,

QUE el citado Señor Don **PETER JOHN GIDDINGS** está debiday 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 treze de agosto del año dos mil tres.

JAMES KERR MILLIGAN
Notario Público de Londres, Inglaterra

ESCRIVENERS NOTARIES

DE PINNA

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

Certified/Attesté

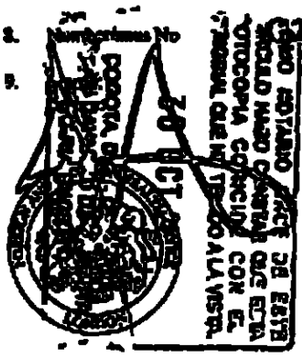
5 at London/à Londres 6. the/le 14 August 2003

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/Numéro G229474

9.

10. Signature: J. Carbrah



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

OLARTERAISBECK

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 Maria 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

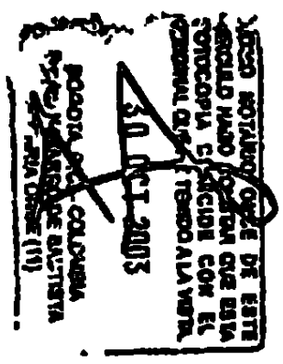
por medio del presente otorga a **Carlos R. Olarte, J. Ian Raisbeck y Ana María Frieri** poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de Patentes, Modelos de Utilidad y Diseños Industriales de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto les 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



(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 02/087573 A1

(51) International Patent Classification[7]: A61K 31/4353, 31/437, 31/4375, 31/519, C07D 471/06, 471/16, 487/06, A61P 29/00

(21) International Application Number: PCT/GB02/01981

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

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
0110579.0 — 30 April 2001 (30.04.2001) — GB
0110566.7 — 30 April 2001 (30.04.2001) — GB
0117823.4 — 17 July 2001 (17.07.2001) — GB
0203303.5 — 11 February 2002 (11.02.2002) — GB

(71) Applicant (*for all designated States except US*): GLAXO GROUP LIMITED [GB/GB]; Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 0NN (GB).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (*for US only*): DI FABIO, Romano [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). 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).

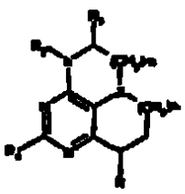
(81) Designated States (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, 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: CRF RECEPTOR ANTAGONISTS



CORPORATE INTELLECTUAL PROPERTY
Received: 18 NOV 2002
VERONA | File

(57) Abstract: The present invention relates to tricyclic pyrimidines compounds of formula (I) including stereoisomers, prodrugs and pharmaceutically acceptable salts or solvates thereof, wherein R is aryl or heteroaryl, wherein each of the above groups R may be substituted by 1 to 4 substituents independently selected from the group consisting of: halogen, C1-C6 alkyl, C1-C6 alkoxy, halo C1-C6 alkyl, C2-C6 alkenyl, C2-C6 alkynyl, halo C1-C6 alkoxy, C1-C6 mono or dialkylamino, nitro, cyano and a group R_a, R_1 is hydrogen, C1-C6 alkyl, C2-C6 alkenyl, C2-C6 alkynyl, halo C1-C6 alkyl, halo C1-C6 alkoxy, NH_2, halogen or cyano, R_2 is hydrogen or $C(H)(R_4)_r(CH_2)_pZR_a$, R_3 is hydrogen, C2-C6 alkenyl, C2-C6 alkynyl or $(CH(R_4)CH_2)_pZR_a$, R_4 is C3-C7 cycloalkyl, which may contain one or more double bonds; aryl; or a 5-6 membered heterocycle; wherein each of the above groups R_4 may be substituted by one or more groups selected from: halogen, C1-C6 alkyl, C1-C6 alkoxy, halo C1-C6 alkyl, C2-C6 alkenyl, C2-C6 alkynyl, halo C1-C6 alkoxy, C1-C6 mono or dialkylamino, nitro, and cyano; R_5 is hydrogen, C2-C6 alkenyl, C2-C6 alkynyl or $(CH_2)_pZR_a$, R_a is C1-C6 alkyl, which may be substituted by one or more groups selected from: halogen, halo C1-C6 alkyl, C2-C6 alkenyl, C2-C6 alkynyl, halo C1-C6 alkoxy, C1-C6 alkoxy, C1-C6 mono or dialkylamino, nitro, cyano and a group R_a, Y and X are independently carbon or nitrogen, m and n are independently 0 or 1, p is 0 or an integer from 1 to 4; q is 1 or 2; Z is a bond, O, NH or S; to processes for their preparation, to pharmaceutical compositions containing them and to their use in the treatment of conditions mediated by corticotropin-releasing factor (CRF).

WO 02/087573 A1

CRF RECEPTOR ANTAGONISTS

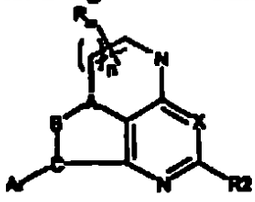
The present invention relates to tricyclic derivatives, to processes for their preparation, to pharmaceutical compositions containing them and to their use in therapy

The first corticotropin-releasing factor (CRF) was isolated from ovine hypothalamus 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 adrenocorticotropic hormone ("ACTH"), Bendorphin, and other proopiomelanocortin ("POMC")-derived peptides from the anterior pituitary (Vale et al , Science 213 1394-1397,1981)

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

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.

WO 00/27846 discloses CRF receptor antagonists with the following general formula (A)



(A)

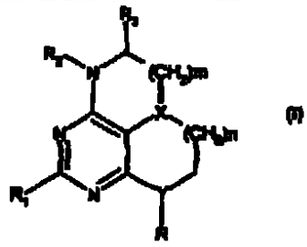
with the proviso that at least one of A, B and C is nitrogen, A, B and C are not all nitrogen and either A-B or B-C is a double bond. A, B and C may be nitrogen or carbon.

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

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 provides other related advantages

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

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



(I)

wherein

R	is aryl or heteroaryl, wherein each of the above groups R may be substituted by 1 to 4 substituents independently selected from the group consisting of: halogen, C1-C6 alkyl, C1-C6 alkoxy, halo C1-C6 alkyl, C2-C6 alkenyl, C2-C6 alkynyl, halo C1-C6 alkoxy, C1-C6 mono or dialkylamino, nitro, cyano and a group R_4,
R_1	is hydrogen, C1-C6 alkyl, C2-C6 alkenyl, C2-C6 alkynyl, halo C1-C6 alkyl, halo C1-C6 alkoxy, NH_2, halogen or cyano;
R_2	is hydrogen or $C(H)_n(R_5)_q(CH_2)_pZR_6$.
R_3	is hydrogen, C2-C6 alkenyl, C2-C6 alkynyl or $[CH(R_5)(CH_2)_p]_mZR_6$.
R_4	is C3-C7 cycloalkyl, which may contain one or more double bonds; aryl; or a 5-6 membered heterocycle; wherein each of the above groups R_4 may be substituted by one or more groups selected from. halogen, C1-C6 alkyl, C1-C6 alkoxy, halo C1-C6 alkyl, C2-C6 alkenyl, C2-C6 alkynyl, halo C1-C6 alkoxy, C1-C6 mono or dialkylamino, nitro, and cyano;
R_5	is hydrogen, C2-C6 alkenyl, C2-C6 alkynyl or $(CH_2)_pZR_6$.
R_6	is C1-C6 alkyl, which may be substituted by one or more groups selected from halogen, halo C1-C6 alkyl, C2-C6 alkenyl, C2-C6 alkynyl, halo C1-C6 alkoxy, C1-C6 alkoxy, C1-C6 mono or dialkylamino, nitro, cyano and a group R4,
Y and X	are independently carbon or nitrogen,
m and n	are independently 0 or 1,
p	is 0 or an integer from 1 to 4,
q	is 1 or 2,

2 is a bond, O, NH or S.

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-toluenesulfonic, 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.

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.

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.

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

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.

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

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

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

The term C1-C6 alkoxy group may be a straight 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.

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

The term C1-C6 mono or dialkylamino represents an amino group independently substituted with one or two C1-C6 alkyl groups, as defined before

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.

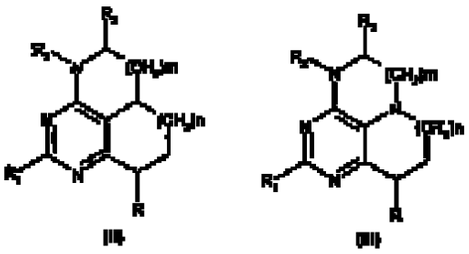
Representative heteroaryls include (but are not limited to) furyl, benzofuranyl, thiophenyl, benzothiophenyl, pyrrolyl, indolyl, isoindolyl, azaindolyl, pyridyl, quinolinyl, isoquinolinyl, oxazolyl, isooxazolyl, benzoxazolyl, pyrazolyl, imidazolyl, benzimidazolyl, thiazolyl, benzothiazolyl, isothiazolyl,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

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, heterocycles also include (but are not limited to) morpholinyl, pyrrolidinonyl, pyrrolidinyl, piperidinyl, hydantoinyl, valerolactamyl, oxiranyl, oxetanyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, tetrahydropyridinyl, tetrahydropyrimidinyl, tetrahydrothiophenyl, tetrahydrothiopyranyl, tetrahydropyrimidinyl, tetrahydrothiophenyl, tetrahydrothiopyranyl, and the like

The term 5-6 membered heterocycle means, according to the above definition, a 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 The heterocycle may be attached via any heteroatom or carbon atom. Thus, the term includes (but is not limited to) morpholinyl, pyrrolidinonyl, pyrrolidinyl, piperidinyl, hydantoinyl, valerolactamyl, oxiranyl, oxetanyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, tetrahydropyridinyl, tetrahydropyrimidinyl, tetrahydrothiophenyl, tetrahydrothiopyranyl, tetrahydropyrimidinyl, tetrahydrothiophenyl, tetrahydrothiopyranyl, and the like

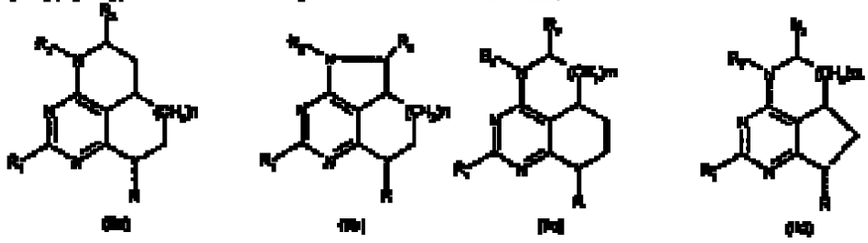
Representative compounds of this invention include the following structure (II) and (III)



(II) (III)

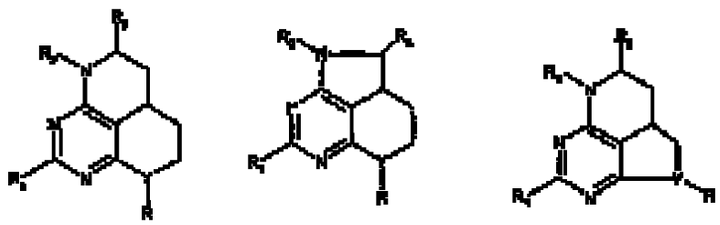
Wherein, respectively, X corresponds to a carbon and a nitrogen atom

Thus, representative compounds of this invention include the following structures (IIa), (IIb), (IIc), (IId), when X corresponds to a carbon atom



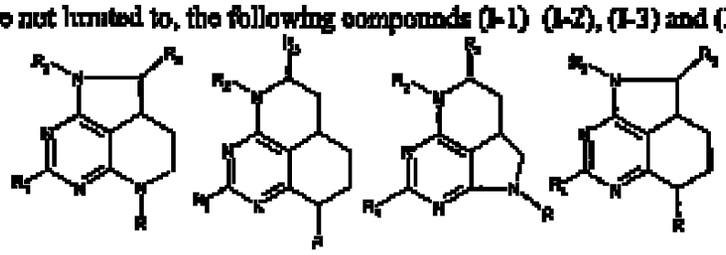
(IIa) (IIb) (IIc) (IId)

Depending upon the choice of X, the representative compounds of this invention include, but are not limited to, the following compounds (Ia-1), (Ib-1), (Ic-1).



(Ia-1) (Ib-1) (Ic-1)

Depending upon the choice of X and Y the representative compounds of this invention include, but are not limited to, the following compounds (I-1) (I-2), (I-3) and (I-4).



(I-1) (I-2) (I-3) (I-4)

More specific embodiments of the invention include, but are not limited to, compounds of the formula (I), (II), (III), (IIa), (IIb), (IIc), (IId); (Ia-1), (Ib-1), (Ic-1), (I-1), (I-2), (I-3), (I-4) wherein:

- R_2 and R_3 are not simultaneously hydrogen

Further specific embodiments of the invention include, but are not limited to, compounds of the formula (I); (II), (III), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (Ia-1), (Ib-1), (Ic-1), (I-1), (I-2), (I-3), (I-4) wherein

- R_1 is C1-C3 alkyl group or halo C1-C3 alkyl group, preferably methyl or trifluoromethyl

Preferred embodiments of the invention include, but are not limited to, compounds of the formula (I), (II), (III), (IIa), (IIb), (IIc) (IId), (Ia-1), (Ib-1), (Ic-1); (I-1), (I-2), (I-3), (I-4) wherein

- R_2 and R_3 are not simultaneously hydrogen, and
- R_1 is C1-C3 alkyl group or halo C1-C3 alkyl group, preferably methyl or trifluoromethyl,

More preferred embodiments of the invention include, but are not limited to, compounds of the formula (I); (II), (III), (IIa), (IIb), (IIc), (IId); (Ia-1), (Ib-1), (Ic-1), (I-1), (I-2), (I-3), (I-4), wherein

- R_2 and R_3 are not simultaneously hydrogen;
- R_1 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-dimethyl-phenyl, 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, 4-dimethylamino-6-methyl-pyridin-3-yl, 6-dimethylamino-pyridin-3-yl and 4-dimethylamino-pyridin-3-yl

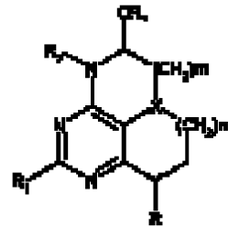
Preferred compounds according to the invention are:

5-(2,4-dichlorophenyl)-1-(1-ethylpropyl)-7-methyl-1 2,2a,3 4,5-hexahydro-1,5,6,8-tetraza-acenaphthylene (I-1-1),
5-(2,4-dichlorophenyl)-1-(2-ethylbutyl)-7-methyl-1,2,2a,3,4,5,5a,8b-octahydro-1.5,6.8-tetraazaacenaphthylene (I-1-2)
5-(2,4-dichlorophenyl)-1-(2-methoxy-1 methoxymethylethyl)-7-methyl-1,2,2a,3,4,5,5a 8b-octahydro-1,5,6,8-tetraazaacenaphthylene (I-1-3),
7-methyl-1-(1-propylbutyl)-5-[4-(1,1,2-trifluoroethyl)-2-trifluoromethylphenyl]-1,2,2a 3,4,5-hexahydro-1,5,6,8-tetraazaacenaphthylene (I-1-4),
7-methyl-1-(1-propylbutyl)-5-[4-(1,1,2-trifluoroethyl)-2-trifluoromethylphenyl]-1,2,2a(S),-3,4,5-hexahydro-1,5,6,8-tetraazaacenaphthylene;
7-methyl-1-(1-propylbutyl)-5-[4-(1,1,2-trifluoroethyl)-2-trifluoromethylphenyl]-1 2,2a-(*R*),3,4,5-hexahydro-1,5,6,8-tetraazaacenaphthylene,
5-(2,4-dichlorophenyl)-7-methyl-1-(1-propylbutyl)-1,2,2a,3,4,5-hexahydro-1,5,6,8-tetraza-acenaphthylene (I-1-5),
5-(2,4-dichlorophenyl) 7-methyl-1-(1-propylbutyl)-1,2,2a-(S),3,4,5,5a,8b-octahydro-1,5,6,8-tetraazaacenaphthylene;
5-(2,4-dichlorophenyl)-7-methyl-1-(1-propylbutyl)-1,2,2a-(R),3,4,5,5a,8b octahydro-1,5,6,8-tetraazaacenaphthylene,
9-(2,4-dichlorophenyl)-4-(1-ethylpropyl)-2-methyl-5,6,6a,7,8,9-hexahydro-4*H*-1,3,4-triazaphenalene (isomer 1) and 9-(2,4-dichlorophenyl)-4-(1-ethylpropyl)-2-methyl-5,6,6a,7,8,9-hexahydro-4*H*-1,3,4-triazaphenalene (isomer 2) (2-1-1),
5-cyclopropylmethyl-1-(2,4-dichlorophenyl)-7-methyl-1,2,2a,3,4,5-hexahydro-1,5,6,8-tetraazaacenaphthylene (3-1-1),
1-(2,4-dichlorophenyl)-5-(2-methoxyethyl)-7-methyl-1,2,2a,3,4,5-hexahydro-1,5,6,8-tetraza-acenaphthylene (3-1-2),
1-(2,4-dichlorophenyl)-5-(1-ethylpropyl)-7-methyl-1,2,2a,3,4,5-hexahydro-1,5,6,8-tetraza-acenaphthylene (3-1-3),
1-(2,4-dichlorophenyl)-5-(2-ethylbutyl)-7-methyl-1,2,2a,3,4,5-hexahydro-1,5,6,8-tetraza-acenaphthylene (3-1-4),
1-(2,4-dichlorophenyl)-7-methyl-5-(1-propylbutyl)-1,2,2a,3,4,5-hexahydro-1,5,6,8-tetraza-acenaphthylene (3-1-5),
7-methyl-5-(1-propylbutyl)-1-[4-(1,1,2-trifluoro-ethyl)-2-trifluoromethylphenyl]-1,2,2a,3,4,5-hexahydro-1,5,6,8-tetraazaacenaphthylene (3-1-6),
5-cyclopropylmethyl-1-(2,4-dichlorophenyl)-7-methyl-4-propyl-1,2,2a,3,4,5-hexahydro-1,5,6,8-tetraazaacenaphthylene (3-1-7);

4-butyl-5-cyclopropylmethyl-1-(2,4-dichlorophenyl)-7-methyl-1,2,2a,3,4,5-hexahydro1,5,6,8-tetraaza-acenaphthylene (3-1-8),
5-cyclopropylmethyl 1-(2,4-dichlorophenyl)-7-methyl-4-propoxy-1,2,2a,3,4,5-hexahydro-1,5,6,8-tetraazaacenaphthylene (3-1-9);
4,5-dibenzyl-1-(2,4-dichlorophenyl)-7-methyl-1,2,2a,3,4,5-hexahydro-1,5,6,8-tetraaza-acenaphthylene (3-1-10),
5-(2,4-dichlorophenyl)-1-(1-ethylpropyl)-7-methyl-1,2,2a,3,4,5-hexahydro-1,6,8-triaza-acenaphthylene (4-1-1)

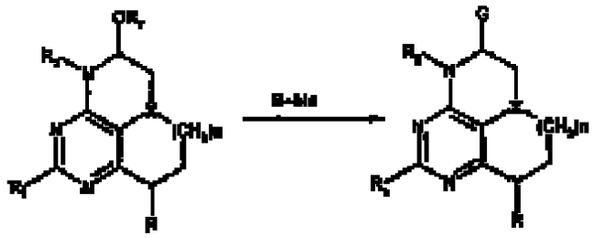
Compounds of formula (I), and salts and solvates thereof, may be prepared by the general methods outlined hereinafter In the following description, the groups R, R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, X, Y, Z, m, n, p and q have the meaning as previously defined for compounds of formula (I) unless otherwise stated.

Compounds of formula (I) when R_6 is different from hydrogen and m is 1 are equivalent to compounds of formula (IV), in which G corresponds to the previous meanings of R_1 other than hydrogen, may be prepared by reaction of a compound of formula (V),



(V)

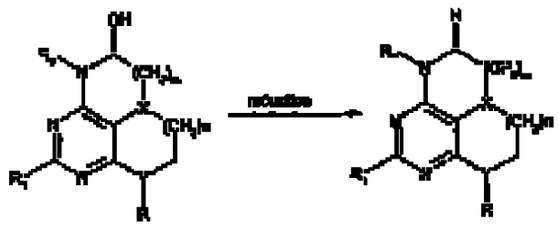
wherein R_7 is a C1-C4 linear or branched alkyl group and m is 1, equivalent to compounds of formula (VI) Then compounds of formula (VI) may react with the organo-metallic compound GM,



(VI) (IV)

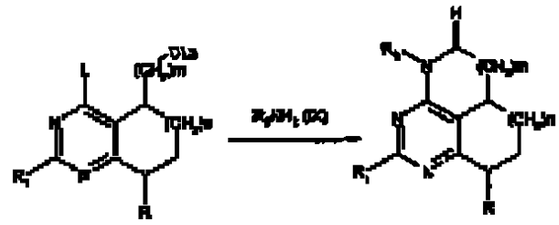
wherein M is a metal to give compounds of formula (IV), optionally in the presence of a Lewis acid such as boron trifluoride etherate Suitable metals for this reaction include lithium, copper or magnesium.

Compounds of formula (I) when R_2 is hydrogen are equivalent to compounds of formula (Ia), may be prepared by reduction of a compound of formula (V) wherein R_7 is hydrogen and equivalent to compounds of formula (Va), in the presence of an organic acid (e g trifluoroacetic) Convenient reducing agents for this reaction are trialkylsilanes (e g. triethylsilane). The reaction is preferably carried out in an aprotic solvent such as dichloromethane



(IIa) (Ia)

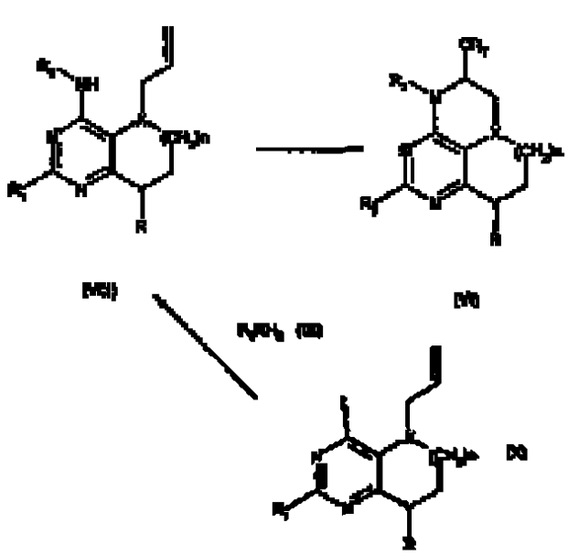
Compounds of formula (IIb), corresponding to compounds of formula (II) in which R_3 is hydrogen, may be prepared from compounds of formula (VII) according to the following general Scheme



(VIb) (IIb)

wherein L is a leaving group selected in a group consisted from halogens, preferably chlorine and reactive residue of sulphonic acid (such as mesylate, triflate) and La represents a suitable reactive group able to render OLa a good leaving group (such as mesylate, triflate)
The reaction takes place by heating using the amine R_2NH_2 (IX) in excess, preferably as solvent

Compounds of formula (VI), may be prepared by oxidation of the allyl group of compounds of formula (VIII) to the corresponding aldehyde followed by in situ cyclisation and conversion of the hydroxy group into the alkoxy group which will be described in details later on



(VIII) (VI)

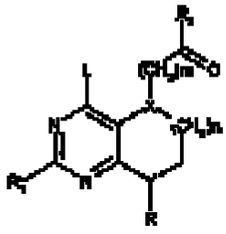
(X)

The oxidation is carried out with osmium tetroxide in the presence of N-methylmorpholine oxide (NMO), followed by treatment with sodium periodate. The reaction is conveniently carried out in a water miscible organic solvent such acetone, tetrahydrofuran optionally in the presence of water

The conversion of the hydroxy group into C1-C4 alkoxy may be carried out by treatment of the hydroxy group with C1-C4 alcohol in the presence of a suitable inorganic acid, e g hydrochloric acid

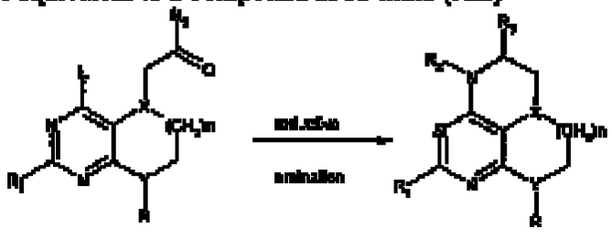
Compounds of formula (VIII) may be prepared by treatment of a compound of formula (X), with the amine R_2NH_2 (IX)

In an alternative process, compounds of formula (IIa), may be prepared by reaction of a compound of formula (XI),



(XI)

and when m is 1 it is equivalent to a compound of formula (XIa)



(XIa) (IIa)

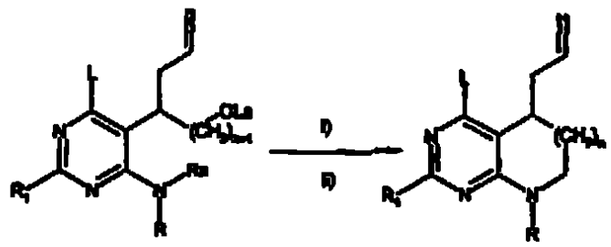
with the amine (IX) in the presence of a suitable reducing agent, followed by in situ cyclisation

Suitable reducing agents for this reaction include hydride, for example a borane hydride, or a metal hydride complex like lithium aluminium hydride, borohydride, or an organo-metallic complex such as borane methyl sulphide, 9-borabicyclononane (9-BBN), triethylsilane, sodium triacetoxyborohydride, sodium cyanoborohydride.

Alternatively, boranes may be produced in situ by reacting Sodium Borohydride in the presence of Iodine, an inorganic acid (e g sulphonic acid) or an organic acid such as formic acid, trifluoroacetic, acetic acid or methanesulphonic acid.

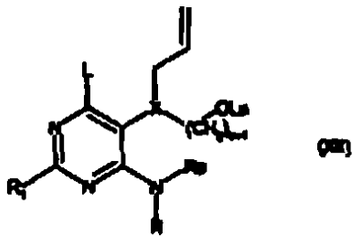
Suitable solvents for this reaction are alcohol (e.g. methanol), ether (e.g. tetrahydrofuran), or halohydrocarbon (e g dichloromethane) or an Amide (e.g N,N-dimethylformamide) at a temperature within the range of room temperature to the reflux temperature of the reaction mixture.

Compounds of formula (X) wherein Y is nitrogen and X is carbon are equivalent to compounds of formula (Xa), may be obtained from a compound of formula (XIIa),



(XIIa) (Xa)

equivalent to compounds of formula (XII)



(XII)

in which X is carbon, La is a suitable reactive group able to render OLa a good leaving group, (such as mesylate) and Ra corresponds to hydrogen or a suitable nitrogen protecting group, if necessary

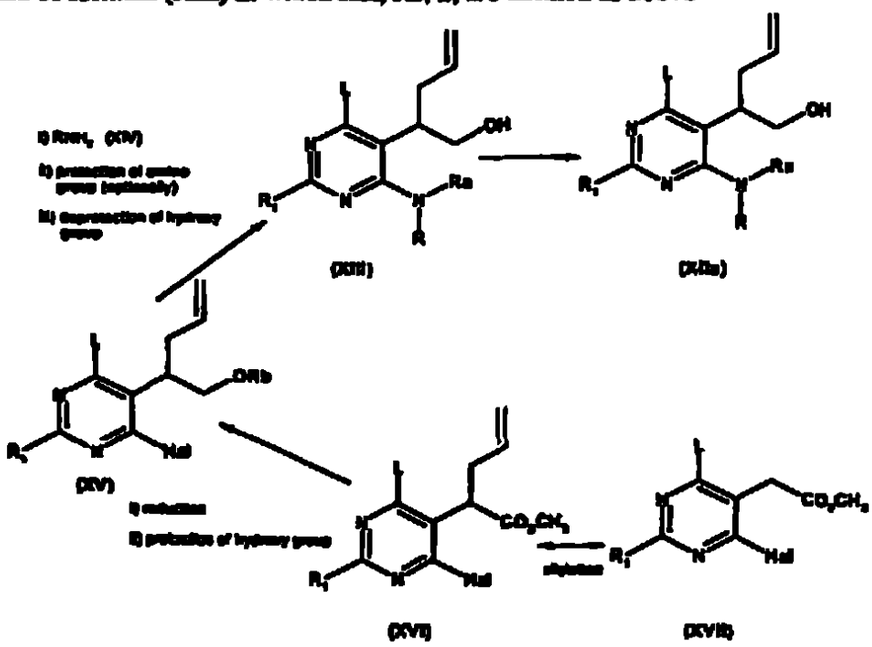
Compounds of formula (XIIa) may be subjected to the following reactions.

i) optionally removal of the nitrogen protecting group Ra, and

ii) cyclisation in the presence of organic base such as a tertiary amine e g. triethylamine

These reactions are preferably carried out in an aprotic solvent such as ether (e.g. tetrahydrofuran), halohydrocarbon such as dichloromethane or amide such as N,N-dimethylformamide.

Compounds of formula (XII) in which X is carbon and n is 0 are equivalent to compounds of formula (XIIa), may be prepared by introduction of the suitable reactive group La on a compound of formula (XIII) in which Hal, Ra, n, are defined as above



(XIII) (XIIa)

(XV)

(XVI) (XVII)

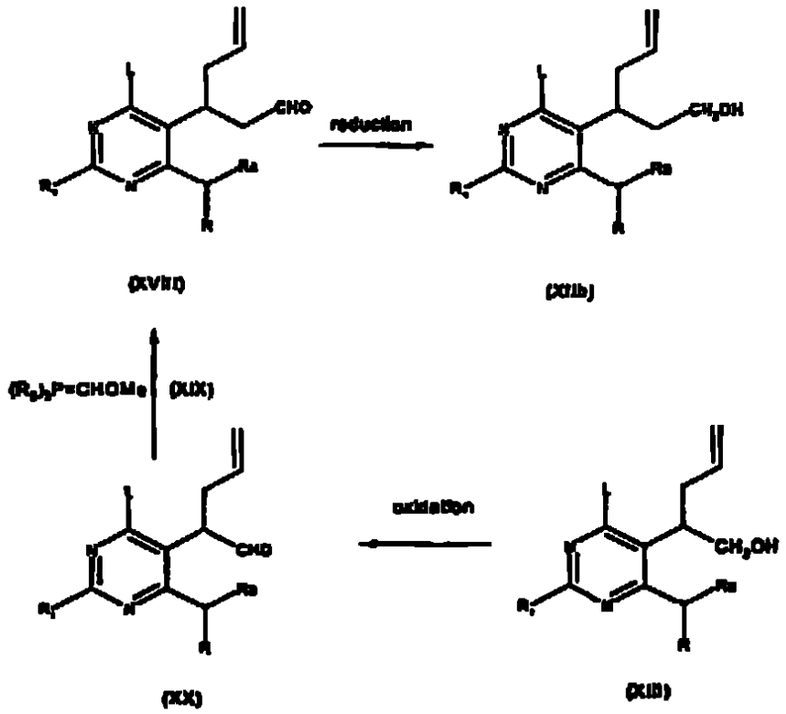
Compounds of formula (XIII) may be obtained by reaction of a compound of formula (XV), wherein Rb is a suitable hydroxy protecting group, with amine (XIV), followed by protection of the nitrogen group (if necessary) and removal of hydroxy protecting group

The reaction with the amine is suitably carried out in an aprotic solvent such as DMF (dimethylformamide) in the presence of a strong base (e.g. sodium hydride)

Compounds of formula (XV) may be prepared by reduction of an ester of formula (XVI) to the corresponding hydroxy with a suitable reducing agent, such as diisobutylaluminumhydride followed by protection of the hydoxy group with a hydroxy suitable protecting group

Compounds of formula (XVI) may be prepared by reaction of a compound of formula (XVII) with allyl halide (e g. allyl iodide) The reaction is carried out in the presence of an organic base such as lithiumhexamethyldisilazane at low temperature and in an aprotic solvent (e.g tetrahydrofuran).

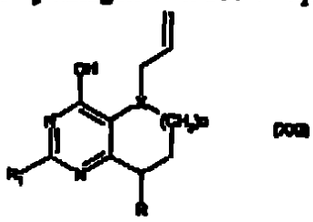
Compounds of formula (XII) wherein n is 1 and X is carbon are equivalent to compounds of formula (XIIb), may be prepared by reduction of a compound of formula (XVIII), with a suitable reducing agent, e.g. sodium borohydride in a solvent such as for example an alcohol (e.g. methanol)



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

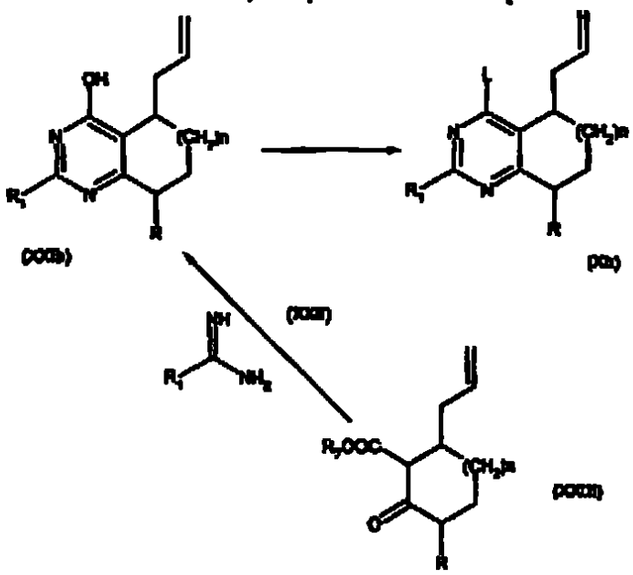
Compounds of formula (XX) may also be prepared by oxidation of a compound of formula (XIII). The oxidation may be carried out using the conventional methods known for converting a hydroxy group into an aldehyde group. Thus, for example, the reaction may be carried out using Swern conditions.

Compounds of formula (X) when Y is carbon and X is carbon are equivalent to compounds of formula (Xb), may be prepared by halogenation of a compound of formula (XXI),



(XXI)

which, when X and Y are both carbon, is equivalent to a compound of formula (XXIb).



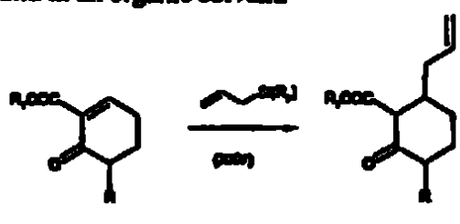
(XXIb) (XX) (XXII) (XXIII)

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 $PO(Hal)_3$, wherein within the halogens, chlorine is preferred.

Compounds of formula (XXIb) may be obtained by reaction of a cyclohexanone of formula (XXIII), in which R_7 is defined as before, with a salt (e.g hydrochloride) of acetamidine (XXII)

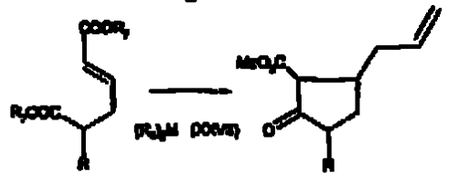
The reaction is carried out in the presence of a C1-C4 alkaline alkoxylate (e.g. sodium methoxylate), in a solvent such as methyl alcohol.

Compounds of formula (XXIII) when n is 1 are equivalent to compounds of formula (XXIIIa), may be prepared by reaction of a compound of formula (XXIV) with a silane derivative (XXV), wherein R_7 is as defined before. The reaction is carried out in the presence of Lewis acid and in an organic solvent.



(XXIV) (XXV) (XXIIIa)

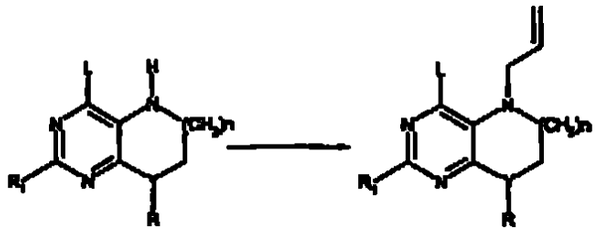
Compounds of formula (XXIII) when n is 0 are equivalent to compounds of formula (XXIIIb), may be prepared by reaction of a compound of formula (XXVI), in which R7 is defined as before and R7' has the same meanings as R7 but not at the same time,



(XXVI) (XXIIIb)

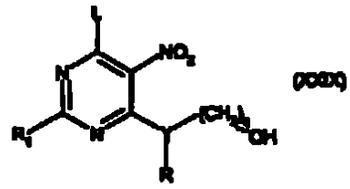
with an organo metallic compound $(R_9)_2M$ (XXVII), in which R_9 is an allyl group and M is a metal, optionally in the presence of a Lewis acid such as boron trifluoride etherate. Suitable metals for this reaction include lithium, copper and magnesium.

Compounds of formula (X) when X is nitrogen are equivalent to compound of formula (Xc), may be prepared by reaction of a compound of formula (XXVIII) with allyl halide (e g. allyl bromide) The reaction is carried out in the presence of an inorganic base such as sodium hydride at low temperature and in aprotic solvent (e g tetrahydrofuran or NN-dimethylformamide)



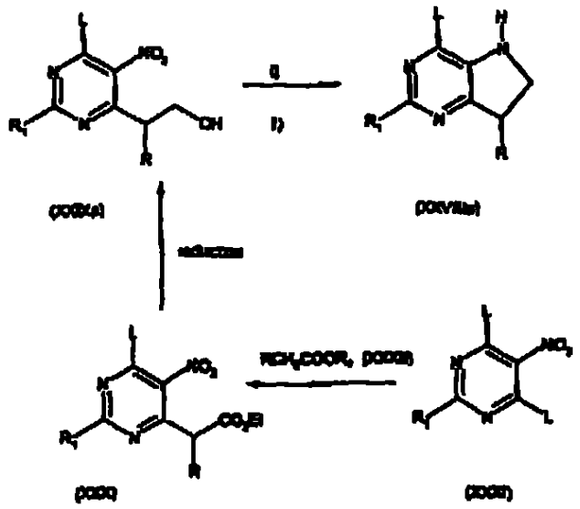
(XXVIII) (Xc)

Compounds of formula (XXVIII) when n is 0 and Y is carbon are equivalent to compounds of formula (XXVIIIa), may be prepared by subjecting a compound of formula (XXIX), in which q is as previously defined,



(XXIX)

Compounds of formula (XXIXa), corresponding to compounds (XXIX) in which q is1 and Y is carbon, may be subjected to the following reactions:



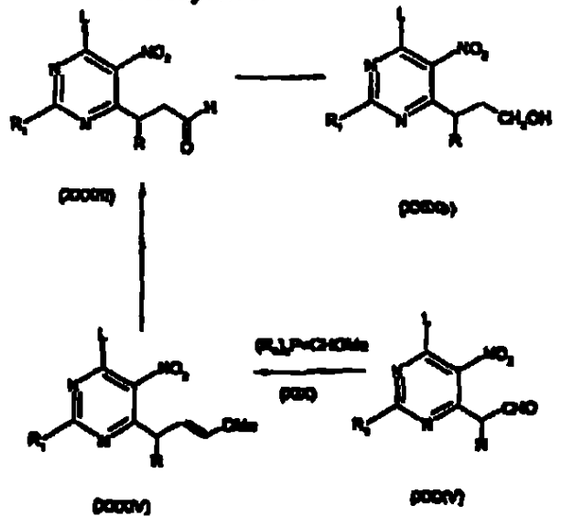
i) conversion of the hydroxy group into a suitable leaving group such as mesylate,

ii) conversion of the nitro group into the amine by reduction in the presence of $Na_2S_2O_4$ and an inorganic base such as potassium carbonate and in situ cyclisation.

Compounds of formula (XXIXa), may be prepared by reduction of an ester compound of formula (XXX). The reduction can be conveniently carried out with sodium borohydride in a protic solvent such alcohol (e.g. methanol or ethanol) and preferably heating e.g. 40-100°C. Compounds of formula (XXX) may be prepared by reaction of a compound of formula (XXXI), with an ester compound (XXXII)

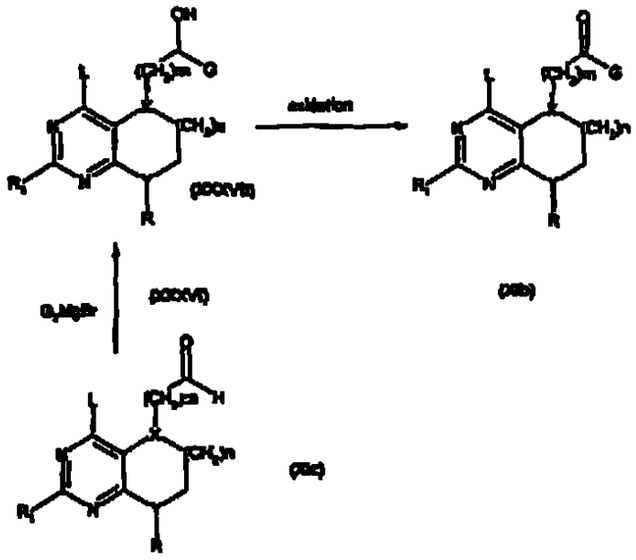
The reaction takes place in an aprotic solvent such as DMF and in the presence of an inorganic base (i.e. sodium hydride)

Compounds of formula (XXIX) when n is 2 and Y is carbon are equivalent to compounds of formula (XXIXb), may be prepared by reduction of compounds of formula (XXXIII) using conventional reducing reagent to convert aldehyde into alcohol Thus a suitable reducing agent for this reaction is sodium borohydride.

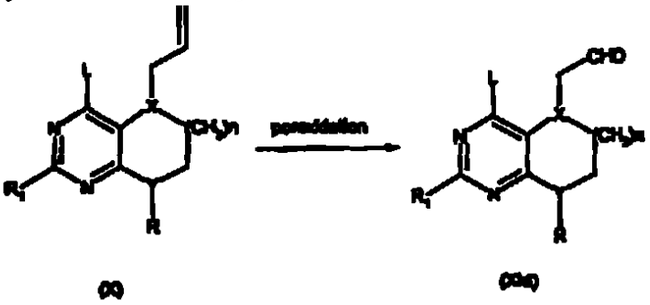


Compounds of formula (XXXIII) may be obtained by hydrolysis of enolether of formula (XXXIV) The reaction is preferably carried out in the presence of an inorganic acid such as for example hydrogen chloride. Compounds of formula (XXXIV) may be obtained from (XXXV) by Wittig reaction with the ylide (XIX), in the presence of a suitable organic base like n-BuLi The reaction is carried out in an aprotic solvent such as acetonitrile or an ether such as tetrahydrofuran. Compounds of formula (XXXV) may be prepared by oxidation of compounds (XXIXa) when Y corresponds to carbon, by using conventional methods known to convert alcohol to aldehyde.

Compounds of formula (XI) when R_3 is different from hydrogen are equivalent to compounds of formula (XIb), may be prepared by reaction of a compound of formula (XI) when R_3 is hydrogen (equivalent to a compound of formula (XIc)), with the organo metallic compound GMgBr (XXXVI), to give the alcohol compound (XXXVII), which may be oxidised to the keto compound (XIb) according to the following scheme



Compounds of formula (XIc) when m is 1 are equivalent to compounds of formula (XId), may be prepared by oxidation of a compound of formula (X)

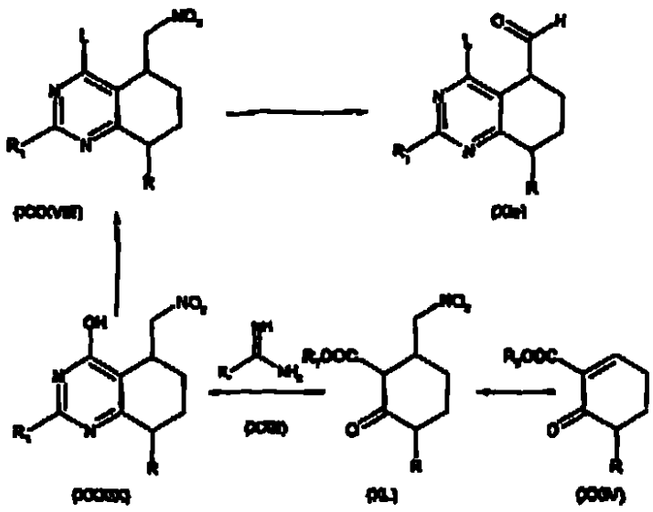


The oxidation reaction is conveniently carried out in the presence of ozone at low temperature e.g. –78°C in a solvent such as dicholoromethane.

Alternatively, the oxidation takes place by reaction with with osmium tetraoxide in the presence of N-methyl morpholine oxide (NMO) followed by treatment with sodium

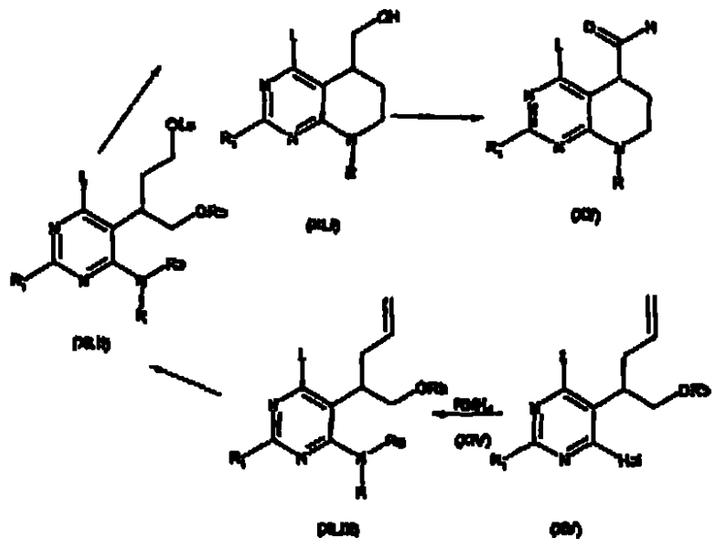
periodate The reaction is conveniently carried out in a water miscible organic solvent such as acetone or tetrahydrofuran optionally in the presence of water

Compounds of formula (XIc) when X and Y are carbon, m is 0 and n is 1 are equivalent to compounds of formula (XIe), may be prepared by treating compounds of formula (XXXVIII) with an inorganic base such as potassium hydroxide in a solvent such as alcohol, followed by reaction with potassium permanganate. The reaction is suitably carried out in water



Compounds of formula (XXXVIII), may be prepared by halogenation of a compound of formula (XXXIX). The halogenation reaction may be carried as described above.
Compounds of formula (XXXIX) may be prepared by reaction of a compound of formula (XL) with a salt (e.g hydrochloric acid) of acetamidine (XXII) using condition as described above Compounds of formula (XL) may be prepared by reacting compounds of formula (XXIV), in which R7 is as defined before, with nitromethane.

Compounds of formula (XIc) when X is carbon, m is 0, n is 1 and Y is nitrogen are equivalent to compounds of formula (XIf), may be prepared by oxidation of a compound of formula (XLI), using conventional oxidation methods known to convert a hydroxy group into an aldehyde.



Compounds of formula (XLI) may be prepared by subjecting a compound of formula (XLII), wherein La is a suitable leaving group, such as mesylate, Ra and Rb are as defined above, to the following reactions.

i) optionally, removal of the nitrogen protecting group,

ii) cyclisation and

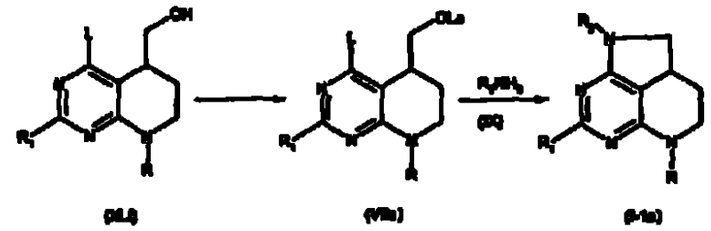
iii) removal of the hydroxy protecting group Rb

Compounds of formula (XLII) may be prepared as discussed before by oxidation of a compound of formula (XLIII), followed by reduction to hydroxy group and conversion in a leaving group

The oxidation reaction is conveniently carried out in the presence of ozone at low temperature e.g. –78°C in a solvent such as dichloromethane The reduction is carried out using sodium borohydride as reducing agent.

Compounds of formula (XLIII) may be obtained from a compound of formula (XV) with amine (XIV), followed by protection of the nitrogen group.

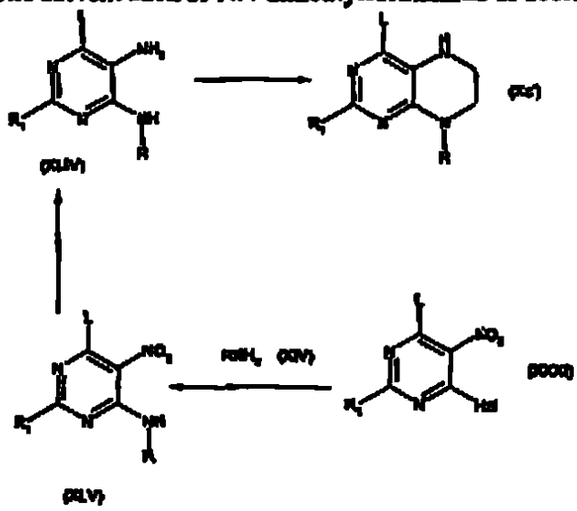
Compounds of formula (XLI) may be converted to compounds of formula (VIIa), corresponding to compounds of formula (VII) in which X is carbon, Y is nitrogen m and n are1, according to known methods.



According to a previous Scheme, compounds of formula (VIIa) may be converted to compound of formula (I-1a), corresponding to compound of formula (I-1) in which R_3 is hydrogen.

Compounds of formula (Xc) in which X and Y are nitrogen and n is 1 are equivalent to compounds of formula (Xc'), may be prepared by reaction of a compound of formula (XLIV)

with dibromoethane, in the presence of an organic or inorganic base The reaction is suitably carried out in an aprotic solvent such as NN-dimethylformamide or acetonitrile.

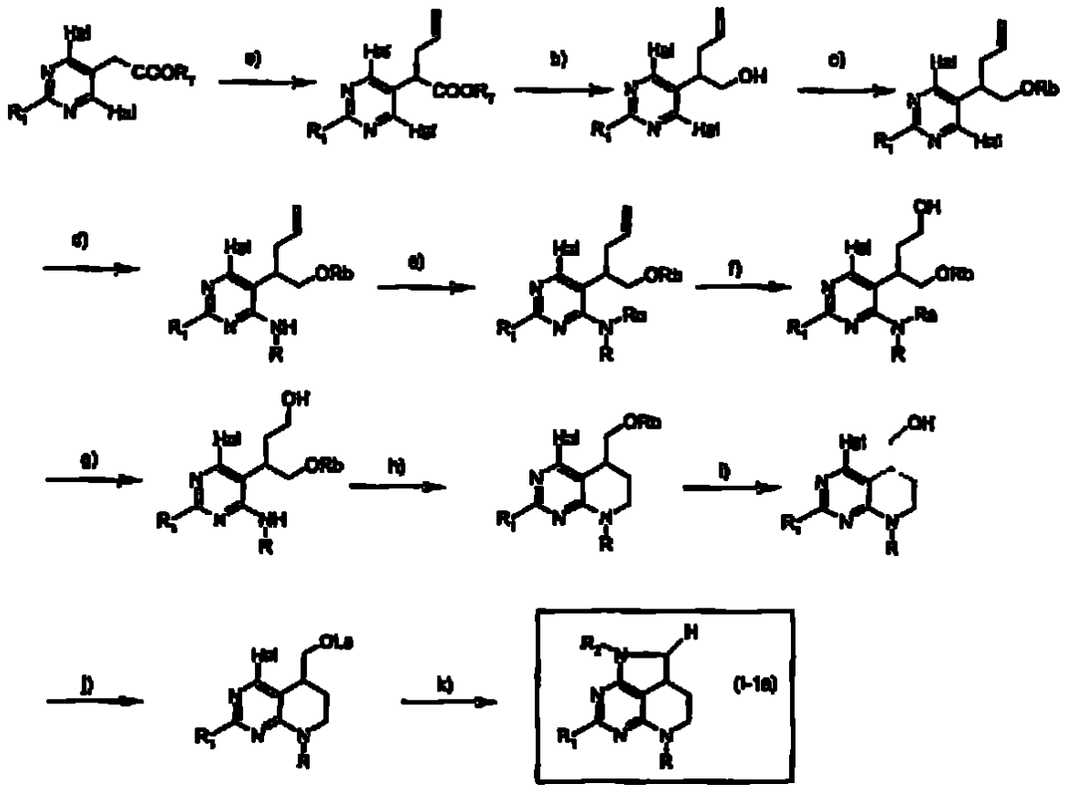


Compounds of formula (XLIV) may be prepared by compounds of formula (XLV) by treatment with iron and an inorganic acid e.g. hydrochloric acid. Compounds of formula (XLV) may be prepared by reaction of compound (XXXI) and the amine (XIV).

Compounds of formula (XVII), (XXIV), (XXVI) and (XXXI) are either known compounds or may be prepared by analogous method to those described for known compounds

In summary, compounds of formula (I-1a), may be prepared according to the following Scheme 1

Scheme 1



in which Hal, R, R_1, R_7, R_2, La, Ra and Rb are defined as above and preferably R_7 is a methyl group, Hal is chlorine, Ra is *t*-butylcarbonyl, Rb is t-BuPb_2 Si derivative, OLa is a mesyl group and

step a stands for allylation with allyl iodide at 0°C in basic conditions (e.g. LiHMDS); the starting material may be prepared in similar way to what described in Wayne G C et al., J Prakt. Chem., (2000), 342(5), 504-7,

step b stands for reduction of the ester group with a suitable reducing agent, e.g. DIBAl-H, in usual conditions (CH_2Cl_2, 0°C to r t.),

step c stands for protection of the hydroxy group, preferably with t-BuPb_2SiCl, in DMF with DMAP as catalyst (0°C to r t),

step d stands for reaction with the amine RNH_2 (XIV) as described above;

step e stands for protection of the amino group with a suitale protecting group, for example by treatment with $(BOC)_2O$ in presence of DMAP;

step f stands for, i) oxidation with OsO_4 in acetone/water, then ii) treatment with $NaIO_4$ in THF/water, and finally iii) reduction with $NaBH_4$ in a suitable solvent (e.g. EtOH),

step g stands for deprotection of the amino protecting group (e g. CF_3CO_2H in CH_2Cl_2),

step h stands for intramolecular cyclisation, for example by mesylation of the hydroxy group in basic conditions (i.e. Et_3N);

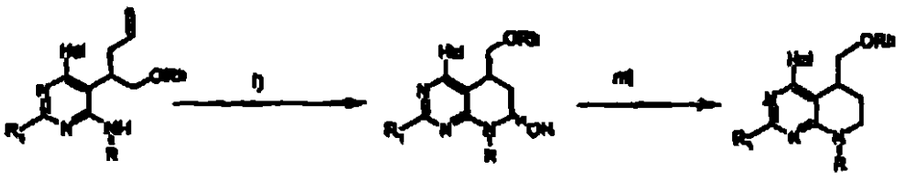
step i stands for deprotection of the hydroxy protecting group (e.g. Et_3N - 3HF in DMF at 40°C);

step j stands for transformation of the hydroxy group in a suitable leaving group (e g. mesylatum),

step k stands for reaction with the amine (IX) as described above

Alternatively, the synthesis can be modified following the steps below (starting from an already described intermediate) according to Scheme 2

Scheme 2



in which

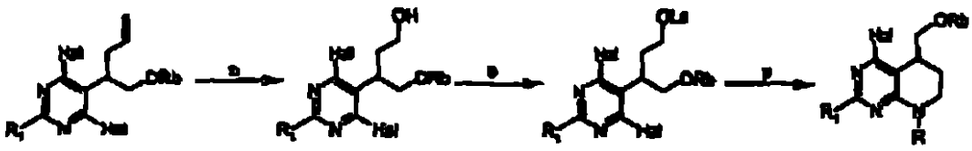
step l stands for the first two reactions of previous step f, and

step m stands for treatment with Et_3SiH in the presence of BF_3-Et_2O

The synthesis is then completed as described in Scheme 1

In another alternative, the protection of the amino group can be avoided through the following sequence of steps (starting from an already described intermediate) according to scheme 2a

Scheme 2a



in which

step n corresponds to previous step f),

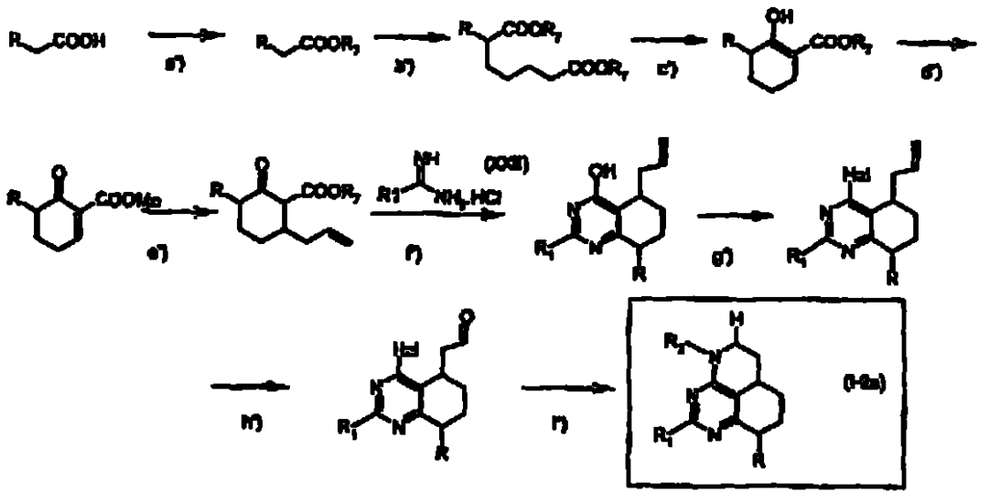
step o corresponds to previous step j);

step p stands for reaction with the amine RNH_2 (XIV) as described above,

The synthesis is then completed as described in Scheme 1

In another embodiment of the invention, compounds of formula (I-2), in which R3 is hydrogen are equivalent to compounds of formula (I-2a), may be prepared according to the following Scheme 3

Scheme 3



in which Hal, R, R_1, R_2, R_7, Rb are defined as above and preferably R_7 is a methyl group, Hal is chlorine, Rb is t-BuPh_2 Si derivative, OLs is a mesyl group and

step a' stands for esterification in usual conditions (R_7OH, acid catalyst, reflux),

step b' stands for alkylation with the suitable alkylating agent (e.g. methyl 5-iodovalerate in the presence of LiHMDS),

step c' stands for intramolecular cyclisation in basic conditions (i.e MeONa, refluxing toluene);

step d' stands for phenylselenylation followed by oxidation with H_2O_2 and subsequent elimination,

step e' stands for 1,4-carbonyl addition with a suitable silane such as allyltrimethylsilane catalysed by $TiCl_4$,

step f' stands for reaction with the amidine (XXII) as described above,

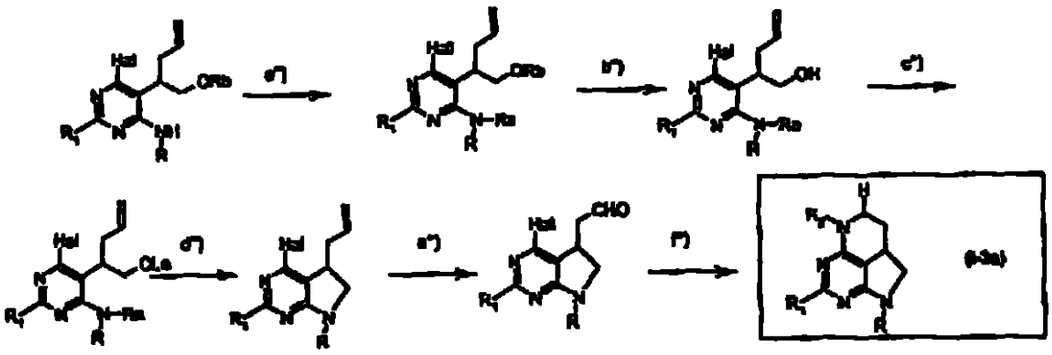
step g' stands for halogenation of the hydroxy group (e g. by treatment with $POCl_3$ at reflux);

step h' stands for oxidative cleavage of the double bond by, for example, ozonization,

step i' stands for reductive amination in the presence of $NaBH_3CN$ with the amine (IX) and subsequent intramolecular cyclisation.

In a further embodiment of the invention, compounds of formula (I-3) in which R3 is hydrogen are equivalent to compounds of formula (I-3a) may be prepared according to Scheme 4

Scheme 4



in which

step a'' stands for protection of the amino group with a suitale protecting group, for example by treatment with $(BOC)_2O$ in presence of DMAP;

step b'' corresponds to previous step i);

step c'' stands for mesylation of the hydroxy group in basic conditions (i.e. Et_3N),

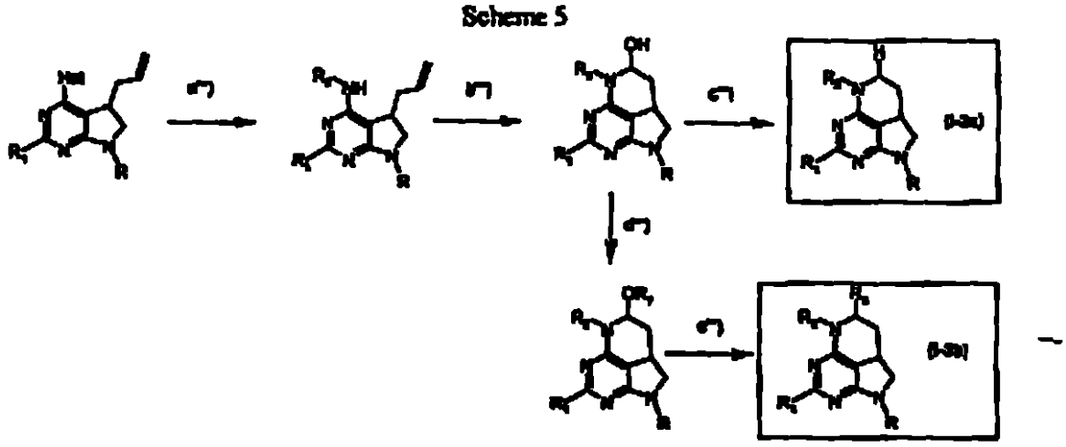
step d'' stands for deprotection of the protective group of the amino, e g. by treatment with TFA and then subsequent cyclisation in basic conditions, e g. Et_3N,

step e'' corresponds to previous step h') or corresponds to previous step l);

step f'' corresponds to previous step l'),

In another alternative, the last stages of the synthesis could be done as follow and compounds of formula (I-3) in which R_3 is different from hydrogen corresponding to compounds of formula (I-3b) according to Scheme 5

Scheme 5



in which

step a''' corresponds to previous step k);

step b''' corresponds to previous step l),

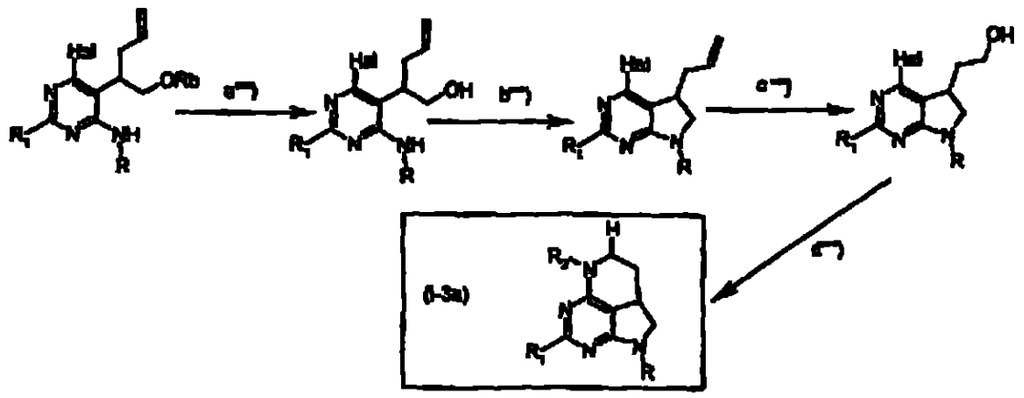
step c''' stands for reduction, e.g. by treatment with Et_3SiH, TFA,

step d''' stands for formation of the ether group, e.g. by treatment with methanol in presence of PTSA,

step e'''' stands for reaction with an organo-metallic compound, such as R_3Cu in presence of $BF_3.Et_2O$.

Alternatively compounds of formula (I-3a), when it is not necessary to protect the amino group, may be prepared as exemplified below in Scheme 6, starting from an already known intermediate.

Scheme 6



wherein

step a'''' corresponds to previous step i),

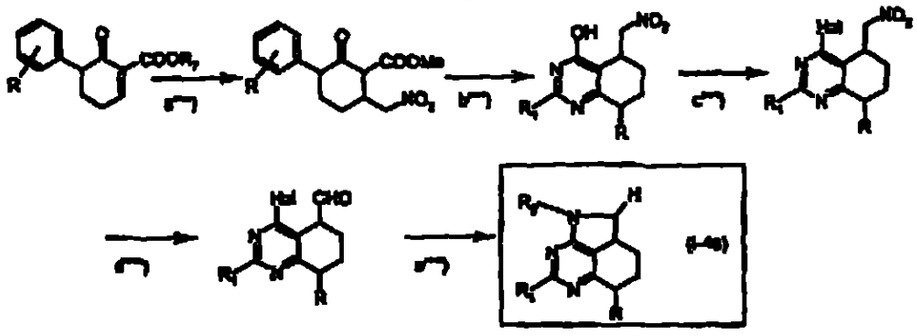
step b'''' corresponds to previous step j), followed by in situ intramolecular cyclisation,

step c'''' corresponds to previous step f);

step d'''' corresponds to previous steps j) and k).

In another embodiment of the invention, compounds of formula (I-4) when R_3 is hydrogen corresponding to compounds of formula (I-4a) may be prepared according to Scheme 7

Scheme 7



in which

step a''''' stands for reaction with nitromethane in usual conditions;

step b''''' stands for reaction with the amidine (XXII) as described above;

step c''''' corresponds to previous step g'),

step d''''' stands for formation of the aldehyde group, e.g. by treatment with KOH in methanol and subsequent oxidation by $KMnO_4$,

step e''''' corresponds to previous step i').

Examples of suitable nitrogen protecting group include alkoxycarbonyl, e g t-butoxycarbonyl and arylsulphonyl, e.g phenylsulphonyl.

In any of the above reaction the nitrogen protecting group may be removed by conventional procedures known for removing such groups (such as those described in Protective Groups in Organic Chemistry, pages 46-119, Edited by J F W McOmie (Plenum Press, 1973)). Thus, when Ra is alkoxycarbonyl, the group may be removed by acid hydrolisis using for example trifluoro acetic acid

Examples of suitable hydroxy protecting group include trihydrocarbyl silyl ethers such as the trimethylsilyl or t-butyldimethylsilyl ether
The hydroxyl protectin groups may be removed by well-known standard procedures (such as those described in Protective Groups in Organic Chemistry, pages 46-119, Edited by J F W McOmie (Plenum Press, 1973)). For example when Rb is a t-butyldimethylsilyl group, this may be removed by treatment with triethylamine trihydrofluoride

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 ^{2}H, ^{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 ^{3}H, ^{14}C are incorporated, are useful in drug and/or substrate tissue distribution assays Tritiated, i.e , ^{3}H, 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 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., ^{2}H, 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 Ki less than 10 μm. In a preferred embodiment of this invention, a CRF receptor antagonist has a Ki of less than 10 μm.
In a more preferred embodiment the value of K_i is less than 1 μm and more preferably less than 0 1 μm 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 3-1-3 and 3-1-10
More preferred compounds having a K_i less than 0 1 μm are compound numbers 1-1-1, 1-1-4, 1-1-5, 1-2-1, 3-1-5, and 3-1-6.

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.

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.

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 dyssomnia, insomnia, sleep apnea, narcolepsy, and circadian rhythm disorders.

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

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

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 hypnotic, amphetamine or amphetamine-related drugs (e.g. dextroamphetamine, methylamphetamine) addiction or a combination thereof.

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.

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.

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 intercranial pressure; decreased intercranial 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.

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, pruritus 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 fasciohasis; disorders related to immune enhancement or suppression such as systemic lupus erythematosus and rheumatic diseases such as fibrositis, and cough.

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

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

There is also provided as a further aspect of the invention the use of 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

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.

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

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.

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

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.

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.

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.

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.

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

In the Intermediates and Examples unless otherwise stated.

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 (^{1}H-NMR) spectra were recorded at 400 MHz, chemical shifts are reported in ppm downfield (d) from Me_4Si, 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 Darmstaadt, Germany). The following abbreviations are used in text. EtOAc = ethyl acetate, cHex = cyclohexane, CH_2Cl_2 = dichloromethane, Et_2O = dietyl ether, DMF = N,N-dimethylformamide, DIPEA=N,N-diisopropylethylamine, MeOH = methanol, Et_3N = triethylamine, TFA = trifluoroacetic acid, THF = tetrahydrofuran, DIBAL-H=diisobutylaluminium hydride, DMAP = dimethylaminopyridine, LHMDS = lithium hexamethyldisilazane, 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

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

Sodium (1.74g) was added portionwise to anh. MeOH (60mL), at 0°C, under N_2. After consumption of metallic sodium, acetamidine hydrochloride (7.06g) was added. After 20 min of stirring, the precipitated NaCl was filtered off. A solution of 2-ethoxycarbonyl-succinic acid diethyl ester (6.04g) in anh. MeOH (20mL) 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 (8.69g) obtained was then mixed with $POCl_3$ (70mL) and heated at reflux for 3.5 hr. The resulting solution was cooled to r.t. and poured slowly into ice/water (600mL) and NH_4OH (50mL) with vigorous stirring. The product was extracted with EtOAc (3x50mL) and with Et_2O (3x20mL). The combined organic extracts were washed with H_2O (60mL) and brine (40mL), dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated *in vacuo*. The crude oil was purified by flash chromatography (silica gel, cHex/EtOAc 9:1) to give the title compound as a yellow solid (4.27g).

NMR (^{1}H, $CDCl_3$): 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 $[M]^+$.2Cl, 167 $[MH-Cl]^+$,1Cl

Intermediate 2

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

A solution of intermediate 1 (1.33g, 5.68mmol) in anh. THF (8mL), under N_2, was treated with lithium bis(trimethylsilyl) amide (1M solution in hexane, 11.5mL, 2eq.) at 0°C for 15 min before allylbromide (0.99mL, 2eq) was added. The mixture was stirred for 4 hr at r.t. and quenched with water (20mL). The product was extracted with EtOAc (2x15mL) and the organic phase was washed with H_2O (2x15mL) and with brine (1x15mL), dried over Na_2SO_4 and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by flash chromatography (silica gel, EtOAc/cHex 1:9) to give the title compound (673.8mg) as a white solid.

NMR (^{1}H, $CDCl_3$) δ 5 77 (m, 1H), 5 03 (m, 2H), 4 43 (dd, 1H), 3 76 (s, 3H), 3 12 (m, 1H), 2.78 (m, 1H), 2 73 (s, 3H)
MS (*m/z*) 374[M] +2Cl.

Intermediate 3
2-(4,6-Dichloro-2-methyl-pyrimidin-5-yl)-pent-4-en-1-ol
To a solution of intermediate 2 (257mg) in anh. CH_2Cl_2 (9.3mL), at –78°C, under N_2, was added DIBAl-H (1M solution in hexane, 5 6mL, 6eq) After the addition was complete the reaction mixture was stirred at –78°C for 1 hr and at 0°C for 2 hr The reaction mixture was poured into a solution of HCl 0.5N in ice (20mL) and extracted with CH_2Cl_2 (3x10mL) The combined organic extracts were dried over anh. Na_2SO_4, filtered and concentrated *in vacuo* to give the title compound (200mg) as a colourless oil
NMR (^{1}H, $CDCl_3$) δ 5 76 (m, 1H), 5 12 (m, 1H), 5.01 (m, 1H), 4 16 (m, 1H), 4.06 (m, 1H), 3.91 (m, 1H), 2.8-2 6 (m, 2H), 2.70 (s, 3H), 1.50 (t, 1H)
MS (*m/z*) 247 [M]$^+$, 2Cl

Intermediate 4
5-[1-(*tert*-Butyl-dimethyl-silanyloxymethyl)-but-3-enyl]-4,6-dichloro-2-methylpyrimidine
To a solution of intermediate 3 (200mg) in anh. DMF (12mL), at 0°C, under N_2, was added *tert*-butyl-dimethylsilylchloride (245mg, 2eq) and imidazole (553mg, 10eq) The reaction was stirred at r t. for 2 hr and more *tert*-butyl-dimethylsilylchloride (61mg, 0.5eq) was added After 1 hr, sat.aq NH_4Cl (15mL) and EtOAc (15mL) were added and the aqueous phase was extracted with additional EtOAc (2x15mL) The combined extracts were washed with H_2O (10mL), dried over anh. Na_2SO_4, filtered and concentrated *in vacuo* The crude product was purified by flash chromatography (silica gel, cHex/EtOAc 19-1) to give the title compound (237mg) as a colorless oil
NMR (^{1}H, $CDCl_3$) δ 5 72 (m, 1H), 5 10 (d, 1H), 4.98 (d, 1H), 4 11 (m, 1H), 3.94 (m, 2H), 2.69 (s, 3H), 2 6-2.7 (m, 2H), 0.82 (s, 9H), 0.05 (s, 3H), 0 01 (s, 3H).
MS (*m/z*) 361 [M]$^+$, 2Cl

Intermediate 5
[5-[1-(*tert*-Butyl-dimethyl-silanyloxymethyl)-but-3-enyl]-6-chloro-2-methyl-pyrimidin-4-yl]-(2,4-dichlorophenyl)amine
A solution of 2,4-dichloro-aniline (192mg) in anh. THF (12mL), under N_2, was treated with sodium hydride (80% in mineral oil, 393mg) at 0°C for 15 min and then intermediate 4 (434mg, 1 19mmol) in anh. THF (4mL) was added. The mixture was heated to reflux for 3 hr and quenched with water (20mL). The product was extracted with EtOAc (2x20mL), dried over anh. Na_2SO_4 and concentrated *in vacuo* The crude product was purified by flash chromatography (silica gel, EtOAc/cHex 9 1) to give the title compound (419mg) as a yellow oil.
NMR (^{1}H, $CDCl_3$), T=55°C· δ 8.35 (bs, 1H), 8 13 (bd, 2H), 7.42 (d, 1H), 7.25 (dd, 1H), 5 73 (m, 1H), 5.03 (m, 2H), 4 10 (dd, 1H), 3 99 (dd, 1H), 3.65 (bm, 1H), 2.75 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 0.82 (s, 9H), 0 01 (s, 3H), 0.00 (s, 3H)
MS (*m/z*) 486 [MH]$^+$, 3Cl.

Intermediate 6

{5-[1-(*tert*-Butyl-dimethyl-silanyloxymethyl)-but-3-enyl]-6-chloro-2-methyl-pyrimidin-4-yl}-(2,4-dichlorophenyl)-carbamic acid *tert*-butyl ester

To a solution of intermediate 5 (419mg) in anh CH_2Cl_2 (17mL), under N_2, was added $(Boc)_2O$ (376mg, 2eq) and DMAP (cat) The reaction mixture was stirred at r t. for 18 hr The solution was diluted with water (10mL) and extracted with EtOAc (3x15mL) 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 9-1) gave the title compound (420mg) as a yellow solid.

NMR (^{1}H, $CDCl_3$, 40°C) δ 7 47 (d, 1H), 7 30 (d, 1H), 7 14 (dd, 1H), 5 66 (m, 1H), 5 03-4.89 (m, 2H), 3 98-3 8 (m, 2H), 3 43 (b, 1H), 2 8-2.6 (m, 2H), 2.56 (bs, 3H), 1 41 (s, 9H), 0 77 (s, 9H), -0 02 (s, 3H), -0 10 (s, 3H)

IR (nujol, cm^{-1}) 1716.

MS (*m/z*) 588 $[MH]^+$, 3Cl

Intermediate 7

[6-Chloro-5-(1-hydroxymethyl-but-3-enyl)-2-methyl-pyrimidin-4-yl]-(2,4-dichlorophenyl)-carbamic acid *tert*-butyl ester

To a solution of intermediate 6 (50mg) in anh. DMF (1mL), under N_2, was added TEA 3HF (21µl, 1.5eq) The reaction was stirred at r t. for 18 hr The solution was diluted with water (10mL) and extracted with EtOAc (3x15mL) 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 8 2) gave the title compound (30mg) as colourless oil

NMR (^{1}H, DMSO, T=70°C) δ 7.69 (d, 1H), 7.43-7.33 (m, 2H), 5 64 (m, 1H), 5.00-4.88 (m, 2H), 4.54 (1H, m), 3 71 (m, 2H), 3.29 (m, 1H), 2.66 (m, 2H), 2 5 (s, 3II), 1.31 (s, 9H).

MS (*m/z*) 472 $[MH]^+$, 3Cl

Intermediate 8

Methanesulfonic acid 2-{4-[*tert*-butoxycarbonyl-(2,4-dichlorophenyl)-amino]-6-chloro-2-methyl-pyrimidin-5-yl}-pent-4-enyl ester

To a solution of intermediate 7 (130mg) in anh CH_2Cl_2 (5.52mL), at r.t, under N_2, was added Et_3N (192µl, 5eq) and CH_3SO_2Cl (43µl, 2eq) The reaction was stirred at r t. for 18 hr The reaction mixture was diluted with water (20mL) and extracted with EtOAc (3x25mL) The combined organic extracts were dried over anh. Na_2SO_4, filtered and concentrated *in vacuo* The crude product was purified by flash chromatography (silica gel, cHex/EtOAc 8 2) to give the title compound (148mg) as a colourless oil

NMR (^{1}H, DMSO, T=70°C) δ 7 72 (d, 1H), 7.36 (dd, 1H), 7.28 (d, 1H), 5.56 (m, 1H), 5 00 (d, 1H), 4 92 (d, 1H), 4.46 (m, 2H), 3 51 (m, 1H), 3.02 (s, 3H), 2 65 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.50 (m, 1H), 1.38 (s, 9H).

IR (cm^{-1}) 1725, 1641, 1362

MS (*m/z*): 550 $[MH]^+$, 3Cl

Intermediate 9

5-Allyl-4-chloro-7-(2,4-dichlorophenyl)-2-methyl-6,7-dihydro-5*H*-pyrrolo[2,3-*d*] pyrimidine
A solution of intermediate 8 (120mg) in TFA 20%/CH_2Cl_2 (7mL) was stirred at r t. for 2 hr To remove TFA, the solvent of the reaction mixture was evaporated *in vacuo* and repeated additions of CH_2Cl_2 and evaporation were made. The crude intermediate was then dissolved in anh. THF (5mL) and Et_3N (284µl, 5eq) was added. After 1 hr of stirring at r t., H_2O was added and the aqueous layer was extracted with EtOAc (3x10mL) The combined organic extracts were dried over anh. Na_2SO_4, filtered and concentrated to dryness *in vacuo* to give the title compound (124mg) as a colourless oil.
NMR (^1H, $CDCl_3$). δ 7.49 (dd, 1H), 7.30 (d+s, 2H), 5 77 (m, 1H), 5 16-5 12 (m, 2H), 4 00 (t, 1H), 3 77 (m, 1H), 3.57 (m, 1H), 2 7 (m, 1H) 2 47 (m, 1H), 2.45 (s, 3H)
MS (*m/z*) 354 $[MH]^+$, 3Cl

Intermediate 10
[4-Chloro-7-(2,4-dichlorophenyl)-2-methyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3d]pyrimidin-5-yl]-acetaldehyde
A solution of intermediate 9 (30mg) in CH_2Cl_2 (4mL) was ozonized (5g.h^{-1}) at -78°C for 5 min When all the starting material had disappeared (according to TLC in cHex/EtOAc 75/25), the reaction mixture was first flushed with oxygen and then with nitrogen for 20 min To the cooled reaction mixture was added $(CH_3)_2S$ (25µl, 4eq) and the temperature was allowed to warm up to r t. The solution was stirred for 18 hr at that temperature. The solvent was removed *in vacuo* and the crude product was purified by flash chromatography (silica gel, cHex/EtOAc 3 1) to give the title compound (8mg) as a colourless oil.
NMR (^1H, $CDCl_3$) δ 9.87 (s, 1H), 7.48 (t, 1H), 7.30 (m, 2H), 4 23 (t, 1H), 3 90 (m, 1H), 3 60 (dd, 1H), 3.29 (dd, 1H), 2.90 (dd, 1H), 2.42 (s, 3H)
MS (*m/z*) 356 $[MH]^+$, 3Cl.

Intermediate 11
5-[1-(*tert*-Butyl-diphenyl-silanyloxymethyl)-but-3-enyl]-4,6-dichloro-2-methyl-pyrimidine
To a solution of intermediate 3 (152mg) in anh. DMF (4mL), at 0°C, under N_2, was added DMAP (3 8mg), imidazole (420mg) and $Ph_2tBuSiCl$ (0.32mL) The reaction mixture was stirred at r t. for 2 hr To this solution were added 5mL of sat.aq NH_4Cl and the mixture was extracted with Et_2O (2x15mL). The combined organic extracts were washed once with water, once with brine and dried over Na_2SO_4. The solids were filtered, the solvent was evaporated and the crude yellow oil was purified by flash chromatography (silica gel, cHex/EtOAc 95.5) to give the title compound as a colourless oil (270mg).
NMR (^1H, $CDCl_3$)- δ 7.65 (dd, 2H), 7.56 (dd, 2H), 7.49-7.36 (m, 6H), 5.67 (m, 1H), 5.03 (dd, 1H), 4.94 (dd, 1H), 4 17 (m, 1H), 4.00 (m, 2H), 2.70 (s, 3H), 2 69 (m, 1H), 2.55 (m, 1H), 0 98 (s, 9H)
MS (*m/z*) 485 $[MH]^+$, 2Cl.

Intermediate 12
[5-[1-(*tert*-Butyl-diphenyl-silanyloxymethyl)-but-3-enyl]-6-chloro-2-methyl-pyrimidin-4-yl]-(2,4-dichlorophenyl)-amine

To a solution of 2,4-dichloroanilme (80mg) in anh THF (1mL), at 0°C, under N_2, was added NaH (80 % in mineral oil, 31mg) and left to react at r t. for 30 mm. To this mixture cooled back at 0°C was added a solution of intermediate 11 (227mg, 0.467mmol) in anh. THF (2mL). The reaction mixture was stirred at reflux for 5 hr It was then quenched with water (20mL), and extracted with Et_2O (4x20mL) The combined organic extracts were washed once with water, once with brine and dried over anh. Na_2SO_4 The solids were filtered, the solvent evaporated and the crude orange oil was purified by flash chromatography (silica gel, cHex/EtOAc 95.5) to give the title compound as yellow oil (131 6mg)

NMR (^{1}H, $CDCl_3$) δ 8.2-7 7 (broad d, 1H), 7 55 (d, 2H), 7 50 (d, 2H), 7 40-7.20 (m, 9H), 5 70 (m, 1H), 5.07 (dd, 1H), 4 94 (dd, 1H), 4 06 (m, 2H), 3 70 (m, 1H), 2.71 (m, 2H), 2.50 (m, 3H), 0 95 (s, 9H)

MS (*m/z*) 610 $[MH]^+$, 3 Cl

Intermediate 13

{5-[1-(*tert*-Butyl-diphenyl-silanyloxymethyl)-but-3-enyl]-6-chloro-2-methyl-pyrimidin-4-yl}-(2,4-dichlorophenyl)-carbamic acid *tert*-butyl ester

To a solution of intermediate 12 (128mg) in anh CH_2Cl_2 (2mL), at r t., under N_2, were added Boc_2O (61mg) and DMAP (3mg). The reaction mixture was stirred at r.t. for 16 hr The complete conversion of the starting material was obtained after 2 days by addition of fresh Boc_2O (58mg + 46mg) and catalytic amounts of DMAP The reaction mixture was then diluted with water and extracted with CH_2Cl_2 (2x5mL) The combined organic extracts were washed once with water and dried over anh. Na_2SO_4 The solids were filtered, the solvent evaporated and the crude yellow oil was purified by flash chromatography (silica gel, cHex/EtOAc 9 1) to give the title compound as pale yellow oil (138mg).

NMR (^{1}H, DMSO, 70 °C): δ 7.67 (d, 1H), 7 54-7 30 (m, 5H+5H), 7 19 (m, 2H), 5.51 (m, 1H), 4.87 (d, 1H), 4 82 (d, 1H), 3 94 (m, 1H), 3 84 (bm, 1H), 3.53 (m, 1H), 2.57 (s, 3H), 2 62 (m, 1H), 2 35 (m, 1H), 1.35 (s, 9H), 0 90 (s, 9H)

IR (nujol, cm^{-1}) 1732

MS (*m/z*) 710 $[MH]^+$, 3 Cl, 722 $[M+Na]^+$, 610 $[MH-Boc+H]^+$

Intermediate 14

{5-[1-(*tert*-Butyl-diphenyl-silanyloxymethyl)-3-hydroxy-propyl]-6-chloro-2-methyl-pyrimidin-4-yl}-(2,4-dichlorophenyl)-carbamic acid *tert*-butyl ester

A solution of intermediate 13 (108mg) in 3mL of CH_2Cl_2/CH_3OH (9·1) was cooled at –78°C. O_3 was bubbled in the solution for 30 min under magnetic stirring. $NaBH_4$ (23 1mg) was then added under N_2 atmosphere at low temperature. The reaction mixture was stirred for 3 hr at r.t. It was then quenched with water and extracted with CH_2Cl_2 (2x5mL) The combined organic extracts were washed once with sat.aq NH_4Cl and dried over anh. Na_2SO_4. The solids were filtered, the solvent was evaporated and the crude yellow oil was purified by flash chromatography (silica gel, cHex/EtOAc 9 1) to give the title compound as a colourless oil (59mg).

NMR (^{1}H, DMSO, 70 °C) δ 7 65 (d, 1H), 7.48-7.34 (m, 5H+5H), 7.28 (d, 1H), 7 12 (bd, 1H), 5.51 (m, 1H), 4 18 (t, 1H), 4 02 (bt, 1H), 3 82 (bm, 1H), 3.51 (m, 1H), 3.29 (bm, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.05 (m, 1H), 1 84 (bm, 1H), 1.35 (s, 9H), 0 89 (s, 9H).

IR (film, cm^{-1}): 1733
MS (*m/z*): 714 $[MH]^+$, 3 Cl, 736 $[M+Na]^+$, 3 Cl, 678 $[MH-HCl]^+$, 2 Cl, 614 $[MH-Boc+H]^+$

Intermediate 15

Methanesulfonic acid 3-[4-(*tert*-butoxycarbonyl-(2,4-dichlorophenyl)-amino]-6-chloro-2-methyl-pyrimidin-5-yl]-4-(*tert*-butyl-diphenyl-silanyloxy)-butyl ester

To a solution of intermediate 14 (57mg) in anh. CH_2Cl_2 (1mL), were added Et_3N (55µl) and MsCl (13µl) at r.t., under N_2. The reaction mixture was stirred for 5 hr, diluted with water and extracted with CH_2Cl_2 (2x5mL). The combined organic extracts were washed once with water, once with brine, and dried over anh. Na_2SO_4. The solids were filtered, the solvent evaporated to obtain the crude colourless title compound (60mg).
NMR (^1H, DMSO, 70 °C) δ 7.65 (d, 1H), 7.50-7.34 (m, 5H+5H), 7.24 (bd, 1H), 7.15 (bd, 1H), 4.20-4.00 (m, 3H), 3.80-3.60 (m, 2H), 3.02 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 2.30-2.10 (m, 2H), 1.35 (s, 9H), 0.89 (s, 9H).
IR (nujol, cm^{-1}): 1725
MS (*m/z*) 794 $[MH]^+$, 3 Cl, 694 $[MH-Boc+H]^+$

Intermediate 16

Methanesulfonic acid 4-(*tert*-butyl-diphenyl-silanyloxy)-3-[4-chloro-6-(2,4-dichlorophenyl-amino)-2-methyl-pyrimidin-5-yl]-butyl ester

To a solution of intermediate 15 (58mg) in anh. CH_2Cl_2 (1mL), at r.t., under N_2, was added TFA (200µl, 35eq) The reaction mixture was stirred for 16 hr, then evaporated under reduced pressure, diluted several times with CH_2Cl_2 and evaporated again to obtain the crude title compound (64mg) as a yellow oil.
MS (*m/z*) 694 $[MH]^+$, 3 Cl

Intermediate 17

5-(*tert*-Butyl-diphenyl-silanyloxymethyl)-4-chloro-8-(2,4-dichlorophenyl)-2-methyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[2,3-*d*]pyrimidine

To a solution of intermediate 16 (64mg) in anh. THF (1mL), at 0°C, under N_2, was added Et_3N (100µl). The reaction mixture was stirred for 16 hr at r.t., then diluted with water and extracted with Et_2O (2x20mL) The combined organic extracts were washed once with water, once with brine and dried over anh. Na_2SO_4. The solids were filtered, the solvent was evaporated and the crude oil was purified by flash chromatography (silica gel, cHex/EtOAc 95:5). to obtain the title compound as a colourless oil (26.4mg)
NMR (^1H, $CDCl_3$): δ 7.74-6.98 (m, 5H+5H+1H+2H), 4.10-3.90, 3.76-3.55, 3.48-3.28 (m, 5H), 2.58-2.38 (m, 1H), 2.24, 2.22 (s, 3H), 2.1-1.9 (m 1H), 1.07 (s, 9H).
MS (*m/z*): 598 $[MH]^+$, 3 Cl.

Intermediate 18

[4-Chloro-8-(2,4-dichlorophenyl)-2-methyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-5-yl]-methanol

To a solution of intermediate 17 (22mg) in anh. DMF (2mL), at r.t., under N_2, was added $Et_3N{\cdot}3HF$ (20µl). The reaction mixture was stirred for 4 hr at 40°C, then diluted with water

and extracted with Et_2O (3x20mL) The combined organic extracts were washed once with water, once with brine and dried over anh. Na_2SO_4. The solids were filtered, the solvent evaporated and the crude oil was purified by flash chromatography (silica gel, cHex/EtOAc 2 1) to give the title compound as colourless oil (13mg)

NMR (^{1}H, DMSO, 90 °C) δ 7.66 (bs, 1H), 7.50-7.42 (m, 2H), 4 66 (m, 1H), 3 82 (bt, 1H), 3 68 (m, 1H), 3 66-3.36 (m, 2H), 3.20 (m, 1H), 2 33 (m, 1H), 2.14 (s, 3H), 1 94 (m, 1H)
MS (*m/z*) 358 $[MH]^+$, 3 Cl, 360

Intermediate 19

Methanesulfonic acid 4-chloro-8-(2,4-dichlorophenyl)-2-methyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-5-ylmethyl ester

To a solution of intermediate 18 (13mg) in anh. CH_2Cl_2 (1mL), at 0 °C, under N_2, were added Et_3N (20 0µl) and MsCl (6.0µl) The reaction mixture was stirred for 16 hr at r t., then diluted with water and extracted with CH_2Cl_2 (3x10mL). The combined organic extracts were washed once with water, once with brine and dried over anh. Na_2SO_4 The solids were filtered and the solvent was evaporated to give the crude title compound (14 7mg) as a colourless oil.

NMR (^{1}H, $CDCl_3$) δ 7.50 (dd, 1H), 7 40-7 15 (m, 2H), 4.50-4 15 (m, 2H), 3 90-3 70 (m, 1H), 3 65-3 30 (m, 2H), 3.05 (s, 3H), 2 45-2.2 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 2 2- 2 0 (m, 1H).
MS (*m/z*) 438 $[MH]^+$, 3 Cl.

Intermediate 20

5-Iodo-pentanoic acid methyl ester

To a solution of methyl 4-bromovalerate (14g) in acetone (63mL), NaI (11 5g) was added and the mixture was refluxed for 2 hr It was then cooled to r t. and the precipitate was filtered. The filtrate was evaporated and ether was added to the residue. The resulting suspension was filtered and the ethereal phase washed with 5% aq $NaHSO_3$ (3x100mL) and with brine (1x100mL) and dried over anh. Na_2SO_4. The solids were filtered and the solvent evaporated to give the crude title compound as a yellow oil (15 85g).
NMR (^{1}H, $CDCl_3$) δ 3 68 (s, 3H), 3 19 (t, 2H), 2.34 (t, 2H), 1.86 (m, 2H), 1 74 (m, 2H)
MS (*m/z*) 242 $[M]^+$, 211 $[M\text{-}OMe]^+$, 115 $[M\text{-}I]^+$

Intermediate 21

2-(2,4-dichlorophenyl)-heptanedioic acid dimethyl ester

To a solution of methyl 2,4-dichlorophenylacetate (2g) in anh. THF (27mL), at -78°C, under N_2, a 1M solution of LHMDS in THF (10.04mL) was added dropwise and the mixture was stirred at -78°C for 30 min. Neat intermediate 20 (2.87g, 1.3eq) was then added dropwise at -78°C and the dropping funnel was washed with anh. THF (2mL). The cooling bath was then removed and the mixture was stirred at r t. for 3.5 hr The solvents were evaporated under reduced pressure The residue was dissolved in ether, washed with water (3x30mL) and brine (1x30mL) 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) to give the title compound as a pale yellow oil (2 7g)

NMR (^{1}H, $CDCl_3$) δ 7.39 (d, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.22 (dd, 1H), 4.10 (t, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 2.29 (t, 2H), 2.05 (m, 1H), 1.74 (m, 1H), 1.64 (m, 2H), 1.40-1.20 (m, 2H)
IR (film, cm^{-1}) 1738.
MS (*m/z*) 332 $[M]^+$, 300 $[M-CH_3OH]^+$, 159

Intermediate 22
3-(2,4-Dichlorophenyl)-2-hydroxy-cyclohex-1-enecarboxylic acid methyl ester
Sodium (0.7g) was added portionwise under vigorous stirring, at 0°C, under N_2, to anh. MeOH (26mL). After consumption of metallic sodium, anh. toluene (100mL) was added and a MeOH/toluene mixture (36mL) was distilled off by means of a Dean-Stark apparatus. The mixture was allowed to cool to r.t. before adding a solution of intermediate 21 (2.52g) in anh. toluene (15mL). The mixture was refluxed for 3.5 hr and then cooled to r.t. before acidifying with AcOH. The organic phase was washed with water. The aqueous phase was extracted with EtOAc (2x20mL) and the combined organic extracts were washed with water (2x20mL), brine (2x20mL) 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 95:5) to obtain the title compound (colourless oil, 1.8g).
NMR (^{1}H, $CDCl_3$) δ 12.19 (s, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.19 (dd, 1H), 7.08 (d, 1H), 4.07 (t, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.35 (m, 2H), 2.01 (m, 1H), 1.73 (m, 1H), 1.60 (m, 2H).
MS (*m/z*) 300 $[M]^+$, 265, 233

Intermediate 23
5-(2,4-Dichlorophenyl)-6-oxo-cyclohex-1-enecarboxylic acid methyl ester
Phenylselenenylchloride (2.44g) was placed in a two-necked flask under nitrogen and dissolved in anh. CH_2Cl_2 (21mL). The brown solution was cooled to 0°C and anh. pyridine (0.9mL) was added resulting in a yellow solution which was stirred at 0°C for 30 min. A solution of intermediate 22 (1.5g) in anh. CH_2Cl_2 (12mL) was added dropwise at 0°C and the reaction mixture was stirred at r.t. for 4.5 hr. The reaction mixture was then transfered to a separatory funnel and washed with 1M HCl (2x10mL) and with water (3x10mL). The CH_2Cl_2 layer was then transfered to a flask and cooled to 0°C. Aqueous H_2O_2 (30% w/w, 3mL) was added and the mixture was stirred for 10 min at 0°C followed by addition of a second aliquot of H_2O_2 (3mL). The reaction mixture turned colourless and a white solid formed. After 20 min at 0°C the mixture was washed with sat.aq $NaHCO_3$ (2x10mL) and brine (1x10mL) and dried over anh. Na_2SO_4. The solids were filtered and the solvent evaporated to give the title compound (1.45g) as a pale yellow oil, which becomes solid by cooling.
NMR (^{1}H, $CDCl_3$) δ 7.77 (m, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.24 (dd, 1H), 7.11 (d, 1H), 4.12 (dd, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.70 (m, 2H), 2.40-2.20 (m, 2H).
IR (film, cm^{-1}): 1737, 1673
MS (*m/z*): 298 $[M]^+$, 263 $[M-Cl]^+$, 126

Intermediate 24
5-Allyl-8-(2,4-dichlorophenyl)-2-methyl-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-4-ol

To a solution of intermediate 23 (690mg) in anh. CH_2Cl_2 (6 5mL), at -78°C, $TiCl_4$ (0 255mL) was added. The resulting brown solution was stirred at -78°C for 5 min, after which a solution of allyltrimethylsilane (0.440mL) in anh. CH_2Cl_2 (6.5mL) was added. After stirring for 1.5 hr at -78°C, the reaction was quenched with water, diluted with CH_2Cl_2 and the mixture was allowed to warm to r t. The aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 and the organic phase was washed with brine (1x10mL) and dried over anh. Na_2SO_4. The solids were filtered and the solvent evaporated to obtain the allylated compound (676mg) as pale yellow oil and as a mixture of diastereoisomeric enolesters and ketoesters

Sodium (140mg, 3eq) was added portionwise to anh. MeOH (6mL) under N_2 After consumption of metallic sodium, acetamidine hydrochloride (600mg) was added. After 10 min of stirring, the precipitated NaCl was filtered off and washed with anh. MeOH (2mL) The solution of free acetamidine was added to the crude allylated product (676g) and the mixture was stirred at r t for 18 hr The solvent was evaporated and the crude product was purified by flash chromatography (silica gel, CH_2Cl_2/MeOH 98 2 → 97 3) to give the title compound as a 3 1 mixture of two diastereoisomers (538mg)

NMR (^{1}H, $CDCl_3$)(*anti* isomer): δ 11 82 (bs, 1H), 7 42 (d, 1H), 7 10 (dd, 1H), 6.58 (d, 1H), 5 87 (m, 1H), 5 06 (m, 2H), 4.34 (d, 1H), 3 01 (m, 1H), 2 68 (m. 1H), 2.37 (s, 3H), 2.20 (m, 1H), 2.07 (m, 1H), 1 80 (m, 1H), 1 70 (m, 1H), 1.49 (m, 1H)

NMR (^{1}H, $CDCl_3$)(*syn* isomer): δ 11 70 (bs, 1H), 7.36 (d, 1H), 7 12 (dd, 1H), 6.81 (d, 1H), 5.83 (m, 1H), 5 02 (m, 2H), 4.23 (bt, 1H), 2 98 (m, 1H), 2 66 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.20 (m, 1H), 2 02-1 80 (m, 2H), 1 62-1 47 (m, 2H).

MS (*m/z*) 348 $[M]^+$, 307 $[M-allyl]^+$

Intermediate 25

Anti-5-Allyl-4-chloro-8-(2,4-dichlorophenyl)-2-methyl-5,6,7,8-tetrahydroquinazoline (isomer 1) and *Syn*-5-Allyl-4-chloro-8-(2,4-dichlorophenyl)-2-methyl-5,6,7,8-tetrahydroquinazoline (isomer 2)

Intermediate 24 (538mg) was dissolved in $POCl_3$ (5mL) and the mixture was refluxed for 2 hr The $POCl_3$ was evaporated, the residue was dissolved in CH_2Cl_2 and treated with conc. NH_4OH. The two phases were separated and the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (3x10mL). The combined organic extracts were washed with brine (2x10mL) and dried over Na_2SO_4 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 isomer 1 (262mg) and the title compound isomer 2 (94mg) as colourless oils

isomer 1 .NMR (^{1}H, $CDCl_3$) δ 7.44 (d, 1H), 7.06 (dd, 1H), 6.20 (d, 1H), 5 86 (m, 1H), 5.14 (m, 2H), 4.63 (d, 1H), 3 16 (m, 1H), 2.60 (m, 1H), 2.59 (s, 3H), 2.30 (m, 1H), 2 16 (m, 1H), 1.89 (m, 1H), 1.80 (m, 1H), 1 64 (m, 1H)

MS (*m/z*): 367 $[M+H]^+$

isomer 2 .NMR (^{1}H, $CDCl_3$): δ 7.36 (d, 1H), 7 15 (dd, 1H), 6.83 (bd, 1H), 5 82 (m, 1H), 5 10-5.06 (m, 2H), 4.35 (m, 1H), 3 12 (m, 1H), 2.62 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.25 (m, 1H), 2.22-2.00 (m, 2H), 1 90-1 78 (m, 2H)

MS (*m/z*): 367 $[M+H]^+$

Intermediate 26

NMR (^{1}H, $CDCl_3$) δ 7.39 (d, 1H), 7 30 (d, 1H), 7.22 (dd, 1H), 4 10 (t, 1H), 3 67 (s, 3H), 3 65 (s, 3H), 2.29 (t, 2H), 2 05 (m, 1H), 1 74 (m, 1H), 1 64 (m, 2H), 1.40-1.20 (m, 2H)
IR (film, cm^{-1}) 1738
MS (*m/z*) 332 $[M]^+$, 300 $[M-CH_3OH]^+$, 159

Intermediate 22
3-(2,4-Dichlorophenyl)-2-hydroxy-cyclohex-1-enecarboxylic acid methyl ester
Sodium (0 7g) was added portionwise under vigorous stirring, at 0°C, under N_2 to anh. MeOH (26mL) After consumption of metallic sodium, anh. toluene (100mL) was added and a MeOH/toluene mixture (36mL) was distilled off by means of a Dean-Stark apparatus The mixture was allowed to cool to r t. before adding a solution of intermediate 21 (2.52g) in anh. toluene (15mL) The mixture was refluxed for 3.5 hr and then cooled to r t. before acidifying with AcOH. The organic phase was washed with water The aqueous phase was extracted with EtOAc (2x20mL) and the combined organic extracts were washed with water (2x20mL), brine (2x20mL) 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 95 5) to obtain the title compound (colourless oil 1.8g)
NMR (^{1}H, $CDCl_3$) δ 12.19 (s, 1H), 7.40 (d, 1H), 7 19 (dd, 1H), 7 08 (d, 1H), 4 07 (t, 1H), 3 81 (s, 3H), 2.35 (m, 2H), 2 01 (m, 1H), 1 73 (m, 1H), 1 60 (m, 2H).
MS (*m/z*) 300 $[M]^+$, 265, 233

Intermediate 23
5-(2,4-Dichlorophenyl)-6-oxo-cyclohex-1-enecarboxylic acid methyl ester
Phenylselenenylchloride (2 44g) was placed in a two-necked flask under nitrogen and dissolved in anh. CH_2Cl_2 (21mL) The brown solution was cooled to 0°C and anh. pyridine (0 9mL) was added resulting in a yellow solution which was stirred at 0°C for 30 min A solution of intermediate 22 (1.5g) in anh. CH_2Cl_2 (12mL) was added dropwise at 0°C and the reaction mixture was stirred at r t. for 4.5 hr The reaction mixture was then transfered to a separatory funnel and washed with 1M HCl (2x10mL) and with water (3x10mL) The CH_2Cl_2 layer was then transfered to a flask and cooled to 0°C Aqueous H_2O_2 (30% w/w, 3mL) was added and the mixture was stirred for 10 min at 0°C followed by addition of a second aliquot of H_2O_2 (3mL) The reaction mixture turned colourless and a white solid formed. After 20 min at 0°C the mixture was washed with sat.aq $NaHCO_3$ (2x10mL) and brine (1x10mL) and dried over anh. Na_2SO_4. The solids were filtered and the solvent evaporated to give the title compound (1.45g) as a pale yellow oil, which becomes solid by cooling.
NMR (^{1}H, $CDCl_3$) δ 7 77 (m, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.24 (dd, 1H), 7 11 (d, 1H), 4 12 (dd, 1H), 3 83 (s, 3H), 2 70 (m, 2H), 2 40-2.20 (m, 2H).
IR (film, cm^{-1}) 1737, 1673
MS (*m/z*) 298 $[M]^+$, 263 $[M-Cl]^+$, 126

Intermediate 24
5-Allyl-8-(2,4-dichlorophenyl)-2-methyl-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-4-ol

To a solution of intermediate 23 (690mg) in anh. CH_2Cl_2 (6.5mL), at -78°C, $TiCl_4$ (0.255mL) was added The resulting brown solution was stirred at -78°C for 5 min, after which a solution of allyltrimethylsilane (0.440mL) in anh CH_2Cl_2 (6 5mL) was added. After stirring for 1 5 hr at -78°C, the reaction was quenched with water, diluted with CH_2Cl_2 and the mixture was allowed to warm to r t. The aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 and the organic phase was washed with brine (1x10mL) and dried over anh. Na_2SO_4. The solids were filtered and the solvent evaporated to obtain the allylated compound (676mg) as pale yellow oil and as a mixture of diastereoisomeric enolesters and ketoesters.

Sodium (140mg, 3eq) was added portionwise to anh. MeOH (6mL) under N_2 After consumption of metallic sodium, acetamidine hydrochloride (600mg) was added. After 10 min of stirring, the precipitated NaCl was filtered off and washed with anh. MeOH (2mL) The solution of free acetamidine was added to the crude allylated product (676g) and the mixture was stirred at r t. for 18 hr The solvent was evaporated and the crude product was purified by flash chromatography (silica gel, CH_2Cl_2/MeOH 98 2 → 97 3) to give the title compound as a 3 1 mixture of two diastereoisomers (538mg).

NMR (^{1}H, $CDCl_3$)(*anti* isomer) δ 11 82 (bs, 1H), 7 42 (d, 1H), 7 10 (dd, 1H), 6 58 (d, 1H), 5.87 (m, 1H), 5 06 (m, 2H), 4.34 (d, 1H), 3 01 (m, 1H), 2 68 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.20 (m, 1H), 2.07 (m, 1H), 1 80 (m, 1H), 1 70 (m, 1H), 1 49 (m, 1H)

NMR (^{1}H, $CDCl_3$)(*syn* isomer): δ 11 70 (bs, 1H), 7 36 (d, 1H), 7 12 (dd, 1H), 6.81 (d, 1H), 5.83 (m, 1H), 5.02 (m, 2H), 4.23 (bt, 1H), 2 98 (m, 1H), 2 66 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.20 (m, 1H), 2.02-1 80 (m, 2H), 1.62-1 47 (m, 2H).

MS (*m/z*) 348 $[M]^+$, 307 $[M-allyl]^+$

Intermediate 25

Anti-5-Allyl-4-chloro-8-(2,4-dichlorophenyl)-2-methyl-5,6,7,8-tetrahydroquinazoline (isomer 1) and *Syn*-5-Allyl-4-chloro-8-(2,4-dichlorophenyl)-2-methyl-5,6,7,8-tetrahydroquinazoline (isomer 2)

Intermediate 24 (538mg) was dissolved in $POCl_3$ (5mL) and the mixture was refluxed for 2 hr The $POCl_3$ was evaporated, the residue was dissolved in CH_2Cl_2 and treated with conc. NH_4OH. The two phases were separated and the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (3x10mL). The combined organic extracts were washed with brine (2x10mL) and dried over Na_2SO_4. 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 isomer 1 (262mg) and the title compound isomer 2 (94mg) as colourless oils.

isomer 1 .NMR (^{1}H, $CDCl_3$) δ 7.44 (d, 1H), 7 06 (dd, 1H), 6.20 (d, 1H), 5 86 (m, 1H), 5 14 (m, 2H), 4.63 (d, 1H), 3 16 (m, 1H), 2.60 (m, 1H), 2.59 (s, 3H), 2.30 (m, 1H), 2.16 (m, 1H), 1.89 (m, 1H), 1.80 (m, 1H), 1 64 (m, 1H)

MS (*m/z*): 367 $[M+H]^+$

isomer 2 NMR (^{1}H, $CDCl_3$) δ 7.36 (d, 1H), 7 15 (dd, 1H), 6.83 (bd, 1H), 5.82 (m, 1H), 5.10-5.06 (m, 2H), 4.35 (m, 1H), 3 12 (m, 1H), 2 62 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.25 (m, 1H), 2.22-2.00 (m, 2H), 1 90-1 78 (m, 2H)

MS (*m/z*): 367 $[M+H]^+$

Intermediate 26

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

A solution of intermediate 9 (160mg, 0 451mmol) in cyclopropylmethylamine (0.5mL) was heated at 130°C (screw cap vial) for 4 hr The amine was then evaporated and the residue was purified by flash chromatography (silica gel, gradient CH_2Cl_2/EtOAc 9-1 to 7.3) to give the title compound (162mg, 0 416mmol, 92%) as a colourless oil

NMR (^{1}H, $CDCl_3$) δ 7 43 (d, 1H), 7 36 (d, 1H), 7.24 (dd, 1H), 5.86 (m, 1H), 5.20-5 13 (m, 2H), 4 39 (bt, 1H), 3 88 (dd, 1H), 3 71 (dd, 1H), 3.40-3.30 (m, 3H), 2 46 (m, 1H), 2.35 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 1.08 (m, 1H), 0 60-0.27 (m, 4H)

MS (*m/z*). 389 $[M+H]^+$ (2 Cl)

Intermediate 27

5-Cyclopropylmethyl -1-(2,4-dichlorophenyl)- 7-methyl-1,2,2a,3,4,5-hexahydro-1,5,6,8-tetraaza-acenaphthylen-4-ol

To a solution of intermediate 26 (160mg, 0.411mmol) in a 8 1 mixture of acetone and water (8mL) was added N-methylmorpholine-N-oxide (100mg, 2eq), followed by a 4% aqueous solution of OsO_4 (0.260mL, 0 1eq) and the reaction mixture was stirred at r t. for 3.5 hr The solution was then concentrated under reduced pressure, and sat.aq Na_2SO_3 (50mL) was added. The aqueous phase was extracted with EtOAc (3x10mL) and dried over anh. Na_2SO_4. The solids were filtered and the solvent evaporated. The crude diol was dissolved in a 1 1 mixture of THF and water (8mL) and $NaIO_4$ (132mg, 1.5eq) was added. The reaction mixture was stirred at r t. for 45 min. It was then diluted with water and extracted with EtOAc (3x10mL). The combined organic extracts were washed once with brine 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 1 1) The title compound was obtained as a colourless oil (111mg, 0.284mmol, 69%)

NMR (^{1}H, DMSO-d_6)· δ 7.68 (d, 1H), 7 44 (m, 2H), 5 92 (d, 1H), 5 17 (m, 1H), 4 13 (t, 1H), 3 79 (m, 1H), 3 76 (dd, 1H), 3.50 (m, 1H), 3 15 (dd, 1H), 2.24 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 1.43 (dt, 1H), 1.06 (m, 1H), 0 50-0.20 (m, 4H)

MS (*m/z*) 391 $[M+H]^+$ (2 Cl)

Intermediate 28

5-Cyclopropylmethyl-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methoxy-7-methyl-1,2,2a,3,4,5-hexahydro-1,5,6,8-tetraaza-acenaphthylene

A solution of PTSA (1.5mg, 0 042eq) in anh. MeOH (1.5mL) was added to the neat intermediate 27 (73mg, 0 187mmol) and the resulting solution was stirred at r t. for 18 hr The solvent was then evaporated and the residue was dissolved in CH_2Cl_2 (10mL) A solution prepared by diluting sat.aq $NaHCO_3$ with water (1 1, 10mL) was then added and the aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2 (2x10mL). The combined organic extracts were washed with water (1x10mL), sat.aq. NaCl (1x10mL) and dried over anh. Na_2SO_4. The solids were filtered and the solvent evaporated The title compound was obtained as a yellow oil and was used in the subsequent step without further purification (68mg, 0 168mmol, 90%).

NMR (^{1}H, acetone-d_6) δ 7.53 (d, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.35 (dd, 1H), 4.93 (t, 1H), 4.23 (t, 1H), 4.05 (dd, 1H), 3.78 (dd, 1H), 3.51 (m, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.13 (dd, 1H), 2.53 (dddd, 1H), 2.25 (s, 3H), 1.40 (dt, 1H), 1.09 (m, 1H), 0.50-0.20 (m, 4H).
MS (*m/z*) 405 $[MH]^+$ 2 Cl)

Intermediate 29
Alternative preparation of intermediate 2, 2-[4-Chloro-7-(2,4-dichlorophenyl)-2-methyl-6,7-dihydro-5*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-5-yl]-ethanol
To a solution of intermediate 10 (93mg, 0.261mmol) in a 2:1 mixture of anh. CH_2Cl_2/MeOH (3mL), at 0°C, under N_2, was added $NaBH_4$ (20mg, 2eq) The reaction mixture was stirred at r.t. for 1 hr The reaction was then quenched with water (10mL) and concentrated under reduced pressure. The aqueous phase was extracted with EtOAc (3x10mL) and 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 white solid (80mg, 0.223mmol, 85%) and was used without further purification in the subsequent step
NMR (^{1}H, $CDCl_3$) δ 7.54 (d, 1H), 7.40-7.30 (m, 2H), 4.20 (t, 1H), 3.93 (dd, 1H), 3.87 (m, 2H), 3.75 (m, 1H), 2.57 (s, 3H), 2.27 (m, 1H), 1.99 (m, 1H).
MS (*m/z*): 358 $[MH]^+$ (3Cl)

Intermediate 30
Methanesulfonic acid 2-[4-chloro-7-(2,4-dichlorophenyl)-2-methyl-6,7-dihydro-5*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-5-yl]-ethyl ester
To a solution of intermediate 29 (80mg, 0.223mmol) in anh CH_2Cl_2 (2mL), at r.t., under N_2, was added triethylamine (155µL, 5eq) followed by mesyl chloride (35µL, 2eq) The reaction mixture was stirred at r.t. for 1 hr It was then quenched with water (10mL) and extracted with CH_2Cl_2 (3x10mL) The combined organic extracts were washed once with brine 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 1:1) The title compound was obtained as a pale yellow oil (71mg, 0.163mmol, 73%).
NMR (^{1}H, $CDCl_3$) δ 7.48 (m, 1H), 7.32 (m, 2H), 4.38 (m, 2H), 4.09 (t, 1H), 3.82 (dd, 1H), 3.66 (m, 1H), 3.00 (s, 3H), 2.46 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.14 (m, 1H)
MS (*m/z*). 436 $[MH]^+$ (3Cl)

Intermediate 31
[5-[1-(*tert*-Butyl-diphenyl-silanyloxy)-but-3-enyl]-6-chloro-2-methyl-pyrimidin-4-yl]-(2,4-bis-trifluoromethyl-phenyl)-amine
To a solution of 2,4-bis(trifluoromethyl)aniline (2.11g, 9.21mmol) in anh. DMF (45mL), at 0°C, under N_2, was added NaH 80%/oil (608mg, 2.2eq). After 30 min the reaction mixture was warmed to r.t. After 30 min a solution of intermediate 11 (4.46g, 9.21mmol.) in anh. DMF (30mL) was added. The reaction mixture was left at r.t. for 15 min, then cooled down at 0°C and diluted with water The aqueous phase was extracted with EtOAc (3x50mL) and the combined organic extracts were washed with water (50mL), brine (50mL) and then 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 97 3) to give the title compound (4.546g, 6.71mmol, 73%) as a clear oil.
NMR (^{1}H, DMSO) δ 8.34 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7 53 (d, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.54-7.31 (m, 10H), 5 7 (m, 1H), 4 97 (d, 1H), 4.90 (d, 1H), 4 11 (m, 1H), 3.99 (m, 1H), 3 72 (m, 1H), 2.56 (m, 2H), 2 18 (s, 3H), 0.91 (s, 9H).
MS (*m/z*)$^+$ 678 [MH]$^+$

Intermediate 32
5-(*tert*-Butyl-diphenyl-silanyloxymethyl)-4-chloro-2-methyl-8-(2,4-bis-trifluoromethyl-phenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7-ol
To a solution of intermediate 31 (2g, 2 95mmol) in an 8.1 mixture of acetone/H_2O (36mL), at r t., were added *N*-methyl-morpholine-*N*-oxide (716mg, 2eq) and OsO_4 4%/H_2O (1 8mL, 0 1eq) After 3.5 h the solvent was evaporated and a saturated solution of Na_2SO_3 was added. The product was extracted with EtOAc (2x20mL) and the combined organic extracts were dried over anh. Na_2SO_4. The solids were filtered and the solvent was evaporated. The oil obtained was dissolved in a 9 1 mixture of THF/H_2O (45mL) and $NaIO_4$ (947mg, 1 5eq) was added. The reaction mixture was stirred at r t. for 18 hr It was then diluted with water and the product was extracted with EtOAc (3x20mL) The combined organic extracts were washed with brine and dried over anh. Na_2SO_4. The solids were filtered and the solvent was evaporated to give the title compound (1 932g, 2.85mmol, 96%), as a mixture of two diastereoisomers
NMR (^{1}H, Acetone)
Isomer 1 δ 8 15 (m, 2H), 7 72 (m, 5H), 7 44 (m, 6H), 6 19 (d, 1H), 5.27 (m, 1H), 4 41 (t, 1H), 4 08 (dd, 1H), 3.52 (m, 1H), 2.81 (m, 1H), 2.35 (m, 1H), 2 15 (s, 3H), 1 07 (s, 9 H)
Isomer 2 δ 8 15 (m, 2H), 7 72 (m, 5H), 7.44 (m, 6H), 5 8-5 4 (m, 2H), 4-3.8 (m, 2H), 3 6-3 4 (m, 1H), 3-2.8 (m, 1H), 2.35 (m, 1H), 2 15 (s, 3H), 1.07 (s, 9H)
MS (*m/z*) 680 [MH]$^+$

Intermediate 33
5-(*tert*-Butyl-diphenyl-silanyloxymethyl)-4-chloro-2-methyl-8-(2,4-bis-trifluoromethyl-phenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[2,3-*d*]pyrimidine
To a solution of intermediate 32 (1 93g, 2 84mmol) in anh. CH_2Cl_2 (50mL), at -78°C, were added Et_3SiH (1 82mL, 4eq) and BF_3 Et_2O (1.58mL, 4 4eq) The reaction mixture was stirred 1 hr at -78°C and then was allowed to warm to r t. and stirred for 18 hr A saturated solution of $NaHCO_3$ was then added and the product was extracted with CH_2Cl_2 (3x50mL). 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 95 5) to give the title compound (0.607g, 9 16mmol, 32%) as a white solid.
NMR (^{1}H,$CDCl_3$)$^+$ δ 7.98-7.94 (d, 1H), 7 88-7 80 (dd, 1H), 7 7-7.58 7.44-7.32 (m, 10H), 7.35-7 14 (d, 1H), 3.98-3 94 (dd, 1H), 3 73-3.55 (m, 1H), 3.63-3.59 (m, 1H), 3.44-3.36 3.38-3.3 (2m, 2H), 2.55-2.4 (m, 1H), 2.17-2.15 (s, 3H), 2 04-1.9 (m, 1H), 0.98 (s, 9H)
MS (*m/z*) 664[MH]$^+$

Intermediate 34

{4-Chloro-2-methyl-8-(2,4-bis-trifluoromethyl-phenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[2,3-d]pyrimidin-5-yl}-methanol

To a solution of intermediate 33 (600mg, 0 91mmol) in anh DMF (15mL), at r t., under N_2, was added Et_3N 3HF (1.25mL, 8.4eq) and the reaction mixture was heated at 40°C for 6 5 h. It was then cooled down to r t. and diluted with water The product was extracted with Et_2O (3x20mL) The combined organic extracts were washed with brine 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 6·4) to give the title compound (337mg, 0 8mmol, 88%) as a clear oil.

NMR (^{1}H, DMSO). δ 8.26-8 12 (m, 2H), 7.9-7 8 (d, 1H), 5 08-4 98 (t, 1H), 3 9-3 6 (2H), 3 7-3.3 (2H), 3.24-3 10 (1H), 2.3 (m, 1H), 2 09 (s, 3H), 2.0-1.8 (m, 1H)

MS (*m/z*) 426[MH]$^+$

Intermediate 35

Methanesulfonic acid 4-chloro-2-methyl-8-(2,4-bis-trifluoromethyl-phenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[2,3-d]pyrimidin-5-ylmethyl ester

To a solution of intermediate 34 (200mg, 0 47mmol), in anh. CH_2Cl_2 (10mL), under N_2, at 0°C, were added Et_3N (0.26mL, 4eq) and MsCl (73µl, 2eq) The reaction mixture was warmed to r t. and stirred for 18 hr It was then diluted with water and the product was extracted with CH_2Cl_2 (3x20mL). The combined organic extracts were washed with brine and dried over anh. Na_2SO_4 The solids were filtered, the solvent evaporated and the crude product was purified by flash chromatography (silica gel, cHex/EtOAc 6 4) to give the title compound (203mg, 0.4mmol, 86%) as a clear oil

NMR (^{1}H,DMSO) δ 8.3 8 14 (m, 2H), 7 95-7.8 (d+d, 1H), 4.56-4.20 (2H), 3.9-3.4 (m, 3H), 3.25 (s, 3H), 2 11 (s, 3H), 2.2-1 9 (m, 2H)

MS (*m/z*) 504[MH]$^+$

Intermediate 36

{4-Chloro-2-methyl-7-(2,4-bis-trifluoromethyl-phenyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl}-acetaldehyde

To a solution of intermediate 31 (0.6g, 0 886mmol) in anh. DMF (15mL), at r t., under N_2 was added Et_3N 3HF (1.22mL, 8.4eq) The reaction mixture was stirred at r t. for 18 hr The reaction mixture was diluted with water and the product was extracted with Et_2O (3x20mL) The combined organic extracts were washed with brine 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 give an alcohol intermediate (346mg, 89%) which was dissolved into anh. CH_2Cl_2 (15mL) and cooled down to 0°C. Et_3N (0.44mL, 4eq) and MsCl (0 122mL, 2eq) were added, and the reaction mixture was warmed to r t. and stirred for 18 hr The reaction mixture was diluted with water and the product was extracted with CH_2Cl_2 (3x20mL) 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 a cyclic pyrrolidine intermediate (276mg, 83%). This intermediate was dissolved in an 8 1 mixture of acetone/H_2O (18mL)

and *N*-methyl-morpholine-*N*-oxide (230mg, 2eq) and OsO_4 (403 µl, 0 1eq) were added. The reaction mixture was stirred at r t. for 6 h. The solvent was evaporated and a saturated solution of Na_2SO_3 was added The product was extracted with EtOAc (3x20mL) and the combined organic extracts were dried over anh. Na_2SO_4. The solids were filtered and the solvent evaporated. The crude product was dissolved into a 9·1 mixture of THF/H_2O (15mL) and $NaIO_4$ (210mg, 1.5eq) was added. The reaction mixture was stirred at r t. for 18 hr, then it was diluted with water and the product was extracted with EtOAc (3x20mL). The combined organic extracts were washed with brine and dried over anh. Na_2SO_4. The solids were filtered and the solvent evaporated to give the title compound (250mg, 0.59mmol, 90%) as a clear oil

NMR (^{1}H, $CDCl_3$) δ 9 86 (s, 1H), 8 05 (s, 1H), 7 93 (d, 1H), 7 5 (d, 1H), 4.24 (m, 1H), 3 93 (m, 1H), 3 65 (dd, 1H), 3.25 (dd, 1H), 2.93 (dd, 1H), 2.4 (s, 3H)

MS (*m/z*) 424[MH]$^+$

Intermediate 37

Methanesulfonic acid 2-[4-chloro-2-methyl-7-(2,4-bis-trifluoromethyl-phenyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-5-yl]-ethyl ester

To a solution of intermediate 36 (250mg, 0.59mmol) in a 9 1 mixture of CH_2Cl_2/MeOH (15mL), at 0°C, under N_2, was added $NaBH_4$ (44mg, 2eq) The reaction mixture was stirred for 30 min at 0°C Conc. HCl was added until pH = 7 was reached The reaction mixture was then diluted with water and the product was extracted with CH_2Cl_2 (3x20mL) The combined organic extracts were washed with brine and dried over anh. Na_2SO_4 The solids were filtered and the solvent evaporated to give a white solid (alcohol intermediate, 231mg, 0.54mmol, 93%) which was dissolved in anh. CH_2Cl_2 (15mL) The reaction mixture was cooled at 0°C, then Et_3N (302 µl, 4eq) and MsCl (85 µl, 2eq) were added. The reaction mixture was stirred at r t for 18 hr, then it was diluted with water and the product was extracted with CH_2Cl_2 (3x20mL) 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 6 4) to give the title compound (252mg, 0.50mmol, 93%) as a clear oil.

NMR (^{1}H, $CDCl_3$) δ 8.05 (bs, 1H), 7 94 (bd, 1H), 7.53 (bd, 1H), 4.42 (m, 2H), 4 07 (t, 1H), 3.83 (dd, 1H), 3 71 (m, 1H), 3.04 (s, 3H), 2.46 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 2 13 (m, 1H)

MS (*m/z*)· 504[MH]$^+$

Intermediates 38 and 39

(*S*)-2-Acetoxy-propionic acid 4-chloro-2-methyl-8-(2,4-bis-trifluoromethyl-phenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-5(*S*)-ylmethyl ester and (*S*)-2-Acetoxy-propionic acid 4-chloro-2-methyl-8-(2,4-bis-trifluoromethyl-phenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-5(*R*)-ylmethyl ester

To a solution of intermediate 34 (320mg, 0 753mmol) in CH_2Cl_2 (7mL) at 0°C, under N_2, were added DMAP (230mg, 2.5eq), Et_3N (0 73mL, 7eq) and (*S*)-2-acetoxypropionyl chloride (0.61mL, 6.4eq). The reaction mixture was stirred at 0°C for 30 min, warmed to r.t and diluted with a saturated solution of $NaHCO_3$ The product was extracted with CH_2Cl_2 (3x30mL) and the combined organic extracts were dried over anh. Na_2SO_4. The solids were

filtered and the solvent was evaporated. The crude product was purified by flash chromatography (silica gel, cHex/EtOAc 8.2). The two diastereoisomers were separated by preparative chiral hplc. intermediate 38 (97mg, 0 18mmol, d.e. = 97%) and intermediate 39 (89 7mg, 0 17mmol, d.e.>99%) were obtained as white solids.

NMR (^{1}H, Acetone)

Intermediate 38 δ 8.22-8 13 (m, 2H), 7.96-7.8 (d+d, 1H), 5 06 (m, 1H), 4 56-4.34 (m, 2H), 4.07-3.54 (m, 3H), 2.34-2.05 (m, 2H), 2 7 (s, 3H), 2 06 (s, 3H), 1 48 (d+d, 3H)

Intermediate 39 δ 8.22-8.14 (m, 2H), 7.96-7 81 (d+d, 1H), 5 06 (m, 1H), 4.5-4.3 (m, 2H), 4 1-3.54 (m, 3H), 2.7 (s, 3H), 2.3-2.0 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 1 47 (d,3H).

MS (*m/z*). 540[MH]$^+$

HPLC:

Preparative.

Pre-column/Guard column	Filter Rhodyne
Column type	Daicel CHIRALPAK AD
Column length [cm]	25
Internal diameter [mm]	2
Injection volume [µl]	500
Mobile phase-	n-hexane-IPA 90/10 v/v
Flow rate [mL/min]	6.5
Detector type-	DAD
Wavelength [nm]	225, 292
Intermediate 38.	21 8, r t. (min)
Intermediate 39-	26.5, r t (min)

Analytical.

Pre-column/Guard column	Filter Rhodyne
Column type	CHIRALPAK AD
Column length [cm]	25
Internal diameter [mm]	4 6
Particle size [µm]	5
Column temperature [^C]	r t.
Autosampler temperature [^C]	r t.
Injection volume [µl].	20
Mobile phase:	n-hexane/isopropylalcohol 90/10 v/v
Flow rate [mL/mm]	1 0
Detector type-	DAD
Wavelength [nm]	225
Intermediate 38	6.88, r t. (min)
Pre-column/Guard column.	Filter Rhodyne
Column type:	CHIRALPAK AD
Column length [cm]	25
Internal diameter [mm]	4.6
Column temperature [°C]	r t.
Autosampler temperature [°C]	r.t.
Mobile phase:	n-hexane/2- Propanol 90/10 v/v

Flow rate [mL/min]	1 0
Detector type	DAD
Wavelength [nm]	220-350
Intermediate 39	8.29, r t. (min)

Intermediate 40
(4-Chloro-2-methyl-8-(2,4-bis-trifluoromethyl-phenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(S)-yl)-methanol
To a solution of intermediate 38 (90mg, 0 167mmol) in a 4 1 mixture of THF/H_2O (5mL), at 0°C, was added LiOH (14mg, 2eq) and the reaction mixture was stirred for 50 min. It was then diluted with water and the product was extracted with Et_2O (2x10mL) and with EtOAc (1x10mL) The combined organic extracts were dried over anh. Na_2SO_4. The solids were filtered, the solvent was evaporated and the crude product was purified by flash chromatography (silica gel, cHex/AcOEt 6 4) to give the title compound (65mg, 0 15mmol, 92%, e.e = 97%) as a clear oil
NMR (^1H, DMSO) δ 8.3-8 1 (m, 2H), 7.88-7.81 (d+d, 1H), 5.00 (broad, 1H), 3.9-3.6 (m, 2H), 3 7-3.3 (m, 2H), 3.2-3 1 (m, 1H), 2.3 (m, 1H), 2 09 (s, 3H), 2.00-1 8 (m, 1H).
MS (m/z): 426[MH]$^+$
HPLC.
Analytical

Pre-column/Guard column	Filter Rhodyne
Column type	Daicel CHIRALPAK AD
Column length [cm]	25
Internal diameter [mm]	0 46
Column temperature [°C]	r.t.
Autosampler temperature [°C]	r t
Injection volume [µl]	20
Mobile phase.	n-hexane/IPA/EtOH
Step 1	Time-Reserv.A-ReservB 95/3.5/1.5
Flow rate [mL/min]	1.0
Detector type	DAD
Wavelength [nm]	225
Intermediate 40	10.28, r t. (min)

Intermediate 41
Methanesulfonic acid 4-chloro-2-methyl-8-(2,4-bis-trifluoromethyl-phenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(S)-ylmethyl ester
To a solution of intermediate 40 (62mg, 0 145mmol) in anh. CH_2Cl_2 (5mL), at 0°C, under N_2, were added Et_3N (80µl, 4eq) and MsCl (23µl, 2eq) The reaction mixture was brought to r t., stirred for 1 h. and then diluted with water The product was extracted with CH_2Cl_2 (3x20mL) and the combined organic extracts were washed with brine 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 6:4) to give the title compound (67mg, 0 13mmol, 92%, e.e. = 95%) as a clear oil.

NMR (^{1}H, DMSO) δ 8.3-8.14 (m, 2H), 7.94-7.83 (d, 1H), 4.55-4.20 (2H), 3.94-3.4 (m, 3H), 3.25 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 2.25-1.94 (m, 2H)
MS (*m/z*) 504[MH]$^+$
HPLC:
Analytical

Pre-column/Guard column.	Filter Rhodyne
Column type:	CHIRALPAK AD
Column length [cm]	25
Internal diameter [mm]	4.6
Particle size [μm]	5
Column temperature [°C]	r.t.
Autosampler temperature [°C]	r.t.
Injection volume [μl]	20
Mobile phase.	n-hexane/EtOH/IPA 73.5/1.5/25 v/v
Flow rate [mL/mm]	1.0
Detector type.	DAD
Wavelength [nm]	225
Intermediate 41	6.52, r.t. (mm)

Intermediate 42
{4-Chloro-2-methyl-8-(2,4-bis-trifluoromethyl-phenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-5(*R*)-yl}-methanol
To a solution of intermediate 39 (83mg, 0.154mmol) in a 4:1 mixture of THF/H_2O (5mL), at 0°C, was added LiOH (14mg, 2eq) and the reaction mixture was stirred for 20 mm. It was then diluted with water and the product was extracted with Et_2O (2x10mL) and with EtOAc (1x10mL), and the combined organic extracts were dried over anh. Na_2SO_4. The solids were filtered, the solvent was evaporated and the crude product was purified by flash chromatography (silica gel, cHex/EtOAc 7:3) to give the title compound (61mg, 0.14mmol, 93%, e.e.>99%) as a clear oil
NMR (^{1}H, DMSO) δ 8.26-8.12 (m, 2H), 7.9-7.8 (d, 1H), 5.08-4.98 (t, 1H), 3.9-3.6 (m, 2H), 3.7-3.3 (m, 2H), 3.24-3.1 (m, 1H), 2.3 (m, 1H), 2.09 (s, 3H), 2.00-1.8 (m, 1H)
MS (*m/z*) 426[MH]$^+$
HPLC:
Analytical

Pre-column/Guard column.	Filter Rhodyne
Column type:	CHIRALPAK AD
Column length [cm]	15
Internal diameter [mm]	4.6
Injection volume [μl]	10
Mobile phase:	n-hexane/Ethanol/IPA
Step 1	Time-Reserv.A-Reserv.B:95/1.5/3.5 v/v
Flow rate [mL/mm]	1.0
Detector type	DAD
Wavelength [nm]	225

Intermediate 42 9.417, r t. (mm)

Intermediate 43

Methanesulfonic acid 4-chloro-2-methyl-8-(2,4-bis-trifluoromethyl-phenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-5(*R*)-ylmethyl ester

To a solution of intermediate 42 (58mg, 0.136mmol) in anh CH_2Cl_2 (5mL), at 0°C, under N_2, were added Et_3N (76µl, 4eq) and MsCl (21µl, 2eq) The reaction mixture was brought to r.t., stirred for 1 h and then diluted with water The product was extracted with CH_2Cl_2 (3x20mL) and the combined organic extracts were washed with brine and dried over anh Na_2SO_4. The solids were filtered, the solvent evaporated and the crude product was purified by flash chromatography (silica gel, cHex/EtOAc 7 3) to give the title compound (57 6mg, 0 11mmol, 85%, e.e.>99%) as a clear oil.

NMR (^{1}H, DMSO) δ 8.3-8 14 (m, 2H), 7 95-7 8 (d, 1H), 4.56-4.20 (2H), 3 9-3.4 (m, 3H), 3.25 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 2.2-1 9 (m, 2H).

MS (*m/z*)· 504[MH]$^+$

HPLC.

Analytical

Pre-column/Guard column.	Filter Rhodyne
Column type.	CHIRALPAK AD
Column length [cm]	25
Internal diameter [mm]	4.6
Particle size [µm]	3
Injection volume [µl]	10
Mobile phase·	n-hexane/Ethanol/IPA
Step 1	Time-Reserv.A-Reserv.B 75/1.5/23.5 v/v
Flow rate [mL/mm]	1 0
Detector type	DAD
Wavelength [nm]	225
Intermediate 43	4 703, r.t. (mm)

Intermediate 44

3-(2,4-Dichloro-phenyl)-2-hydroxy-6-nitromethyl-cyclohex-1-enecarboxylic acid methyl ester

To a solution of intermediate 23 (26mg, 0 087mmol) in an anh. mixture of Et_2O/THF (0.5mL/0 1mL) was added nitromethane (0.005mL, 1 1eq) and Amberlyst A21 (weakly basic resin. 260mg) The solvent was slowly evaporated at r t. without agitation. After 2.5 hr, the dry resin was diluted with Et_2O and decanted. It was rinsed further with Et_2O (7x) and the combined organic fractions were evaporated. The crude product was purified by flash chromatography (silica gel, cHex/EtOAc, 9·1) to give the title compound (25mg, 80%) as a clear oil.

NMR (^{1}H, $CDCl_3$): δ 12.72 (s, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.24 (dd, 1H), 7.03 (d, 1H), 4.64 (dd, 1H), 4.50 (t, 1H), 4 07 (bm, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.58 (m, 1H), 2.08 (bm, 1H), 1.85 (bm, 3H)

MS (*m/z*): 359 [MH]$^+$ (2 Cl)

Intermediate 45

8-(2,4-Dichloro-phenyl)-2-methyl-5-nitromethyl-5,6,7,8-tetrahydro-quinazolin-4-ol

Sodium (21mg, 3 1eq) was added portionwise to anh. MeOH (1.5mL) under N_2. After consumption of metallic sodium, acetamidine hydrochloride (96mg, 3.3eq) was added. After 10 min of stirring, the precipitated NaCl was filtered off and washed with anh. MeOH (2mL) The solution of free acetamidine was added to intermediate 44 (106mg, 0.294mmol) and the mixture was stirred at r t. for 18 hr The solvent was evaporated and the crude product was purified by flash chromatography (silica gel, EtOAc/cHex 8.2) to give the title compound as a clear oil (81mg, 75%)

MS (*m/z*). 368 $[MH]^+$ (2 Cl).

Intermediate 46

4-Chloro-8-(2,4-dichloro-phenyl)-2-methyl-5-nitromethyl-5,6,7,8-tetrahydro-quinazoline

A solution of intermediate 45 (73mg, 0 198mg) in $POCl_3$ (2mL) was heated at reflux for 2.5 hr $POCl_3$ was evaporated and the residue was taken up in CH_2Cl_2 The organic phase was washed with conc. NH_4OH, the phases were separated and the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (3x10mL). The combined organic extracts were washed with sat.aq NaCl and dried over anh. Na_2SO_4. The solids were filtered and the solvent was evaporated. The crude title compound (68mg, 89%) was used as such in the next step.

MS (*m/z*) 386 $[MH]^+$ (3 Cl).

Intermediate 47

4-Chloro-8-(2,4-dichloro-phenyl)-2-methyl-5,6,7,8-tetrahydro-quinazoline-5-carbaldehyde

To a stirred solution of intermediate 46 (64mg, 0 166mmol) in anh MeOH (1mL), at -10°C, under N_2, was added methanolic KOH (0 1M, 2.3mL) dropwise. After stirring at -10°C for 15 min, a solution of $KMnO_4$ (18mg, 0 7eq) and $MgSO_4$ (20mg, 1eq) in H_2O (2.5mL) was added dropwise (reaction temperature kept below 0°C). The reaction mixture was stirred at 0°C for 24 hr It was then filtered on Celite, and the Celite cake washed with CH_2Cl_2 The solvent was evaporated and the aqueous phase extracted with CH_2Cl_2 (3x10mL) The combined organic extracts were dried over anh. Na_2SO_4, the solids were filtered and the solvent evaporated The crude oil obtained was purified by flash chromatography (silica gel, cHex/EtOAC 9:1 → 8:2). The title compound was obtained as a 65:35 mixture of diastereomers (27mg, 46%, clear oil).

MS (*m/z*). 355 $[MH]^+$ (3 Cl)

EXAMPLE 1

Synthesis of representative compounds of structure (I-1)

5-(2,4-Dichlorophenyl)-1-(1-ethyl-propyl)-7-methyl-1,2,2a,3,4,5-hexahydro-1,5,6,8-tetraza-acenaphthylene (I-1-1)

A solution of intermediate 19 (14mg) in pure 3-pentylamine (60µl) was stirred at 120°C for 8 hr The reaction mixture was then diluted with water and extracted with Et_2O (3x10mL). The combined organic extracts were washed once with water, once with brine and dried over anh.

Na_2SO_4. The solids were filtered, the solvent evaporated and the crude pale yellow oil was purified by flash chromatography (silica gel, cHex/EtOAc 8.2) to give the title compound as a pale yellow oil (5 9mg)

5-(2,4-Dichlorophenyl)-1-(2-ethyl-butyl)-7-methyl-1,2,2a,3,4,5,5a,8b-octahydro-1,5,6,8-tetraaza-acenaphthylene (I-1-2)

A solution of intermediate 19 (10.0mg) in pure 2-ethyl-*n*-butylamine (100µl) was stirred in a sealed vial at 120°C for 7 hr The reaction mixture was then cooled down to r t. and directly purified by flash chromatography (silica gel, Toluene/EtOAc 95.5) to give the title compound as pale yellow oil (1 9mg)

5-(2,4-Dichlorophenyl)-1-(2-methoxy-1-methoxymethyl-ethyl)-7-methyl-1,2,2a,3,4,5,5a,8b-octahydro-1,5,6,8-tetraaza-acenaphthylene (I-1-3)

A solution of intermediate 19 (16 5mg) in pure 2-methoxy-1-(methoxymethyl)ethylamine (52 6mg) was stirred at 150°C (screw cap vial) for 4 hr The reaction mixture was then cooled down to r t. and directly purified by flash chromatography (silica gel, Toluene/EtOAc 6 4) to obtain the title compound as a pale yellow oil (4.2mg)

7-Methyl-1-(1-propylbutyl)-5-(2,4-bis-trifluoromethyl-phenyl)-1,2,2a,3,4,5-hexahydro-1,5,6,8-tetraaza-acenaphthylene (I-1-4)

Intermediate 35 (135mg, 0.27mmol) and 4-aminoheptane (0.5mL, 12eq) were heated at 130°C (screw cap vial) for 3 hr The reaction mixture was then cooled down to r t. and diluted with CH_2Cl_2. The solvent was evaporated and the crude product was purified by flash chromatography (silica gel, cHex/EtOAc 9 1) to give the title compound (29 4mg, 0.06mmol, 23%) as a yellow solid.

Enantiomeric Resolution

First enantiomer

7-Methyl-1-(1-propylbutyl)-5-(2,4-bis-trifluoromethyl-phenyl)-1,2,2a(S),3,4,5-hexahydro-1,5,6,8-tetraaza-acenaphthylene

Intermediate 41 (60mg, 0 119mmol) and 4-aminoheptane (178µl, 10eq) were heated at 130°C (screw cap vial) for 3 h. The reaction mixture was diluted with CH_2Cl_2 and the solvent was evaporated. The crude product was purified by flash chromatography (silica gel, cHex/EtOAc 95.5) to give the title compound (19.4mg, 0 04mmol, 33%, e.e = 95%) as a clear oil

HPLC,

Analytical

Column type.	CHIRALPAK OD
Column length [cm]	25
Internal diameter [mm]	4.6
Column temperature [°C]	35
Injection volume [µl]	10
Mobile phase.	CO_2/EtOH (0 15% Ipa) 85/15
Flow rate [mL/min]	2.5
Detector type	UV

Wavelength [nm]	225
Column pressure [bar]	150
Title compound	2.55, r t. (mm)

^{1}H-NMR and MS data are the same as reported in the following Table 1 for compound I-1-4

Second enantiomer
7-Methyl-1-(1-propylbutyl)-5-(2,4-bis-trifluoromethyl-phenyl)-1,2,2a(R),3,4,5-hexahydro-1,5,6,8-tetraaza-acenaphthylene

Intermediate 43 (55mg, 0 109mmol) and 4-aminoheptane (163µl, 10eq) were heated at 130°C (screw cap vial) for 3 h. The reaction mixture was diluted with CH_2Cl_2 and the solvent was evaporated. The crude product was purified by flash chromatography (silica gel, cHex/EtOAc 95.5) to give the title compound (25 7mg, 0.053mmol, 49%, e e.>99%) as a clear oil

HPLC.

Analytical

Column type.	CHIRALPAK OD
Column length [cm]	25
Internal diameter [mm]	4 6
Column temperature [°C]	35
Injection volume [µl]	10
Mobile phase:	CO_2/EtOH (0 15% Ipa) 85/15
Flow rate [mL/mm]	2.5
Detector type.	UV
Wavelength [nm]	225
Column pressure [bar]	150
Title compound.	2 12, r t. (mm)

^{1}H-NMR and MS data are the same as reported in the following Table 1 for compound I-1-4

5-(2,4-Dichlorophenyl)-7-methyl-1-(1-propylbutyl)-1,2,2a,3,4,5-hexahydro-1,5,6,8-tetraaza-acenaphthylene (I-1-5)

A solution intermediate 19 (20mg, 0.046mmol) in 4-aminoheptane (100µL) was heated at 130°C (screw cap vial) for 18 hr The amine was evaporated and the residue was directly purified by flash chromatography (silica gel, toluene/EtOAc, 9 1 → 8·2) to give the title compound as a clear oil (7mg, 0 017mmol, 36%)

Enantiomeric resolution

First enantiomer

5-(2,4-Dichlorophenyl)-7-methyl-1-(1-propylbutyl)-1,2,2a-(S),3,4,5,5a,6b-octahydro-1,5,6,8-tetraaza-acenaphthylene

Intermediate 47 (120mg, 0.276mmol) and 4-aminoheptane (0.412mL, 10eq) was stirred at 130°C (screw cap vial) for 18 hr Then it was diluted with CH_2Cl_2 (5mL) and the solvent was evaporated. The resulting crude product was purified by flash chromatography (silica gel, cHex/EtOAc 9.5·0.5) to afford the title compound (62mg, 53%, ee%>99%) as a clear oil.

HPLC.

Analytical.

Pre-column/Guard column	Rheodyne filter
Column type	CHIRALPAK AD
Column lenght (cm)	25
Internal diameter (mm).	4 6
Particle size (µm)	5
Column temperature (°C)	r t
Autosampler temperature. (°C)	r t.
Injection volume (µL)	20
Mobile phase	n-Hexane/tert-butanol 90/10 a/a
Flow rate (mL/mm).	1
Detector type	DAD
Wavelenght (nm)	220-350
Title compound	10.2 rt (min)

^{1}H-NMR and MS data are the same as reported in the following Table 1 for compound I-1-5

Second enantiomer

5-(2,4-Dichlorophenyl)-7-methyl-1-(1-propylbutyl)-1,2,2a-(R),3,4,5,5a,8b-octahydro-1,5,6,8-tetraaza-acenaphthylene

Intermediate 49 (130mg, 0.298mmol) and 4-aminoheptane (0.342mL, 10eq) were stirred at 130°C (screw cap vial) for 18 hr Then it was diluted with CH_2Cl_2 (5mL) and the solvent was evaporated. The resulting crude product was purified by flash chromatography (silica gel, cHex/EtOAc 9 5 0.5) to afford the title compound (74mg, 59%, ee%=90%) as a clear oil

HPLC:

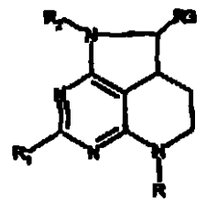
Analytical.

Pre-column/Guard column.	Rheodyne filter
Column type	CHIRALPAK AD
Column lenght (cm)	25
Internal diameter (mm)	4.6
Particle size (µm).	5
Column temperature (°C):	r.t.
Autosampler temperature. (°C)	r t.
Injection volume (µL)	20
Mobile phase.	n-Hexane/tert-butanol 90/10 a/a
Flow rate (mL/mm)	1
Detector type:	DAD
Wavelenght (nm)	220-350
Title compound.	7.5, rt (min), 90%.

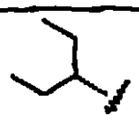
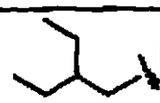
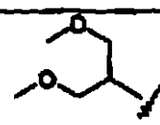
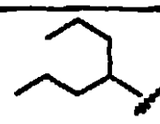
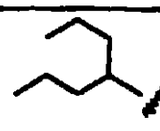
^{1}H-NMR and MS data are the same as reported in the following Table 1 for compound I-1-5

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

Table 1



(I-1)

Cpd. No	R	R_1	$R_{2'}$	$R_{3'}$	Analytical Data
1-1-1	2,4-dichloro-phenyl	CH_3		H	NMR (^{1}H, $CDCl_3$, 55 °C): δ 7 46 (d, 1H), 7.35-7.25 (m, 2H), 3 86 (m, 1H), 3 69 (m, 1H), 3 63 (bm, 2H), 3 42 (m, 1H), 3.23 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.24 (m, 1H), 1 77 (m, 1H), 1 70-1 40 (m, 4H), 1 00 (t, 3H), 0 82 (t, 3H) MS (*m/z*). 391 $[MH]^+$, 2 Cl
1-1-2	2,4-dichloro-phenyl	CH_3		H	NMR (^{1}H, $CDCl_3$) δ 7 46 (s, 1H), 7.26 (m, 2H), 3 86 (m, 1H), 3 60 (m, 2H+1H), 3 40 (m, 1H), 3.06 (m, 1H), 2.70 (dd, 1H), 2 35-2.20 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.60 (m, 1H), 1 40-1.20 (m, 4H), 0 94 (t, 6H) MS (*m/z*). 405 $[MH]^+$
1-1-3	2,4-dichloro-phenyl	CH_3		H	NMR (^{1}H, $CDCl_3$, 55 °C) δ 7 43 (bs, 1H), 7.23 (bs, 2H), 4.30 (bm, 1H), 3 80 (bm, 1H), 3.59 (m, 5H), 3 40 (bm, 3H), 3.35 (s, 3H), 3.29 (s, 3H), 2.26 (bs, 3H), 2.24 (bm, 1H), 1 75 (bm, 1H) MS (*m/z*). 423 $[MH]^+$
1-1-4	2,4-trifluoro-methylphenyl	CH_3		H	NMR (^{1}H, $CDCl_3$) δ 7 99 (s, 1H), 7 83 (d, 1H), 7.48 (d, 1H), 4.06-3.24 (bm, 5H), 2.23-2.2 (bm, 4H), 1 74-1 1 (bm, 10H), 0.97 (t, 3H), 0 91 (t, 3H) MS (*m/z*). 487$[MH]^+$
1-1-5	2,4-dichloro-phenyl	CH_3		H	NMR (^{1}H, $CDCl_3$)· δ 7 46 (d, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.26 (dd, 1H), 4 04 (m, 1H), 3 67 (t, 1H), 3 64 (bm, 2H), 3.41 (m, 1H), 3.20 (t, 1H), 2.27 (m, 4H), 1.55–1 10 (m, 8H), 0 95 (t, 3H), 0.88 (t, 3H) MS (*m/z*) 419 $[MH]^+$ 2Cl

EXAMPLE 2

Synthesis of representative compounds of structure (1-2)

9-(2,4-Dichlorophenyl)-4-(1-ethylpropyl)-2-methyl-5,6,6a,7,8,9-hexahydro-4*H*-1,3,4-triazaphenalene (isomer 1) and 9-(2,4-Dichlorophenyl)-4-(1-ethylpropyl)-2-methyl-5,6,6a,7,8,9-hexahydro-4*H*-1,3,4-triazaphenalene (isomer 2) (2-1-1)

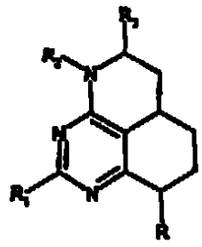
Intermediate 25 (isomer 1) was dissolved in anh. CH_2Cl_2 (6mL) and treated with O_3 (5g/hr) at -78°C for 20 min. Dimethylsulfide (1mL) was added and the mixture was allowed to warm to r.t. and stirred overnight. Then the reaction mixture was dried over Na_2SO_4, the solids were filtered and the solvent evaporated. The crude aldehyde (106mg) was obtained as a 1:1 mixture of two diastereoisomers and used without further purification.

To a solution of the aldehyde prepared above (30mg) in anh. MeOH (1mL), 1-ethyl-propylamine (0.010mL) was added and the reaction mixture was stirred at r.t. for 3 hr. A 1M solution of $NaBH_3CN$ in THF (0.162mL) was then added and the mixture was stirred at r.t. for 65 hr. Another aliquot of 1M $NaBH_3CN$ in THF (0.080mL) was added and the reaction was stirred at r.t. for 3 hr. The solvent was evaporated and the residue was partitioned between water and EtOAc. The aqueous layer was extracted with EtOAc (4x10mL) and the combined organic extracts were washed with brine (2x10mL), dried over anh. Na_2SO_4. The solids were filtered and the solvent evaporated. The crude product was purified by flash chromatography (silica gel CH_2Cl_2/EtOAc 7:3) to give the title compound (16mg) as a mixture of two diastereoisomers.

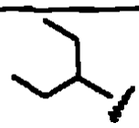
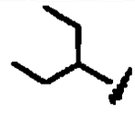
The two diastereoisomers were separated by preparative TLC (1% NH_4OH in toluene/EtOAc 95:5) to give isomer 1 (5.4mg) and isomer 2 (5.6mg) as yellow oils.

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

Table 2



(I-2)

Cpd. No	R	R_1	R_6	R_5	Analytical Data
2-1-1	2,4-dichloro-phenyl	CH_3		H	Isomer 1 NMR (^{1}H, $CDCl_3$): δ 7.31 (d, 1H), 7.14 (dd, 1H), 7.01 (bs, 1H), 5.01 (bs, 1H), 4.41 (bs, 1H), 3.34 (bd, 1H), 3.17 (dt, 1H), 2.68 (m, 1H), 2.40-2.30 (m, 1H), 2.37 (bs, 3H), 2.04 (m, 2H), 1.67 (bd, 1H), 1.55 (m, 4H), 1.50-1.35 (m, 2H), 0.87 (t, 3H), 0.79 (t, 3H). MS (m/z) 404 [M+H]
	2,4-dichloro-phenyl	CH_3		H	Isomer 2 NMR (^{1}H, $CDCl_3$): δ 7.40 (bs, 1H), 7.05 (dd, 1H), 6.36 (d, 1H), 5.03 (bs, 1H), 5.00-4.50 (broad, 1H), 3.40 (bd, 1H), 3.22 (dt, 1H), 2.60 (m, 1H), 2.45 (bs, 3H), 2.16-2.06 (m, 2H), 2.03 (m, 1H), 1.75 (bd, 1H), 1.70-1.50 (m, 4H), 1.45 (dq, 1H), 1.24 (m, 1H), 0.86 (t, 6H). MS (m/z) 404 $[M+H]^+$

EXAMPLE 3

Synthesis of representative compounds of structure (1-3)

5-Cyclopropylmethyl-1-(2,4-dichlorophenyl)-7-methyl-1,2,2a,3,4,5-hexahydro-1,5,6,8-tetraza-acenaphthylene (3-1-1)

To a solution of intermediate 10 (20mg) in anh. CH_3OH (1mL) was added (aminomethyl)cyclopropane (5µl, 1eq) The reaction was stirred at r t. for 90 min and then $NaBH_3CN$ 1 0M/THF (113µl) was added. The mixture was stirred for an additional 18 hr at r t. and quenched with H_2O (10mL). The product was extracted with EtOAc (2x15mL), the combined 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 9 1) gave the title compound (5mg) as a colourless oil.

1-(2,4-Dichlorophenyl)-5-(2-methoxyethyl)-7-methyl-1,2,2a,3,4,5-hexahydro-1,5,6,8-tetraza-acenaphthylene (3-1-2)

To a solution of intermediate 10 (16mg) in anh. THF (1mL) was added 2-methoxy-ethylamine (4µl) The reaction was stirred at r t. for 90 min and then $NaBH_3CN$ 1 0M/THF (90µl) was added. The mixture was stirred for an additional 18 hr at r t. and quenched with H_2O (10mL) The product was extracted with EtOAc (2x15mL) The combined extracts were dried over anh. Na_2SO_4, filtered and concentrated to dryness *in vacuo* The crude product was dissolved in anh. THF (2mL) and TEA (30µl) was added. The reaction mixture was heated to reflux for 10 hr and quenched with H_2O The product was extracted with EtOAc (2x10mL) The combined extracts were dried over anh Na_2SO_4, filtered and concentrated to dryness *in vacuo* 2mg (12%) of the title compound were obtained as a light beige oil after prep-TLC purification (eluted 3 times 1 cHex 100%, 2. cHex/EtOAc 75 25, 3 cHex/EtOAc 50 50).

1-(2,4-Dichlorophenyl)-5-(1-ethylpropyl)-7-methyl-1,2,2a,3,4,5-hexahydro-1,5,6,8-tetraza-acenaphthylene (3-1-3)

To a solution of intermediate 10 (20mg) in anh. THF (1mL) was added 1-ethyl-propylamine (6.5µl) The reaction mixture was stirred at r.t. for 90 min and then $NaBH_3CN$ 1 0M/THF (112µl) was added. The mixture was stirred for an additional 18 hr at r t. and quenched with water (10mL) The product was extracted with EtOAc (2x10mL). The combined extracts were dried over anh. Na_2SO_4, filtered and concentrated to dryness *in vacuo* The crude product was dissolved in anh. toluene (2mL) and heated to reflux for 18 hr The reaction mixture was diluted with H_2O (10mL) and extracted with EtOAc (3x10mL). The combined organic extracts were dried over anh. Na_2SO_4, filtered and concentrated to dryness *in vacuo* to give the title compound (1.6mg, 7%)) as a colourless oil after prep-TLC purification (cHex/EtOAc 75:25).

1-(2,4-Dichlorophenyl)-5-(2-ethylbutyl)-7-methyl-1,2,2a,3,4,5-hexahydro-1,5,6,8-tetraza-acenaphthylene (3-1-4)

To a solution of intermediate 10 (35.5mg) in anh. MeOH (2mL) was added 2-ethylbutylamine (0.014mL) at r t., under N_2 The reaction mixture was stirred at r t. for 90 min. $NaBH_3CN$ (1 N solution in THF, 0.2mL) was then added at r t. and the reaction mixture was heated to 70°C for 3 hr It was then allowed to cool to r t. and H_2O (5mL) was added. The organic solvent was evaporated under reduced pressure and the aqueous suspension was extracted with EtOAc (3x5mL) The combined organic layers were washed with sat. aq NaCl (5mL) 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 100% → cHex/EtOAc 95.5) to yield the title compound as a yellow solid (0 018g)

1-(2,4-Dichlorophenyl)-7-methyl-5-(1-propylbutyl)-1,2,2a,3,4,5-hexahydro-1,5,6,8-tetraaza-acenaphthylene (3-1-5)

A solution intermediate 30 (20mg, 0 046mmol) in 4-aminoheptane (100µL) was heated at 130°C (screw cap vial) for 6.5 hr, and then at r t. for 18 hr The amine was evaporated and the residue was directly purified by flash chromatography (silica gel, cHex/EtOAc, 9:1) to give the title compound as a clear oil (9mg, 0 021mmol, 47%)

7-Methyl-5-(1-propylbutyl)-1-(2,4-bis-trifluoromethyl-phenyl)-1,2,2a,3,4,5-hexahydro-1,5,6,8-tetraazaacenaphthylene (3-1-6)

Intermediate 37 (230mg, 0 457mmol) and 4-aminoheptane (0 68mL, 10eq) were heated at 130°C (screw cap vial) for 14 hr The reaction mixture was diluted with CH_2Cl_2 and the solvent were evaporated The crude product was purified by flash chromatography (silica gel, cHex/EtOAc 95 5) to give the title compound (54mg, 0 11mmol, 24%) as a white solid

5-Cyclopropylmethyl-1-(2,4-dichlorophenyl)-7-methyl-4-propyl-1,2,2a,3,4,5-hexahydro-1,5,6,8-tetraazaacenaphthylene (3-1-7)

To a suspension of CuBr·Me_2S (48mg, 5eq) in anh. Et_2O (0 8mL) at -50°C, under N_2, was added PrMgBr 1M/THF (0 188mL, 4eq) dropwise under vigorous stirring. The dark yellow mixture was stirred for 45 min at -50°C and was then cooled to -78°C BF_3 Et_2O (0 024mL, 4eq) was added and the reaction mixture was stirred for 20 min at -78°C A solution of intermediate 28 (19mg, 0.047mmol) in anh. THF (0.5mL) was added and the reaction temperature was allowed to rise to r t. over 3 hr After a total reaction time of 4 hr, a 1 1 mixture of conc. NH_4OH and sat.aq NH_4Cl (2mL) was added and the mixture was stirred for 15 min. Water and EtOAc were added, the phases were separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (3x10mL). The combined organic extracts were washed with water 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) The title compound was obtained as a light yellow oil (3mg, 0 007mmol, 15%).

4-Butyl-5-cyclopropylmethyl-1-(2,4-dichlorophenyl)-7-methyl-1,2,2a,3,4,5-hexahydro-1,5,6,8-tetraazaacenaphthylene (3-1-8)

To a suspension of CuBr·Me_2S (72mg, 4.3eq) in anh. Et_2O (1mL) at –50°C, under N_2, was added dropwise n-BuLi 1.6M/hexanes (0.21mL, 4 15eq) under vigorous stirring. The dark brown mixture was stirred for 40 min at –50°C, was then cooled at –78°C and BF_3 Et_2O

(0.043mL, 4.15eq) was added. After stirring for 15 minutes at –78°C, a solution of intermediate 28 (33mg, 0.081mmol) in anh. THF (0.5mL) was added and the reaction temperature was allowed to rise to r.t. over 3 hr. After a total reaction time of 3.5 hr, a 1:1 mixture of conc. NH_4OH and a sat.aq. NH_4Cl (1mL) was added and the mixture was stirred for 15 min. Water and EtOAc were then added, the phases were separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (3x10mL). The combined organic extracts were washed with water 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). The title compound (isomer 1, *syn*) was obtained as a pale yellow oil (16mg, 0.037mmol, 46%). A small percentage of the *anti* isomer 2 was also isolated.

5-Cyclopropylmethyl-1-(2,4-dichlorophenyl)-7-methyl-4-propoxy-1,2,2a,3,4,5-hexahydro-1,5,6,8-tetraazaacenaphthylene (3-1-9)

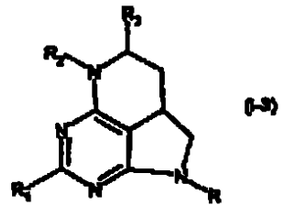
To a suspension of $CuBr \cdot SMe_2$ (27mg, 2eq) in anh. Et_2O (0.2mL), at –60°C, under N_2, was added a solution of propyl magnesium bromide (0.2mL, 2eq, prepared by the addition of Mg (27mg, 1.1mmol) and propyl bromide in anh. Et_2O (1.5mL), at r.t., under N_2, for 1 hr). The yellow heterogeneous reaction mixture was diluted with an additional 0.2mL of anh. Et_2O and stirred at -60°C for 30 min. It was then cooled down to -78°C and $BF_3 \cdot Et_2O$ (17 µL, 2eq) was added. After 10 min at -78°C, a solution of intermediate 28 (27mg, 0.067mmol) in anh. THF (0.4mL) was added and the reaction mixture was slowly warmed to r.t. (4 hr). It was then diluted with a 1:1 mixture of conc. NH_4OH/sat.aq. NH_4Cl and stirred at r.t. for 10 min. The aqueous phase was then extracted with CH_2Cl_2 (4x20mL) and the combined organic extracts were washed with H_2O (2x20mL) 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, 9:1 → 7:3 cHex/EtOAc). The title compound was obtained as a clear oil (4mg, 0.009mmol, 14%).

4,5-Dibutyl-1-(2,4-dichlorophenyl)-7-methyl-1,2,2a,3,4,5-hexahydro-1,5,6,8-tetraazaacenaphthylene (3-1-10)

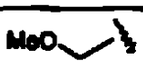
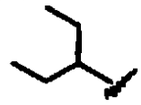
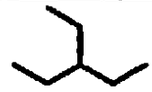
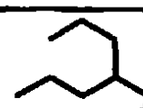
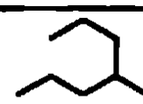
To a suspension of $CuBr \cdot Me_2S$ (65mg, 4.3eq) in anh. Et_2O (1mL) cooled to –50°C, under N_2, a 1.6 M solution of BuLi (0.184mL, 0.295mmol, 4eq) was added dropwise under vigorous stirring. The dark brown mixture was stirred for 40 min between –50°C and –40°C, then it was cooled to –78°C and $BF_3 \cdot Et_2O$ (0.037mL, 4eq) was added. After stirring for 15 min at -78°C, intermediate 28 was added (30mg, 0.074mmol) dissolved in anh. THF (0.5mL) and the reaction temperature was allowed to rise to r.t. over 3 hr. After a total reaction time of 3.5 hr, a 1:1 mixture of NH_4OH and a saturated solution of NH_4Cl (1mL) was added and the mixture was stirred for 15 min. Then water and EtOAc were added, the phases were separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (3x10mL). The combined organic extracts were washed with water and dried over anh. Na_2SO_4. The solids were filtered and the solvent evaporated. The crude product (28mg) was purified by flash chromatography (cHex/EtOAc 9:1). The title compound (12mg, 0.028mmol, 37%) was obtained as a colourless oil.

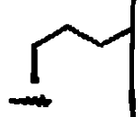
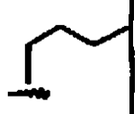
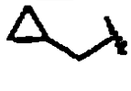
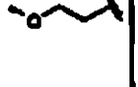
All the analytical data are set forth in the following Table 3

Table 3



(I-3)

Cpd. No.	R	R_1	R_2-	R_3-	Analytical Data
3-1-1	2,4-dichloro-phenyl	CH_3		H	NMR (^{1}H, $CDCl_3$)- δ 7.41 (d, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.22 (dd, 1H), 4.23 (t, 1H), 3.7 (dd, 1H), 3.55 (t, 1H), 3.54-3.44 (m, 3H), 3.25 (dd, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.24 (m, 1H), 1.66 (m, 1H), 1.00 (m, 1H), 0.52 (m, 2H), 0.29 (m, 1H) MS (*m/z*)- 375 $[MH]^+$, 2Cl
3-1-2	2,4-dichloro-phenyl	CH_3		H	NMR (^{1}H, $CDCl_3$) δ 7.41 (d, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.22 (dd, 1H), 4.23 (t, 1H), 3.94 (m, 1H), 3.62-3.47 (m, 5H), 3.37 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.21 (m, 1H), 1.64 (m, 1H) MS (*m/z*) 379 $[MH]^+$, 2Cl.
3-1-3	2,4-dichloro-phenyl	CH_3		H	NMR (^{1}H, $CDCl_3$) δ 7.41 (d, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.22 (dd, 1H) 4.23 (t, 1H), 3.94 (m, 1H), 3.62-3.47 (m, 5H), 3.37 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.21 (m, 1H), 1.64 (m, 1H) MS (*m/z*) 379 $[MH]^+$, 2Cl
3-1-4	2,4-dichloro-phenyl	CH_3		H	NMR (^{1}H, $CDCl_3$) δ 7.56-7.30 (m, 3H), 4.25 (t, 1H), 3.68-3.40 (m, 3H), 2.56 (s, 3H), 2.45-2.27 (m, 2H), 1.67 (m, 6H), 0.95 (m, 8H). MS (*m/z*) 405 $[MH]^+$
3-1-5	2,4-dichloro-phenyl	CH_3		H	NMR (^{1}H, $CDCl_3$)- δ 7.35 (m, 2H), 7.20 (d, 1H), 4.80 (m, 1H), 4.20 (t, 1H), 3.55 (m, 1H), 3.45 (m, 1H), 3.35 (m, 1H), 3.10 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.20 (m, 1H), 1.60-1.15 (m, 9H), 0.90 (m, 6H). MS (*m/z*): 419 $[MH]^+$
3-1-6	2,4-trifluoro-methylphenyl	CH_3		H	NMR (^{1}H, $CDCl_3$) δ 7.93 (s, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.59 (d, 1H), 4.84 (m, 1H), 4.14 (t, 1H), 3.52 (m, 1H), 3.47 (m, 1H), 3.37 (m, 1H), 3.12 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.27 (m, 1H),

					1.6-1.2 (m, 9H), 0.92 (m, 6H) MS (*m/z*) 487[MH]$^+$
3-1-7	2,4-dichloro-phenyl	CH_3			NMR (^{1}H, $CDCl_3$) δ 7.40 (d, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.20 (dd, 1H), 4.27-4.10 (m, 2H), 3.68 (m, 1H), 3.55-3.42 (m, 2H), 3.03 (dd, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.40-2.25 (m, 1H), 1.85-1.75 (m, 1H), 1.75-1.50 (m, 2H), 1.45-1.25 (m, 2H), 0.95 (t, 3H), 0.85 (m, 1H), 0.55-0.25 (m, 4H). MS (*m/z*) 417 [MH]$^+$ 2Cl.
3-1-8	2,4-dichloro-phenyl	CH_3			Isomer 1 (*syn*) NMR (^{1}H, $CDCl_3$) δ 7.42 (d, 1H), 7.37(d, 1H), 7.24 (dd, 1H), 4.24 (m, 1H), 4.18 (dd, 1H), 3.72 (m, 1H), 3.53 (m, 1H), 3.49 (m, 1H), 3.06 (dd, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.32 (m, 1H), 1.84 (m, 1H), 1.74 (m, 1H), 1.62(q, 1h), 1.45-1.25 (m, 4H), 1.02 (m, 1H), 0.94 (t, 3H), 0.52 (m, 1H), 0.44 (m, 1H), 0.38 (m, 1H), 0.30 (m, 1H). MS (*m/z*) 431 [M+H]$^+$ (2 Cl)
	2,4-dichloro-phenyl	CH_3			Isomer 2 (*anti*) NMR (^{1}H, $CDCl_3$) δ 7.43 (d 1H), 7.39 (d, 1H), 7.23 (dd, 1H), 4.27 (m, 1H), 4.08 (dd, 1H), 3.69 (m, 1H), 3.57(m, 1H), 3.49 (m, 1H), 2.99 (dd, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.24 (m, 1H), 1.80-1.20 (m, 7H), 1.02 (m, 1H), 0.94 (t, 3H), 0.55 (m, 1H), 0.46 (m, 1H), 0.29 (m, 2H). MS (*m/z*). 431 [M+H]$^+$ 2Cl
3-1-9	2,4-dichloro-phenyl	CH_3			NMR (^{1}H, Acetone-d_6) δ 7.55 (d, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.37 (d, 1H), 5.03 (t, 1H), 4.25 (t, 1H), 4.03 (dd, 1H), 3.78 (dd, 1H), 3.56 (m, 3H), 3.15 (dd, 1H), 2.54 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 1.59 (m, 2H), 1.43 (td, 1H), 1.11 (m, 1H), 0.92 (t, 3H), 0.50-0.24 (m, 4H). MS (*m/z*) 433 [MH]$^+$
3-1-10	2,4-dichloro-phenyl	CH_3			NMR (^{1}H, $CDCl_3$)- δ 7.54 (d, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.36 (dd, 1H), 4.39 (m, 1H), 4.19 (m, 1H), 3.68 (m, 1H), 3.59 (m, 1H), 3.50 (m, 1H), 3.07 (m, 1H), 2.40 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 1.90-1.70 (m, 3H), 1.60-1.50 (m, 3H), 1.40-1.20 (m, 5H), 0.95 (2t, 6H) MS (*m/z*): 433 [M+H]$^+$ (2 Cl).

EXAMPLE 4

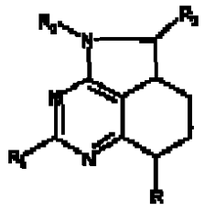
Synthesis of representative compounds of structure (1-4)

5-(2,4-Dichlorophenyl)-1-(1-ethylpropyl)-7-methyl-1,2,2a,3,4,5-hexahydro-1,6,8-triaza-acenaphthylene (4-1-1)

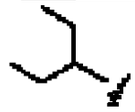
To a solution of intermediate 47 (22mg, 0.062mmol) in anh MeOH (1mL), under N_2, at r.t., was added 1-ethyl propylamine (9µL, 1.25eq) and the reaction mixture was stirred at r.t. for 1.25 hr. $NaBH_3CN$ 1.0M/THF (0.15mL, 2.4eq) was then added and the reaction mixture was stirred at r.t. for 2 hr, then at −18°C for 4 days. The solvent was evaporated and the residue partitioned between EtOAc/H_2O. The phases were separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (3x5mL). The combined organic extracts were washed with sat aq. NaCl (1x5mL) 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 → 8:2). The title compound was obtained as a clear oil (3mg, 0.008mmol, 12%)

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

Table 4



(I-4)

Cpd No.	R	R_1	R_2-	R_3-	Analytical Data
4-1-1	2,4-dichloro-phenyl	CH_3		H	MS (m/z) 390 $[MH]^+$ (2 Cl)

EXAMPLE 5

CRF Binding Activity

CRF binding affinity has been determined in vitro by the compounds' ability to displace ^{125}I-oCRF and ^{125}I-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, $MgCl_2$ 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 1µL of compound dilution (100% DMSO solution) per well The assay mixture was prepared by mixing SPA buffer, WGA SPA beads (2 5mg/mL), BSA (1mg/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 hr) at room temperature and read with the Packard Topcount with a WGA-SPA ^{125}I counting protocol.

EXAMPLE 6

CRF functional assay

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

CHO cells from a confluent T-flask were resuspended with culture medium without G418 and dispensed in a 96-well plate, 25000c'well, 100 µL/well and incubated overnight. After the incubation the medium was replaced with 100 uL of cAMP IBMX buffer warmed at 37°C (5mM KCl, 5mM $NaHCO_3$, 154mM NaCl, 5mM HEPES, 2 3mM $CaCl_2$, 1mM $MgCl_2$, 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 the Amersham RPA 538 kit.

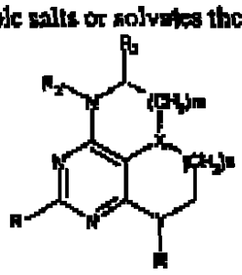
All publications, including but not limited to patents and patent applications, cited in this specification are herein incorporated by reference as if each individual publication were specifically and individually indicated to be incorporated by reference herein as though fully set forth

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

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:

Claims

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

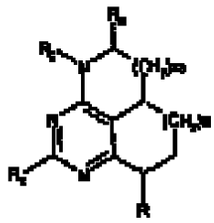


(I)

wherein

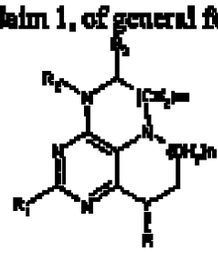
R	is aryl or heteroaryl, wherein each of the above groups R may be substituted by 1 to 4 substituents independently selected from the group consisting of halogen, C1-C6 alkyl, C1-C6 alkoxy, halo C1-C6 alkyl, C2-C6 alkenyl, C2-C6 alkynyl, halo C1-C6 alkoxy, C1-C6 mono or dialkylamino, nitro, cyano and a group R_4,
R_1	is hydrogen, C1-C6 alkyl, C2-C6 alkenyl, C2-C6 alkynyl, halo C1-C6 alkyl, halo C1-C6 alkoxy, NH_2, halogen or cyano,
R_2	is hydrogen or $C(H)_n(R_5)_q(CH_2)_pZR_6$,
R_3	is hydrogen, C2-C6 alkenyl, C2-C6 alkynyl or $[CH(R_5)(CH_2)_p]_mZR_6$,
R_4	is C3-C7 cycloalkyl, which may contain one or more double bonds; aryl, or a 5-6 membered heterocycle; wherein each of the above groups R_4 may be substituted by one or more groups selected from halogen, C1-C6 alkyl, C1-C6 alkoxy halo C1-C6 alkyl, C2-C6 alkenyl, C2-C6 alkynyl, halo C1-C6 alkoxy, C1-C6 mono or dialkylamino, nitro, and cyano,
R_5	is hydrogen, C2-C6 alkenyl, C2-C6 alkynyl or $(CH_2)_pZR_6$,
R_6	is C1-C6 alkyl, which may be substituted by one or more groups selected from halogen, halo C1-C6 alkyl, C2-C6 alkenyl, C2-C6 alkynyl, halo C1-C6 alkoxy, C1-C6 alkoxy, C1-C6 mono or dialkylamino, nitro, cyano and a group R4,
Y and X	are independently carbon or nitrogen,
m and n	are independently 0 or 1,
p	is 0 or an integer from 1 to 4,
q	is 1 or 2;
Z	is a bond, O, NH or S

2 Compounds, according to claim 1, of general formula (II)



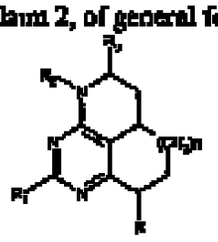
in which R, R_1, R_2, R_3, m, n and Y are defined as in claim 1

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



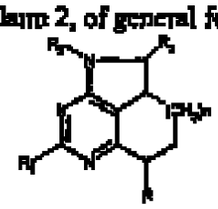
in which R, R_1, R_2, R_3, m, n and Y are defined as in claim 1

4 Compounds, according to claim 2, of general formula (IIa)



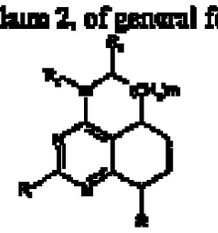
in which R, R_1, R_2, R_3, n and Y are defined as in claim 1

5 Compounds, according to claim 2, of general formula (IIb)



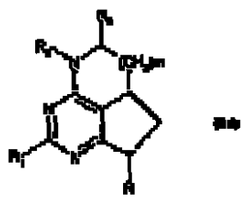
in which R, R_1, R_2, R_3, n and Y are defined as in claim 1

6. Compounds, according to claim 2, of general formula (IIc)



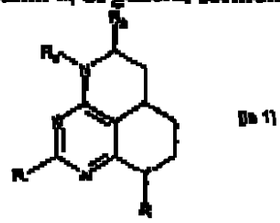
in which R, R_1, R_2, R_3, m and Y are defined as in claim 1

7 Compounds, according to claim 2, of general formula (IId)



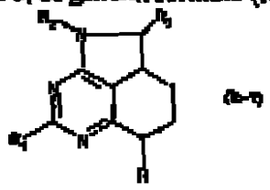
in which R, R_1, R_2, R_3, m and Y are defined as in claim 1

8 Compounds, according to claim 6, of general formula (Ia-1)



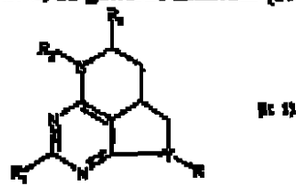
in which R, R_1, R_2 R_3 and Y are defined as in claim 1

9 Compounds, according to claim 6, of general formula (Ib-1)



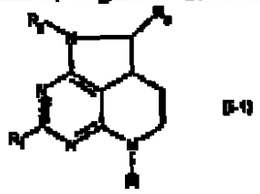
in which R, R_1, R_2, R_3 and Y are defined as in claim 1

10. Compounds, according to claim 6, of general formula (Ic-1)



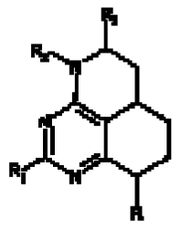
in which R, R_1, R_2, R_3 and Y are defined as in claim 1

11 Compounds, according to claim 9, of general formula (I-1),



in which R, R_1, R_2, R_3 are defined as in claim 1

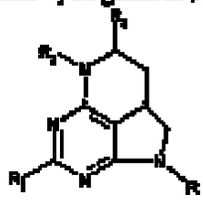
12. Compounds, according to claim 8, of general formula (I-2),



(I-2)

in which R, R_1, R_2, R_3 are defined as in claim 1

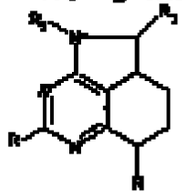
13 Compounds, according to claim 7, of general formula (I-3),



(I-3)

in which R, R_1, R_2, R_3 are defined as in claim 1

14 Compounds, according to claim 9, of general formula (I-4),



(I-4)

in which R, R_1, R_2, R_3 are defined as in claim 1

15 Compounds, according to any of claims from 1 to 14, wherein R_2 and R_3 are not simultaneously hydrogen

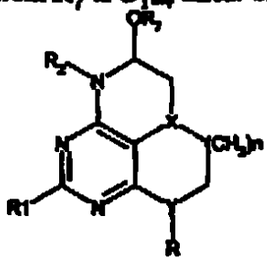
16 Compounds, according to any of claims from 1 to 15, wherein R_1 is C1-C3 alkyl group or halo C1-C3 alkyl group

17 Compounds, according to any of claims from 1 to 16, 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-dimethyl-phenyl, 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-methyl-phenyl, 2-trifluoromethyl-4-methoxyphenyl, 2-bromo-4-isopropylphenyl, 4-methyl-6-dimethylaminopyridin-3-yl, 4-dimethylamino-6-methyl-pyridin-3-yl, 6-dimethylamino-pyridin-3-yl and 4-dimethylamino-pyridin-3-yl

18 A compound, according to any of claims from 1 to 17, selected as a group consisting from

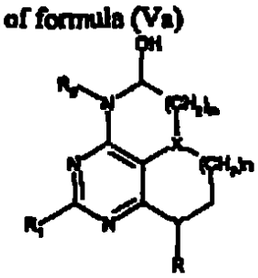
5-(2,4-dichlorophenyl)-1-(1-ethylpropyl)-7-methyl-1,2,2a,3,4,5-hexahydro-1,5,6,8-tetraaza-acenaphthylene;
5-(2,4-dichlorophenyl)-1-(2-ethylbutyl)-7-methyl-1,2,2a,3,4,5,5a,8b-octahydro-1,5,6,8-tetraazaacenaphthylene;
5-(2,4-dichlorophenyl)-1-(2-methoxy-1-methoxymethylethyl)-7-methyl-1,2,2a,3,4,5,5a,8b-octahydro-1,5,6,8-tetraazaacenaphthylene;
7-methyl-1-(1-propylbutyl)-5-[4-(1,1,2-trifluoroethyl)-2-trifluoromethylphenyl]-1,2,2a,3,4,5-hexahydro-1,5,6,8-tetraazaacenaphthylene,
7-methyl-1-(1-propylbutyl)-5-[4-(1,1,2-trifluroethyl)-2-trifluoromethylphenyl]-1,2,2a(*S*),-3,4,5-hexahydro-1,5,6,8-tetraazaacenaphthylene;
7-methyl-1-(1-propylbutyl)-5-[4-(1,1,2-trifluoroethyl)-2-trifluoromethylphenyl]-1,2,2a-(*R*),3,4,5-hexahydro-1,5,6,8-tetraazaacenaphthylene;
5-(2,4-dichlorophenyl)-7-methyl-1-(1-propylbutyl)-1,2,2a,3,4,5-hexahydro-1,5,6,8-tetraaza-acenaphthylene,
5-(2,4-dichlorophenyl)-7-methyl-1-(1-propylbutyl)-1,2,2a-(S),3,4,5,5a,8b-octahydro-1,5,6,8-tetraazaacenaphthylene;
5-(2,4-dichlorophenyl)-7-methyl-1-(1-propylbutyl)-1,2,2a-(R),3,4,5,5a,8b-octahydro-1,5,6,8-tetraazaacenaphthylene,
9-(2,4-dichlorophenyl)-4-(1-ethylpropyl)-2-methyl-5,6,6a,7,8,9-hexahydro-4*H*-1,3,4-triazaphenalene (isomer 1) and 9-(2,4-dichlorophenyl)-4-(1-ethylpropyl)-2-methyl-5,6,6a,7,8,9-hexahydro-4*H*-1,3,4-triazaphenalene (isomer 2);
5-cyclopropylmethyl-1-(2,4-dichlorophenyl)-7-methyl-1,2,2a,3,4,5-hexahydro-1,5,6,8-tetraazaacenaphthylene,
1-(2,4-dichlorophenyl)-5-(2-methoxyethyl)-7-methyl-1,2,2a,3,4,5-hexahydro-1,5,6,8-tetraaza-acenaphthylene,
1-(2,4-dichlorophenyl)-5-(1-ethylpropyl)-7-methyl-1,2,2a,3,4,5-hexahydro-1,5,6,8-tetraaza-acenaphthylene,
1-(2,4-dichlorophenyl)-5-(2-ethylbutyl)-7-methyl-1,2,2a,3,4,5-hexahydro-1,5,6,8-tetraaza-acenaphthylene,
1-(2,4-dichlorophenyl)-7-methyl-5-(1-propylbutyl)-1,2,2a,3,4,5-hexahydro-1,5,6,8-tetraaza-acenaphthylene,
7-methyl-5-(1-propylbutyl)-1-[4-(1,1,2-trifluoro-ethyl)-2-trifluoromethylphenyl]-1,2,2a,3,4,5-hexahydro-1,5,6,8-tetraazaacenaphthylene,
5-cyclopropylmethyl-1-(2,4-dichlorophenyl)-7-methyl-4-propyl-1,2,2a,3,4,5-hexahydro-1,5,6,8-tetraazaacenaphthylene;
4-butyl-5-cyclopropylmethyl-1-(2,4-dichlorophenyl)-7-methyl-1,2,2a,3,4,5-hexahydro1,5,6,8-tetraazaacenaphthylene;
5-cyclopropylmethyl-1-(2,4-dichlorophenyl)-7-methyl-4-propoxy-1,2,2a,3,4,5-hexahydro-1,5,6,8-tetraazaacenaphthylene,
4,5-dibutyl-1-(2,4-dichlorophenyl)-7-methyl-1,2,2a,3,4,5-hexahydro-1,5,6,8-tetraaza-acenaphthylene;
5-(2,4-dichlorophenyl)-1-(1-ethylpropyl)-7-methyl-1,2,2a,3,4,5-hexahydro-1,6,8-triaza-acenaphthylene.

19 A process for the preparation of a compound of formula (I) as claimed in claim 1, wherein R_2 is different from hydrogen and m is 1, which comprises the reaction of a compound of formula (VI), wherein R_7 is C_{1-4} linear or branched alkyl group,



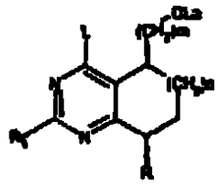
(VI)

with the organo metallic compound GM, wherein G is C2-C6 alkenyl, C2-C6 alkynyl or $[CH(R_6)(CH_2)_n]_mZR_4$ as defined in claim 1, and M is a metal,
a process for the preparation of a compound of formula (I) wherein R_3 is hydrogen which comprises a reduction of a compound of formula (Va)



(Va)

or a process for the preparation of a compound of formula (I), wherein X is carbon, which comprises the reaction by heating of a compound of formula (VII),



(VII)

wherein

L is a leaving group selected in a group consisted from halogens, and reactive residue of sulphonic acid and

La represents a suitable reactive group able to render OLa a good leaving group with the amine R_2NH_2 (IX).

20 The use of a compound according to any of claims 1 to 18, in the preparation of a medicament for use in the treatment of conditions mediated by CRF (corticotropin-releasing factor).

21 The use of a compound according to claim 20, in the preparation of a medicament for use in the treatment of depression and anxiety

22 The use of a compound according to claim 20, in the preparation of a medicament for use in the treatment of IBS (irritable bowel disease) and IBD (inflammatory bowel disease)

23 A compound according to any of claims 1 to 18, for use in the treatment of conditions mediated by CRF (corticotropin-releasing factor)

24 A compound according to any of claims 1 to 18, for use in the treatment of depression and anxiety

25 A compound according to any of claims 1 to 18, for use in the treatment of IBS (irritable bowel disease) and IBD (inflammatory bowel disease).

26 A pharmaceutical composition comprising a compound according to any of claims 1 to 18 in admixture with one or more physiologically acceptable carriers or excipients

27 A method for the treatment of a mammal, including man, in particular in the treatment of conditions mediated by CRF, comprising administration of an effective amount of a compound according to any of claims 1 to 18

28 A method, according to claim 27, in the treatment of depression and anxiety, comprising administration of an effective amount of a compound according to any of claims 1 to 18

29 A method, according to claim 27, 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 18

30 A compound according to any of claims 1 to 18, for use in therapy

ANTAGONISTAS DE RECEPTORES DEL CRF

(Factor de Liberación de Corticotropina)

El presente invento se relaciona con derivados tricíclicos, los procesos para su preparación, las composiciones farmacéuticas que los contienen y su uso en terapia

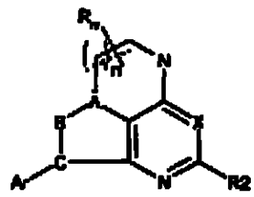
El primer factor de liberación de corticotropina (CRF) fue aislado a partir de hipotálamos ovino e identificado como un péptido de 41 aminoácidos (Vale, Science 213 1994- 1397, 1981) Se ha encontrado que CRF produce alteraciones profundas en la función del sistema endocrino, nervioso e inmune Se cree que CRF es el principal regulador fisiológico de la liberación basal y bajo estrés de la hormona adrenocorticotrópica ("ACTH"), Bendorfina, y otros péptidos derivados de propiomelanocortina ("POMC") a partir de la glándula pituitaria anterior (Vale, Science 213 1394- 1397 1981)

Además de su papel en la estimulación de la producción de ACTH y POMC, CRF parece ser uno de los neurotransmisores esenciales del sistema nervioso central y juega un papel crucial en la integracion de la respuesta general del cuerpo al estrés.

La administración de CRF directamente al cerebro produce respuestas de conducta, fisiológicas, y endocrinas idénticas a aquellas observadas para un animal expuesto a un ambiente estresante. Por consiguiente, los datos clinicos sugieren que los antagonistas de receptores CRF pueden ser útiles en el tratamiento de trastornos neurosiquiátricos que manifestan hipersecreción de CRF, y, en particular, pueden representar fármacos antidepresivos y/o anxiolíticos novedosos

Los primeros antagonistas de receptores del CRF fueron peptidos (ver, ej , Rivier, Patente U S. No 4 605 642 Science 224 889, 1984) Mientras estos peptidos establecieron que los antagonistas de receptores del CRF pueden atenuar las respuestas farmacológicas a CRF los antagonistas de receptores del CRF péptidos sufren de las desventajas usuales de terapéuticos péptidos que incluyen falta de estabilidad y actividad oral limitada. Recientemente, se han reportado antagonistas de receptores del CRF de moléculas pequeñas

WO 00/27846 divulga antagonistas de receptores del CRF con la siguiente fórmula general (A)



(A)

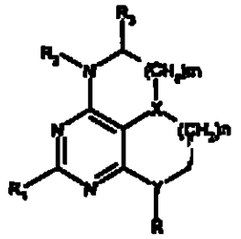
con la condición que al menos uno entre A, B y C sea nitrógeno, A, B y C no sean todos nitrógeno y A-B ó B-C es un enlace doble A, B y C pueden ser nitrógeno o carbono

Debido al significado fisiologico del CRF, el desarrollo de moléculas pequeñas biologicamente activas y que posean actividad de unión de receptores del CRF significativa y las cuales sean capaces de antagonizar el receptor del CRF, sigue siendo una meta deseable Tales antagonistas de receptores del CRF serían útiles para el tratamiento de condiciones o enfermedades endocrinas, psiquiátricas y neurológicas, incluyendo trastornos relacionados con estrés en general

Mientras se han hecho avances significativos hacia lograr la regulación del CRF a traves de administración de antagonistas de receptores del CRF sigue existiendo la necesidad en el estado la técnica de antagonistas de receptores del CRF efectivos que sean moléculas pequeñas También existe la necesidad de composiciones farmacéuticas que contengan tales antagonistas de receptores del CRF, así como también métodos relacionados con el uso de los mismos para tratar, por ejemplo trastornos relacionados con el estrés. El presente invento satisface estas necesidades y proporciona otras ventajas relacionadas

En particular el invento se relaciona con compuestos novedosos los cuales son antagonistas potentes y específicos de receptores del factor de liberación de corticotropina (CRF)

El presente invento proporciona compuestos de la fórmula (I) incluyendo estereoisómeros, profarmacos y sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos



(I)

en donde

R es arilo o heteroarilo, en donde cada uno los anteriores grupos R puede ser

sustituido por entre 1 y 4 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de halogeno C1- 6alquilo, C1- 6alcoxilo, halo C1- 6alquilo, C2- 6alquenilo, C2- 6 alquinilo, halo C1- 6 alcoxilo, C1- 6 mono o dialquilamino nitro, ciano y un grupo R_4,

R_1 es hidrogeno, C1- 6alquilo, C2- 6alquenilo C2- 6alquinilo, halo C1- 6alquilo, halo c1- 6alcoxilo, NH_2, halogeno o ciano;

R_2 es hidrógeno o $C(H)_n(R_3)_3(CH_2)_pZR_6$,

R_3 es hidrógeno, C2- 6alquenilo C2- 6alquinilo o $[C(H)(R_5)(CH_2)_p]_mZR_6$

R_4 es C3- 7cicloalquilo, el cual puede contener uno o más enlaces dobles, arilo, o un heterociclo de 5 o 6 miembros,

en donde cada uno de los anteriores grupos R_4 puede ser substituido por uno o mas grupos seleccionados de halogeno, c1- 6alquilo, C1- 6alcoxilo, halo C1- 6alcoxilo, C1- C6alquilo, c2- 6alquenilo, C2- 6alquinilo, halo C1- 6alcoxilo C1- 6- mono o dialquilamino nitro, y ciano,

R5 es hidrógeno, C2- 6alquenilo, C2- 6alquinilo o $(CH2)_pZR_6$,

R6 es C1- 6alquilo, el cual puede ser substituido por uno o más grupos seleccionados de halogeno, halo C1- 6alquilo, C2- 6alquenilo, c2- 6alquinilo halo C1- 6alcoxilo, C1- 6alcoxilo C1- 6 mono o dialquilamino, nitro, ciano y un grupo R4,

Y y X Son independientemente carbono o nitrógeno,

m y n son independientemene 0 o 1,

P es 0 o un entero entre 1 y 4

Q es 1 o 2,

Z es un enlace, O, NH o S

Las sales de adición acida de los compuestos amino de base libre del presente invento se pueden preparar mediante metodos bien conocidos en el estado la técnica, y se pueden formar a partir de acidos orgánicos e inorgánicos Acidos organicos apropiados incluyen acido maleico málico, fumarico benzoico, ascórbico, succínico, metanosulfónico, p- toluenosulfónico, acético,

oxálico, propiónico, tartárico, salicílico, cítrico, glucónico, láctico, mandélico, cinámico, aspártico esteárico, palmítico, glicólico, glutamico y bencenosulfónico Ácidos inorgánicos apropiados incluyen ácido clorhídrico, hidrobrómico, sulfúrico, fosfórico y nítrico Por lo tanto, el termino "sal farmacéuticamente aceptable" de la estructura (I) pretende incluir cualquiera y todas las formas de sales aceptables.

Por ejemplo los solvatos pueden ser hidratos

Las referencias de aquí en adelante a un compuesto según el invento incluyen tanto compuestos de la fórmula (I) como sus sales de adicion acida farmaceuticamente aceptables junto con solvatos farmaceuticamente aceptables

Además, los profarmacos también son incluidos dentro del contexto de este invento. Los profármacos son cualquier vehículo covalentemente unido que libera un compuesto de la estructura (I) in vivo cuando tal profármaco es administrado a un paciente Los profármacos generalmente son preparados al modificar grupos funcionales en una forma tal que la modificación es dividida, ya sea mediante manipulación comun o in vivo, produciendo el compuesto precursor Los profármacos incluyen, por ejemplo, compuestos de este invento en donde grupos hidroxilo, amina o sulfhidrilo están unidos a cualquier grupo que, cuando se administran a un paciente, se dividen para formar los grupos hidroxilo, amina o sulfhidrilo Por lo tanto, ejemplos representativos de profarmacos incluyen (pero no están limitados a) derivados de alcohol de acetato, formato y benzoato grupos funcionales de sulfhidrilo y amina de los compuestos de la estructura (I) Además, en el caso de un ácido carboxílico (- COOH), se pueden emplear ésteres metílicos, ésteres etílicos, y similares

Con respecto a los estereoisomeros los compuestos de la estructura (I) pueden tener centros quirales y pueden ocurrir como racematos, mezclas racémicas y como diastereoisómeros o enantiómeros individuales Todas estas formas isoméricas están incluidas dentro del presente invento, incluyendo mezclas de las mismas Además algunas de las formas cristalinas de los compuestos de la estructura (I) pueden existir como polimorfos, los cuales estan incluidos en el presente invento.

El término C1- 6alquilo como se utiliza en la presente como un grupo o una parte del grupo se refiere a un grupo alquilo lineal o ramificado que contiene entre 1 y 6 atomos de carbono, ejemplos de tales grupos incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo n- butilo, isobutilo, tert- butilo, pentilo o hexilo

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

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

El término halo C1- 6alquilo significa un grupo alquilo con uno o dos átomos de carbono y en donde al menos un átomo de hidrógeno es reemplazado con halógeno tal como por ejemplo un grupo trifluorometilo y similares

El término C2- 6alquenilo define radicales de hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contienen uno o más enlaces dobles y que tienen entre 2 y 6 átomos de carbono tal como por ejemplo etenilo, 2- propenilo, 3- butenilo, 2- butenilo, 2- pentenilo, 3- pentenilo, 3- metil- 2- butenilo o 3- hexenilo y similares.

El término grupo C1- 6 alcoxilo puede ser un grupo alcoxilo de cadena lineal o ramificada, por ejemplo metoxilo, etoxilo, propoxilo, pro- 2- oxilo butoxilo, but- 2- oxilo o metilprop- 2- oxilo y similares.

El término grupo halo C1- 6 alcoxilo puede ser un grupo C1- 6alcoxilo tal como se definió anteriormente sustituido con al menos un halógeno, preferiblemente fluor tal como $OCGF_2$, o OCl_3

El término C2- 6alquinilo define radicales de hidrocarburos de cadena lineal o ramificada que contienen uno o más enlaces triples y que tienen entre 2 y 6 átomos de carbono incluyendo acetilenilo propinilo, 1- butinilo 1- pentinilo, 3- metil- 1- butinilo y similares.

El término C1- 6 mono o dialquilamino representa un grupo amino independientemente sustituido con uno o dos grupos C1- 6alquilo, tal como se definió anteriormente

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

El término heteroarilo significa un anillo heterociclo aromático de 5 a 10 miembros y que tiene al menos un heteroátomo seleccionado de nitrógeno oxígeno y azufre, y que contiene al menos un átomo de carbono, incluyendo sistemas cíclicos tanto mono como biciclicos

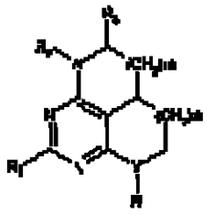
Heteroarilos representativos incluyen (pero no están limitados a) furilo, benzofuranilo, tiofenilo, benzotiofenilo, pirrolilo, indolilo, isoindolilo, azaindolilo, piridilo, quinolinilo, isoquinolinilo, oxazolilo, isooxazolilo, benzoxazolilo, pirazolilo, imidazolilo, benzimidazolilo,

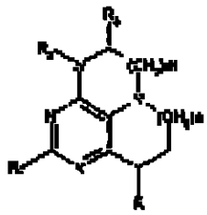
tiazolilo benzotiazolilo, isotiazolilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo cinolinilo, ftalazinilo y quinazolinilo

El término heterociclo significa un anillo heterociclo monocíclico de 5 a 7 miembros, o un anillo heterociclo policíclico de 7 a 14 miembros el cual es saturado, no saturado o aromático, y el cual contiene entre 1 y 4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, y en donde los átomos de nitrógeno y azufre pueden opcionalmente ser oxidados, y el heteroátomo de nitrógeno puede opcionalmente ser cuaternizado, incluyendo anillos bicíclicos en los cuales cualquiera de los anteriores heterociclos son fusionados a un anillo de benceno así como también anillos heterocíclicos tricíclicos (y superiores) El heterociclo puede estar unido a través de cualquier heteroátomo o atomo de carbono Los heterociclos incluyen heteroarilos tal como se definió anteriormente Por lo tanto, ademas de los heteroarilos aromáticos listados anteriormente, los heterociclos también incluyen (pero no están limitados a) morfolinilo, pirrolidinonilo, pirrolidinilo, piperidinilo, hidantoinilo, valerolactamilo, oxiranilo, oxetanilo, tetrahidrofuranilo tetrahidropiranilo, tetrahidropiridinilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidrotiopiranilo, tetrahidropirimidinilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidrotiopiranilo, y similares

El término heterociclo de 5- 6 miembros significa, segun la anterior definición, un anillo heterociclo monocíclico el cual es saturado, no saturado o aromático y el cual contiene entre 1 y 4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxigeno y azufre, y en donde los heteroátomos de nitrogeno y azufre pueden ser opcionalmente oxidizados, y el heteroátomo de nitrógeno puede ser opcionalmente cuaternizado El heterociclo puede estar unido a través de cualquier heteroátomo o átomo de carbono Por lo tanto, el término incluyen (pero no esta limitado a) morfolinilo, pirrolidinonilo, pirrolidinilo piperidinilo, hidantoinilo, valerolactamilo, oxiranilo, oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, tetrahidropiridinilo, tetrahidropirimidinilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidrotiopiranilo, tetrahidropirimidinilo tetrahidrotiofenilo tetrahidrotiopiranilo, y similares

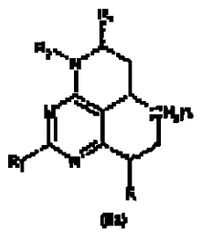
Los compuestos representativos de este invento incluyen las siguientes estructuras (II) y (III)

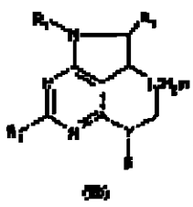


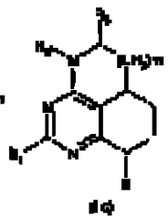


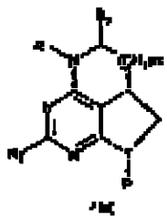
En donde, respectivamente, X corresponde a un átomo de carbono y un átomo de nitrógeno.

Por lo tanto, los compuestos representativos de este invento incluyen las siguientes estructuras (IIa), (IIb), (IIc), (IId) cuando X corresponde a un átomo de carbono

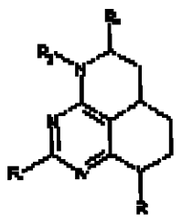


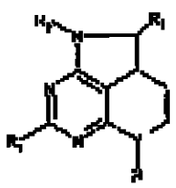


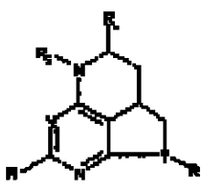




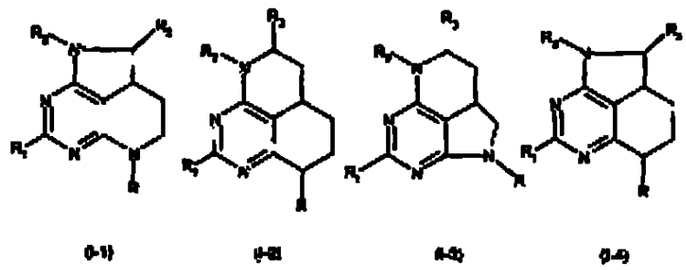
Dependiendo de la elección de X los compuestos representativos de este invento incluyen pero no están limitados a, lo siguientes compuestos (Ia- 1), (Ib- 1), (Ic- 1)







Dependiendo de la elección de X y Y, los compuestos representativos de este invento incluyen, pero no están limitados a, lo siguientes compuestos (I- 1), (I- 2), (I- 3) y (I- 4)



(I-1) (I-2) (I-3) (I-4)

Realizaciones más específicas del invento incluyen, pero no están limitadas a, compuestos de la formula (I), (II), (III), (IIa), (IIb) , (IIc), (IId), Ia- 1) (Ic- 1), (I- 1), (I- 2), (I- 3), (I- 4)

En donde

- R_2 y R_3 no son simultáneamente hidrógeno

Realizaciones mas específicas del invento incluyen, pero no están limitadas a, compuestos de la fórmula (I), (II) (III), (IIa), (IIb) , (IIc), (IId), (Ia- 1), (Ic- 1) (I- 1), (I- 2), (I- 3), (I- 4)

En donde

- R_1 es un grupo C1- 3alquilo o un grupo halo C1- 3alquilo, preferiblemente metilo o trifluorometilo

Realizaciones preferidas del invento incluyen, pero no están limitadas a, compuestos de la fórmula (I), (II), (III), (IIa), (IIb) , (IIc), (IId), (Ia- 1), (Ic- 1), (I- 1), (I- 2), (I- 3), (I- 4)

En donde

- R_2 y R_3 no son simultáneamente hidrogeno, y
- R_1 es un grupo C1- 3alquilo o grupo halo C1- 3alquilo, preferiblemente metilo o trifluorometilo,

realizaciones más preferidas del invento incluyen, pero no estan limitadas, a compuestos de la fórmula (I), (II), (III) (IIa), (IIb) , (IIc), (IId), (Ia- 1) (Ic- 1), (I- 1), (I- 2), (I- 3), (I- 4)

en donde

- R2 y R3 no son simultáneamente hidrógeno,
- R1 es un grupo C1- 3alquilo o un grupo halo C1- 3alquilo, preferiblemente metilo o trifluorometilo,

R es un grupo arilo seleccionado de 2,4- diclorofenilo, 2- cloro- 4- metilfenilo, 2- cloro- 4- trifluorometilo, 2- cloro- 4- metoxifenilo, 2,4,5- trimetilfenilo, 2,4- dimetilfenilo, 2- metil- 4- metoxifenilo, 2- metil- 4- clorofenilo 2- metil- 4- trifluorometilo, 2,4- dimetoxifenilo, 2- metoxi- 4- trifluorometilfenilo, 2- metoxi- 4- clorofenilo, 3- metoxi- 4- clorofenilo, 2 5- dimetoxi- 4- clorofenilo, 2- metoxi- 4- isopropilfenilo, 2- metoxi- 4- trifluorometilfenilo, 2- metoxi- 4- isopropilfenilo, 2- metoxi- 4- metilfenilo, 2- trifluorometil- 4- clorofenilo, 2 4- trifluorometilfenilo, 2- trifluorometil- 4- metilfenilo, 2- trifluorometil- 4- metoxifenilo, 2- bromo- 4- isopropilfenilo 4- metil- 6- dimetilaminopiridin- 3- ilo, 4- dimetilamino- 6- metil- piridin- 3- ilo, 6- dimetilamino- piridin- 3- ilo y 4- dimetilamino- piridin- 3- ilo

Compuestos preferidos según el presente invento son

5- (2,4- diclorofenil)- 1- (1- etilpropil)- 7- metil- 1,2,2a,3,4,5- hexahidro- 1,5,6 8- tetraaza- acenaftileno- (1- 1- 1);

5- (2,4- diclorofenil)- 1- (2- etilbutil)- 7- metil- 1,2,2a,3,4 5,5a,8b- octahidro- 1,5,6,8- tetraazaacenaftileno- (1- 1- 2);

5- (2,4- diclorofenil)- 1- (2- metoxi- 1- metoximetiletil)- 7- metil- 1,2,2a,3,4,5,5a,8b- octahidro- 1,5,6,8- tetraazaacenaftileno- (1- 1- 3),

7- metil- 1- (1- propilbutil)- 5- [4- (1 1,2- trifluoroetil)- 2- trifluorometilfenil]- 1,2,2a,3,4,5- hexahidro- 1,5 6,8- tetraazaacenaftileno- (1- 1- 4),

7- metil- 1- (1- propilbutil)- 5- [4- (1,1,2- trifluoroetil)- 2- trifluorometilfenil]- 1,2,2a(S),- 3,4,5- hexahidro- 1,5 6,8- tetraazaacenaftileno,

7- metil- 1- (1- propilbutil)- 5- [4- (1 1,2- trifluoroetil)- 2- trifluorometilfenil]- 1,2,2a- (R),3 4 5- hexahidro- 1,5,6,8- tetraazaacenaftileno;

5- (2,4- diclorofenil)- 7- metil- 1- (1- propilbutil)- 1,2,2a,3,4,5- hexahidro- 1,5,6,8- tetraaza- acenaftileno- (1- 1- 5),

5- (2 4- diclorofenil)- 7- metil- 1- (1- propilbutil)- 1,2,2a- (S),3,4,5 5a,8b- octahidro- 1,5,6,8- tetraazaacenaftileno,

5- (2,4- diclorofenil)- 7- metil- 1- (1- propilbutil)- 1,2,2a- (R), 3,4,5,5a,8b- octahidro- 1 5,6,8- tetraazaacenaftileno,

9- (2,4- diclorofenil)- 4- (1- etilpropil)- 2- metil- 5,6,6a,7 8,9- hexahidro- 4*H*- 1 3,4- triazafenaleno (isomero1) y 9- (2,4- diclorofenil)- 4- (1- etilpropil)- 2- metil- 5,6,6a,7,8,9- hexahidro- 4*H*- 1,3,4- triazafenaleno (isomero2) (2- 1- 1);

5- ciclopropilmetil- 1- (2,4- diclorofenil)- 7- metil- 1,2,2a,3 4,5- hexahidro- 1 5,6 8- tetraazaacenaftileno (3- 1- 1);

1- (2,4- diclorofenil)- 5- (2- metoxietil)- 7- metil- 1,2,2a,3,4,5- hexahidro- 1,5,6,8- tetraaza- acenaftileno (3- 1- 2)

1- (2,4- diclorofenil)- 5- (1- etilpropil)- 7- metil- 1,2,2a,3,4,5- hexahidro- 1,5,6 8- tetraaza- acenaftileno (3- 1- 3),

1- (2 4- diclorofenil)- 5- (2- etilbutil)- 7- metil- 1,2,2a,3,4,5- hexahidro- 1 5,6,8- tetraaza- acenaftileno (3- 1- 4),

1- (2,4- diclorofenil)- 7- metil- 5- (1- propilbutil)- 1,2,2a,3 4,5- hexahidro- 1,5,6,8- tetraaza- acenaftileno (3- 1- 5);

7- metil- 5- (1- propilbutil)- 1- [4- (1,1,2- trifluoro- etil)- 2- trifluorometilfenil]- 1,2,2a,3,4,5- hexahidro- 1,5,6,8- tetraazaacenaftileno (3- 1- 6),

5- ciclopropilmetil- 1- (2,4- diclorofenil)- 7- metil- 4- propil- 1,2,2a,3,4,5- hexahidro- 1,5,6,8- tetraazaacenaftileno (3- 1- 7),

4- butil- 5- ciclopropilmetil- 1- (2 4- diclorofenil)- 7- metil- 1,2,2a,3,4,5- hexahidro- 1,5,6,8- tetraazaacenaftileno (3- 1- 8),

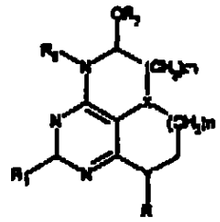
5- ciclopropilmetil- 1- (2,4- diclorofenil+)- 7- metil- 4- propoxi- 1,2,2a,3,4,5- hexahidro- 1,5,6 8- tetraazaacenaftileno (3- 1- 9);

4,5- dibutil- 1- (2,4- diclorofenil)- 7- metil- 1,2,2a,3,4,5- hexahidro- 1,5,6,8- tetraaza- acenaftileno (3- 1- 10),

5- (2,4- diclorofenil)- 1- (1- etilpropil)- 7- metil- 1,2,2a,3,4,5- hexahidro- 1,6,8- triaza- acenaftileno (4- 1- 1)

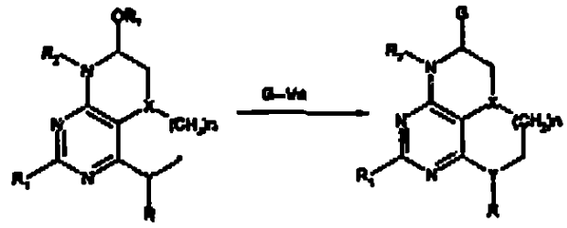
Los compuestos de la fórmula (I) y sales y solvatos de los mismos, se pueden preparar mediante metodos generales descritos más adelante En la siguiente descripción, los grupos R, R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, X, Y, *Z*, m, n, y q tienen el significado tal como se definió anteriormente para los compuestos de la fórmula (I) a menos que se declare lo contrario

Los compuestos de la fórmula (I) cuando R_3 es diferente de hidrógeno y m es 1 son equivalentes a los compuestos de la fórmula (IV), en la cual G corresponde a los significados anteriores de R_3 diferente a hidrógeno, se pueden preparar mediante la reacción de un compuestos la fórmula (V)



(V)

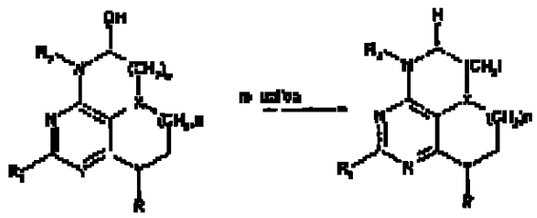
en donde R_7 es un grupo C1- 4alquilo lineal o ramificado y m es 1, equivalente a los compuestos de la fórmula (VI) Entonces los compuestos de la fórmula (VI) pueden reaccionar con el compuesto organo- metálico G-M,



(VI) (IV)

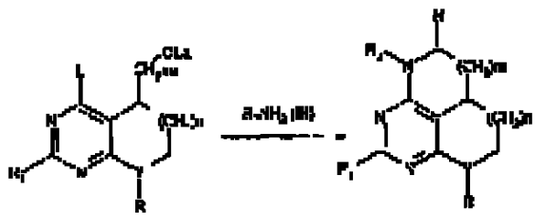
en donde M es un metal para proporcionar los compuestos de la fórmula (IV) opcionalmente en presencia de un ácido Lewis tal como eterato de borontrifluoruro Metales apropiados para esta reacción incluyen litio, cobre o magnesio

Los compuestos de la fórmula (I) cuando R_3 es hidrogeno son equivalentes a compuestos de la fórmula (Ia), se pueden preparar mediante la reducción de un compuesto de la fórmula (V) en donde R_7 es hidrógeno y equivalentes a compuestos de la fórmula (Va), en presencia de un ácido orgánico (ej trifluoroacético) Agentes reductores convenientes para esta reacción son trialquilsilanos (ej , trietilsilano) La reacción es preferiblemente realizada en un solvente aprótico tal como diclorometano



(VIb) (IIb)

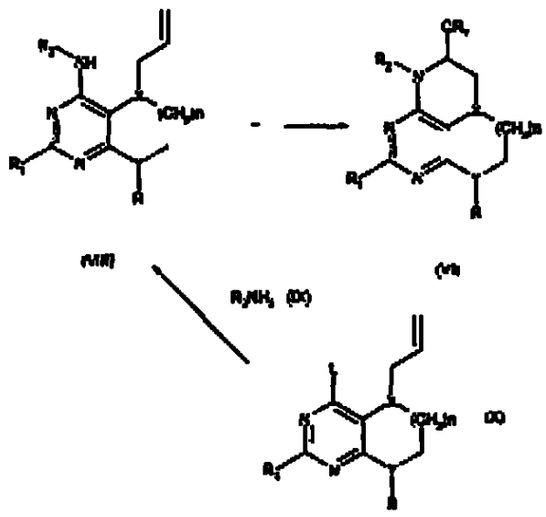
Los compuestos de la fórmula (IIb) que corresponden a compuestos de la fórmula (II) en los cuales R3 es hidrogeno, se pueden preparar a partir de compuestos de la formula (VII) segun el siguiente esquema general



(VI) (IIb)

En donde L en su grupo saliente seleccionado de un grupo que consta de halogenos preferiblemente cloro y residuo reactivo de ácido sulfónico (tal como mesilato, triflato) y 1 a representa un grupo reactivo apropiado capaz de convertir OH a en un grupo saliente bueno (tal como mesilato, triflato) La reaccion tiene lugar mediante calentamiento utilizando la amina R_2NH_2 (IX) en exceso preferiblemente como solvente

Los compuestos de la fórmula (VI), se pueden preparar mediante oxidacion del grupo alilo de compuestos de la formula (VIII) al correspondiente aldehído seguido por ciclizacion in situ y conversion del grupo hidroxilo en el grupo alcoxilo el cual sera descrito en detalle más adelante

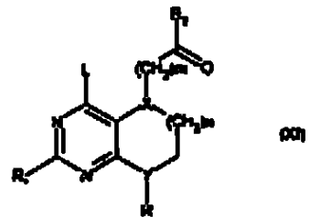


La oxidacion es llevada a cabo con tetroxido de osmio en presencia de oxido de N-metilmorfolina (NMO), seguido por el tratamiento con periodato de sodio La reacción es convenientemente realizada en un solvente orgánico miscible en agua tal como acetona, tetrahidrofurano opcionalmente en la presencia de agua

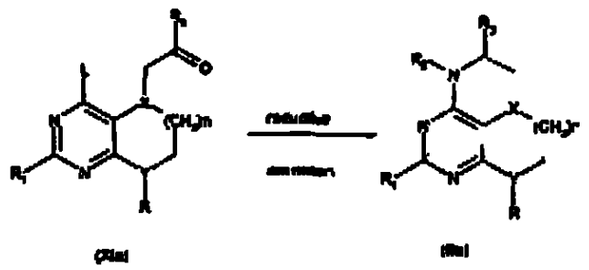
La conversión del grupo hidroxilo en C1- 4alcoxilo puede ser realizada mediante el tratamiento del grupo hidroxilo con C1- 4alcohol en presencia de un ácido inorgánico adecuado, ej , ácido clorhídrico.

Los compuestos de la fórmula (VIII) se pueden preparar mediante el tratamiento de un compuesto de la fórmula (X) con la amina R_2NH_2 (IX)

En un proceso alternativo, los compuestos de la fórmula (IIa), se pueden preparar mediante la reacción de un compuesto de la fórmula (XI)



y cuando m es 1 este es equivalente a un compuesto de la fórmula (XIa)



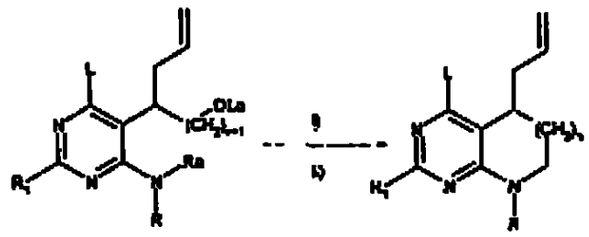
con la amina (IX) en presencia de un agente reductor apropiado, seguido por ciclización in situ.

Agentes reductores apropiados para esta reacción incluyen hidruro, por ejemplo hidruro de boruno, o un complejo de hidruro metálico como hidruro de litio-aluminio, borohidruro, o un complejo organo- metálico tal como metil sulfuro de borano 9-borobiciclononano (9- BBN), trietilsilano, triacetoxiborohidruro de sodio, cianoborohidruro de sodio

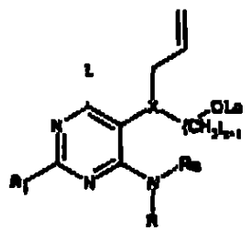
Alternativamente los boranos se pueden producir in situ al reaccionar borohidruro de sodio en presencia de yodo, un ácido inorgánico (ej ácido sulfórico) o un ácido orgánico tal como acido fórmico trifluoroacético o metansulfónico

Los solventes apropiados para esta reacción son alcohol (ej , metanol), éter (ej tetrahidrofurano), o halohidrocarburo (ej , diclorometano) o una amida (ej , N,N-dimetilformamida) a una temperatura en el rango entre temperatura ambiente y temperatura de reflujo de la mezcla de reacción

Los compuestos de la fórmula (X) en donde Y es nitrogeno y X es carbono son equivalentes a compuestos de la fórmula (Xa), se pueden obtener a partir de un compuesto de la fórmula (XIIa),



Equivalente a compuestos de la fórmula (XII)



(XII)

en los cuales X es carbono, La es un grupo reactivo apropiado capaz de convertir OH a en un grupo saliente bueno, (tal como mesilato) y Ra corresponde a hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno, si es necesario

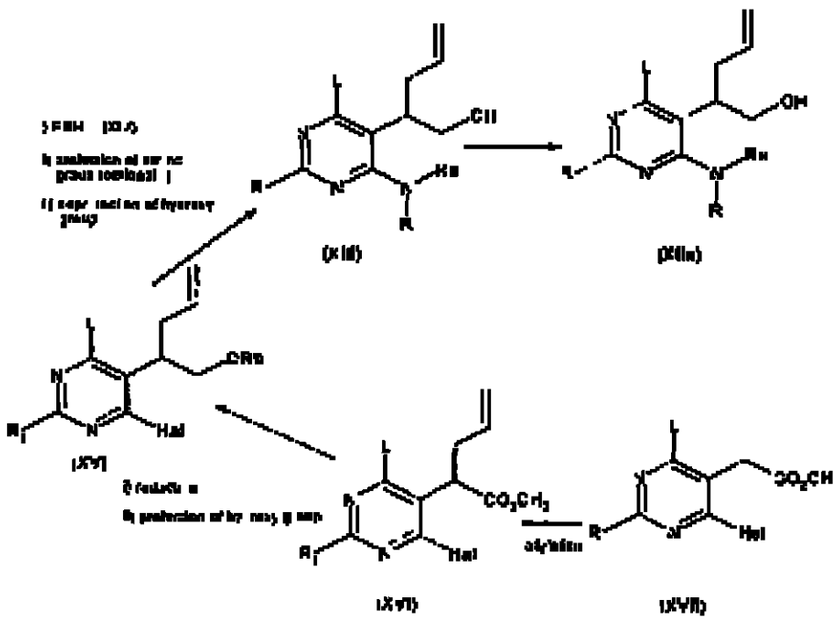
Los compuestos de la fórmula (XIIa) se pueden someter a las siguientes reacciones

i) remoción opcional del grupo protector de nitrogeno Ra, y

ii) ciclización en presencia de base orgánica tal como amina terciaria ej , trietilamina

Estas reacciones son preferiblemente realizadas en un solvente aprótico tal como éter (ej , tetrahidrofurano), halohidrocarburo tal como diclorometano o amida tal como N,N-dimetilformamida.

Los compuestos de la fórmula (XII) en los cuales X es carbono y n es 0 son equivalentes a compuestos de la formula (XIIa), se pueden preparar mediante la introducción de un grupo reactivo apropiado La sobre un compuesto de la fórmula (XIII) en el cual halogeno, Ra, n son tal como se definieron anteriormente

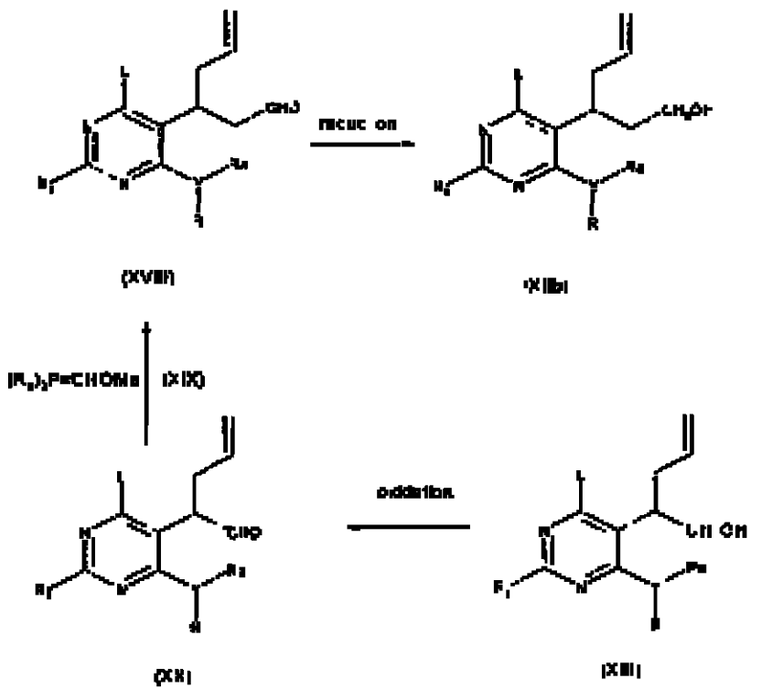


Los compuestos de la formula (XIII) se pueden obtener mediante la reacción de un compuesto de la formula (XV), en donde Rb es un grupo protector hidroxilo apropiado, con amina (XIV) seguido por la proteccion de un grupo nitrogeno (si es necesario) y remocion del grupo protector hidroxilo. La reaccion con la amina es apropiadamente realizada en un solvente aprótico tal como DMF (dimetilformamida) en presencia de una base fuerte (ej hidruro de sodio)

Los compuestos de la fórmula (XV) se pueden preparar mediante la reducción de la formula (XVI) al correspondiente hidroxilo con un agente reductor apropiado, tal como hidruro de diisobutilaluminio seguido por la proteccion del grupo hidroxilo con un grupo hidroxilo protector adecuado

Los compuestos de la formula (XVI) se pueden preparar mediante la reaccion de un compuesto de la fórmula (XVII) con haluro de alilo (ej , yoduro de alilo) La reacción es realizada en presencia de una base orgánica tal como hexametildisilazano de litio a baja temperatura en un solvente aprotico (ej , tetrahidrofurano)

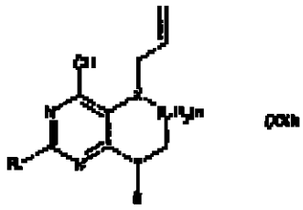
Los compuestos de la formula (XII) en donde n es 1 y X es carbono son equivalentes a compuestos de la fórmula (XIIb), se pueden preparar mediante la reduccion de un compuesto de la fórmula (XVIII), con en agente reductor apropiado, ej borohidruro de sodio en un solvente tal como por ejemplo alcohol (ej , metanol)



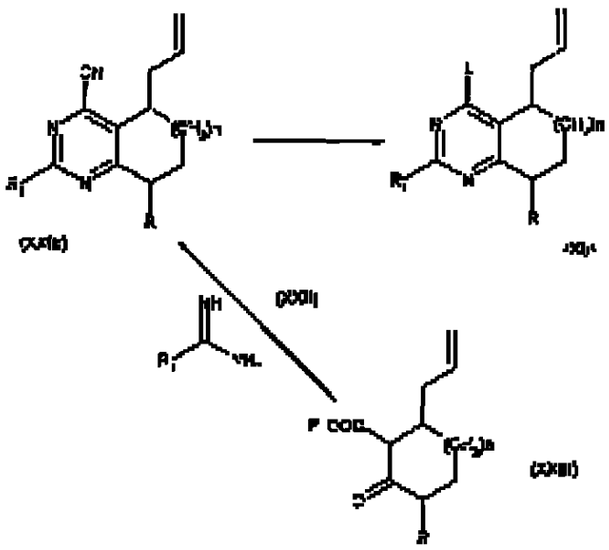
Los compuestos de la fórmula (XVIII) se pueden preparar mediante la reacción Wittig de un compuesto de la formula (XX) con un iluro de fósforo (XIX) en el cual R_8 es un derivado de lemlo, seguido por hidrolisis con un acido (ej , ácido clorhídrico) La reaccion es realizada en un solvente aprotico tal como acetonitrilo o un éter tal cocno tetrahidrofurano

Los compuestos de la fórmula (XX) también se pueden preparar mediante oxidación de un compuesto de la formula (XIII) La oxidacion se puede realizar utilizando los metodos convencionales conocidos para convertir un grupo hidroxilo en un grupo aldehido Por lo tanto, por ejemplo, la reaccion se puede realizar utilizando condiciones de Swern

Los compuestos de la formula (X) cuando Y es carbono y X es carbono son equivalentes a los compuestos de la formula (Xb) se pueden preparar mediante halogenacion de un compuesto de la fórmula (XXI),



en la cual cuando X y Y son ambos carbono es equivante a un compuesto de la formula (XXIb),

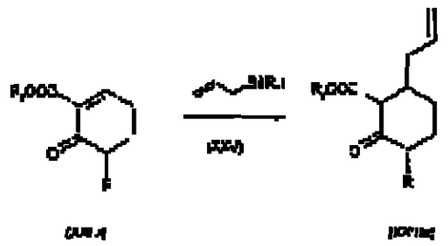


La reacción de halogenación se puede realizar utilizando metodos convencionales conocidos en el estado de la técnica Por lo tanto, por ejemplo la reacción se puede realizar mediante el tratamiento con $PO(Hal)_3$ en donde dentro de los halógenos, se prefiere el cloro

Los compuestos de la fórmula (XXIb) se pueden obtener mediante la reacción de una ciclohexanona de la fórmula (XXII), en la cual R7 es tal como se definió anteriormente, con una sal (ej hidrocloruro) de acetamidina (XXII)

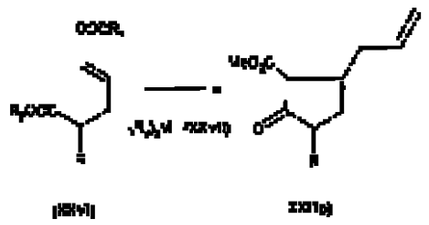
La reacción es realizada en presencia de una C1- 4alcoxilato alcalino (ej , metoxilato de sodio) en un solvente tal como alcohol metílico

Los compuestos de la fórmula (XXIII) cuando n es 1 son equivalentes a compuestos de la fórmula (XXIIIa), se pueden preparar mediante la reacción de un compuesto de la fórmula (XXIV) con un derivado de anilina (XXV), en donde R_7 es tal como se definio anteriormente La reacción es realizada en presencia de ácido Lewis y un solvente orgánico



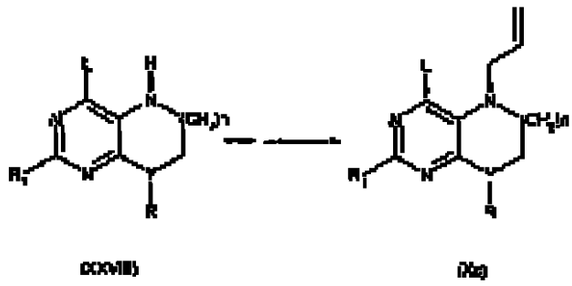
Los compuestos de la fórmula (XXIII) cuando n es 0 es equivalente a compuestos de la fórmula (XXIIIb), se pueden preparar mediante la reaccion de un compuesto de la fórmula

(XXVI) en la cual R_7 es tal como se definió anteriormente y R7' tiene el mismo significado que R7 pero no al mismo tiempo,

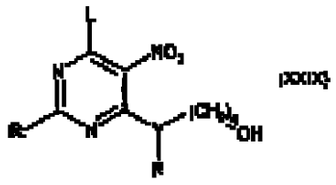


con un compuesto organometálico $(R_9)_2M$ (XXVII), en el cual R9 es un grupo alilo y M es un metal, opcionalmente en presencia de un ácido Lewis tal como eterato de trifluoruro de boro. Metales apropiados para esta reacción incluyen litio, cobre y magnesio

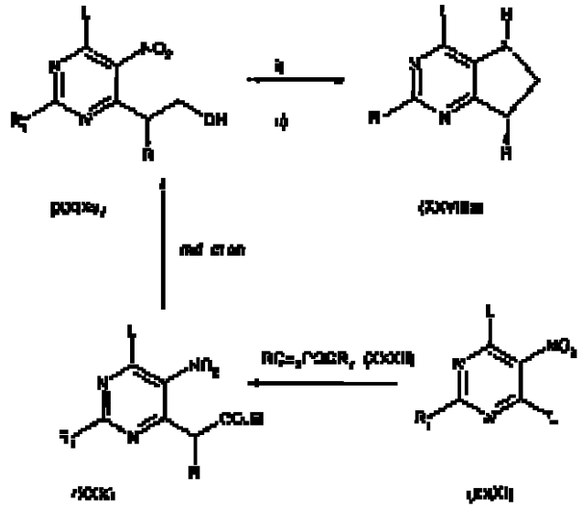
Los compuestos de la fórmula (X) cuando X es nitrógeno son equivalentes a compuestos de la fórmula (Xc), se pueden preparar mediante la reacción de un compuesto de la fórmula (XXVIII) con haluro de alilo (ej , bromuro de alilo). La reacción es realizada en presencia de una base inorgánica tal como hidruro de sodio a baja temperatura y en solvente aprotico (ej tetrahidrofurano o N N- dimetilformamida)



Los compuestos de la fórmula (XXVIII) cuando n es 0 e Y es carbono son equivalentes a compuestos de la fórmula (XXVIIIa) se pueden preparar sometiendo un compuesto de la fórmula (XXIX), en donde q es tal como se definió anteriormente,



Los compuestos de la formula (XXIXa) que corresponden a compuestos (XXIX) en los cuales q es 1 y Y es carbono, se pueden someter a las siguientes reacciones



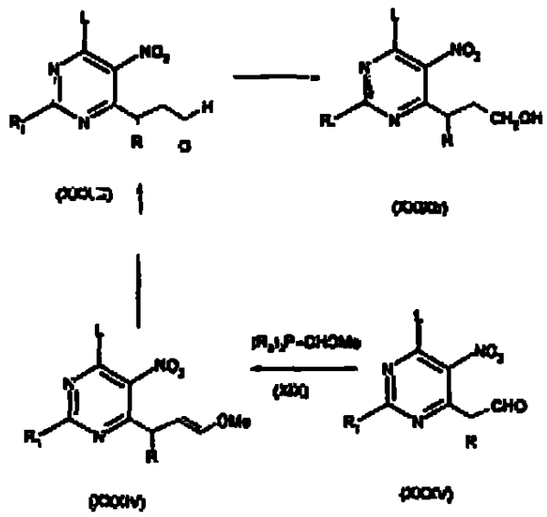
i) conversion de grupo hidroxilo en un grupo saliente apropiado tal como mesilato,

ii) conversion del grupo nitro en la amina mediante reduccion en la presencia de $Na_2S_2O_4$ y una base morganica tal como carbonato de potasio y ciclización in situ.

Los compuestos de la formula (XXIXa), se pueden preparar mediante la reduccion de un compuesto de éster de la fórmula (XXX) La reduccion se puede realizar convenientemente con un borohidruro de sodio en un solvente protico (ej , metanol o etanol) y preferiblemente calentando a ej , 40- 100°C Los compuestos de la fórmula (XXX) se pueden preparar mediante la reacción de un compuesto de la fórmula (XXXI), con un compuesto de éster (XXXII)

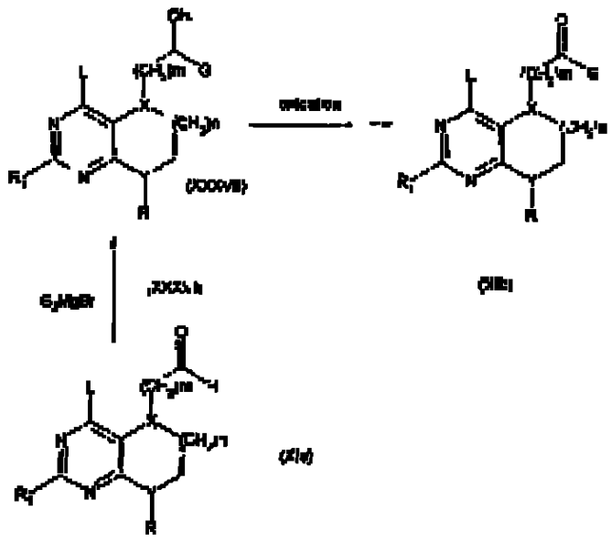
La reacción tiene lugar en un solvente aprótico tal como DMF y en presencia de una base inorgánica (es decir, hidruro de sodio).

Los compuestos de la formula (XXIX) cuando n es 2 y Y es carbono son equivalentes a compuestos de la formula (XXIXb), se pueden preparar mediante la reducción de compuestos de la fórmula (XXXIII) utilizando un reactivo reductor convencional para convertir aldehido en alcohol Por lo tanto, un agente reductor apropiado para esta reacción es borohidruro de sodio.

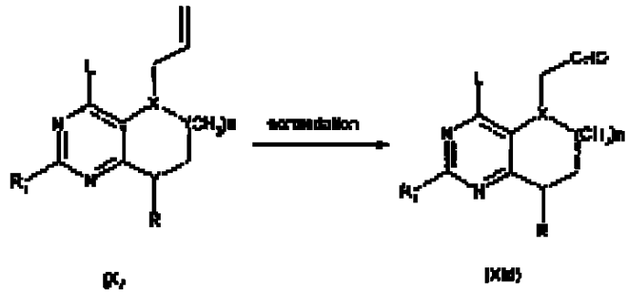


Los compuestos de la fórmula (XXXIII) se pueden obtener mediante la hidrólisis del enoléter de la fórmula (XXXIV) La reacción preferiblemente es realizada en presencia de un ácido morganico tal como, por ejemplo, cloruro de hidrógeno Los compuestos de la fórmula (XXXIV) se pueden obtener a partir de (XXXV) mediante la reacción Wittin con el iluro (XIX), en presencia de una base orgánica apropiada tal como n- BuLi La reacción es realizada en un solvente aprótico tal como acetonitrilo o un éter tal como tetrahidrofurano Los compuestos de la fórmula (XXXV) se pueden preparar mediante oxidación de los compuestos (XXIXa) cuando Y corresponde a carbono, mediante la utilización de métodos convencionales conocidos para convertir alcohol en aldehido

Los compuestos de la fórmula (XI) cuando R_3 es diferente de hidrogeno son equivalentes a compuestos de la fórmula (XIb), se pueden preparar mediante la reacción de un compuesto de la fórmula (XI) cuando R_3 es hidrógeno (equivalente a un compuesto de la fórmula (XIc)), con el compuesto organometálico CH_3MgBr (XXXVI), para proporcionar el compuesto de alcohol (XXXVII) el cual puede ser oxidado al ceto compuesto (XIb) según el siguiente esquema



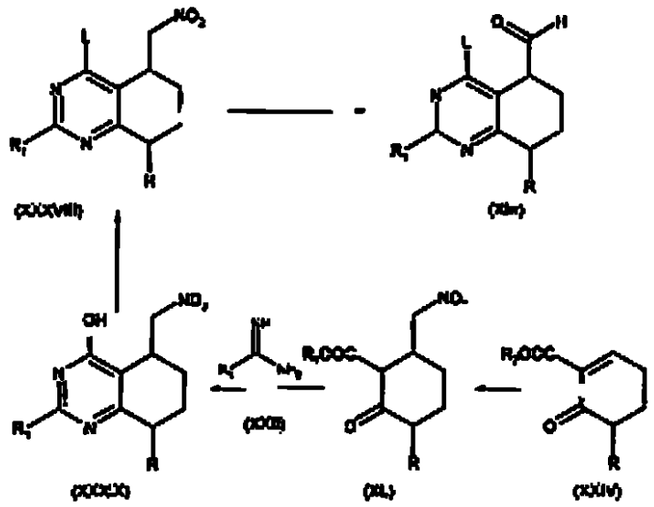
Los compuestos de la fórmula (XIc) cuando m es 1 son equivalentes a los compuestos de la fórmula (XId), se pueden preparar mediante oxidación de un compuesto de la formula (X)



La reaccion de oxidacion es convencionalmente realizada en presencia de ozono a baja temperatura ej , - 78°C en un solvente tal como diclorometano

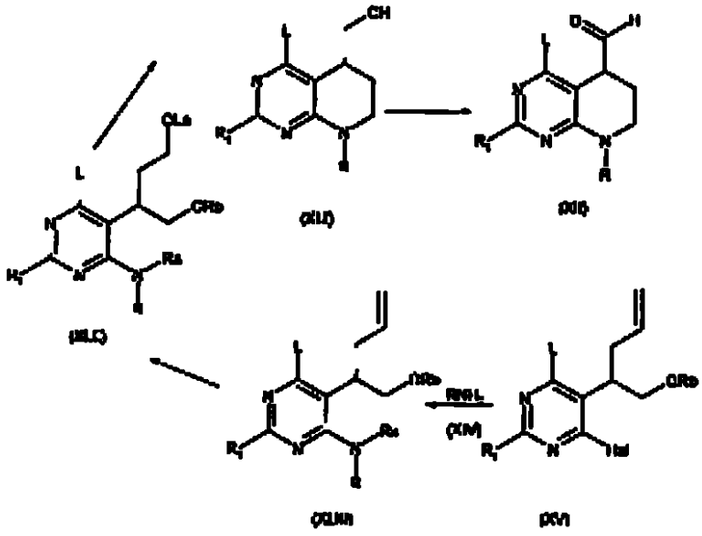
Alternativamente, de la oxidacion tiene lugar mediante la reacción con tetroxido de osmio en presencia de oxido de N- metil morfolina (NMO) seguido por el tratamiento con peryodato de sodio. La reaccion es convenientemente realizada en un solvente orgánico miscible en agua tal como acetona o tetrahidrofurano opcionalmente en presencia de agua

Los compuestos de la formula (XIc) cuando X y Y son carbonos, m es 0 y n es 1 son equivalentes a compuestos de la formula (XIe), se pueden preparar al tratar compuestos de la fórmula (XXXVIII) con una base inorgánica tal como hidroxido de potasio en un solvente tal como alcohol, seguido por la reaccion con permanganato de potasio La reacción es convencionalmente realizada en agua



Los compuestos de la fórmula (XXXVIII), se pueden preparar mediante halogenación de un compuesto de la fórmula (XXXIX) La reacción de halogenación se puede realizar tal como se describió anteriormente Los compuetos de la fórmula (XXXIX) se pueden preparar mediante la reacción de un compuesto de la fórmula (XL) con una sal (ej , ácido clorhídrico) de acetamidina (XXII) utilizando la condición tal como se describió anteriormente Los compuestos de la fórmula (XL) se pueden preparar al reaccionar con nitrometano compuestos de la fórmula (XXIV), en los cuales R7 es tal como se definió anteriormente

Los compuestos de la fórmula (XIc) cuando X es carbono, m es 0, n es 1 y Y es nitrógeno son equivalentes a compuestos de la fórmula (XIf), se pueden preparar mediante la oxidación de un compuesto de la fórmula (XLI) utilizando métodos de oxidación convencionales conocidos para convertir un grupo hidroxilo en un aldehído



Los compuestos de la fórmula (XLI) se pueden preparar al someter un compuesto de la fórmula (XLII), en donde La es un grupo saliente apropiado, tal como mesilato, Ra y Rb son tal como se definieron anteriormente, a las siguientes reacciones

i) opcionalmente, remoción del grupo protector de nitrógeno,

ii) oxidación y

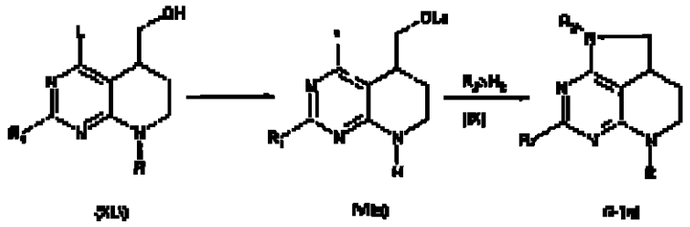
iii) remoción del grupo protector hidroxilo Rb

Los compuestos de la fórmula (XLII) se pueden preparar tal como se discutió anteriormente mediante oxidación de un compuesto de la fórmula (XLIII), seguido por la reducción al grupo hidroxilo y conversión en un grupo saliente.

La reacción de oxidación es convencionalmente realizada en presencia de ozono a baja temperatura ej., - 78°C en un solvente tal como diclorometano. La reacción es realizada utilizando borohidruro de sodio como agente reductor.

Los compuestos de la fórmula (XLIII) se pueden obtener a partir de un compuesto de la fórmula (XV) con la amina (XIV) seguido por la protección del grupo nitrógeno.

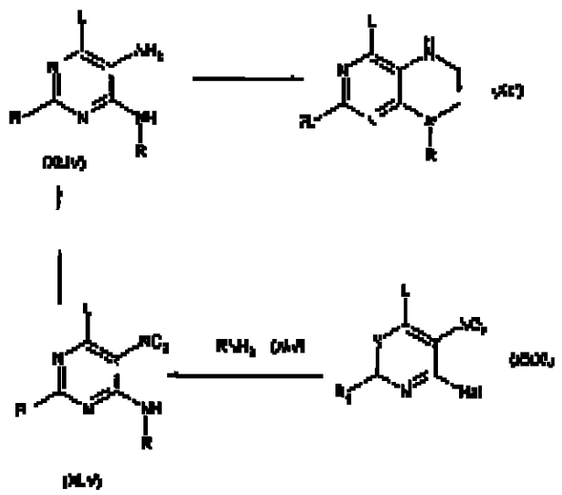
Los compuestos de la fórmula (XLI) se pueden convertir en compuestos de la fórmula (VIIa) que corresponden a compuestos de la fórmula (VII) en los cuales X es carbono, Y es nitrógeno m y n son 1, según los métodos conocidos.



(XLI) (VIIa) (I-1a)

Según el anterior esquema, los compuestos de la fórmula (VIIa) se pueden convertir en compuestos de la fórmula (I- 1a), que corresponden a compuestos de la fórmula (I- 1) en los cuales R_3 es hidrógeno.

Los compuestos de la fórmula (Xc) en los cuales X y Y son nitrógeno y n es 1 son equivalentes a compuestos de la fórmula (Xc'), se pueden preparar mediante la reacción de un compuesto de la fórmula (XLIV)con dibromoetano, en presencia de una base orgánica o inorgánica. La reacción es convencionalmente realizada en un solvente aprótico tal como N,N-dimetilformamida o acetonitrilo.



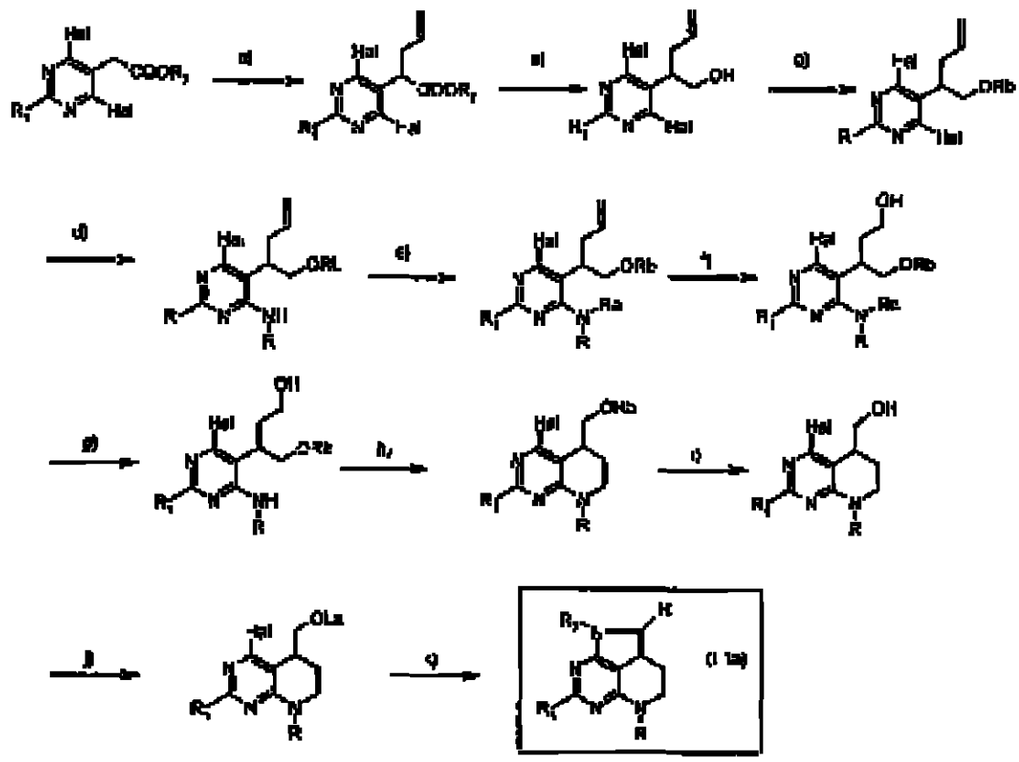
Los compuestos de la fórmula (XLIV) se pueden preparar mediante compuestos de la fórmula (XLV) mediante el tratamiento con hierro y un ácido inorgánico en , ácido clorhídrico

Los compuestos de la fórmula (XLV) se pueden preparar mediante la reacción del compuesto (XXXI) y la amina (XIV)

Los compuestos de la fórmula (XVII) (XXIV), y (XXXI) son compuestos conocidos o se pueden preparar mediante métodos análogos a aquellos descritos para los compuestos conocidos

En resumen, los compuestos de la fórmula (I- 1a), se pueden preparar según el Esquema 1

Esquema 1



en el cual Hal, R, rl, R7, R2, La, Ra y Rb son tal como se definieron anteriormente y preferiblemente R7 es un grupo metilo, Hal es cloro, Ra es *t*- butilcarbonilo, Rb es un derivado de t- BuPh2 Si, OLa es un grupo mesilo y

Paso a Representa la alilacion con yoduro de alilo a 0°C en condiciones básicas (e) , LiHMDS), el material de inicio se puede preparar en una forma similar a la descrita en Wayne G. C. J Prakt Chem (2000), 342(5), 504- 7,

Paso b Representa la reducción del grupo ester con un agente reductor apropiado, ej DIBAL- H, *en condiciones usuales* (CH_2Cl_2, 0°C a *temperatura ambiente*),

Paso c Representa la protección del grupo hidroxilo, preferiblemente con t-BuPh2SiCl en DMF con DMAP como catalizador (0°C a temperatura ambiente),

Paso d Representa la reacción con la amina RNH2 (XIV) tal como se describió anteriormente;

Paso e Presenta la protección del grupo amino con un grupo protector apropiado, por ejemplo mediante el tratamiento con $(BOC)_2O$ en presencia de DMAP;

Paso l Representa, i) la oxidacion con OsO_4 en acetona/agua luego ii) el tratamiento con $NaIO_4$ en THF agua, y finalmente iii) la reduccion con NaBH4 en un solvente apropiado (ej , EtOH);

Paso g Representa la desprotección del grupo protector amino (ej , CF_3CO_2H en CH_2Cl_2)

Paso h Representa la ciclizacion intramolecular, por ejemplo mediante mesilacion del grupo hidroxilo en condiciones básicas (es decir, Et_3N)

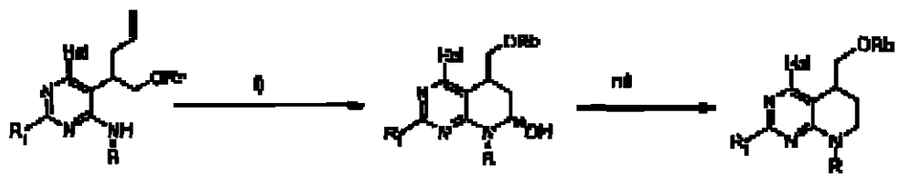
Paso i Represents la desproteccion del grupo protector hidroxilo (ej., Et_3N- 3HF en DMI a 40°C);

Paso j Representa la transformación del grupo hidroxilo en un grupo saliente apropiado (ej mesilación),

Paso k Representa la reacción de la amina (IX) tal como se describió anteriormente

Alternativamente, la síntesis se puede modificar siguiendo los pasos a continuación (comenzando a partir de un intermedio ya descrito) según el esquema 2

Esquema 2



en el cual

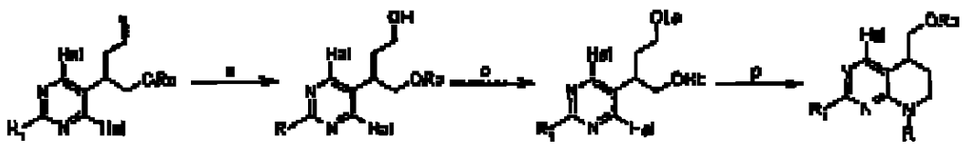
Paso l Representa las primeras dos reacciones del paso anterior l, y

Paso m Representa el tratamiento con Et_3SiH en presencia de BF_3- Et_2O

Luego la síntesis es terminada tal como se describió en el Esquema 1

En otra alternativa, la protección del grupo amino se puede evitar a través de la siguiente secuencia de pasos (comenzando a partir de un intermedio ya descrito) según el esquema 2a

Esquema 2a



en el cual

Paso n Corresponde al paso f anterior;

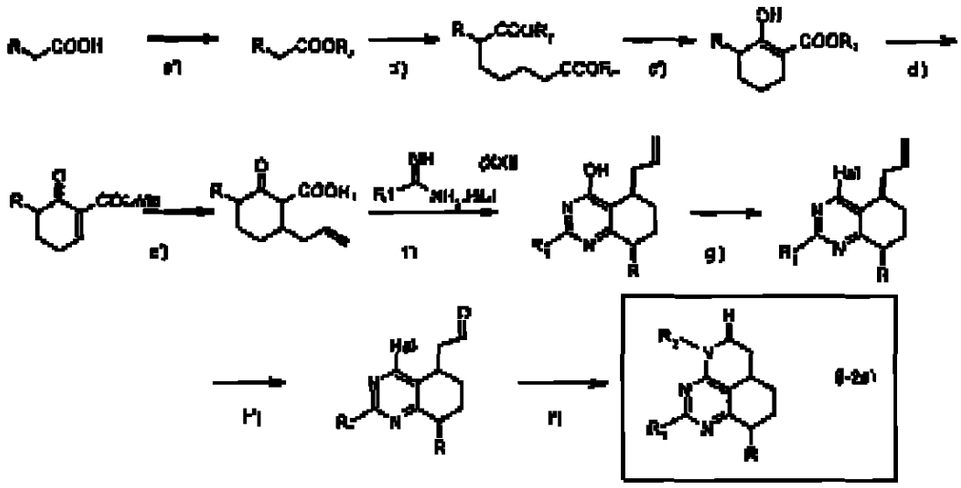
Paso o Corresponde al paso j anterior,

Paso p Representa la reacción con la amina RNH_2 (XIV) tal como se describió anteriormente,

Luego la síntesis es terminada tal como se describió en el esquema 1

En otra realización del invento, los compuestos de la fórmula (I- 2), en la cual R3 es hidrógeno son equivalentes a los compuestos de la fórmula (I- 2a) se pueden preparar según el siguiente Esquema 3

Esquema 3



En el cual Hal, R, R1, R2, R7, Rb son tal como se definieron anteriormente y preferiblemente R7 es un grupo metilo Hal es cloro, Rb es un derivado de t- BuPh2 Si Ola es un grupo mesilo y

5

Paso a' Representa la esterificacion en condiciones usuales (R_7OH, catalizador ácido, reflujo)

Paso b' Representa la alquilacion con el agente de alquilación apropiado (ej , 5-yodovalerato de metilo en presencia de LiHMDS),

Paso c' Presenta la ciclizacion intramolecular en condiciones basicas (es decir, MeONa, tolueno en reflujo)

Paso d Representa la fenilselenilación seguido por oxidación con H_2O_2 y elimination subsecuente

Paso e' Representa la adición de 1,4– carbonilo con un silano apropiado tal como aliltrimetilsilano catalizado por $TiCl_4$,

Paso f' Representa la reaccion con amidina (XXII) tal como se describió anteriormente,

Paso g' Representa la halogenación del grupo hidroxilo (ej.. mediante el tratamiento con $POCl_3$ en reflujo)

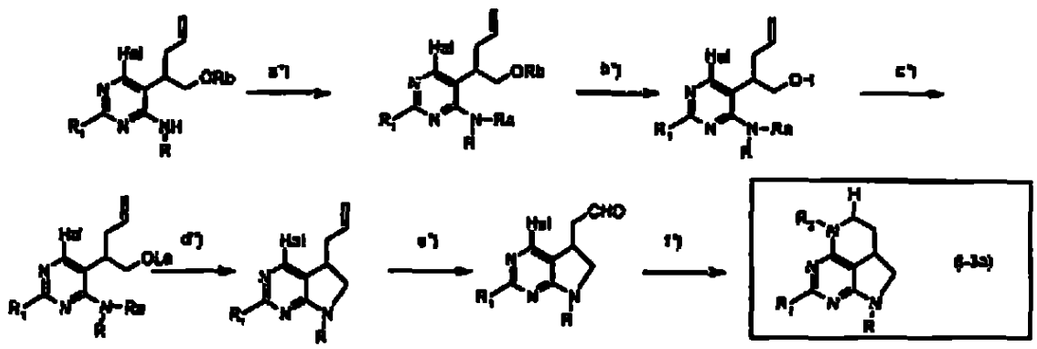
Paso h Representa la division oxidativa del enlace doble mediante, por ejemplo ozonización;

Paso i' Representa la aminación reductiva en presencia de NaBH3CN con la amina

(IX) y subsecuente ciclización intramolecular

En una realización adicional del invento, los compuestos de la fórmula (I- 3) en los cuales R3 es hidrógeno son equivalentes a compuestos de la fórmula (I- 3a, se pueden preparar según el Esquema 4

Esquema 4



En el cual

Paso a'' Representa la protección del grupo amino con un grupo protector apropiado, por ejemplo mediante el tratamiento con (BOC2) en presencia de DMAP,

Paso b'' Corresponde al paso i anterior,

Paso c'' Representa la mesilacion del grupo hidroxilo en condiciones básicas (es decir Et_3N)

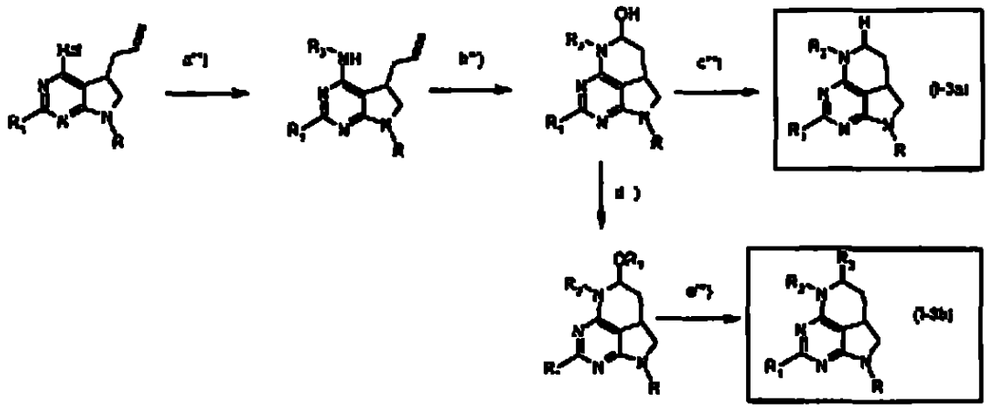
Paso d'' Representa la desprotección del grupo protector amino, ej , mediante el tratamiento con TFA y luego ciclización subsecuente en condiciones básicas, ej Et_3N,

Paso e'' Corresponde al paso h' anterior o corresponde al paso l anterior

Paso f'' Corresponde al paso i' anterior;

En otra alternativa las ultimas etapas de las síntesis pudieron ser hechas como sigue y los compuestos de la formula (I- 3) en los cuales R_3 es diferente de hidrógeno corresponden a compuestos de la fórmula (I- 3b) según el Esquema 5

Esquema 5

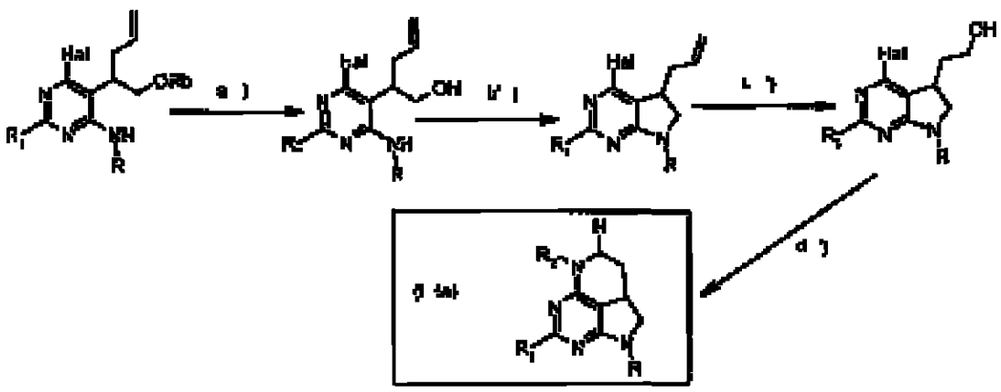


En el cual

Paso a' '	Corresponde al paso k anterior
Paso b '	Corresponde al paso l anterior
Paso c'''	Corresponde a la reducción, ej , mediante el tratamiento con Et_3SiH, TFA.
Paso d'''	Corresponde a la formación del grupo eter, ej mediante el tratamiento con metanol en presencia de PTSA.
Paso e	Representa la reacción con un compuesto organo- metálico, tal como R_3Cu en presencia de BF_3Et_2O

Alternativamente los compuestos de la fórmula (I- 3a), cuando no es necesario proteger el grupo amino, se pueden preparar tal como se ejemplifica a continuación en el Esquema 6 comenzando desde un intermedio ya conocido

Esquema 6

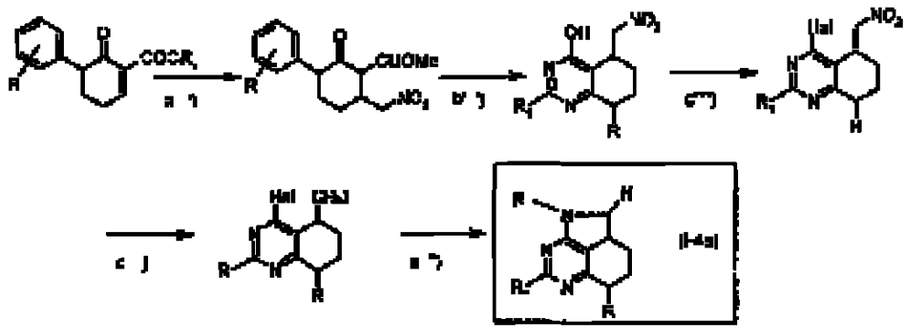


En donde

Paso a''''	corresponde al paso i anterior
Paso b '	corresponde al paso j anterior, seguido por ciclizacion intramolecular in situ
Paso c''''	corresponde al paso l anterior,
Paso d	corresponde a los pasos j y k anteriores

En otra realización del invento, los compuestos de la fórmula (I- 4) cuando R_3 es hidrógeno correspondiendo a los compuestos de la formula (I- 4a), se pueden preparar según el Esquema 7

Esquema 7



En el cual

Paso a ''	Representa la reacción con nitrometano en condiciones usuales
Paso b''''	Representa la reaccion con la amidina (XXII) tal como se describio anteriormente;

Paso c''''' Corresponde al paso g' anterior;

Paso d ''' Representa la formación del grupo aldehído, ej . mediante tratamiento con KOH en metanol y subsecuente oxidación mediante $KmnO_4$,

Paso e''' Corresponde al paso i anterior

Ejemplos del grupo protector nitrógeno apropiado incluyen alcoxicarbonilo, ej t-butoxicarbonilo y arilsulfonilo ej., fenilsulfonilo

En cualquiera de las anteriores reacciones, el grupo protector nitrógeno puede ser removido mediante procedimientos convencionales conocidos para remover tales grupos (tales como aquellos descritos en grupos protectores en química orgánica, paginas 46- 119, Editado por J F McOmie (Plenum Press, 1973)) Por lo tanto, cuando Ra es alcoxicarbonilo, el grupo puede ser removido mediante hidrólisis acida utilizando por ejemplo ácido trifluoroacético

Ejemplos de grupos protectores hidroxilo apropiados incluyen eteres de trihidrocarbilsililo tales como el éter de trimetilsililo o t- butildimetilsililo

Los grupos protectores hidroxilo se pueden remover mediante procedimientos estándares bien conocidos (tales como aquellos descritos en grupos protectores en Química Orgánica, paginas 46- 119, Editado por J F McOmie (Plenum Press, 1973)) Por ejemplo cuando Rb es un grupo t- butildimetilsililo, este se puede remover mediante el tratamiento con trihidrofluoruro de trietilamina

Las sales farmacéuticamente aceptables tambien se pueden preparar a partir de otras sales, incluyendo otras sales farmaceuticamente aceptables del compuesto de la formula (I) utilizando métodos convencionales

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

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

El presente invento también incluye compuestos isotonicamente rotulados, los cuales son idénticos a aquellos citados en las fórmulas I y subsiguientes, pero por el hecho que uno o más átomos son reemplazados por un átomo con una masa atómica o numero de masa diferente de la masa atómica o número de masa usualmente encontrado en la naturaleza. Ejemplos de isótopos que se pueden incorporar en compuestos del invento incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrogeno, oxigeno, fósforo, fluor, yodo, y cloro tal como ^{3}H, ^{11}C, ^{14}C, ^{18}F ^{123}I y ^{125}L Los compuestos del presente invento y las sales farmacéuticamente aceptables de tales compuestos que contienen los isótopos anteriormente mencionados y/o otros isótopos de otros átomos están dentro del alcance del presente invento Los compuestos isotopicamente rotulados del presente invento por ejemplo aquellos en los cuales los isótopos radioactivos tal como ^{3}H, ^{14}C son incorporados, son útiles en ensayos de distribución de fármacos y/o tejidos de substratos Los isótopos triados, es decir ^{3}H, y carbono- 14 es decir ^{14}C, son particularmente preferidos por su facilidad de preparación y detección Los isótopos ^{11}C y ^{8}F son particularmente útiles en PET (tomografía de emisión positrónica), y ^{125}I son particularmente utiles en SPECT (tomografía computarizada de emisión fotónica simple) todas útiles para tomar imágenes cerebrales Además, la substitución con isótopos más pesados tal como el deuterio, es decir, ^{2}H puede proporcionar ciertas ventajas terapeuticas que resultan a partir de la mayor estabilidad metabólica, por ejemplo vida media aumentada *in vivo* o requerimientos de dosificación reducida y, por lo tanto, se puede preferir en algunas circunstancias Los compuestos isotonicamente rotulados de la fórmula (I) y siguientes de este invento generalmente se pueden preparar llevando a cabo los procedimientos divulgados en los esquemas y/o en los Ejemplos a continuación, mediante la substitución de un reactivo isotopicamente rotulado facilmente disponible por un reactivo no isotopicamente rotulado

Los antagonistas de receptores CRF del presente invento demuestran la actividad en el receptor CRF incluyendo receptores CRF1 y CRF2 y se pueden utilizar en el tratamiento de condiciones mediadas por CRF o receptores CRF

La efectividad de un compuesto como un antagonista de los receptores CRF se puede determinar mediante varios métodos de ensayo Antagonistas del CRF apropiados de este invento son capaces de inhibir la unión específica del CRF a su receptor y actividades de antagonización asociadas con CRF Un compuesto de la estructura (I) se puede evaluar para actividad como un antagonista del CRF mediante uno o más ensayos generalmente aceptados para este proposito

incluyendo (pero no limitado a) los ensayos divulgados por DeSouza (J Neuroscience 7 88, 1987) y Battaglia (Synapsis 1 572 1987)

El ensayo de union de receptores del CRF fue realizado utilizando la técnica homogénea de proximidad de centelleo (SPA). El ligando se une a la preparacion de membrana recombinante que expresa los receptores CRF los cuales a su vez se unen a perlas SPA recubiertas con aglutinina de germen de trigo En la parte experimental se divulgaran en detalle los experimentos

Con referencia a afinidades de union de receptores CRF los antagonistas de receptores del CRF de este invento tienen un Ki menor que 10 µm En una realizacion preferida de este invento un antagonista de receptores del CRF tiene un Ki menor que 10 µm

En una realización más preferida el valor de Ki es menor que 1 um y mas preferiblemente menor que 0 1 µm Como se divulga con mayor detalle a continuacion, los valores Ki de los compuestos representativos de este invento fueron probados mediante metodos divulgados en el Ejemplo 5 Compuestos preferidos con un Ki menor que 1 µm son los compuestos No 3- 1- 3 y 3- 1- 10 Los compuestos más preferidos que tienen un Ki menor que 0 1 µm son los compuestos No 1- 1- 1, 1- 1- 4 1- 1- 5 1- 2- 1, 3- 1- 5 y 3- 1- 6.

Los compuestos del invento pueden ser utiles en el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central donde están involucrados receptores del CRF En particular en el tratamiento o prevencion de trastornos depresivos principales incluyendo depresión bipolar depresión unipolar, episodios depresivos principales simples o recurrentes con o sin caracteristicas psicoticas caracteristicas catatónicas, caracteristicas melancolicas, caracteristicas atipicas, o inicio de postparto, el tratamiento de ansiedad y el tratamiento de trastornos de pánico Otros trastornos del animo, incluidos dentro del término trastornos depresivos principales, incluyen trastorno distimico con comienzo temprano o tardio y con o sin caracteristicas atipicas, depresion neurótica, trastornos de estres post- traumatico y bobn social, demencia del tipo Alzheimer con comienzo temprano o tardío con ánimo deprimido, demencia vascular con animo deprimido trastornos de animo inducidos por alcohol, anfetaminas cocaína, alucinógenos inhalantes, opiodes, fenciclidinas sedantes hipnóticos, ansioliticos y otras substancias, trastorno esquizoafectivo del tipo depresivo, y trastorno de adaptación con animo deprimido Trastornos depresivos principales también pueden resultar a partir de una condicion medica general incluyendo pero sin limitar a, infarto al miocardio, diabetes, aborto, etc

Los compuestos del invento son útiles como analgésicos. En particular son útiles en el tratamiento de dolor traumático tal como el dolor posoperativo, dolor de avulsion tal como plexo branquial, dolor crónico tal como dolor artrítico que se presenta en osteo artritis, artritis reumatoide o psoriatica, dolor neuropático tal como neuralgia post- herpetica, neuralgia trigeminal, neuralgia segmental o intercostal, fibromialgia, causalgia, neuropatía periférica, neuropatia diabética, neuropatía inducida por quimioterapia, neuropatía relacionada con SIDA, neuralgia occipital, neuralgia geniculada, neuragia glosofaringea, distrofia simpática refleja, dolor de extremidad fantasma, varias formas de cefalea tal como migraña, cefalea de tension aguda o crónica, dolor temporomandibular, dolor de seno maxilar, ciática acuminada, odontalgia, dolor por cancer, dolor de origen visceral, dolor gastrointestinal, dolor por atrapamiento de nervio, dolor por lesión deportiva; dismenorrea, dolor menstrual, meningitis, aracnoiditis; dolor musculoesquelético, dolor de espalda baja (ej. estenosis espinal, disco prolapsado, ciatica, angina, espondilitis anquilosante, gota, quemaduras, dolor por cicatrices, comezón, y dolor talámico tal como dolor post apoplejía.

Los compuestos del invento también son útiles para el tratamiento de disfuncion del apetito y absorción de alimentos y en circunstancias tales como anorexia, anorexia nerviosa y bulimia.

Los compuestos del invento también son utiles en el tratamiento de trastornos de sueño incluyendo disomnio, insomnio, apnea de sueño, narcolepsia, y trastornos rítmicos circadianos.

Los compuestos del invento también son útiles en el tratamiento o prevención de trastornos cognoscitivos. Los trastornos cognoscitivos incluyen demencia, trastornos amnésicos, y trastornos cognoscitivos no especificados de otra forma.

Además los compuestos del invento también son útiles como mejoradores de memoria y/o conocimiento en humanos saludables sin deficit cognoscitivo y/o de memoria.

Los compuestos del invento son utiles en el tratamiento de tolerancia y dependencia a un número de sustancias. Por ejemplo, son utiles en el tratamiento de dependencia a nicotina, alcohol, cafeína, fenciclidina (compuestos tipo fencaclidina) o en el tratamiento de tolerancia y dependencia a opiatos (ej., cannabis, heroina, morfina) o benzodiazepinas; en el tratamiento de adicción a la cocaina, fármacos hipnóticos sedativos, antiansiosos o fármacos relacionados con anfetaminas (ej., dextroanfetamina, metilanfetamina) o una combinación de los mismos.

Los compuestos del invento también son utiles como agentes anti- inflamatorios. En particular son utiles en el tratamiento en inflamación en asma, influenza, bronquitis crónica y artritis reumatoide, en el tratamiento de enfermedades antiinflamatorias del tracto gastrointestinal tal como enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, enfermedad de intestino inflamatorio (IBD) y daño inducido por farmacos antiinflamatorios no esteroides, enfermedades inflamatorias de la piel tal como herpes y eczema, enfermedades inflamatorias de la vejiga tal como cistitis e incontinencia urgente, e inflamacion de ojos y dientes

Los compuestos del invento tambien son útiles en el tratamiento de trastornos alergicos, en particular trastornos alérgicos de la piel tal como urticaria, y trastornos alérgicos de las vias aéreas tal como rinitis

Los compuestos del invento también son útiles en el tratamiento de emesis, es decir, nauseas y vómito La emesis incluye émesis aguda, émesis retardada y émesis anticipatoria. Los compuestos del invento son útiles en el tratamiento de émesis no obstante inducida Por ejemplo, la emesis puede ser inducida por fármacos tales como agentes quimioterapeuticos tales como agentes de alquilacion, ej , ciclofosfamida, carmustina, lomustina y clorambucil, antibióticos citotóxicos, ej dactinomicina doxorubicina, mitocina- C y bleomicina, anti- metabolitos, ej , citarabina, metotrexato y 5- fluorouracil, alcaloides vinca ej , etoposida. vinblastina y vincristina, y otros tales como cisplatina, dacarbazina, procarbazina e hidroxiurea, y combinaciones de los mismos, enfermedad por radiación, terapia de radiación, ej , irradiación del tórax o abdomen, tal como en el tratamiento del cancer, venenos, tóxinas tales como toxinas causadas por trastornos metabólicos o por infección, ej , gastritis, o liberadas durante infección gastrointestinal bacteriana o viral, embarazo, trastornos vestibulares, tales como mareo vertigo, desvanecimiento y enfermedad de Meniere, enfermedad post- operativa, obstrucción gastrointestinal, motilidad gastrointestinal reducida, dolor visceral, ej , infarto al miocardio o peritonitis, migraña, presión intercraneal aumentada, presión intercraneal disminuida (ej mal de altura); analgésicos opiodes, tales como morfina, y enfermedad de reflujo gastro- esofageo, ingestión ácida lenidad exagerada de alimentos o bebidas, estomago ácido, estomago agrio, pirosis/regurgitación, acidez, tal como acidez eposodica, acidez nocturna, y acidez inducida por comidas y dispepsia.

Los compuestos del invento son de uso particular en el tratamiento de trastornos gastrointestinales tales como sindrome de intestino irritable (IBS), trastornos de piel tales como psoriasis, pruritis y quemaduras de sol, enfermedades vasospasticas tales como angina, cefalea

vascular y enfermedad de Reynaud, isquemia cerebral tal como vasoespasmo cerebral después de hemorragia suracnoide, enfermedades fibrosantes y de colágeno tales como esclerodema y fasciolíasis eosinofílica, trastornos relacionados con mejoría o supresión inmune tal como lupus sistemico entomatoso y enfermedades reumaticas tales como fibrositis; y tos.

Los compuestos del invento son utiles para el tratamiento de lesion neurotóxica que sigue a la apoplejía cerebral, apoplegia tromboembolitica, apoplejía hemorrágica, isquemia cerebral, vasoespasmo cerebral, hipoglicemia, hipoxia, anoxia, ataque cardiaco de asfixia perinatal

El invento por lo tanto proporciona un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmaceuticamente aceptable o solvato del mismo para utilizar en terapia, en particular en medicina humana

También se proporciona como un aspecto adicional del invento el uso de un compuesto la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo en la preparación de un medicamento para utilizar en el tratamiento de condiciones mediadas por el CRF

En un aspecto alternativo o adicional se proporciona un método para el tratamiento de los mamíferos, incluyendo el hombre, en particular en el tratamiento de condiciones mediadas por CRF, que comprende la administración de una cantidad efectiva de un compuesto la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo

Se apreciará que la referencia a tratamiento pretende incluir profilaxis así como también el alivio de síntomas establecidos

Los compuestos de la fórmula (I) se pueden administrar como el quimico crudo pero el ingrediente activo preferiblemente es presentado como una formulacion farmaceutica.

Por consiguiente, el invento también proporciona una composición farmacéutica la cual comprende al menos un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y se formula para administración mediante cualquier ruta conveniente. Tales composiciones preferiblemente están en una forma adaptada para utilizar en medicina, en particular medicina humana, y pueden convenientemente ser formuladas en una forma convencional utilizando uno o más vehículos o excipientes farmaceuticamente aceptables

Por lo tanto los compuestos de la fórmula (I) se pueden formular para administración oral, bucal, parenteral, tópica (incluyendo oftálmica y nasal), o rectal o en una forma apropiada para administración por inhalación o insuflacion (a traves de boca o nariz)

Para administración oral, las composiciones farmacéuticas pueden tomar la forma de, por ejemplo, tabletas o capsulas preparadas mediante medios convencionales con excipientes farmacéuticamente aceptables tales como agentes aglomerantes (ej , almidon de maíz pregelatinizado, polivinilpirrolidona o metilcelulosa de hidroxipropilo), rellenos (ej , lactosa, celulosa microcristalina o fosfato de hidrógeno de calcio), lubricantes (ej , estearato de magnesio, talco o sílice); desintegrantes (ej , glicolato de almidón de papa o almidón de sodio), o agentes humectantes (ej , laurilsulfato sódico) Las tabletas se pueden recubrir mediante métodos bien conocidos en el estado de la técnica. Las preparaciones líquidas para administracion oral pueden tomar la forma de, por ejemplo, soluciones, jarabes o suspensiones, o se pueden presentar como un producto seco para constitución con agua u otro vehículo apropiado antes de utilizar Tales preparaciones liquidas se pueden preparar mediante medios convencionales con aditivos farmaceuticamente aceptables tales como agentes de suspensión (ej , jarabe de sorbitol, derivados de celulosa o grasas comestibles hidrogenadas), agentes emulsificantes (ej , lecitina o acacia) vehículos no acuosos (ej , aceite de almendra, ésteres aceitosos, alcohol etílico o aceites vegetales fraccionados), y preservativos (ej., metil o propil- p- hidroxibenzoatos o ácido sórbico) Las preparaciones tambien pueden contener sales amortiguadoras, agentes saborizantes, colorantes y endulzantes, según sea apropiado

Las preparaciones para administracion oral se pueden fórmular apropiadamente para dar liberación controlada del compuesto activo.

Para administración bucal la composición puede tomar la forma dee tabletas o ser fórmulada en la forma convencional

Los compuestos del invento se pueden fórmular para administración parenteral mediante inyección de bolo o infusión continua Las formulaciones para inyección se pueden presentar en forma de dosificación unitaria ej en ampollas o en recipientes de multiples dosis, con un preservativo agregado Las composiciones pueden tomar formas tales como suspensiones soluciones o emulsiones en vehiculos aceitosos o acuosos, y pueden contener agentes fórmulatorios tales como agentes de suspensión, estabilización y/o dispersion. Alternativamente el ingrediente activo puede estar en forma de polvo para constitución con un vehiculo apropiado, ej agua esteril libre de pirógenos, antes utilizar

Los compuestos del invento se pueden fórmular para administracion tópica en la forma de ungüentos, cremas geles, lociones, pesarios, aerosoles o gotas (ej gotas de ojos oidos o nariz)

Los ungüentos y cremas pueden, por ejemplo, ser formulados con una base acuosa o aceitosa con la adición de agentes espesantes y/o gelantes Los ungüentos para administracion a ojos se pueden fabricar en una forma esteril utilizando compuestos esterilizados.

Las lociones se pueden formular con una base acuosa o aceitosa y en general también contendrán uno o más agentes emulsificantes, agentes estabilizadores, agentes dispersantes agentes de suspensión, agentes espesantes, o agentes colorantes Las gotas se pueden formular con una base acuosa o no acuosa comprendiendo tambien uno o más agentes dispersantes, agentes estabilizantes, agentes solubizantes, o agentes de suspension Estos tambien pueden contener un preservativo

Los compuestos del invento tambien se pueden formular en composiciones rectales tales como supositorios o enemas de retención, ej conteniendo bases supositorias tales como manteca de cacao o glicéridos

Los compuestos del invento tambien se pueden formular como preparados de deposito Tales formulaciones de accion prolongada se pueden administrar mediante implante (por ejemplo subcutánea o intramuscularmente) o mediante inyeccion intramuscular Por lo tanto por ejemplo, los compuestos del invento se pueden formular con materiales poliméricos o hidrofobicos apropiados (por ejemplo como una emulsión en un aceite aceptable) o resinas de intercambio iónico, o como derivados apenas solubles por ejemplo como una sal apenas soluble

Para administración intranasal, los compuestos del invento se pueden formular como soluciones para administración a traves de un dispositivo de dosis unitaria o medida apropiado o alternativamente como una mezcla en polvo con un vehiculo apropiado para administración utilizando el dispositivo de liberacion apropiado

Una dosis propuesta de los compuestos del invento es entre 1 y 1000 mg aproximadamente por día Se apreciará que puede ser necesario hacer variaciones de rutina a la dosificacion dependiendo de la edad y condición del paciente, la dosificacion precisa finalmente estara a discrecion del medico o veterinario encargado La dosificación también dependerá de la ruta de administracion y el compuesto particular seleccionado

Por lo tanto para administracion parenteral una dosis diaria típicamente estara en el rango entre 1 y 100 mg, preferiblemente 1 y 80 mg al día. Para administracion oral la dosis diaria típicamente estara en el rango entre 1 y 300 mg ej , 1 y 100 mg

EJEMPLOS

En los intermedios y Ejemplos a menos que se indique lo contrario

Los puntos de fusión fueron determinados sobre un aparato de puntos de fusión Gallenkamp Todas las temperaturas se refieren a °C Los espectros infrarojos fueron medidos sobre un instrumento FT- IR Los espectros de resonancia magnetica de protones (^{1}H- NMR) fueron registrados a 400 MHz, los cambios quimicos son reportados en ppm campo abajo (d) a partir de Me_4Si, utilizado como estándar interno y son asignados como sencillo (s), dobles (d), doble de dobles (dd), triples (t) cuartetos (q) o múltiples (m) La cromatografía en columna fue llevada a cabo sobre gel de sílice (Merck AG Darmstaadt, Germany) Las siguientes abreviaturas son utilizadas en el texto EtOAc = acetato de etilo, cHex = ciclohexano, CH_2Cl_2 = diclorometano, Et_2O = éter dietílico, DMF = N,N- dimetilformamida, DIPEA = N N- diisopropiletilamina, MeOH = metanol Et_3N = trietilamina, TFA = ácido trifluoroacético THF = tetrahidrofuran, DIBAL- H=hidruro de diisobutilaluminio DMAP = dimetilaminopiridina, LHMDS = hexametildisilazano de litio, Tlc se refiere a cromatografia de capa delgada 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

Intermedio 1

Ester metílico del ácido (4,6- Dicloro- 2- metil- pirimidin- 5- il)- acético

Se agregó sodio (1 74g) por porciones a MeOH anhidro (60mL), a 0°C, bajo N_2. Después del consumo de sodio metálico, se agregó hidrocloruro de acetamidina. Despues de 20 minutos de agitación, el NaCl precipitado fue filtrado Una solucion de éster dietilico del ácido 2-etoxicarbonil- succinico (6 04g) en MeOH anhidrido (20ml) se agregó a la solución de acetamidina libre y la mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 2 dias. La mezcla de reacción fue concentrada hasta sequedad al vacío y la espuma amarilla (8.69g) obtenida luego fue mezclada con $POCl_3$ (70ml) y calentada a reflujo durante 3 5 horas La solución resultante fue enfriada a temperatura ambiente y vertida lentamente en agua/hielo (600mL) y NH_4OH (50mL) con agitación vigorosa. El producto fue extraído con EtOAc (3x50mL) y con Et_2O (3x20mL) Los extractos organicos combinados fueron lavados con H_2O (60mL) y salmuera (40mL)

secados sobre Na_2SO_4 filtrados y concentrados al vacio El aceite crudo fue purificado mediante cromatografía rapida (gel de silice cHex/EtOAc 9 1) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (4 27g)

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 $[M]^+$ 2Cl, 167 $[MH-Cl]^+$, 1Cl

Intermedio 2

Ester metílico del ácido 2- (4,6- Dicloro- 2- metil- pirimidin- 5- il)- pent- 4- enoico

Una solución del intermedio 1 (1 33g 5 68mmol) en THF anhidro (8mL) bajo N_2, fue tratada con bis(trimetilsilil)- amida de litio (solución 1M en hexano, 11 5mL, 2eq) a 0°C durante 15 minutos antes de agregar alilbromuro. La mezcla fue agitada durante 4 horas a temperatura ambiente y apagada con agua (20ml) El producto fue extraído con EtOAc (2x15mL) y la fase orgánica fue lavada con H_2O (2x15mL) y con salmuera (1x15ml), secada sobre Na_2SO_4 y concentrada al vacío El producto crudo fue purificado mediante cromatografía rápida (gel de sílice, EtOAc/cHex 1 9) para proporcionar el compuesto del título (673 8mg) como un sólido blanco

NMR (^1H, $CDCl_3$) δ 5 77 (m,1H), 5 03 (m, 2H), 4 43 (dd, 1H), 3 76 (s, 3H), 3 12 (m, 1H), 2 78 (m, 1H), 2 73 (s, 3H)

MS (m/z) 374$[M]^+$+2Cl

Intermedio 3

2- (4,6- Dicloro- 2- metil- pirimidin- 5- il)- pent- 4- en- 1- ol

A una solución del intermedio 2 (257mg) en CH_2Cl_2 anhidro (9 3mL), a - 78°C, bajo N_2, se agregó DIBAl- H (solución 1M en hexano, 5 6mL, 6eq) Despues de terminar la adición la mezcla de reacción fue agitada a - 78°C durante 1 hora y a 0°C durante 2 horas. La mezcla de reacción fue vertida en una solucion de HCl 0 5N en hielo (20mL) y extraída con CH_2Cl_2 (3x10mL) Los extractos orgánicos combinados fueron secados sobre Na_2SO_4 anhidro, filtrados y concentrados al vacío para proporcionar el compuesto del titulo (200mg) como un aceite incoloro

NMR (^1H, $CDCl_3$) δ 5 76 (m 1H), 5 12 (m, 1H), 5 01 (m, 1H) 4 16 (m, 1H), 4 06 (m, 1H), 3 91 (m, 1H), 2 8- 2- 6 (m, 2H), 2 70 (s, 3H), 1 50 (t,1H)

MS (m/z) 247 $[M]^+$, 2Cl

Intermedio 4

5- [1- (tert- Butil- dimetil- silaniloximetil)- but- 3- enil]- 4,6- dicloro- 2- metilpirimidina

A una solucion del intermedio 3 (200mg) en DMF anhidro (12mL), a 0°C, bajo N_2, se agregó tert- butil- dimetilsililcloruro (245mg, 2eq) e imidazol (553mg, 10eq) La reaccion fue agitada a temperatura ambiente durante 2 horas y se agregó mas tert- butil- dimetilsililcloruro (61mg, 0 5eq) Después de 1 hora, se agrego NH_4Cl acuoso saturado (15mL) y EtOAc (15mL) y la fase acuosa fue extraida con EtOAc adicional (2x15mL). Los extractos combinados fueron lavados con H_2O (10mL), secados sobre Na_2SO_4 anhidro, filtrados y concentrados al vacio El producto crudo fue purificado mediante cromatografía rápida (gel de sílice, cHex/EtOAc 19 1) para proporcionar el compuesto del título (4 27g) como un aceite incoloro

NMR (^1H, $CDCl_3$) δ 5 72 (m,1H), 5 10 (d 1H), 4 98 (d, 1H), 4 11 (m, 1H) 3 94 (m, 2H), 2 69 (s, 3H), 2 6- 2- 7 (m, 2H), 0 82 (s, 9H), 0 05 (s, 3H), 0 01 (s, 3H)

MS (m/z) 361 $[M]^+$, 2Cl

Intermedio 5

5- [1- (tert- Butil- dimetil- silaniloximetil)- but- 3- enil]- 6- cloro- 2- metil- pirimidin- 4- il]- (2,4- diclorofenil)- amina

Una solución de 2,4- dicloro- anilina (192mg) en THF anhidro (12mL), bajo N_2, fue tratada con hidruro de sodio (80% en aceite mineral, 393mg) a 0°C durante 15 minutos y luego se agregó el intermedio 4 (434mg, 1 19mmol) en THF anhidro (4ml). La mezcla fue calentada a reflujo durante 3 horas y apagada con agua (20mL) El producto fue extraido con EtOAc (2x20mL), secado sobre Na_2SO_4 anhidro y concentrado al vacio El producto crudo fue purificado mediante cromatografía rápida (gel de sílice EtOAc/cHex 9 1) para proporcionar el compuesto del titulo (419mg) como un aceite amarillo

NMR (^1H $CDCl_3$) T=55°C δ 8 35 (bs,1H), 8 13 (bd, 2H), 7 42 (d, 1H). 7 25 (dd, 1H), 5 73 (m 1H) 5 03 (m, 2H), 4 10 (dd, 1H), 3 99 (dd, 1H), 3 65 (bm, 1H), 2 75 (m, 2H), 2 47 (s, 3H), 0 82 (s, 9H9, 0 01 (s 3H), 0 00 (s, 3H)

MS (m/z) 486 $[MH]^+$, 3Cl

Intermedio 6

Ester tert- butílico del ácido [5- [1- (tert- Butil- dimetil- silaniloximetil)- but- 3- enil]- 6- cloro- 2- metil- pirimidin- 4- il]- (2,4- diclorofenil)- carbámico

A una solución del intermedio 5 (419mg) en CH_2Cl_2 anhidro (17mL), bajo N_2, se agregó $(Boc)_2O$ (376mg, 2eq) y DMAP (cat) La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 18 horas. La solución fue diluida con agua (10mL) y extraída con EtOAc (3x15mL) Los extractos organicos combinados fueron secados sobre Na_2SO_4 anhidro, filtrados y concentrados hasta sequedad al vacío La cromatografía rápida del producto crudo (gel de sílice. cHex/EtOAc 9 1) proporcionó el compuesto del título (420mg) como un sólido amarillo.

NMR (^{1}H, $CDCl_3$, 40°C) δ 7 47 (d 1H), 7 30 (d, 1H), 7 14 (dd, 1H), 5 66 (m, 1H), 5 03- 4 89 (m, 2H), 3 98- 3 8 (m, 2H), 3 43 (b, 1H), 2 8- 2 6 (m, 2H), 2 56 (bs, 3H), 1 41 (s, 9H), 0 77 (s, 9H) - 0 02 (s, 3H), - 0 10 (s, 3H)

IR (parafina líquida cm $^{-1}$) 1716

MS (m/z) 486 $[MH]^+$, 3Cl

Intermedio 7

Ester tert- butílico del ácido [6- Cloro- 5- (1- hidroximetil- but- 3- enil)- 2- metil- pirimidin- 4- il]- (2,4- diclorofenil)- carbámico

A una solucion del intermedio 6 (50mg) en DMF anhidro (1mL), bajo N_2, se agregó TEA- 3HF (21µl, 1 5eq) La reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 18 horas La solución fue diluida con agua (10mL) y extraída con EtOAc (3x15mL). Los extractos orgánicos combinados fueron secados sobre Na_2SO_4 anhidro, filtrados y concentrados hasta sequedad al vacío La cromatografía rápida del producto crudo (gel de sílice, cHex/EtOAc 8 2) proporcionó el compuesto del título (30mg) como un aceite incoloro

NMR (^{1}H, DMSO, T=70°C) δ 7 69 (d,1H), 7 43- 7.33 (m, 2H), 5 64 (m, 1H) 5 00- 4 88 (m, 2H), 4 54 (m, 1H), 3 71 (m, 2H), 3 29 (m, 1H), 2 66 (m, 2H), 2 5 (s, 3H), 1 31 (s, 9H)

MS (m/z) 472 $[MH]^+$, 3Cl

Intermedio 8

2- [4- tert- butoxicarbonil]- (2,4- diclorofenil)- amino]- 6- cloro- 2- metil- pirimidin- 5- il]- pent- 4- enil- éster del ácido metanosulfónico

A una solucion del intermedio 7 (130mg) en CH_2Cl_2 anhidro (5 52mL) a temperatura ambiente, bajo N_2 se agregó Et_3N (192µl 5eq) y ClH_2SO_2Cl (43µl, 2eq) La reaccion fue agitada a temperatura ambiente durante 18 horas La mezcla de reacción fue diluida con agua (20mL) y extraída con EtOAc (3x25mL) Los extractos orgánicos combinados fueron secados sobre Na_2SO_4 anhidro, filtrados y concentrados al vacío El producto crudo fue purificado mediante cromatografía rapida (gel de silice cHex/EtOAc 8 2) para proporcionar el compuesto del título (148mg) como un aceite incoloro

NMR (^1H, DMSO, T=70°C) δ 7 72 (d,1H), 7 36 (dd, 1H), 7 28 (d, 1H), 5 56 (m, 1H), 5 00 (d, 1H), 4 92 (d, 1H) 4 46 (m, 2H), 3 51 (m, 1H), 3 02 (s, 3H), 2 65 (m, 1H) 2 54 (s, 3H), 2.50 (m, 1H), 1 38 (s, 9H).

IR(cm^{-1}) 1725, 1641 1362

MS (m/z) 550 $[MH]^+$, 3Cl

Intermedio 9

5- Alil- 4- cloro- 7- (2,4- diclorofenil)- 2- metil- 6,7- dihidro- 5H- pirrolo[2,3- d]- pirimidina

Una solucion del intermedio 8 (120mg) en TFA 20%/CH_2Cl_2 (7mL), fue agitada a temperatura ambiente durante 2 horas. Para remover 11 A, el solvente de la mezcla de reacción fue evaporado al vacío y se hicieron adiciones repetidas de ClH_2Cl_2 Luego el intermedio crudo fue disuelto en THF anhidro (5ml) y se agregó Et_3N (284µl, 5eq) Después de 1 hora de agitación a temperatura ambiente se agregó H_2O y la capa acuosa fue extraída con FtOAc (3x 10mL) Los extractos orgánicos combinados fueron secados sobre Na_2SO_4 anhidro, filtrados y concentrados hasta sequedad al vacío para proporcionar el compuesto del título (124mg) como un aceite incoloro

NMR (^1H, $CDCl^3$) δ 7 49 (dd,1H) 7 30 (d4s, 2H), 5 77 (m, 1H), 5 16- 5 12 (m 2H), 4 00 (t, 1H), 3 77 (m, 1H), 3 57 (m, 1H), 2 7 (m, 1H), 2 47 (m, 1H), 2 45 (s, 3H)

MS (m/z) 354 $[MH]^+$, 3Cl

Intermedio 10

[4- Cloro- 7- (2,4- diclorofenil)- 2- metil- 6,7- dihidro- 5H- pirrolo[2,3- d]pirimidin- 5- il]- acetaldehido

Una solución del intermedio 9 (30mg) en CH_2Cl_2 (4mL) fue ozonizada (5g h- 1) a - 78°C durante 5 minutos. Cuando todo el material de inicio desaparecio (segun TLC en cHex/EtOAc 75/25), la

mezcla de reacción fue primero lavada con oxígeno y luego con nitrógeno durante 20 minutos A la mezcla de reacción enfriada se agregó $(CH_3)_2S$ (25µl, 4eq) y se dejo alcanzar la temperatura ambiente La solución fue agitada durante 18 horas a esa temperatura. El solvente fue removido al vacío y el producto crudo fue purificado mediante cromatografía rapida (gel de silice, cHex/EtOAc 3 1) para proporcionar el compuesto del titulo (8mg) como un aceite incoloro

NMR (^1H, $CDCl^3$) δ 9.87 (s,1H), 7 48 (t, 1H), 7 30 (m, 2H), 4 23 (t, 1H), 3 90 (m, 1H), 3 60 (dd, 1H), 3 29 (dd, 1H), 2 90 (dd,1H), 2 42 (s, 3H)

MS (m/z) 356 $[M1]^+$, 3Cl

Intermedio 11

5- [1- (tert- Butil- difenil- silaniloximetil)- but- 3- enil]- 4,6- dicloro- 2- metil- pirimidina

A una solución del intermedio 3 (152mg) en DMF anhidro (4mL), a 0°C, bajo N_2, se agregó DMAP (3 8mg), imidazol (420mg) y Ph2tBuSiCl (0 32ml) La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 2 horas A esta solución se agregó 5mL de NH_4Cl acuoso saturado y la mezcla fue extraída con Et_2O (2x15mL). Los extractos orgánicos combinados fueron lavados una vez con agua, una vez con salmuera y secados sobre Na_2SO_4 Los sólidos fueron filtrados, el solvente fue evaporado y el aceite amarillo crudo fue purificado mediante cromatografía rápida (gel de silice, cHex/EtOAc 95 5) para proporcionar el compuesto del título (270mg) como un aceite incoloro

NMR (^1H, $CDCl_3$) δ 7 65 (dd, 2H), 7 56 (dd, 2H), 7 49- 7 36 (m, 6H), 5 67 (m, 1H), 5 03 (dd, 1H), 4 94 (dd, 1H), 4 17 (m, 1H), 4 00 (m, 2H), 2 70 (s, 3H), 2 69 (m, 1H), 2 55 (m, 1H) 0 98 (s, 9H).

MS (m/z) 485 $[MH]^+$, 2Cl

Intermedio 12

[5- [1- (tert- Butil- difenil- silaniloximetil)- but- 3- enil]- 6- cloro- 2- metil- pirimidin- 4- il]- (2,4- diclorofenil)- amina

A una solución de 2,4- dicloroanilina (80mg) en THF anhidro (1mL), a 0°C, bajo N_2, se agrego NaH (80% en aceite mineral, 31mg) y se dejo reaccionar a temperatura ambiente durante 30 minutos A esta mezcla enfriada nuevamente a 0°C se agregó una solución del intermedio 11 (227mg, 0 467 mmol) en THF anhidro (2mL). La mezcla de reaccion fue agitada a reflujo

durante 5 horas Luego fue apagada con agua (20mL), y extraída con Et_2O (4x20ml) Los extractos orgánicos combinados fueron lavados una vez con agua, una vez con salmuera y secados sobre Na_2SO_4 anhidro Los sólidos fueron filtrados, el solvente fue evaporado y el aceite anaranjado crudo fue purificado mediante cromatografía rápida (gel de sílice, cHex/EtOAc 95 5) para proporcionar el compuesto del título (131 6mg) como un aceite amarillo

NMR (^{1}H, $CDCl_3$), (8 2- 7 7 (ampho d_ 1H), 7 55 (d, 2H), 7 50 (d, 2H), 7 40- 7 20 (m, 9H), 5 70 (m, 1H) 5 07 (dd, 1H), 4 94 (dd, 1H) 4 06 (m, 2H), 3 70 (m, 1H), 2 71 (m, 2H), 2 50 (m, 3H), 0 95 (s, 9H)

MS (m/z) 610 $[MH]^+$, 3Cl

Intermedio 13

Ester tert- butílico del ácido {5- [1- (tert- Butil- difenil- silaniloximetil)- but- 3- enil]- 6- cloro- 2- metil- pirimidin- 4- il}- (2,4- diclorofenil)- carbámico

A una solución del intermedio 12 (128mg) en CH_2Cl_2 anhidro (2mL), a temperatura ambiente, bajo N_2, se agregó BoC_2O (61mg) y DMAP (3mg) La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 16 horas La conversión completa del material de inicio se obtuvo despues de 2 dias mediante la adición de BoC_2O fresco (58mg + 46mg) y cantidades catalíticas de DMAP La mezcla de reacción fue luego diluida con agua y extraída con CH_2Cl_2 (2x5ml). Los extractos orgánicos combinados fueron lavados una vez con agua y secados sobre Na_2SO_4 anhidro Los sólidos fueron filtrados, el solvente fue evaporado y el aceite amarillo crudo fue purificado mediante cromatografía rápida (gel de sílice cHex/EtOAc 9 1) para proporcionar el compuesto del título (138mg) como un aceite amarillo claro

NMR (^{1}H, DMSO, 70°C) 8 7 67 (d, 1H), 7.54- 7 30 (m, 5H+5H), 7 19 (m, 2H), 5 51 (m, 1H), 4 87 (d, 1H), 4 82 (d. 1H), 3 94 (m, 1H), 3 84(bm, 1H), 3 53 (m, 1H), 2 57 (s, 3H) 2 62 (m, 1H), 2 35 (m 1H), 1 35 (s, 9H), 0 90 (s, 9H)

IR (parafina líquida,cm^{-1}) 1732

MS (m/z) 710 $[MH]^+$, 3Cl 722 $[M-Na]^+$ 610 [MH- Boc+H]$^+$

Intermedio 14

Ester tert- butílico del ácido {5- [1- (tert- Butil- difenil- silaniloximetil)- 3- hidroxi- propil]- 6- cloro- 2- metil- pirimidin- 4- il}- (2,4- diclorofenil)- carbámico

Una solución del intermedio 13 (108mg) en 3mL de CH_2Cl_2/CH_3OH (9 1) fue enfriada a - 78°C O3 fue burbujeado en la solución durante 30 minutos bajo agitación magnética. Luego se agregó $NaBH_4$ (23 1mg) bajo atmósfera de N2 a baja temperatura. La mezcla de reacción fue agitada durante 3 horas a temperatura ambiente Luego fue apagada con agua y extraida con CH_2Cl_2 (2x5mL.) Los extractos organicos combinados fueron lavados una vez con NH_4Cl acuoso saturado y secados sobre Na_2SO_4 anhidro Los sólidos fueron filtrados, el solvente fue evaporado y el aceite amarillo crudo fue purificado mediante cromatografía rápida (gel de silice, cHex/EtOAc 9 1) para proporcionar el compuesto del título (59mg) como un aceite incoloro

NMR (^{1}H, DMSO, 70°C) δ 7 65 (d, 1H), 7 48- 7 34 (m, 5H+5H), 7 28 (d, 1H), 7 12 (bd, 1H), 5 51 (m, 1H), 4 18 (t, 1H) 4 02 (bt, 1H) 3 82 (bm, 1H), 3 51 (m, 1H), 3 29 (bm, 2H), 2 55 (s, 3H), 2 05 (m 1H), 1 84 (bm, 1H), 1 35 (s,9H), 0 89 (s 9H)

IR (película, cm $^{-1}$) 1733

MS (m/z) 714 $[MH]^+$, 3Cl, 736 $[M+Na]^+$, 3 Cl, 678 $[MH-HCl]^+$, 2 Cl, 614 $[MH-Boc+H]^+$

Intermedio 15

3- [4- tert- butoxicarbonil- (2,4- diclorofenil)- amino]- 6- cloro- 2- metil- pirimidin- 5- il]- 4- tert- butil- difenil- silaniloxi)- butil- éster del ácido metanosulfónico

A una solución del intermedio 14 (57mg) en CH_2Cl_2 anhidro (1mL) se agrego Et_3N (55µl) y MsCl (13µl) a temperatura ambiente, bajo N_2 La mezcla de reacción fue agitada durante 5 horas, diluida con agua y extraída con CH_2Cl_2 (2x5mL) Los extractos orgánicos combinados fueron lavados una vez con agua, una vez con salmuera, y secados sobre Na_2SO_4 anhidro Los sólidos fueron filtrados el solvente fue evaporado para obtener el compuesto del título incoloro crudo (60mg)

NMR (^{1}H, DMSO 70°C) δ 7.65 (d, 1H), 7 50- 7 34 (m, 5H+5H), 7 24 (bd, 1H), 7 15 (bd, 1H), 4.20- 4 00 (m, 3H), 3 80- 3 60 (m, 2H), 3 02 (s 3H), 2 56 (s, 3H), 2 30- 2 10 (m, 2H), 1 35 (s,9H), 0 89 (s, 9H)

IR (película, cm $^{-1}$) 1725

MS (m/z) 794 $[MH]^+$, 3 Cl, 694 $[MH-Boc+H]^+$

Intermedio 16

4- (tert- butil- difenil- silaniloxi)- 3- [4- cloro- 6- (2,4- diclorofenil- amino)- 2- metil- pirimidin- 5- il]- butil- éster del ácido metanosulfónico

A una solución del intermedio 15 (58mg) en CH_2Cl_2 anhidro (1mL), a temperatura ambiente, bajo N_2, se agregó TFA (200µl, 35eq) La mezcla de reacción fue agitada durante 16 horas luego evaporada bajo presión reducida, diluida varias veces con CH_2Cl_2 y se evaporo nuevamente para obtener el compuesto del título crudo (64mg) como un aceite amarillo

MS (m/z): 694 $[MH]^+$, 3 Cl

Intermedio 17

5- (tert- Butil- difenil- silaniloximetil)- 4- cloro- 8- (2,4- diclorofenil)- 2- metil- 5,6,7,8- tetrahidro- pirido[2,3- d]pirimidina

A una solución del intermedio 16 (64mg) en THF anhidro (1mL), a 0°C bajo N_2, se agregó Et_3N (100µl). La mezcla de reaccion fue agitada durante 16 horas a temperatura ambiente, luego diluida con agua y extraida con Et_2O (2x20mL). Los extractos orgánicos combinados fueron lavados una vez con agua una vez con salmuera y secados sobre Na_2SO_4 anhidro Los sólidos fueron filtrados, el solvente fue evaporado y el aceite crudo fue purificado mediante cromatografía rápida (gel de sílice, cHex/EtOAc 95 5) para obtener el compuesto del título (26 4mg) como un aceite incoloro

NMR (^1H, $CDCl_3$), 8 7 74- 6 98 (m, 5H+5H+1H+2H), 4 10- 3 90, 3 76- 3.55, 3 48- 3 28 (m, 5H), 2 58- 2.38 (m, 1H), 2 24- 2 22 (s, 3H), 2 1- 1 9 (m, 1H), 1 07 (s, 9H). MS (m/z) 598 $[MH]^+$, 3Cl

Intermedio 18

[4- Cloro- 8- (2,4- diclorofenil)- 2- metil- 5,6,7,8- tetrahidro- pirido[2,3- d]pirimidin- 5- il]- metanol

A una solución del intermedio 17 (22mg) en DMF anhidro (2mL), a temperatura ambiente, bajo N_2, se agregó Et_3N_3HF (20µl) La mezcla de reaccion fue agitada durante 4 horas a 40°C luego diluida con agua y extraída con Et_2O (3x20mL) Los extractos orgánicos combinados fueron lavados una vez con agua una vez con salmuera y secados sobre Na_2SO_4 anhidro Los sólidos fueron filtrados el solvente fue evaporado y el aceite crudo fue purificado mediante cromatografía rápida (gel de sílice, cHex/EtOAc 2 1) para proporcionar el compuesto del título (13mg) como un aceite incoloro

NMR (^{1}H, DMSO, 90°C) δ 7 66 (bs, 1H), 7 50- 7 42 (m, 2H), 4 66 (m, 1H), 3 82 (bt, 1H), 3 68 (m 1H), 3 66- 3 36 (m, 2H), 3 20 (m, 1H), 2 33 (m, 1H), 2 14 (s, 3H) 1 94 (m, 1H)
MS (m/z) 358 $[M1]^+$, 3 Cl, 360

Intermedio 19

4- cloro- 8- (2,4- diclorofenil)- 2- metil]- 5,6,7,8- tetrahidro- pirido[2,3- d]pirimidin- 6- ilmetil ester del acido metanosulfonico

A una mezcla del intermedio 18 (13 mg) en Cl_2Cl_2 en anhidro a 0°C, bajo N_2, se agregó Et_3N (20 0µl) y MsCl (6 0µl) La mezcla de reacción fue agitada durante 16h a temperatura ambiente, luego diluida con agua y extraida con CH_2Cl_2 (3x10ml) Los extractos organicos combinados fueron lavados una vez con agua, una vez con salmuera y secados sobre Na_2SO_4 anhidro Los solidos fueron filtrados y el solvente fue evaporado para proporcionar el compuesto del titulo crudo (14 7mg) como un aceite incoloro
NMR (^{1}H, $CDCl_3$) δ 7 50 (dd, 1H), 7 40 – 7 15 (m, 2H), 4 50 –4 15 (m, 2H), 3 90- 3 70 (m, 1H), 365- 3 30(m, 2H), 3 05(s, 3H), 2 45- 2 2 (m, 1H), 2 25 (s, 3H), 2 2 – 2 0 (m, 1H)
MS(m/z) 438 $[mH]^+$ 3 Cl

Intermedio 20

Ester metilico del ácido 5- yodo- pentanoico

A una solución de 4- bromovalerato de metilo (14g) en acetona (63mL), se agregó NaI (11 5g) y la mezcla fue sometida a reflujo durante 2h Luego fue enfriada a temperatura ambiente y el precipitado fue filtrado El filtrado fue evaporado y se agregó éter al residuo La suspensión resultante fue filtrada y la fase etérea fue lavada con $NaHSO_3$ acuoso al 5% (3x100ml) y con salmuera (1x100mL) y secada sobre Na_2SO_4 anhidro Los sólidos fueron filtrados y el solvente fue evaporado para proporcionar el compuesto del titulo crudo como un aceite amarillo (1 5 85g)
NMR (^{1}H, $CDCl_3$) δ 3 68 (s, 3H), 3 19 (t, 2H), 2 34 (t, 2H), 1 86 (m, 2H), 1 74 (m, 2H)
MS(m/z) 242 $[M]^+$, 211 $[M- Ome]^+$, 115 $[M- I]^+$

Intermedio 21

Ester dimetilico del ácido 2- (2,4- diclorofenil)- heptanodioico

A una solución de 2,4- diclorofenilacetato de metilo (2g) en THF anhidro (27mL), a –78°C, bajo N_2, se agregó por goteo una solución de 1M de LHMDS en THF (10 04mL) y la mezcla fue agitada a –78°C durante 30 min Luego se agregó por goteo el intermedio 20 puro (2 87g, 1 3eq) a –78°C y el embudo cuenta gotas fue lavado con THF anhidro (2mL). Luego el baño de enfriamiento fue removido y la mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 3 5 hr Los solventes fueron evaporados bajo presión reducida El residuo fue disuelto en éter, lavado con agua (3x30ml) y salmuera (1x30mL) y secado sobre Na_2SO_4 anhidro Los sólidos fueron filtrados y el solvente fue evaporado El producto crudo fue purificado mediante cromatografía flash (gel de sílice, cHex/EtOAc 9 1) para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo claro (2 7g)

NMR (^{1}H, $CDCl_3$) δ 7 39 (d, 1H), 7.30 (d, 1H), 7 22 (dd, 1H) 4 10 (t, 1H), 367 (s, 3H), 3 65(s, 3H), 2 29 (t, 2H) 2 05 (m, 1H), 1 74 (m, 1H), 1 64 (m, 2H), 1 40 1 20 (m 2H)

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

MS(m/z) 438 $[M]^+$, 300 $[M- CH_3OH]^+$, 159

Intermedio 22

Ester metílico del ácido 3- (2,4- diclorofenil)- 2- hidroxi- ciclohex- 1- enocarboxílico

A MeOH anhidro (26mL) se agregó sodio por porciones bajo agitación vigorosa, a 0°C, bajo N_2. Después del consumo de sodio metálico, se agregó tolueno anhidro (100mL) y una mezcla de MeOH/tolueno (36mL) fue destilada por medio de una aparato Dean-Stark La mezcla fue dejada enfriar a temperatura ambiente antes de agregar una solución del intermedio 21 (2 52g) en tolueno anhidro (15mL). La mezcla fue sometida a reflujo durante 3 5 hr y luego enfriada a temperatura ambiente antes de acidificar con AcOH La fase orgánica fue lavada con agua. La fase acuosa fue extraída con EtOAc (2x20ml) y los extractos orgánicos combinados fueron lavados con agua (2x20mL), salmuera (2x20mL) y secados sobre $NaSO_4$ anhidro Los sólidos fueron filtrados y el solvente evaporado El producto crudo fue purificado mediante cromatografía de flash (gel de sílice, cHex/EtOAc 95 5) para obtener el compuesto del título (aceite incoloro 1 8g)

NMR (^{1}H, $CDCl_3$) δ 12 19 (s, 1H), 7 40 (d, 1H), 7 19 (dd, 1H), 7 08 (d, 1H) 4 07 (t, 1H), 3 81(s, 3H), 2.35 (m, 2H), 2 01 (m, 1H), 1 73 (m, 1H), 1.60 (m, 2H)

MS(m/z) 300 $[M]^+$, 265, 233

Intermedio 23

Ester metílico del ácido 5- (2,4- diclorofenil)- 6- oxo- ciclohex- 1- enocarboxílico

Se coloco fenilselenenilcloruro (2 44g) en un matraz de dos cuellos bajo nitrógeno y se disolvió en CH_2Cl_2 anhidro (21 mL) La solución marrón fue enfriada a 0°C y se agrego pirídina anhidro (0 9 mL) obteniendo una solución amarilla la cual fue agitada a 0°C durante 30 min Se agregó por goteo una solución del intermedio 22 (1.5g) en CH_2Cl_2 anhidro (12mL) a 0°C y la mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 4 5h La mezcla de reacción fue luego transferida a un embudo separatorio y lavada con HCl 1M (2x10mL) y con agua (3x10mL) La capa de CH_2Cl_2 fue luego transferida a un matraz y enfriada a 0°C. Se agregó H_2O_2 acuoso (30% por peso, 3mL) y la mezcla fue agitada durante 10 min a 0°C seguida por la adición de una segunda alicuota de H_2O_2 (3mL) La mezcla de reacción se torno incolora y se formó un sólido blanco Después de 20 minutos a 0°c la mezcla fue lavada con $NaHCO_3$ acuoso saturado (2x10mL) y salmuera sobre Na_2SO_4 anhidro Los sólidos fueron filtrados y el solvente evaporado para proporcionar el compuesto (1 45g) como un aceite amarillo claro, el cual se volvió sólido al enfriar

NMR (^1H $CDCl_3$) δ 7 77 (m 1H), 7 43 (d, 1H), 7 24 (dd, 1H), 7 11 (d, 1H), 4 12 (dd, 1H), 3 83 (s, 3H), 2 70 (m, 2H), 2.40 – 2 20 (m, 2H).

IR (film, cm^{-1}) 1737, 1673

MS(m/z) 298 $[M]^+$, 263 $[M-Cl]^+$ 126

Intermedio 24

5- alil- 8- (2,4- diclorofenil)- 2- metil- 5,6,7,8- tetrahidroquinazolin- 4- ol

A una solución del intermedio 23 (690mg) en CH_2Cl_2 anhidro (6 5mL), a 78°C, se agregó $TiCl_4$ (0 255ml) La solución resultante marron fue agitada a 78°C durante 5 min, despues de lo cual se agregó a una solución de aliltrimetilsilano (0 440mL) en CH_2Cl_2 (6 5mL) Después de agitar durante 1 5 horas a 78°C, la reacción fue apagada con agua, diluida con CH_2Cl_2 y la fase orgánica fue lavada con salmuera (1X10mL) y secada sobre Na_2SO_2 anhidro Los sólidos fueron filtrados y el solvente fue evaporado para obtener el compuesto alilado (676mg) como un aceite amarillo claro y como una mezcla de enolésteres y cetoesteres diastereoisoméricos.

A MeOh anhidro se agregó sodio por porciones (6mL) bajo N_2 Después del consumo de sodio metálico, se agregó hidrocloruro acetamidina (600mg) Después de 10 minutos de agitación, la precipitación de NaCl fue filtrada y lavada con MeOH anhidro (2mL) La solución de acetamidina libre se agregó al producto crudo alilado (676) y la mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 18 hr El solvente fue evaporado y producto crudo fue purificado mediante cromatografía de flash (gel sílice, CH_2Cl_2/MeOH 98 2 → 97 3) para proporcionar el título del compuesto como un mezcla 3 1 de dos diastereoisomeros (538mg)

NMR (^{1}H, $CDCl_3$)(anti isomero) δ 11 82 (bs 1H), 7 42 (d, 1H), 7 10 (dd, 1H), 6.58 (d, 1H), 5 87 (m, 1H), 5 06 (m, 2H), 434 (d, 1H), 3 01 (m, 1H) 2.68 (m 1H), 2.37 (s, 3H), 2 20 (m, 1H), 2 07 (m, 1H), 1 80 (m, 1H), 1 70 (m, 1H), 1 49 (m, 1H)

NMR (^{1}H, $CDCl_3$)(isomero syn) δ 11 70 (bs, 1H), 7 36 (d, 1H), 7 12 (dd, 1H), 6 81 (d, 1H), 5 83 (m, 1H), 5 02 (m, 2H), 4 23 (bt, 1H), 2 98 (m, 1H), 2 66 (m, 1H) 2 28 (s, 3H), 2 20 (m, 1H), 2 02 –1 80 (m, 2H), 1 26 – 1 47 (m, 2H)

MS(m/z) 348 $[M]^+$, 307 $[M-alilo]^+$, 126

Intermedio 25

Anti- 5- alil- 4- cloro- 8- (2,4- diclorofenil)- 2- metil- 5,6,7,8- tetrahidroquinazolina (isomero 1) y syn- 5- alil- 4- cloro- 8- (2,4- diclorofenil)- 2- metil- 5,6,7,8- tetrahidroquinazolina (isomero 2)

El intermedio 24 (538 mg) fue disuelto en $POCl_3$ (5mL) y la mezcla fue sometida a reflujo durante 2h El $POCl_3$ fue evaporado, el residuo fue disuelto en CH_2Cl_2 y tratado con CH_2Cl_2 concentrado Las dos fases fueron separadas y la capa acuosa fue extraída con CH_2Cl_2 (3x10mL) Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con salmuera (2x10mL) y secados sobre Na_2SO_4 Los sólidos fueron filtrados y el solvente evaporado El producto crudo fue purificado mediante cromatografía de flash (gel de silice, ellex/EtOAe 95 5) para proporcionar el compuesto del título isómero 1 (262 mg) y el compuesto del título isomero 2 (94 mg) como aceites incoloros.

Isómero 1 NMR (^{1}H, $CDCl_3$) δ 7 44 (d, 1H), 7 06 (dd, 1H), 6 20 (d, 1H), 5 86 (m, 1H), 5 14 (m, 2H), 4 63 (d, 1H), 3 16 (m, 1H), 2 60 (m, 1H), 2 59 (s, 3H) 2.30 (m, 3H), 2 16 (m, 1H), 1 89 (m, 1H), 1 80 (m, 1H), 1 64 (m, 1H)

MS (mz) 367 $[M+H]^+$

Isomero 2. NMR (^{1}H, $CDCl_3$) δ 7.26 (d, 1H) 7.15 (dd 1H), 6.83 (bd, 1H), 5.82 (m, 1H), 5.10 – 5.06 (m, 2H), 4.25 (m. 1H) 3.12 (m, 1H) 2.62 (m, 1H) 2.48 (s 3H), 2.25 (m, 1H). 2.22 - 2.00 (m, 2H), 1.90 –1.78 (m, 2H).

MS m/z) 367 [M+H]$^+$

Intermedio 26

15- allil- 7- (2,4- diclorofenil)- 2- metil- 6,7- dihidro- 5H- pirrolo[2,3- d]pirimidin- 4- il- ciclopropilmetil- amina

Una solución del intermedio 9 (160mg 0.451 mmol) en ciclopropilmetilamina (0.5ml) fue calentada a 130°C (frasco con tapa rosca) durante 4 hr La amina fue luego evaporada y el residuo fue purificado mediante cromatografía rapida (gel de sílice gradiente CH_2Cl_2/EtOAc 9:1 a 7:3) para proporcionar el compuesto del título (162mg, 0.416 mmol, 92%) como un aceite incoloro

NMR (^{1}H, $CDCl_3$) 7.43 (d 1H), 7.36 (d, 1H) 7.24 (dd, 1H), 5.86 (m, 1H) 5.20 – 5.13 (m, 2H) 4.39 (bt, 1H) 3.88 (dd, 1H). 3.71 (dd, 1H) 3.40 – 3.30 (m, 3H), 2.46 (m 1H), 2.35 (m 1H), 2.36 (s, 3H), 1.80 (m 1H) 0.60 – 0.27 (m, 4H)

MS (m/z) 398 [M+H]$^+$ (2 Cl)

Intermedio 27

5- ciclopropilmetil- 1- (2,4- diclorofenil)- 7- metil- 1,2,2a, 3, 4,5- hexahidro- 1, 5, 6, 8- tetraaza- acenaftilen- 4- ol

A una solución del Intermedio 26 (160mg, 0.411mmol) en un mezcla 8:1 de acetona y agua (8mL), se agregó N- metilmorfolina- N- oxido (100mg, 2eq), seguido por una solución acuosa al 4% de OsO_4 (0.260mL 0.1eq). y la mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 3.5 hr La solución fue luego concentrada bajo presión reducida y se agregó Na_2SO_3 acuoso saturado (50mL) La fase acuosa fue extraída con EtOAc (3x10ml) y secada sobre Na_2SO_4 anhidro. Los sólidos fueron filtrados y el solvente fue evaporado El diol crudo fue disuelto en una mezcla 1:1 de THF y agua (8ml) y se agregó $NaIO_4$ (132mg, 1.5eq) La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 45 min Luego fue diluida con agua y extraída con EtOAc (3x10mL) Los extractos orgánicos combinados fueron lavados una vez con salmuera y secados sobre Na_2SO_4 anhidro Los sólidos fueron filtrados y el solvente evaporado

El producto crudo fue purificado mediante cromatografía flash (gel sílica, cHex:EtOAc 1:1). El compuesto del título fue obtenido como un aceite incoloro (111mg, 0.284mmol, 69%).
NMR (^{1}H, $CDCl_3$): 7.68 (d, 1H), 7.44 (m, 2H), 5.92 (d, 1H), 5.17 (m, 1H), 4,13 (t, 1H), 3.79 (m, 1H), 3.76 (dd, 1H), 3.59 (m, 1H), 3.15 (dd, 1H), 2.24 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 1.43 (dt, 1H), 1.06 (m, 1H), 0.50 – 0.20 (m, 4H).
MS (m/z): 391 $[M+H]^+$ (2 Cl).

Intermedio 28

5- ciclopropilmetil- 1- (2,4- diclorofenil)- 4- metoxi- 7- metil- 1, 2, 3, 4, 5- hexahidro- 1, 5, 6, 8- tetraaza- acenaftileno

Una solución de PTSA (15 mg, 0.042eq) en MeOH anhidro (1.5mL) se agregó al intermedio 27 puro (73mg, 0.042eq) y la solución resultante fue agitada a temperatura ambiente durante 1.8 hr. Luego el solvente fue evaporado y el residuo fue disuelto en CH_2Cl_2 (10mL). Luego se agregó una solución preparada al diluir $NaHCO_3$ acuoso saturado con agua (1:1, 10mL). la fase acuosa fue extraída con CH_2Cl_2 (2x10mL). Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con agua (1x10mL), NaCl saturado (1x10mL) y secados sobre Na_2SO_4 anhidro. Los sólidos fueron filtrados y el solvente evaporado. El compuesto del título fue obtenido como un aceite amarillo y fue utilizado en el siguiente paso sin purificación adicional (68mg, 0.168mmol, 90%).
NMR (^{1}H, acetona d_6): 7.57 (d, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.35 (dd, 1H), 4.93 (t, 1H), 4.23 (t, 1H), 4.05 (dd, 1H), 3.78 (dd, 1H), 3.51 (m, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.13 (dd, 1H), 2.53 (dddd, 1H), 2.25 (s, 3H), 1.40 (dt, 1H), 1.09 (m, 1H), 0.50 – 0.20 (m, 4H).
MS (m/z): 405 $[MH]^+$ (2 Cl).

Intermedio 29

Preparación alternativa del intermedio 2, 2- [4- cloro- 7- diclorofenil)- 2- metil- 6,7- dihidro- 5H- pirrolo[2,3- d]pirimidin- 5- il]- etanol

A una solución del intermedio 10 (93mg, 0.261mmol) en una mezcla 2:1 de CH_2Cl_2/MeOH anhidro (3mL), a 0°C, bajo N_2, se agregó $NaBH_4$ (20mg, 2eq). La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 1 hr. La reacción fue luego apagada con agua (10mL) y concentrada bajo presión reducida. La fase acuosa fue extraída con EtOAc (3x10mL) y los extractos orgánicos combinados fueron secados sobre $NaSO_4$ anhidro. Los sólidos fueron

filtrados y el solvente fue evaporado El compuesto del título fue obtenido como un solido blanco (80mg, 0 223mmol 85%) y fue utilizado en el siguiente paso sin purificación adicional

NMR (^{1}H, $CDCl_3$) 7 54 (d, 1H), 7 40 – 7 30 (m, 2H), 4 20 (t, 1H), 3 93 (dd, 1H), 3 87 (m, 2H), 3 75 (m, 1H) 2 57 (s, 3H), 2 27 (m, 1H), 1 99 (m 1H)

MS (mz) 358 $[MH]^+$ (3 Cl)

Intermedio 30

2- [4- cloro- 7- (2,4- diclorofenil)- 2- metil- 6,7- dihidro- 5H- pirrolo[2,3- d]pirimidin- 5- il]- etil ester del ácido metanosulfonico

A una solucion del intermedio 29 (80mg, 0.223mmol) en CH_2Cl_2 anhidro (2ml), a temperatura ambiente, bajo N_2, se agregó trietilamina (155µL, 2eq) seguido por cloruro de mesilo (3µL, 2eq) La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 1 hr Luego fue apagada con agua (10mL) y extraída con CH_2Cl_2 (3x10mL) Los extractos orgánicos combinados fueron lavados una vez con salmuera y secados sobre Na_2SO_2 anhidro Los sólidos fueron filtrados y el solvente evaporado El compuesto crudo fue purificado mediante cromatografía rápida (gel sílice, cHex/EtOAc 1 1) El compuesto del título fue obtenido como un aceite amarillo claro (71mg, 0 163mmol, 73%)

NMR (^{1}H, $CDCl_3$) 7 48 (m, 1H), 7 32 (m, 2H), 4 38 (m, 2H), 4 09 (t, 1H), 3.82 (dd, 1H), 3 66 (m, 1H), 3 00 (s, 3H), 2 46 (m, 1H) 2 42 (s, 3H), 2 14 (m, 1H)

MS (mz): 436 $[MH]^+$ (3 Cl)

Intermedio 31

{5- [1- tert- butil- difenil- silaniloximetil]- but- 3- enil]- 6- cloro- 2- metil- pirimidin- 4- il]- (2,4- bis- trifluorometil- fenil)- amina

A una solución de 2,4- bis(trifluorometil)anilina (2 11g, 9.21mmol) en DMF anhidro (45mL), a 0°C, bajo N_2, se agregó NaH 80%/aceite (608mg, 2 2eq) Despues de 30 min la mezcla de reacción fue calentada a temperatura ambiente Despues de 30 min se agregó una solución del intermedio 11 (4 46g, 9.21 mmol) en DMF anhidro (30mL). La mezcla de reacción fue dejada a temperatura ambiente durante 15 min, luego se enfrió a 0°C y se diluyó con agua. La fase acuosa fue extraída con LiOAc (3x50mL) y los extractos organicos combinados fueron lavados con agua (50mL), salmuera (50mL) y secados sobre Na_2SO_4 anhidro Los sólidos fueron filtrados y el

solvente fue evaporado El producto crudo fue purificado mediante cromatografía flash (gel silice cHex/EtOAc 97 3) para proporcionar El compuesto del título (4546g, 6.71mmol, 73%) como un aceite puro

NMR (^{1}H $CDCl_3$) 8 34 (s, 1H), 7 97 (s, 1H), 7 53 (d, 1H), 7 48 (d 1H), 7 54 – 7 31 (m, 10H), 5 7 (m, 1H), 4 97 (d, 1H), 4 90 (d, 1H) 4 11 (m, 1H), 3 99 (m, 1H), 3 72 (m, 1H), 2.56 (M, 2H), 2.18 (s 3H), 0 91 (s, 9H)

MS (mz) 678 $[MH]^+$

Intermedio 32

5- [1- tert- butil- difenil- silaniloximetil]- 4- cloro- 2- metil- 8- (2,4- bis- trifluorometil- fenil)- 5, 6, 7, 8- tetrahidro- pirido[2,3- d]pirimidin- 7- ol

A una solución del intermedio 31 (2g, 2 951mmol) en un mezcla 8 1 de acetona/H_2O (36mL), a temperatura ambiente, se agregó N- metil- morfolina- N- oxido (716mg, 2eq) y OsO_4 4%/H_2O (1 8mL, 0 1eq). Despues de 3 5 h el solvente fue evaporado y se agregó una solución de Na_2SO_3 saturada El producto fue extraido con EtOAc (2x2mL) y los extractos orgánicos combinados fueron secados sobre Na_2SO_4 anhidro Los sólidos fueron filtrados y el solvente fue evaporado El aceite obtenido fue disuelto en una mezcla 9 1 de THF/H_2O (45mL) y se agregó $NaIO_4$ (947mg, 1 5eq) la mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 18 h Luego fue diluida con agua y el producto fue extraido con EtOAc (3x20mL) Los extractos organicos combinados fueron lavados con salmuera y secados sobre Na_2SO_4 anhidro Los sólidos fueron filtrados y el solvente fue evaporado para proporcionar el compuesto del titulo (1 932g, 2 85 mmol, 96%) como una mezcla de dos diastereoisomeros

Isómero 1, δ 8 15 (m 2H), 7 72 (m, 5H), 7 44 (m, 6H), 6 19 (d, 1H), 5.27 (m, 1H), 4 41 (t, 1H), 4 08 (dd, 1H), 3 52 (m, 1H), 2 81 (m, 1H), 2 35 (m, 1H), 2 15 (s, 3H), 1 07 (s, 9H).

Isómero 2, δ 8 15 (m, 2H), 7 72 (m, 5H), 7 44 (m, 6H), 5 8 – 5 4 (m, 2H), 4- 3 8 (m, 2H), 3 6 – 3 4 (m, 1H) 3- 2 8 (m, 1H), 2 35 (m 1H), 2 15 (s, 3H), 1 07 (s, 9H)

MS(m/z) 680 $[M+H]^+$

Intermedio 33

5- (tert- butil- difenil- silaniloximetil)- 4- cloro- 2- metil- 8- (2,4- bis- trifluorometil- fenil)- 5, 6, 7, 8- tetrahidro- pirido[2,3- d]pirimidina

A una solución del intermedio 32 (1 93g, 2 84mmol) en CH_2Cl_2 anhidro (50mL), a 78°C, se agregó Et_3SiH (1 82mL 4eq) y BF_3Et_2O (1 58mL, 4 4eq). La mezcla de reacción fue agitada a 78°C y luego se dejo calentar a temperatura ambiente y se agito durante 18 hr Se agregó luego una solución saturada de $NaHCO_3$ y el producto fue extraído con CH_2Cl_2 (3x50mL) Los extractos orgámeos combinados fueron secados sobre Na_2SO_4 anhidro Los sólidos fueron filtrados y el solvente evaporado El producto crudo fue purificado mediante cromatografía flash (gel sílice, cHex/EtOAc 95 5) El compuesto del título (0 607g 9 16mmol, 32%) como un solido blanco

NMR (^1H $CDCl_3$) 7 98 – 7 94 (d, 1H), 7 88 – 7 80 (dd, 1H), 7 7- 7 58 (m, 10H) 7 3 – 7 14 (d, 1H), 3 98 – 3 94 (dd, 1H), 3 73 – 3 55 (m, 1H), 3 63 – 3 59 (m, 1H), 3 44- 3 36 3 38 – 3 3 (2m, 2H), 2.55 – 2 4 (m, 1H), 2 17 – 2 15 (s, 3H), 2 04 – 1 9 (m, 1H), 0 98 (s, 9H)

MS (mz) 664 $[MH]^+$

Intermedio 34

[4- Cloro- 2- metil- 8- (2,4- bis- trifluorometil- fenil)- 5,6,7,8- tetrahidro- pirido[2,3-d]pirimidin- 5- il]- metanol

A una solución del intermedio 33 (600mg), 0 91 mmol) en DMF anhidro (15mL), a temperatura ambiente, bajo N_2, se agregó Et_3N_3HF (1 25mL, 8 4eq) y la mezcla de reacción fue calentada a 40°C durante 6 horas Luego fue enfriada hasta temperatura ambiente y diluida con agua El producto fue extraído con Et_2O (3x20mL) Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con salmuera y secados sobre Na_2SO_4 anhidro Los sólidos fueron filtrados y el solvente fue evaporado El producto crudo fue purificado mediante cromatografía rápida (gel de sílice, cHex/EtOAc 6 4) para proporcionar el compuesto del título (337mg, 0 8mmol, 88%) como un aceite puro

NMR (^1H, DMSO) δ 8 26- 8 12 (m, 2H), 7 9- 7 8 (d 1H), 5 08- 4 98 (t, 1H), 3 9- 3 6 (2H), 3 7- 3.3 (2H), 3.24- 3 10 (1H), 2 3 (m, 1H), 2 09 (s, 3H) 2 0- 1 8 (m, 1H)

MS (m/z) 426 $[MH]^+$,

Intermedio 35

4- cloro- 2- metil- 8- (2,4- bis- trifluorometil- fenil)- 5,6,7,8- tetrahidro- pirido[2,3-d]pirimidin- 5- ilmetil]- éster del ácido metanosulfonico

A una solucion del Intermedio 34 (200mg, 0.47 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro (10ml), bajo N_2, a 0°C, se agregó Et_3N (0.26mL 4eq) y MsCl (71ul, 2eq) La mezcla de reaccion fue calentada a temperatura ambiente y agitada durante 18 horas Luego fue diluida con agua y el producto fue extraido con CH_2Cl_2 (3x20mL) Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con salmuera y secados sobre Na_2SO_4 anhidro Los sólidos fueron filtrados, el solvente fue evaporado y el producto crudo fue purificado mediante cromatografía rapida (gel de silice, ciclex/EtOAc 6 4) para proporcionar el compuesto del título (203mg 0 4mmol, 86%) como un aceite puro

NMR (^1H, DMSO) 8 8 3- 8 14 (m, 2H), 7 95- 7 8 (d-d 1H), 4 56- 4.20 (2H), 3 9- 3 4 (m, 3H) 3 25 (s, 2H), 2 11 (s 3H) 2 2- 1 9 (m, 2H)

MS (m/z). 5 4 $(MH)^+$.

Intermedio 36

(4- Cloro- 2- metil- 7- (2,4- bis- trifluorometil- fenil)- 6,7- dihidro- 5H- pirrolo[2,3-d]pirimidin- 5- il)- acetaldehido

A una solución del intermedio 31 (0 6g, 0.886mmol en DMF anhidro (15mL), a temperatura ambiente, bajo N_2, se agregó $Et_3N.3HF$ (1 22mL, 8 4eq). La mezcla de reaccion fue agitada a temperatura ambiente durante 18 horas La mezcla de reaccion fue diluida con agua y el producto fue extraído con Et_2O (3x20mL). Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con salmuera y secados sobre Na_2SO_4 anhidro Los solidos fueron filtrados y el solvente fue evaporado El producto crudo fue purificado mediante cromatografía rapida (gel de silice, ciclex/EtOAc 8 2) para proporcionar un intermedio de alcohol (146mg, 89%) el cual fue disuelto en CH_2Cl_2 anhidro (15mL) y enfriado a 0°C Se agregó Et_3N (0 44mL, 4eq) y MsCl (0 122mL, 2eq), y la mezcla de reaccion fue calentada a temperatura ambiente y agitada durante 18 horas La mezcla de reaccion fue diluida con agua y el producto fue extraido con CH_2Cl_2 (3x20mL) Los extractos orgánicos combinados fueron secados sobre Na_2SO_4 anhidro los solidos fueron filtrados y el solvente fue evaporado. El producto crudo fue purificado mediante cromatografía rápida (gel de silice ciclex/EtOAc 8 2) para proporcionar un intermedio de pirrolidina ciclica (276mg, 83%) Este intermedio fue disuelto en una mezcla 8 1 de acetona/H_2O (18mL) y se agrego N- metil- morfolina- N- óxido (230mg, 2eq) y OsO_4 (403µL, 0.1 eq) La mezcla de reaccion fue agitada a temperatura ambiente durante 6 horas El solvente fue evaporado y se

agregó una solucion saturada de Na_2SO_3 El producto fue extraido con EtOAc (3x20mL) y los extractos orgánicos combinados fueron secados sobre Na_2SO_4 anhidro Los sólidos fueron filtrados y el solvente evaporado El producto crudo fue disuelto en una mezcla 9 1 de THF/H_2O (15mL) y se agrego $NaIO_4$ (210mg, 1 5eq) La mezcla de reaccion fue agitada a temperatura ambiente durante 18 horas luego fue diluida con agua y el producto fue extraido con EtOAc (3x20mL) Los extractos organicos combinados fueron lavados con salmuera y secados sobre Na_2SO_4 anhidro Los solidos fueron filtrados y el solvente fue evaporado para proporcionar el compuesto del titulo (250mg, 0 59mmol 90%) como un aceite puro

NMR (^{1}H CDCl3) δ 9 86 (s 1H) 8 05 (s, 1H), 7 93 (d, 1H) 7 5 (d, 1H), 4 24 (m, 1H), 3 93 (m 1H), 3 65 (dd, 1H) 3.25 (dd, 1H), 2 93 (dd, 1H), 2 4 (s, 3H).

MS (m/z) 424 $[MH]^+$

Intermedio 37

2- [4- cloro- 2- metil- 7- (2,4- bis- trifluorometil- fenil)-6,7- dihidro- 5H- pirrolo[2,3-d]pirimidin- 5- il]- etil- éster del ácido metanosulfonico

A una solución del intermedio 36 (250mg, 0.59 mmol) en una mezcla 9 1 de CH_2Cl_2/MeOH (15ml), a 0°C bajo N_2, se agregó $NaBH_4$ (44mg, 2eq) La mezcla de reacción fue agitada durante 30 minutos a 0°C Se agregó HCl concentrado hasta alcanzar un pH = 7 Luego la mezcla de reacción fue diluida con agua y el producto fue extraído con CH_2Cl_2 (3x20ml) Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con salmuera y secados sobre Na_2SO_4 anhidro Los sólidos fueron filtrados y el solvente fue evaporado para proporcionar un solido blanco (intermedio de alcohol 231mg, 0.54mmol, 93%) el cual fue disuelto en CH_2Cl_2 anhidro (15mL) La mezcla de reaccion fue enfriada a 0°C, luego se agregó Et_3N (302 ul, 4eq) y MsCl (85 µl, 2eq) La mezcla de reaccion fue agitada a temperatura ambiente durante 18 horas, luego fue diluida con agua y el producto fue extraido con CH_2Cl_2 (3x20mL). Los extractos organicos combinados fueron secados sobre Na_2SO_4 anhidro, los solidos fueron filtrados y el solvente fue evaporado El producto crudo fue purificado mediante cromatografía rápida (gel de silice, cHex:EtOAc 6 4) para proporcionar el compuesto del titulo (252mg, 0 50mmol, 93%) como un aceite puro.

NMR (^{1}H, CDCl$_3$) δ 8 05 (bs, 1H), 7 94 (bd, 1H), 7 57 (bd, 1H), 4 42 (m 2H) 4 07 (t, 1H) 3 83 (dd, 1H) 3 71 (m 1H), 3 04 (s, 3H), 2.46 (m, 1H), 2 43 (s 3H9, 2 13 (m, 1H)

MS (m/z) 504 $[M1]^+$

Intermedios 38 y 39

4- cloro- 2- metil- 8- (2,4- bis- trifluorometil- fenil)- 5,6,7,8- tetrahidro- pirido[2,3-d]pirimidin- 5(S)- ilmetil- éster del ácido (S)- 2- acetoxi- propiónico y 4- cloro- 2- metil- 8- (2,4- bis- trifluorometil- fenil)- 5,6,7,8- tetrahidro- pirido[2,3- d]pirimidin- 5(R)- ilmetil- éster del ácido (S)- 2- Acetoxi- propiónico

A una solución del Intermedio 34 (320mg, 0 753 mmol) en CH_2Cl_2 (7mL) a 0°C bajo N_2 se agregó DMAP (230mg, 2 5eq) Et_3N (0 73mL, 7eq) y cloruro de (S)- 2- acetoxipropionilo (0 61mL, 6 4eq) La mezcla de reacción fue agitada a 0°C durante 30 minutos, calentada a temperatura ambiente y diluida con una solución saturada de $NaHCO_3$ El producto fue extraído con CH_2Cl_2 (3x30mL) y los extractos orgánicos combinados fueron secados sobre Na_2SO_4 anhidro Los sólidos fueron filtrados y el solvente fue evaporado El producto crudo fue purificado mediante cromatografía rápida (gel de sílice, cHex/EtOAc 8 2) Los dos diastereoisomeros fueron separados mediante hplc quiral preparativa el Intermedio 38 (97mg, 0 18mmol d.e. = 97%) y el Intermedio 39 (89 7mg, 0 17mmol d.e>99%) fueron obtenidos como solidos blancos

NMR (^1H, Acetona)

Intermedio 38 δ 8 22- 8 13 (m 2H), 7- 96- 7 8 (d+d, 1H) 5.06 (m, 1H), 4 56- 4 74 (m, 2H) 4 07- 3 54 (m, 3H), 2 34- 2 05 (m, 2H) 2 7 (s, 3H), 2 06 (s, 3H), 1 48 (d+d, 3H)

Intermedio 39 δ 8.22- 8 14 (m 2H), 7- 96- 7 81 (d+d, 1H), 5 06 (m 1H), 4 5- 4 3 (m, 2H), 4 1- 3.54 (m 3H), 2 7 (s, 3H), 2 3- 2 0 (m, 2H), 2 13 (s, 3H), 1 47 (d, 3H).

MS (m/z) 540 $[MH]^+$

HPLC

Preparativa

Pre- columna/columna guarda	Filtro Rhodyne
Tipo de columna	Daicel CHIRALPAK AD
Longitud de columna [cm]	25
Diametro interno [mm]	2
Volumen de inyección [µl]	500
Fase movil	n- hexano- IPA 90/10 v/v

Tasa de flujo [mL/min]	6 5
Tipo de detector	DAD
Longitud de onda [nm]	225.292
Intermedio 38.	21 8, temperatura ambiente (min)
Intermedio 39.	26 5, temperatura ambiente (min)
Analítica.	
Pre- columna/columna guarda	Filtro Rhodyne
Tipo de columna	CHIRALPAK AD
Longitud de columna [cm]	25
Diametro interno [mm]	4 6
Tamaño de particulas [(m]	5
Temperatura de columna [°C.]	Temperatura ambiente
Temperatura de automuestreo [°C]	Temperatura ambiente
Volumen de inyección [µl]	20
Fase movil	n- hexano/isopropilalcohol 90/10 v/v
Tasa de flujo [mL/min]	1 0
Tipo de detector	DAD
Longitud de onda [nm]	225
Intermedio 38	6 88, temperatura ambiente (min)
Pre- columna/columna guarda	Filtro Rhodyne
Tipo de columna.	CHIRALPAK AD
Longitud de columna [cm]	25
Diametro interno [mm]	4 6
Temperatura de columna [°C]	Temperatura ambiente
Temperatura de automuestreo [°C]	Temperatura ambiente
Fase movil	n- hexano/2- Propanol 90/10 v/v
Tasa de flujo [mL/min]	1 0
Tipo de detector	DAD
Longitud de onda [nm]	220- 350
Intermedio 39	8 29, temperatura ambiente (min)

Intermedio 40

{4- Cloro- 2- metil- 8- (2,4- bis- trifluorometil- fenil)- 5,6,7,8- tetrahidro- pirido[2,3-d]pirimidin- 5(S)- il}- metanol

A una solucion del intermedio 38 (90mg), 0 167 mmol) en una mezcla 4 1 de THF/H_2O (5mL), a 0°C, se agregó LiOH (14mg, 2eq) y la mezcla de reacción fue agitada durante 50 minutos Luego fue diluida con agua y el producto fue extraido con Et_2O (2x10mL) y con EtOAc (1x10mL) Los extractos organicos combinados fueron secados sobre Na_2SO_4 anhidro Los sólidos fueron filtrados el solvente fue evaporado y el producto crudo fue purificado mediante cromatografía rápida (gel de sílice, cHex/EtOAc 6 4) para proporcionar el compuesto del título (65mg, 0 15mmol, 92%, e e = 97%) como un aceite puro

NMR (^{1}H, DMSO) δ 8.3- 8 1 (m, 2H), 7 88- 7 81 (d+d, 1H), 5 00 (ampho 1H), 3 9- 3 6 (m 2H), 3 7- 3 3 (m, 2H), 3 2- 3 1 (m, 1H), 2.3 (m, 1H), 2 09 (s, 3H) 2 00- 1 8 (m, 1H)

MS (m/z) 426 $[MH]^+$

UPLC

Analítica

Pre- columna/columna guarda.	Filtro Rhodyne
Tipo de columna	Daicel CHIRALPAK AD
Longitud de columna [cm]	25
Diámetro interno [mm]	0 46
Temperatura de columna [°C]	Temperatura ambiente
Temperatura de automuestreo [°C]	Temperatura ambiente
Volumen de inyección [µl]	20
Fase movil	n- hexano/IPA/EtOH
Paso 1	Tiempo- reservado A- ReservadoB 95/3 5/1 5
Tasa de flujo [mL/min]	1 0
Tipo de detector	DAD
Longitud de onda [nm]	225
Intermedio 40:	10 28, temperatura ambiente (min)

Intermedio 41

4- cloro- 2- metil- 8- (2,4- bis- trifluorometil- fenil)- 5,6,7,8- tetrahidro- pirido[2,3-d]pirimidin- 5(S)- ilmetil- éster del ácido metanosulfonico

A una solución del intermedio 40 (62mg, 0 145 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro (5mL), a 0°C bajo N_2, se agregó Et_3N (80µl, 4eq) y MsCl (23µl, 2eq) La mezcla de reacción fue llevada a temperatura ambiente, y agitada durante 1 hora, y luego diluida con agua. El producto fue extraído con CH_2Cl_2 (3x20mL) y los extractos orgánicos combinados fueron lavados con salmuera y secados sobre Na_2SO_4 anhidro Los solidos fueron filtrados y el solvente fue evaporado El producto crudo fue purificado mediante cromatografía rápida (gel de sílice, cHex/EtOAc 6 4) para proporcionar el compuesto del título (67mg, 0 13mmol, 92%. e e = 95%) como un aceite puro

NMR (^1H, DMSO) δ 8 3- 8 14 (m, 2H), 7 94- 7 83 (d, 1H), 4 55- 4 20 (2H), 3 94- 3 4 (m, 3H), 3 25 (s, 3H). 2 11 (s, 3H), 2 25- 1 94 (m, 2H).

MS (m/z) 504 $[MH]^+$

HPLC

Analítica.

Pre- columna/columna guarda	Filtro Rhodyne
Tipo de columna	CHIRALPAK AD
Longitud de columna [cm]	25
Diámetro interno [mm]	46
Tamaño de partículas [µl]	5
Temperatura de columna [°C]	Temperatura ambiente
Temperatura de automuestreo [°C]	Temperatura ambiente
Volumen de inyección [Cl]	20
Fase movil	n- hexano/EtOH/IPA 73 5/1 5/25 v/v
Tasa de flujo [ml/min]	1 0
Tipo de detector	DAD
Longitud de onda [nm]	225
Intermedio 41	6 52, temperatura ambiente (min)

Intermedio 42

[4- Cloro- 2- metil- 8- (2,4- bis- trifluorometil- fenil)- 5,6,7,8- tetrahidro- pirido[2,3-d]pirimidin- 5(R)- il]- metanol

A una solución del intermedio 39 (83mg, 0 154 mmol) en una mezcla 4 1 de THF/H_2O (5mL), a 0°C, se agregó LiOH (14mg, 2eq) y la mezcla de reacción fue agitada durante 20 minutos. Luego fue diluida con agua y el producto fue extraido con Et_2O (2x10mL) y con EtOAc (1x10mL), y los extractos orgánicos combinados fueron secados sobre Na_2SO_4 anhidro Los sólidos fueron filtrados, el solvente fue evaporado y el producto crudo fue purificado mediante cromatografía rapida (gel de sílice, cHex/EtOAc 7 3) para proporcionar el compuesto del título (61mg, 0 14mmol, 93%, e e > 99%) como un aceite puro

NMR (^1H, DMSO) δ 8 26- 8 12 (m, 2H), 7 9- 7 8 (d, 1H), 5 08- 4 98 (t, 1H), 3 9- 3 6 (m, 2H), 3 7- 3 3 (m 2H), 3 24- 3 1 (m 1H) 2 3 (m, 1H) 2 09 (s, 3H), 2.00- 1 8 (m, 1H)

MS (m/z) 426 $[MH]^+$

HPLC.

Analitica.

Pre- columna/columna guarda	*Filtro Rhodyne*
Tipo de columna	CHIRALPAK AD
Longitud de columna [cm]	15
Diametro interno [mm]	4 6
Volumen de inyección [µl]	10
Fase movil	n- hexano/Etanol/IPA
Paso 1.	Tiempo- reservado A- ReservadoB 95/1 5/3 5 v/v
Tasa de flujo [ml/min]	1 0
Tipo de detector	DAD
Longitud de onda [nm]	225
Intermedio 42.	9 417, temperatura ambiente, (min)

Intermedio 43

4- cloro- 2- metil- 8- (2,4- bis- trifluorometil- fenil)- 5,6,7,8- tetrahidro- pirido[2,3- d]pirimidin- 5 (R)- ilmetil ester del ácido metanosulfonico

A una solución del intermedio 42 (58mg, 0 136mmol) en CH_2Cl_2 anhidro (5ml), a 0°C, bajo N_2, se agregó Et_3N (76µL, 4eq) y MsCl (21µL, 2eq) La mezcla de reacción fue llevada hasta temperatura ambiente, agitada durante 1 hora y luego diluida con agua El producto fue extraido con CH_2Cl_2 (3x20mL) Los extractos organicos combinados fueron lavados con salmuera y

secados sobre Na_2SO_4 anhidro Los sólidos fueron filtrados y el solvente evaporado El producto crudo fue purificado mediante cromatografia flash (gel sílice, cHex/EtOAc 7 3) para proporcionar el compuesto del título (57 6mg, 0 11mmol, 85%, e.e>99%) como un aceite puro

NMR (^{1}H, DMSO)· δ 8 3 – 8 14 (m, 2H), 7 95 –7 8 (d, 1H), 4 56 – 4 20 (2H) 3 9 3 4 (m, 3H), 3.25 (s, 3H) 2.11 (s, 3H) 2 2 1 9 (m, 2H)

MS (m/z)· 504 $[MH]^+$

HPLC.

Analitica.

Pre- columna/columna guarda	Filtro Rhodyne
Tipo de columna	CHIRALPAK AD
Longitud de columna [cm]	25
Diámetro interno [mm]	4 6
Tamaño particula [µl]	3
Volumen de inyección [µl]	10
Fase movil	n- hexano/Etanol/IPA
Paso 1.	Tiempo- reservado A- ReservadoB 75/1 5/23 5 v/v
Tasa de flujo [mL/min]	1 0
Tipo de detector	DAD
Longitud de onda [nm]	225
Intermedio 43	4 703, temperatura ambiente (min)

Intermedio 44

Ester metilico del ácido 3- (2,4- dicloro- fenil)- 2- hidroxi- 6- nitrometil- ciclohex- 1- enocarboxilico

A una solucion del intermedio 23 (26mg, 0 087 mmol) en una mezcla de Et_2O/THF se agrego nitrometano (0 005 mL, 1 1eq) y Amberlyst A 21(resina básica semanal) El solvente fue lentamente evaporado a temperatura ambiente sin agitación Despues de 2 5 horas, la resina seca fue diluida con Et_2O y decantada Esta fue enjuagada adicionalmente con Et_2O (7x) y las fracciones orgánicas combinadas fueron evaporadas El producto crudo fue purificado mediante

cromatografía de flash (gel de sílice, cHex/EtOAc, 9 1) para proporcionar el compuesto del título (25mg, 80%) como un aceite puro

NMR (^{1}H, DMSO)- δ 12 72 (s, 1H), 7 41 (d, 1H), 7.24 (dd, 1H) 7 03 (d 1H), 4.64 (dd, 1H) 4 50 (t, 1H), 4 07 (bm, 1H), 3.87 (s, 3H), 3 58 (m, 1H), 2 08 (bm, 1H), 1 85 (bm, 3H)

MS (mz) 359 $[MH]^+$ (2 Cl)

Intermedio 45

8- (2,4- dicloro- fenil)- 2- metil- 5- nitrometil- 5,6,7,8- tetrahidro- quinazolin- 4- ol

Se agregó sodio por porciones a MeOH anhidro (1 5mL) bajo N_2 Despues del consumo de sodio metálico, se agregó hidrocloruro de acetamidina (96mg, 3.3eq) Después de 10 minutos de agitación, el NaCl precipitado fue filtrado y lavado con MeOH anhidro (2mL) La solución de acetamidina libre se agregó al intermedio 44 (106mg, 0 294 mmol) y la mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 18h El solvente fue evaporado y el producto crudo fue purificado mediante cromatografía *flash* (gel del silice, EtOAc/cHex 8 2) para proporcionar el compuesto del titulo como un aceite puro (81mg, 75%).

MS (m/z) 368$[mH]^+$ (2 Cl)

Intermedio 46

4- cloro- 8- (2,4- dicloro- fenil)- 2- metil- 5- nitrometil- 5, 6, 7, 8- tetrahidro- quinazolina

Una solución del intermedio 45 (73mg, 0 198mg) en $POCl_3$ (2mL) se calentó a reflujo durante 2 5 hr, el $POCl_3$ fue evaporado y el residuo fue absorbido en CH_2Cl_2 La fase orgánica fue lavada con NH_4OH concentrado, las fases fueron separadas y la capa acuosa fue extraída con CH_2Cl_2 (3x10mL) Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con NaCl acuoso saturado y secados sobre Na_2SO_4 anhidro Los sólidos fueron filtrados y el solvente fue evaporado El compuesto del titulo crudo (68mg, 89%) fue utilizado como tal en el siguiente paso

Ms (m/z) 386 $[MH]^+$

Intermedio 47

4- cloro- 8- (2,4- dicloro- fenil)- 2- metil- 5, 6, 7, 8- tetrahidro- quinazolina- 5- carbaldehido

A una solucion agitada del intermedio 46 (64mg, 0 166mmol) en MeOH anhidro (1mL), a - 10°C, bajo N_2, se agregó por goteo KOH metanolico (0 1M, 2.3mL) Después de agitar a - 10°C durante

15 min, se agregó por goteo una solución de $KmnO_4$ (18mg, 0 7eq) y $MgSO_4$ (20mg, 1eq) en H_2O (2 5mL) (la temperatura de reacción se mantuvo por debajo de 0°C) La mezcla de reacción fue agitada a 0°C durante 24h Luego filtrada sobre Celite y la torta de Celite fue lavada con CH_2Cl_2 El solvente fue evaporado y la fase acuosa extraida con CH_2Cl_2 (3x10mL) Los extractos orgánicos combinados fueron secados sobre Na_2SO_4 anhidro, los sólidos fueron filtrados y el solvente evaporado El aceite crudo obtenido fue *purificado mediante cromatografía flash* (gel de Silice, cHex/LtOAC 9 1 → 8 2) El compuesto del titulo fue obtenido como una mezcla 65 35 de diastereomeros (27mg, 46%, aceite puro)

Ms (m/z) 355 $[MH]^+$ (3 Cl)

EJEMPLO 1

Síntesis de compuestos representativos de la estructura (I- 1)

5- (2,4- diclorofenil)- 1- (1- etil- propil)- 7- metil- 1, 2, 2a, 3, 4, 5- hexahidro- 1,5,6,8- tetrazaza- acenaftileno (I- 1- 1)

Una solución del intermedio19 (14mg) en 3- pentilamina pura (60µl) fue agitada a 120°C durante 8h Luego la mezcla de reaccion fue diluida con agua y extraída con Et_2O (3x10mL) Los extractos organicos combinados fueron lavados una vez con agua, una vez con salmuera y secados sobre Na_2SO_4 anhidro Los solidos fueron filtrados, el solvente evaporado y el aceite amarillo claro crudo fue purificado mediante cromatografía flash (gel de Silice, cHex/EtOAc 8·2) para proporcionar el compuesto del titulo como un aceite amarillo claro (5 9mg).

5- (2,4- diclorofenil)- 1- (2- etil- butil)- 7- metil- 1, 2, 2a, 3, 4, 5, 5a, 8b- octahidro- 1,5,6,8- tetraaza- acenaftileno (I- 1- 2)

Una solución del intermedio 19 (10 0mg) en 2- etil- *n*- butilamina pura (100µl) fue agitada en un frasco sellado a 120°C durante 7h Luego la mezcla de reacción fue enfriada hasta temperatura ambiente y directamente purificada mediante cromatografía *flash* (gel Silice, tolueno/EtOAc 95 5) para proporcionar el compuesto del titulo como un aceite amarillo claro (1 9mg)

5- (2,4- diclorofenil)- 1- (2- metoxi- 1- metoximetil- etil)- 7- metil- 1, 2, 2a, 3, 4, 5, 5a, 8b- octahidro- 1,5,6,8- tetraaza- acenaftileno (I- 1- 3)

Una solución del intermedio 19 (16.5mg) en 2- metoxi- 1- (metoximetil)etilamina pura (52.6mg) fue agitada a 150°C (frasco con tapa rosca) durante 4h Luego la mezcla de reacción fue enfriada hasta temperatura ambiente y directamente purificada mediante cromatografía *flash* (gel Silice, tolueno/EtOAc 6 4) para obtener el compuesto del título como un aceite amarillo claro (4 2mg)

7- metil- 1- (1- propilbutil)- 5- (2,4- bis- trifluorometil- fenil)- 1,2,2a,3,4,5- hexahidro- 1,5,6,8- tetraaza- acenaftileno (I- 1- 4)

El intermedio 35 (135mg, 0 27mmol) y 4- aminoheptano (0 5mL, 12eq) fueron calentados a 130°C (frasco con tapa rosca) durante 3h. Luego la mezcla de reacción fue enfriada hasta temperatura ambiente y diluida con CH_2Cl_2 El solvente fue evaporado y el producto crudo fue purificado mediante cromatografía *flash* (gel Silice, cHex/EtOAc 9 1) para proporcionar el compuesto del título (29 4mg 0 06mmol, 23%) como un sólido amarillo

Resolución enantiomérica

Primer enantiómero

7- metil- 1- (1- propilbutil)- 5- (2,4- bis- trifluorometil- fenil)- 1,2,2a, (S), 3,4,5- hexahidro- 1,5,6,8- tetraaza- acenaftileno

El intermedio 41 (60mg, 0 119mmol) y 4- aminoheptano (178µL 10eq) fueron calentados a 130°C (frasco con tapa rosca) durante 3h La mezcla de reacción fue diluida con CH_2Cl_2 El solvente fue evaporado El producto crudo fue purificado mediante cromatografía *flash* (gel Silice, cHex/EtOAc 95 5) para proporcionar el compuesto del título (19 4mg, 0 04mmol, 33%, e.e = 95%) como un aceite puro

HPLC

Analítica.

Tipo de columna	CHIRAI PAK OD
Longitud de columna [cm]	25
Diámetro interno [mm]	4 6
Temperatura de columna [°C]	35
Volumen de inyección [µl]	10
Fase movil	CO_2/LiOH (0 15%ipa)85/15
Tasa de flujo [mL/min]	2.5

Tipo de detector	UV
Longitud de onda [nm]	225
Presión de columna [bar]	150
Compuesto del título	2 55, temperatura ambiente, (min)

Los datos de 1H- NMR y MS son iguales a los reportados en la siguiente tabla 1 para el compuesto I- 1- 4

Segundo enantiómero

7- metil- 1- (1- propilbutil)- 5- (2,4- bis- trifluorometil- fenil)- 1,2,2a, (R), 3,4,5- hexahidro- 1,5,6,8- tetraaza- acenaftileno

El intermedio 43 (55mg 0 109mmol) y 4- aminoheptano (163µL 10eq) fueron calentados a 130°C (frasco con tapa rosca) durante 3h. La mezcla de reaccion fue diluida con CH_2Cl_2 El solvente fue evaporado El producto crudo fue purificado mediante cromatografia *flash* (gel Silice, cHex/EtOAc 95 5) para proporcionar el compuesto del título (25 7mg, 0 053mmol, 49%, e e > 99%) como un aceite puro

HPLC,

Analítica,

Tipo de columna	CHIRALPAK OD
Longitud de columna [cm]	25
Diámetro interno [mm]	4 6
Temperatura de columna [°C]	35
Volumen de inyección [µl]	10
Fase movil	CO_2/LiOH (0 15%Ipa)85/15
Tasa de flujo [ml/min]	2 5
Tipo de detector	UV
Longitud de onda [nm]	225
Presión de columna [bar]	150
Compuesto del título	2 12, temperatura ambiente, (min)

Los datos de 1H- NMR y MS son iguales a los reportados en la siguiente tabla 1 para el compuesto I- 1- 5

5- (2,4- diclorofenil)- 7- metil- 1- (1- propilbutil)- 1,2,2a,3,4,5- hexahidro- 1,5,6,8- tetraaza- acenaftileno (I- 1- 5)

Una solución del intermedio 19 (20mg, 0 046mmol) en 4- aminoheptano (100µL) se calentó a 130°C (frasco con tapa rosca) durante 18h La amina fue evaporada y el residuo fue directamente purificado mediante cromatografía *flash* (gel silice, tolueno/EtOAC, 9 1 → 8 2) para proporcionar el compuesto del título como un aceite puro (7mg, 0 017mmol, 36%)

Resolución enantiomérica

Primer enantiómero

5- (2- 4- diclorofenil)- 7- metil- 1- (1- propilbutil)- 1,2,2a- (S), 3,4,5,5a, 8b- octahidro- 1,5,6,8- tetraaza- acenaftileno

El intermedio 47 (120mg, 0 276mmol) y 4- aminoheptano (0 412mL 10eq) fue agitada a 130°C (frasco con tapa rosca) durante 18h I uego se diluyó con CH_2Cl_2 (5mL) y el solvente fue evaporado El producto crudo resultante fue purificado mediante cromatografía *flash* (gel Silice, cHex/EtOAc 95.5) para proporcionar el compuesto del título (62mg, 53%, e.e > 99%) como un aceite puro

HPLC,

Analítica,

Pre- columna/Grado columna	Filtro Rhodyne
Tipo de columna	CHIRALPAK AD
Longitud de columna [cm]	25
Diametro interno [mm]	4 6
Tamaño particula [µl]	5
Temperatura de columna [°C]	temperatura ambiente
Temperatura de automuestreo [°C]	Temperatura ambiente
Volumen de inyección [µl]	20
Fase movil	n- Hexano/tert- butanol 90/10a/a
Tasa de flujo [mL/min]	1
Tipo de detector	DAD
Longitud de onda [nm]	220- 350

Compuesto del título 10 2 temperatura ambiente, (min)

Los datos de 1H- NMR y MS son iguales a los reportados en la siguiente tabla 1 para el compuesto I- 1- 5

Segundo enantiómero

5- (2,4- diclorofenil)- 7- metil- 1- (1- propilbutil)- 1,2,2a- (R),3,4,5,5a,8b- octahidro- 1,5,6,8- tetraaza- acenaftileno

El intermedio 42 (130mg, 0 298mmol) y 4- aminoheptano (0 342mL, 10eq) fueron agitados a 130°C (frasco con tapa rosca) durante 18h Luego se diluyó con CH_2Cl_2 (5ml) y el solvente fue evaporado El producto crudo resultante fue purificado mediante cromatografía *flash* (gel Silice el hex/EtOAc 95 5) para proporcionar el compuesto del título (74mg, 59%, e e = 90%) como un aceite puro

HPLC:

Analítica

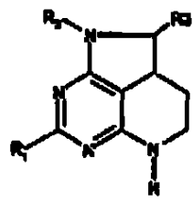
Pre- columna/Grado columna	Filtro Rhodyne
Tipo de columna	CHIRALPAK AD
Longitud de columna [cm]	25
Diámetro interno [mm]	4 6
Tamaño partícula [µl]	5
Temperatura de columna [°C]	temperatura ambiente
Temperatura de automuestreo [°C]	Temperatura ambiente
Volumen de inyección [µl]	20
Fase movil	n- Hexano/tert- butanol 90/10u/u
Tasa de flujo [mL/min]	1
Tipo de detector	DAD
Longitud de onda [nm]	220- 350

Compuesto del título 7 5, temperatura ambiente, (min),90%

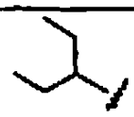
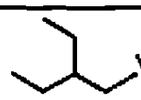
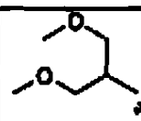
Los datos de 1H- NMR y MS son iguales a los reportados en la siguiente tabla 1 para el compuesto I- 1- 5

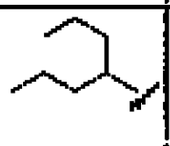
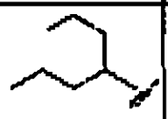
Todos los datos analíticos son divulgados en la siguiente tabla 1

Tabla 1



(I)

Compuesto Nº	R	R_1	R_2	R_3	Datos Analíticos
1-1-1	2,4-dicloro fenil	CH_3		H	NMR (^{1}H, $CDCl_3$, 55°C): δ 7.46 (d 2H), 7.35-7.25 (m, 2H), 3.86 (m, 1H), 3.69 (m, 1H), 3.63 (bm, 2H) 3.42 (m, 1H), 3.23 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.24 (m, 1H), 1.77 (m, 1H), 1.70-1.40 (m, 4H), 1.00 (t 3H), 0.82 (t, 39) MS (m/z) 391 $[MH]^+$ 2 Cl
1-1-2	2,4-dicloro-fenil	CH_3		H	NMR (^{1}H, $CDCl_3$) δ(7.46 (s, 1H), 7.26 (m 2H) 3.86 (m, 1H), 3.60 (m, 2H+1H) 3.40 (m, 1H), 3.06 (m, 1H), 2.70 (dd, 1H), 2.35-2.20 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.60 (m, 1H), 1.40-1.20 (m, 4H), 0.94 (t, 6H) MS (m/z) 405 $[MH]^+$
1-1-3	2,4-diclorо-fenil	CH_3		H	NMR (^{1}H, $CDCl_3$, 55°C) δ(7.43 (bs. 1H), 7.23 (bs, 2H), 4.30 (bm. 1H), 3.80 (bm, 1H), 3.59 (m 2H),

					3 40 (bm, 3H), 3.35 (s, 3H), 3 29 (s 3H) 2.26 (bs, 3H), 2 24 (bm. 1H), 1 75 (bm. 1H) MS (m/z) 423 [MH]$^+$
1- 1- 4	2,4- trifluoro-metilfenil	CH_3		H	NMR (^{1}H CDCl$_3$) δ (7 99 (s, 1H), 7 83 (d, 1H) 7 48 (d 1H) 4 06- 3 24 (bm, 5H), 2.23- 2 2 (bm, 4H) 1 74- 1 1 (bm, 10H) 0 97 (t, 3H), 0 91 (t, 3H) MS (m/z) 487 [MH]$^+$
1- 1- 5	2,4- diclorofenil	CH 3		H	NMR (^{1}H CDCl$_3$) δ (7 46 (d, 1H), 7 29 (d 1H), 7 26 (dd, 1H), 4 04 (m, 1H), 3 67 (t 1H), 3 64 (bm, 2H), 3 41 (m, 1H), 3 20 (t, 1H), 2 27 (m, 4H) 1 55- 1 10 (m, 8H) 0 95 (t 3H) 0 88 (t, 3H) MS (m/z) 419 [MH]$^+$ 2Cl

EJEMPLO 2

Síntesis de los compuestos representativos de la estructura (1- 2)

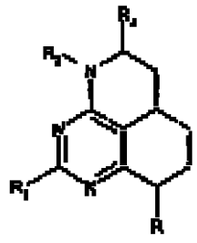
9- (4- Diclorofenil)- 4- (1- etilpropil)- 2- metil- 5- 6- 6a,7,8,9- hexahidro- 4H- 1,3,4- triazafenaleno (isómero 1) y 9- (2,4- Diclorofenil)- 4- (1- etilpropil)- 2- metil- 5- 6- 6a,7,8,9- hexahidro- 4H- 1,3,4- triazafenaleno (isómero 2) (2- 1- 1)

El Intermedio 25 (isómero 1) fue disuelto en CH_2Cl_2 anhidro (6mL) y tratado con O_3 (5g/hr) a -78°C durante 20 minutos. Se agregó dimetilsulfuro (1mL) y la mezcla fue dejada calentar hasta temperatura ambiente y agitada durante la noche. Luego la mezcla de reacción fue secada sobre Na_2SO_4, los sólidos fueron filtrados y el solvente evaporado. El aldehído crudo (106mg) fue obtenido como una mezcla 1 1 de dos diastereoisómeros y utilizado sin purificación adicional. A una solución del anterior aldehído preparado (30mg) en MeOH anhidro (1mL), se agregó 1- etil-propilamina (0 010mL) y la mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 3

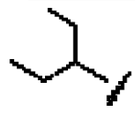
horas. Luego se agregó una solución 1M de $NaBH_3CN$ en THF (0.162mL) y la mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 65 horas. Se agregó otra alícuota de $NaBH_3CN$ 1M en THF (0.080mL) y la reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 3 horas. El solvente fue evaporado y el residuo fue particionado entre agua y EtOAc. La capa acuosa fue extraída con EtOAc (4x10mL) y los extractos orgánicos combinados fueron lavados con salmuera (2x10mL), secados sobre Na_2SO_4 anhidro. Los sólidos fueron filtrados y el solvente fue evaporado. El producto crudo fue purificado mediante cromatografía rápida (gel de sílice, CH_2Cl_2/EtOAc ~ 3) para proporcionar el compuesto del título (16mg) como una mezcla de dos diastereoisómeros. Los dos diastereoisómeros fueron separados mediante TLC preparativa (NH_4OH al 1% en tolueno/EtOAc 95:5) para proporcionar el isómero 1 (5.4mg) y el isómero 2 (5.6mg) como aceites amarillos.

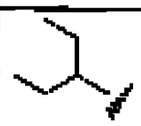
Todos los datos analíticos son divulgados en la siguiente tabla 2.

Tabla 2



(I-2)

Compuesto No.	R	R1	R2-	R3-	Datos Analíticos
2-1-1	2,4-diclorofenil	CH3		H	Isomero 1 NMR (^1H $CDCl_3$) δ(7.31 (d, 1H), 7.14 (dd, 1H), 7.01 (bs, 1H), 5.01 (bs, 1H), 4.41 (bs, 1H), 3.34 (bd, 1H), 3.17 (dt, 1H), 2.68 (m, 1H), 2.40-2.30 (m, 1H), 2.37 (bs, 3H), 2.04 (m,

					2H) 1 67 (bd,1H), 1 55 (m, 4H) 1 50- 1 35 (m, 2H), 0.87 (t, 3H), 0 79 (t, 3H) MS (m/z): 404 $[MH]^+$
2- 1- 1	2,4- diclorofenil	CH3			Isomero 2 NMR (^{1}H, $CDCl_3$) δ(7 40 (bs, 1H), 7 05 (dd, 1H), 6 36 (d, 1H) 5 09 (bs, 1H), 5 00- 4 50 (amplio, 1H), 3 40 (bd, 1H), 3.22 (dt, 1H), 2 60 (m 1H), 2 45 (bs, 3H), 2 16- 2 06 (m, 2H), 2 03 (m 1H), 1 75 (bd,1H), 1 70- 1 50 (m 4H), 1 45 (dq 1H), 1 24 (m, 1H), 0 86 (t, 6H) MS (m/z) 404 $[MH]^+$

EJEMPLO 3

Síntesis de los compuestos representativos de la estructura (I- 3)

5- ciclopropilmetil- 1- (2,4- diclorofenil)- 7- metil- 1,2,2a,3,4,5- hexahidro- 1,5,6,8- tetraza- acenaftileno (3- 1- 1)

A una solucion del intermedio 10 (20mg) en CH_3OH anhidro (1ml) se agrego (aminometil)ciclopropano (5µl, 1eq). La reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 90 min y luego se agregó $NaBH_3CN$ 1 0M/THF (113µl) La mezcla fue agitada durante 18h adicionales a temperatura ambiente y apagada con H_2O (10mL) El producto fue extraido con EtOAc (2x15mL) Los extractos combinados fueron secados sobre Na_2SO_4 anhidro, filtrados y concentrados hasta sequedad al vacio La cromatografia *flash* del producto crudo (gel silice c/flex EtOAc 9 1) proporciono el compuesto del titulo (5mg) como un aceite incoloro.

1- (2,4- diclorofenil)- 5- (2- metoxietil)- 7- metil- 1,2,2a,3,4,5- hexahidro- 1,5,6,8- tetraza- acenaftileno (3- 1- 2)

A una solución del intermedio 10 (16mg) en THF anhidro (1mL) se agregó 2- metoxi- etilamina (4µl) La reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 90 min y luego se agregó $NaBH_3CN$ 1 0M/THI (90µl) La mezcla fue agitada durante 18h adicionales a temperatura ambiente y apagada con H_2O (10mL) El producto fue extraído con EtOAc (2x15mL) Los extractos combinados fueron secados sobre Na_2SO_4 anhidro, filtrados y concentrados hasta sequedad al vacío El producto crudo fue disuelto en THF anhidro (2mL) y se agregó TEA (30µL) La mezcla de reacción fue calentada a reflujo durante 10h y apagada con H_2O El producto fue extraído con EtOAc (2x10mL). Los extractos combinados fueron secados sobre Na_2SO_4 anhidro, filtrados y concentrados hasta sequedad al vacio Se obtuvieron 2mg (12%) del compuesto del titulo como un aceite amarillento claro después de purificación prep- TLC- (eluido 3 veces 1 cHex/EtOAc 75 25, 3 cHex/EtOAc 50 50)

1- (2,4- diclorofenil)- 5- (1- etilpropil)- 7- metil- 1,2,2a,3,4,5- hexahidro- 1,5,6,8- tetraaza- acenaftileno (3- 1- 2)

A una solución del intermedio 10 (20mg) en THF anhidro (1mL) se agregó 1- etil- propilamina (6.5µl) La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 90 min y luego se agregó $NaBH_3CN$ 1 0M/THF (112µl) La mezcla fue agitada durante 18h adicionales a temperatura ambiente y apagada con agua (10mL). El producto fue extraído con EtOAc (2x10mL) Los extractos combinados fueron secados sobre Na_2SO_4 anhidro, filtrados y concentrados a sequedad al vacio El producto crudo fue disuelto en tolueno (2mL) y calentado a reflujo durante 18h La mezcla de reacción fue diluida con H_2O (10mL) y extraída con EtOAc (3x10mL) Los extractos orgánicos combinados fueron secados sobre Na_2SO_4 anhidro, filtrados y concentrados hasta sequedad al vacío para proporcionar el compuesto del titulo (1 6mg, 7%) como un aceite incoloro después de purificación prep- TLC- (cHex/EtOAc 75 25)

1- (2,4- diclorofenil)- 5- (2- etilbutil)- 7- metil- 1,2,2a,3,4,5- hexahidro- 1,5,6,8- tetraaza- acenaftileno (3- 1- 4)

A una solución del intermedio 10 (35 5mg) en MeOH (2mL) se agrego 2- etilbutilamina (0 014mg) a temperatura ambiente, bajo N_2 La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 90 minutos Luego se agregó $NaBH_3CN$ (solución 1 N en THF, 0 2mL) a temperatura ambiente y la mezcla de reaccion fue calentada a 70°C durante 3 horas Luego se

dejo enfriar a temperatura ambiente y se agregó H_2O (5ml). El solvente orgánico fue evaporado bajo presión reducida y la suspensión acuosa fue extraída con EtOAC (3x5mL) Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con NaCl acuoso saturado (5mL) secadas sobre Na_2SO_4 anhídro Los sólidos fueron filtrados y el solvente fue evaporado El producto crudo fue purificado mediante cromatografía rápida (gel de sílice, cHex 100% - - >cHex/EtOAc 95 5) para proporcionar el compuesto del título (0 018G) como un solido amarillo

1- (2,4- Diclorofenil)- 7- metil- 5- (1- propilbutil)- 1,2,2a,3,4,5- hexahidro- 1,5,6,8- tetraaza-acenaftileno- (3- 1- 5)

Una solución del intermedio 30 (20mg, 0 046mmol) en 4- aminoheptano (100µl) fue calentada a 130°C (frasco con tapa rosca) durante 6 5 horas y luego a temperatura ambiente durante 18 horas La amina fue evaporada y el residuo fue purificado directamente mediante cromatografía rápida (gel de sílice, cHex/EtOAc 9 1) para proporcionar el compuesto del título como un aceite puro (9mg, 0 021mmol 47%)

7- Metil- 5- (1- propilbutil)- 1- (2,4- bis- trifluorometil- fenil)- 1,2,2a,3,4,5- hexahidro- 1,5,6,8- tetraazaacenaftileno- (3- 1- 6)

El intermedio 37 (230mg, 0 457mmol) y 4- aminoheptano (0 68mL, 10eq) fueron calentados a 130°C (frasco con tapa rosca) durante 14 horas La mezcla de reacción fue diluida con CH_2CL_2 y el solvente fue evaporado El producto crudo fue purificado mediante cromatografía rápida (gel de sílice cHex/EtOAc 95 5) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (54mg, 0 11mmol, 24%)

5- Ciclopropilmetil- 1- (2,4- diclorofenil)- 7- metil- 4- propil- 1,2,2a,3,4,5- hexahidro- 1,5,6,8- tetraazaacenaftileno (3- 1- 7)

A una suspension de CuBr Me_2S (48mg 5eq) en Et_2O anhidro (0 8mL) a - 50°C, bajo N_2, se agregó PrMgBr 1M/THF (0 188mL, 4eq) por goteo bajo agitación vigorosa La mezcla amarilla oscura fue agitada durante 45 minutos a - 50°C y luego fue enfriada a - 78°C Se agregó BF_3Et_2O (0 024mL, 4eq) y la mezcla de reacción fue agitada durante 20 minutos a - 78°C Se agregó una solución del intermedio 28 (19mg, 0 047mmol) en THF anhidro (0 5mL) y la temperatura de reacción se dejó elevar a temperatura ambiente durante 3 horas. Despues de un tiempo total de

reaccion de 4 horas, se agregó una mezcla 1 1 de NH_4OH concentrado y NH_4Cl acuoso saturado (2mL) y la mezcla fue agitada durante 15 minutos Se agregó agua y EtOAc, las fases fueron separadas y la capa acuosa fue extraida con EtOAc (3x10mL). Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con agua y secados sobre Na_2SO_4 anhidro Los sólidos fueron filtrados y el solvente fue evaporado El producto crudo fue purificado mediante cromatografía rápida (gel de sílice, cHex/EtOAc 9 1) El compuesto del título fue obtenido como un aceite amarillo claro (3mg, 0 007mmol 15%)

4- Butil- 5- Ciclopropilmetil- 1- (2,4- diclorofenil)- 7- metil- 1,2,2a,3,4,5- hexahidro- 1,5,6,8- tetraazaacenaftileno (3- 1- 8)

A una suspensión de CuBr Me_2S (72mg, 4 3eq) en Et_2O anhidro (1mL) a - 50°C, bajo N_2 se agregó por goteo n- Buli 1 6M/hexanos (0.21mL, 4 15eq) bajo agitación vigorosa La mezcla marrón oscura fue agitada durante 40 minutos a - 50°C, luego fue enfriada a - 78°C y se agregó BF_3Et_2O (0 043mL, 4 15eq) Después de agitar durante 15 minutos a - 78°C, se agregó una solución del intermedio 28 (33mg 0 081mmol) en THF anhidro (0 5mL) y la temperatura de reacción fue dejada elevar a temperatura ambiente durante 3 horas Después de un tiempo total de reacción de 3 5 horas, se agregó una mezcla 1 1 de NH_4OH concentrado y NH_4Cl acuoso saturado (1mL) y la mezcla fue agitada durante 15 minutos. Luego se agregó agua y EtOAc, las fases fueron separadas y la capa acuosa fue extraida con EtOAc (3x10mL) Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con agua y secados sobre Na_2SO_4 anhidro Los solidos fueron filtrados y el solvente fue evaporado El producto crudo fue purificado mediante cromatografía rápida (gel de sílice, cHex/EtOAc 9 1) El compuesto del titulo (isómero 1 *syn*) fue obtenido como un aceite amarillo claro (16mg, 0 037mmol, 47%) Un pequeño porcentaje del *anti* isómero 2 tambien fue aislado

5- Ciclopropilmetil- 1- (2,4- diclorofenil)- 7- metil- 4- propoxi- 1,2,2a,3,4,5- hexahidro- 1,5,6,8- tetraazaacenaftileno (3- 1- 9)

A una suspensión de CuBr SMe_2 (27mg, 2eq) en Et_2O anhidro (0 2mL), a - 60°C, bajo N_2, se agregó una solución de bromuro de propil magnesio (0.2mL, 2eq preparada mediante la adicion de Mg (27mg, 1 1mmol) y bromuro de propilo en Et_2O anhidro (1 5mL), a temperatura ambiente, bajo N_2 durante 1 hora) La mezcla de reacción heterogenea amarilla fue diluida con 0 2mL

adicional de Et_2O anhidro y agitada a - 60°C durante 30 minutos. Luego se dejó enfriar a - 78°C y se agregó BF_3Et_2O (17µl, 2eq) Después de 10 minutos a - 78°C, se agregó una solucion del intermedio 28 (27mg, 0 067mmol) en THF anhidro (0 4mL) y la mezcla de reacción fue calentada lentamente hasta temperatura ambiente durante 4 horas Luego fue diluida con una mezcla 1 1 de NH_4Oh concentrado/NaH_4Cl acuoso saturado y se agito a temperatura ambiente durante 10 minutos Luego la fase acuosa fue extraida con CH_2Cl_2 (4x20mL) y los extractos orgánicos combinados fueron lavados con H_2O (2x20ml) y secados sobre Na_2SO_4 anhidro. Los sólidos fueron filtrados y el solvente fue evaporado El producto crudo fue purificado mediante cromatografía rapida (gel de sílice, 9 1 - - > 7,3 cHex/EtOAc) El compuesto del título fue obtenido como un aceite puro (4mg, 0 009mmol, 14%)

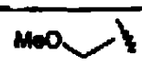
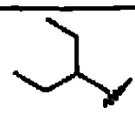
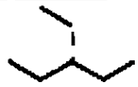
4,5- Dibutil- 1- (2,4- diclorofenil)- 7- metil- 1,2,2a,3,4,5- hexahidro- 1,5,6,8- tetraazaacenaftileno (3- 1- 10)

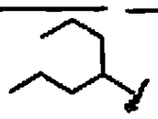
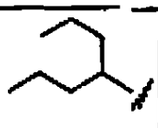
A una suspensión de CuBr Me_2S (65mg, 4 3eq) en Et_2O anhidro (1mL) enfriada a - 50°C, bajo N_2, se agregó por goteo bajo agitación vigorosa una solución 1 6M de BuLi (0 184mL, 0 295mmol, 4eq) La mezcla marron oscura fue agitada durante 40 minutos entre - 50°C y - 40°C, luego fue enfriada a - 78°C y se agregó BF_3Et_2O (0 037mL 4eq) Después de agitar durante 15 minutos a - 78°C, se agregó el intermedio 28 (30mg, 0 074mmol) disuelto en THF anhidro (0.5mL) y la temperatura de reacción se dejó elevar a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de un tiempo total de reacción de 3 5 horas se agregó una mezcla 1 1 de NH_4OH y una solución saturada de NH_4Cl (1mL) y la mezcla fue agitada durante 15 minutos Luego se agregó agua y EtOAc, las fases fueron separadas y la capa acuosa fue extraida con EtOAC (3x10mL). Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con agua y secados sobre Na_2SO_4 anhidro Los sólidos fueron filtrados y el solvente fue evaporado El producto crudo (28mg) fue purificado mediante cromatografía rápida (cHex/EtOAc 9 1) El compuesto del título fue obtenido como un aceite incoloro (12mg, 0 028mmol, 37%)

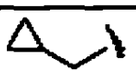
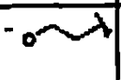
Todos los datos analíticos son divulgados en la siguiente tabla 3

Tabla 3

Compu -	R	R_1	R_2-	R_3-	Datos Analíticos

Esto No					
3-1-1	2,4-dicloro-fenil	CH_3		H	NMR (^1H, $CDCl_3$) δ 7 41 (d, 1H), 7 36 (d, 1H), 7 22 (dd 1H), 4.23 (t, 1H), 3 7 (dd, 111), 3 55 (t, 111), 3 54- 3 44 (m. 3H), 3 25 (dd 1H), 2 37 (s, 3H), 2 24 (m, 111), 1 66 (m, 1H), 1 00 (m, 1H), 0 52 (m, 211), 0 29 (m, 1H) MS ($_{m/z}$) 375 $[MH]^+$, 2Cl
3-1-2	2,4-dicloro-fenil	CH_3		H	NMR (^1H, $CDCl_3$) δ7 41 (d, 1H), 7 35 (d, 111), 7 22 (dd, 1H), 4 23 (t, 1H), 3 94 (m, 111), 3.62- 3 47 (m, 5H), 3 37 (s, 3H), 2 38 (s, 3H), 2 21 (m, 1H), 1 64 (m, 1H) MS (*m/z*) 379 $[MH]^+$, 2Cl
3-1-3	2,4-dicloro-fenil	CH_3		H	NMR (^1H, $CDCl_3$) δ 7 41 (d, 1H), 7 35 (d, 1H), 7 22 (dd, 1H), 4 23 (t, 111), 3 94 (m, 111), 3 62- 3 47 (m, 5H), 3 37 (s, 311), 2 38 (s 3H) 2.21 (m, 1H), 1 64 (m, 1H) MS (*m/z*) 379 $[MH]^+$ 2Cl
3-1-4	2,4-dicloro-fenil	CH_3		H	NMR (^1H, $CDCl_3$) δ 7 56- 7.30 (m 3H), 4.25 (t 1H) 3 68- 3 40 (m, 3H), 2 56 (s, 3H), 2 45- 2 27 (m, 2H), 1 67 (m, 6H), 0 95 (m, 811) MS (*m/z*) 405 $[MH]^+$

3-1-5	2,4-dicloro-fenil	CH_3		H	NMR (^{1}H $CDCl_3$). δ 7 35 (m. 2H) 7 20 (d, 1H), 4.80 (m, 1H), 4 20 (t, 1H), 3 55 (m, 1H) 3 45 (m, 1H), 3 55 (m, 1H), 3 10 (m, 1H), 2 30 (s, 3H), 2 20 (m, 1H), 1 60-1 15 (m, 9H), 0 90 (m, 6H) MS (*m/z*) 419 $[MH]^+$
3-1-6	2,4-trifluoro-metilfenil	CH_3		H	NMR (^{1}H, $CDCl_3$) δ 7 93 (s, 1H), 7 73 (d, 1H), 7 59 (d, 1H), 4 84 (m, 1H), 4 14 (t, 1H), 3 52 (m, 1H), 3 47 (m 1H) 3 37 (m 1H), 3 12 (m 1H), 2.34 (s, 3H), 2 27 (m, 1H), 1 6-1.2 (m, 9H), 0 92 (m, 6H) MS (*m/z*) 487 $[MH]^+$
3-1-7	2,4-dicloro-fenil	CH_3			NMR (^{1}H, $CDCl_3$) δ 7 40 (d, 1H), 7 35 (d, 1H), 7 20 (dd, 1H), 4 27-4 10 (m, 2H), 3 68 (m, 1H), 3 55-3 42 (m 2H), 3 03 (dd, 1H), 2 35 (s, 3H), 2 40-2 25 (m, 1H), 1 85-1 75 (m, 1H), 1 75-1 50 (m, 2H), 1 45-1 25 (m, 2H) 0 95 (t 3H), 0 85 (m, 1H), 0 55-0 25 (m, 4H) MS (*m/z*) 417 $[MH]^-$ 2Cl

3-1-8	2,4-dicloro-fenil	CH_3			Isómero 1 (syn) NMR (^{1}H, $CDCl_3$) δ 7 42 (d, 1H), 7 37 (d, 1H), 7 24 (dd, 1H), 4 24 (m, 1H), 4 18 (dd, 1H), 3 72 (m 1H), 3 53 (m, 1H), 3 49 (m, 1H), 3 06 (dd, 1H), 2 38 (s, 3H), 2 32 (m, 1H), 1 84 (m, 1H), 1 74 (m, 1H) 1 62 (q 1H), 1 45-1 25 (m, 4H), 1 02 (m, 1H), 0 94 (t, 3H) 0 52 (m, 1H), 0 44 (m, 1H) 0 38 (m, 1H), 0 30 (m. 1H), MS (*m/z*) 431 $[MH]^+$ (2 Cl)
	2,4-dicloro-fenil	CH_3			Isómero 2 (anti) NMR (^{1}H $CDCl_3$) δ 7 43 (d, 1H), 7 39 (d, 1H), 7 23 (dd, 1H), 4 27 (m, 1H), 4 08 (dd, 1H), 3 69 (m, 1H), 3 57 (m, 1H), 3 49 (m, 1H), 2 99 (dd, 1H), 2 39 (s, 3H), 2 24 (m, 1H), 1 80-1 20 (m, 7H) 1 02 (m, 1H), 0 94 (t, 3H), 0 55 (m, 1H), 0 46 (m, 1H) 0.29 (m, 2H) MS (*m/z*) 431 $[M+H]^+$ 2 Cl
3-1-9	2,4-dicloro-fenil	CH_3			NMR (^{1}H, Acetona-d_6) δ 7 55 (d, 1H), 7 48 (d, 1H), 7 37 (d, 1H), 5 03 (t, 1H), 4 25 (t, 1H), 4 03 (dd, 1H), 3 78 (dd, 1H), 3 56 (m, 3H), 3 15 (dd 1H), 2.54 (m, 1H) 2 25 (s, 3H), 1 59

					(m, 2H), 1 43 (td, 1H), 1 11 (m, 1H), 0 92 (t, 3H) 0 50- 0 24 (m, 4H) MS (*m/z*) 433 $[MH]^+$
3- 1- 10	2,4- dicloro- fenil	CH_3			NMR (^1H, $CDCl_3$) δ 7.54 (d, 1H), 7 47 (d, 1H), 7 36 (dd, 1H), 4 39 (m 1H) 4 19 (m 1H) 3 68 (m, 1H), 3 59 (m, 1H), 3 50 (m, 1H), 3 07 (m, 1H), 2 40 (m. 1H), 2 20 (s, 3H), 1 90- 1 70 (m, 3H), 1 60- 1 50 (m, 3H) 1 40- 1.20 (m, 5H) 0 95 (2t, 6H). MS (*m/z*) 433 $[M+H]^+$ (2Cl).

EJEMPLO 4

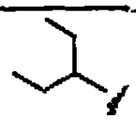
Síntesis de los compuestos de la estructura (1- 4)

5- (2,4- Diclorofenil)- 1- (1- etilpropil)- 7—metil- 1,2,2a,3,4,5- hexahidro- 1,5,8- triaza- acenaftileno (4- 1- 1)

A una solución del intermedio 47 (22mg, 0 062 mmol) en MeOH anhidro (1mL), bajo N_2, a temperatura ambiente se agregó propilamina de 1- etilo (9µl, 1 25 eq) y la mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 1 25 horas. Luego se agregó $NaBH_3CN$ 1 0M/HTF (0 15mL, 2 4 eq) y la mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 2 horas, luego a –18°C durante 4 días El solvente fue evaporado y el residuo fue particionado entre EtOAc/H_2O Las fases fueron separadas y la capa acuosa fue extraida con EtOAc (3x5mL). Los extractos organicos combinados fueron lavados con NaCl acuoso saturado (1x5mL) y secados sobre Na_2SO_4 anhidro Los sólidos fueron filtrados y el solvente fue evaporado El producto crudo fue purificado mediante cromatografía *flash* (gel de sílice, cHex/EtOAc 9 1- > 8 2) El compuesto del titulo fue obtenido como un aceite puro (3mg, 0 008mmol, 12%)

Todos los datos analiticos son divulgados en la siguiente tabla 4

Tabla 4

Compu - Esto No.	R	R_1	R_2-	R_3-	Datos Analíticos
4- I- 1	2,4- dicloro- fenil	CH_3		H	MS (m_z) 390 $[MH]^+$ (2Cl)

EJEMPLO 5

Actividad de Unión CRF

La afinidad de unión CRF se ha determinado in vitro mediante la capacidad de los compuestos para desplazar ^{125}I- oCRF y ^{125}I- Sauvagine para CRF1 y CRF2 SPA, respectivamente, a partir de receptores CRF humanos recombinantes expresados en membranas celulares de Ovario de Hamster Chino (CHO) Para preparación de las membranas, las células CHO de matraces- T confluentes fueron recolectadas en amortiguador SPA (HEPES/KOH 50 Mm, EDTA 2Mm, mGcL2 10 Vm PH 7 4) en tubos de centrífuga de 50 mL, homogenizados con Polytron y centrifugados (50 000g durante 5 minutos a 4°C centrífuga Beckman con rotor JA20) El pellet fue resuspendido, homogenizado y centrifugado como antes

El experimento SPA ha sido realizado en Optiplate mediante la adicion de 100 µl de la mezcla reactiva a 1µl de dilución del compuesto (solución DMSO al 100%) por pozo La mezcla de ensayo fue preparada mezclando amortiguador SPA, perlas WGA SPA (2 5 mg/mL), BSA (1mg/mL) y membranas (50 y 5µg de proteina/mL para CRF1 y CRF2 respectivamenmte) y 50 pM de radioligando

La placa fue incubada durante la noche (>18 horas) a temperatura ambiente y leida con el Packard Topcount con un protocolo de conteo WGA- SPA ^{125}I

EJEMPLO 6

Ensayo funcional CRF

Los compuestos del invento fueron caracterizados en un ensayo funcional para la determinacion de su efecto inhibitorio Las células CRI - CHO humanas fueron estimuladas con CRF y la activación del receptor fue evaluada mediendo la acumulación de cAMP

Las celulas CHO del matraz- I confluente fueron resuspendidas con medio de cultivo sin G418 y dispensadas en una placa de 96 pozos, 25 000 c/pozo, 100 µL/pozo y incubadas durante la noche Despues de la incubación el medio fue reemplazado con 100 µl de amortiguador cAMP IBMX calentado a 37°C (KCl 5mM, $NaHCO_3$ 5 mM, NaCl 154 nM HEPES 5mM, $CaCl_2$ 2.3 mM, $MgCl_2$ 1mM, 1g/L glucosa, pH 7 4 adicionada por 1mg/L de BSA y 1mM de IBMX) y 1µL de dilución antagonista en DMSO puro Después de 10 minutos adicionales de incubación a 37°C en un incubador de placas sin CO2, se agrego 1µL de dilucion agonista en DMSO puro Como antes, la placa fue incubada durante 10 minutos y luego el contenido celular cAMP fue medido utilizando el kit Amersham RPA 538

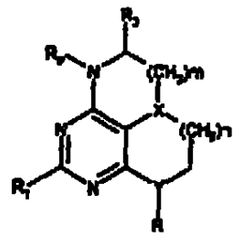
Todas las publicaciones, incluyendo pero sin limitar a patentes y solicitudes de patentes citadas en esta especificación son incorporadas en la presente como referencia

Se debe entender que el presente invento cubre todas las combinaciones de grupos particulares y preferidos descritos en la presente anteriormente.

La solicitud de la cual esta descripcion y reivindicaciones forman parte puede ser utilizada como una base para la prioridad con respecto a cualquier solicitud subsecuente Las reivindicaciones de tal solicitud pueden estar dirigadas a cualquier caracteristica o combinación de caracterísitas descritas en la presente. Estas pueden tomar la forma de reivindicación de producto, composición, proceso o uso y pueden incluir, a manera de ejemplo y sin limitación, las siguientes reivindicaciones

Reivindicaciones

1 Los compuestos de la fórmula general (I) incluyendo estereoisómeros profármacos y sales o solvatos farmaceuticamente aceptables de los mismos



(I)

en donde

R es arilo o heteroarilo, en donde cada uno los anteriores grupos R puede ser sustituido por entre 1 y 4 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consta de
halógeno, C1- 6alquilo, C1- 6alcoxilo, halo C1- 6alquilo, C2- 6alquenilo, C2- 6 alquinilo halo C1- 6 alcoxilo, C1- 6 mono o dialquilamino nitro, ciano y un grupo R_4,

R_1 es hidrógeno, C1- 6alquilo, C2- 6alquenilo, C2- 6alquinilo, halo C1- 6alquilo, halo c1- 6alcoxilo, NH_2, halogeno o ciano,

R_2 es hidrogeno o $C(H)_n(R_3)_q(CH_2)_pZR_6$

R_3 es hidrógeno, C2- 6alquenilo, C2- 6alquinilo o $[CH(R_5)(CH_2)_p]_mZR_6$

R_4 es C3- 7cicloalquilo, el cual puede contener uno o más enlaces dobles, arilo o un heterociclo de 5 o 6 miembros,
en donde cada uno de los anteriores grupos R_4 puede ser substituido por uno o más grupos seleccionados de halógeno, c1- 6alquilo, C1- 6alcoxilo, halo C1- 6alcoxilo, C1- C6alquilo, c2- 6alquenilo, C2- 6alquinilo, halo C1- 6alcoxilo, C1- 6- mono o dialquilamino, nitro, y ciano,

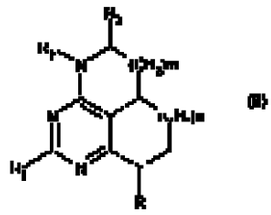
R5 es hidrógeno, C2- 6alquenilo, C2- 6alquinilo o $(CH2)_pZR_6$,

R6 es C1- 6alquilo, el cual puede ser substituido por uno o más grupos seleccionados de halógeno, halo C1- 6alquilo, C2- 6alquenilo, c2-

6alquenilo halo C1- 6alcoxilo, C1- 6alcoxilo, C1- 6 mono o dialquilamino, nitro, ciano y un grupo R4,

Y y X	Son independientemente carbono o nitrogeno,
m y n	son independientemente 0 o 1
P	es 0 o un entero entre 1 y 4
Q	es 1 o 2,
Z	es un enlace O, NH ó S

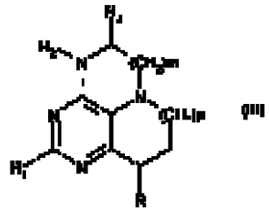
2. Los compuestos, según la reivindicacion 1, de la fórmula general (II)



(II)

en la cual R, R_1, R_2, R_3, m, n y Y son tal como se definieron el la reivindicación 1

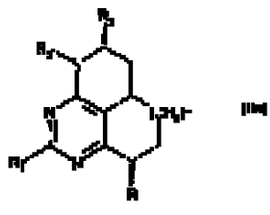
3 Los compuestos según la reivindicación 1, de la formula general (III)



(III)

en la cual R, R_1, R_2, R_3 m n y Y son tal como se definieron en la reivindicación 1

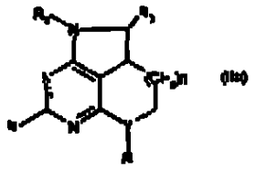
4 Los compuestos, según la reivindicacion 2, de la formula general (IIa)



(IIa)

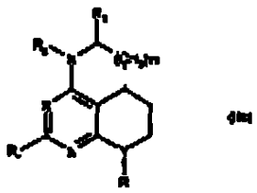
En la cual R, R_1, R_2, R_3, n y Y son tal como se definieron en la reivindicación 1

5 Los compuestos segun la reivindicación 2 de la fórmula general (IIb)



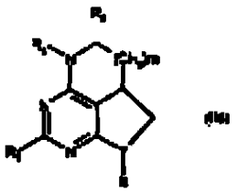
en la cual R, R_1, R_2, R_3 n y Y son tal como se definieron en la reivindicación 1

6 Los compuestos, según la reivindicación 2 de la fórmula general (IIc)



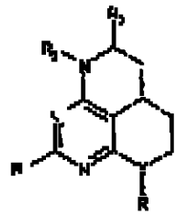
en la cual R R_1, R_2, R_3, m y Y son tal como se definieron en la reivindicación 1

7 Los compuestos, según la reivindicación 2 de la fórmula general (IId)



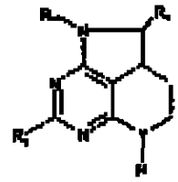
en la cual R, R_1, R_2, R_3, m, y Y son tal como se definieron en la reivindicación 1

8 Los compuestos, según la reivindicación 6 de la fórmula general (Iu- 1)



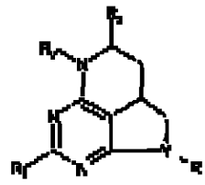
en la cual R, R_1, R_2, R_3, y Y son tal como se definieron en la reivindicación 1

9 Los compuestos, segun la reivindicación 6, de la fórmula general (Ib- 1)



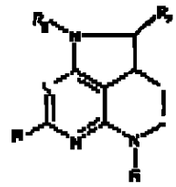
en la cual R, R_1, R_2, R_3, y Y son tal como se definieron en la reivindicacion 1

10. Los compuestos, segun la reivindicacion 6 de la formula general (Ic- 1)



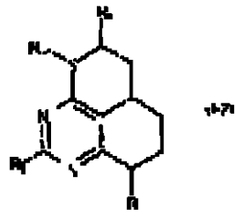
en la cual R, R_1, R_2, R_3, y Y son tal como se definieron en la reivindicación 1

11 Los compuestos, según la reivindicacion 9 de la formula general (I- 1),



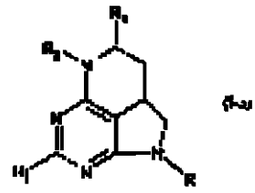
en los cuales R R_1, R_2, R_3 son tal como se definieron en la reivindicación 1

12 Los compuestos, segun la reivindicación 8, de la fórmula general (I- 2),



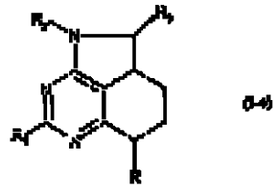
en la cual R, R_1, R_2, R_3 son tal como se definieron en la reivindicacion 1

13 Los compuestos, segun la reivindicación 7 de la formula general (I- 3),



en la cual R R_1 R_2 R_3 son tal como se definieron en la reivindicacion 1

14 Los compuestos, según la reivindicación 9, de la fórmula general (I- 4),



en la cual R R_1 R_2 R_3 son tal como se definieron en la reivindicación 1

15 Los compuestos segun cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en donde R_2 y R_3 no son simultaneamente hidrogeno

16. Los compuestos. según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, en donde R1 es un grupo C1- 3alquilo o un grupo halo C1- 3alquilo

17 Los compuestos segun cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, en donde

R es un grupo arilo seleccionado entre 2,4- diclorofenilo, 2- cloro- 4- metilfenilo 2- cloro- 4- trifluorometilo, 2- cloro- 4- metoxifenilo, 2,4,5- trimetilfenilo, 2,4- dimetilfenilo, 2- metil- 4- metoxifenilo 2- metil- 4- clorofenilo, 2- metil- 4- trifluorometilo, 2,4- dimetoxifenilo 2- metoxi- 4- trifluorometilfenilo, 2- metoxi- 4- clorofenilo 3- metoxi- 4- clorofenilo, 2 5- dimetoxi- 4- clorofenilo, 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, 4- dimetilamino- 6- metil- piridin- 3- il, 6- dimetilamino- piridin- 3- il y 4- dimetilamino- piridin- 3- il

18 Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, seleccionado del grupo que consiste de

5- (2,4- diclorofenil)- 1- (1- etilpropil)- 7- metil- 1,2 2a 3 4,5- hexahidro- 1,5 6,8- tetraaza-acenaftileno

5- (2 4- diclorofenil)- 1- (2- etilbutil)- 7- metil- 1,2 2a,3,4,5,5a,8b- octahidro- 1,5,6 8- tetraazaacenaftileno

5- (2,4- diclorofenil)- 1- (2- metoxi- 1- metoximetiletil)- 7- metil- 1,2 2a,3,4 5,5a,8b- octahidro- 1 5,6,8- tetraazaacenaftileno,

7- metil- 1- (1- propilbutil)- 5- [4- (1,1 2- trifluoroetil)- 2- trifluorometilfenil]- 1,2,2a,3,4 5- hexahidro- 1 5,6 8- tetraazaacenaftileno,

7- metil- 1- (1- propilbutil)- 5- [4- (1 1,2- trifluoroetil)- 2- trifluorometilfenil]- 1,2,2a(S),- 3,4,5- hexahidro- 1,5,6,8- tetraazaacenaftileno,

7- metil- 1- (1- propilbutil)- 5- [4- (1,1,2- trifluoroetil)- 2- trifluorometilfenil]- 1,2,2a- (R),3 4 5- hexahidro- 1 5,6,8- tetraazaacenaftileno,

5- (2,4- diclorofenil)- 7- metil- 1- (1- propilbutil)- 1,2 2a,3,4,5- hexahidro- 1,5,6,8- tetraaza-acenaftileno,

5- (2 4- diclorofenil)- 7- metil- 1- (1- propilbutil)- 1 2,2a- (S),3,4,5 5a,8b- octahidro- 1,5,6,8- tetraazaacenaftileno

5- (2 4- diclorofenil)- 7- metil- 1- (1- propilbutil)- 1,2,2a- (R), 3,4,5 5a,8b- octahidro- 1,5,6,8- tetraazaacenaftileno,

9- (2,4- diclorofenil)- 4- (1- etilpropil)- 2- metil- 5,6,6a,7,8,9- hexahidro- 4*H*- 1,3,4- triazafenaleno (isomero1) y 9- (2,4- diclorofenil)- 4- (1- etilpropil)- 2- metil- 5,6,6a,7,8,9- hexahidro- 4*H*- 1 3,4- triazafenaleno (isomero2),

5- ciclopropilmetil- 1- (2,4- diclorofenil)- 7- metil- 1,2,2a,3,4,5- hexahidro- 1,5,6 8- tetraazaacenaftileno,

1- (2,4- diclorofenil)- 5- (2- metoxietil)- 7- metil- 1,2,2a,3,4,5- hexahidro- 1,5,6,8- tetraaza- acenaftileno,

1- (2,4- diclorofenil)- 5- (1- etilpropil)- 7- metil- 1,2,2a,3,4,5- hexahidro- 1,5,6,8- tetraaza- acenaftileno,

1- (2,4- diclorofenil)- 5- (2- etilbutil)- 7- metil- 1,2,2a,3 4,5- hexahidro- 1,5,6,8- tetraaza- acenaftileno

1- (2,4- diclorofenil)- 7- metil- 5- (1- propilbutil)- 1,2,2a,3,4,5- hexahidro- 1,5,6,8- tetraaza- acenaftileno;

7- metil- 5- (1- propilbutil)- 1- [4- (1,1,2- trifluoro- etil)- 2- trifluorometilfenil]- 1,2,2a,3,4,5- hexahidro- 1,5,6,8- tetraazaacenaftileno,

5- ciclopropilmetil- 1- (2,4- diclorofenil)- 7- metil- 4- propil- 1,2,2a,3,4,5- hexahidro- 1,5,6,8- tetraazaacenaftileno,

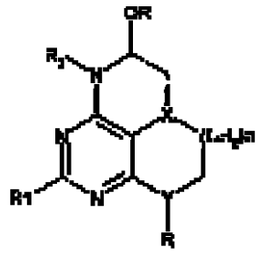
4- butil- 5- ciclopropilmetil- 1- (2,4- diclorofenil)- 7- metil- 1,2,2a,3,4,5- hexahidro- 1,5,6,8- tetraazaacenaftileno,

5- ciclopropilmetil- 1- (2,4- diclorofenil+)- 7- metil- 4- propoxi- 1 2,2a,3,4,5- hexahidro- 1,5,6,8- tetraazaacenaftileno,

4,5- dibutil- 1- (2,4- diclorofenil)- 7- metil- 1,2,2a,3,4,5- hexahidro- 1,5,6,8- tetraaza- acenaftileno,

5- (2,4- diclorofenil)- 1- (1- etilpropil)- 7- metil- 1,2,2a,3 4,5- hexahidro- 1,6,8- triaza- acenaftileno

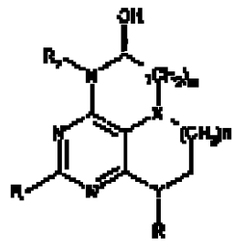
19 Un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula (I) tal como se reivindicó en la reivindicación 1, en donde R_3 es diferente a hidrogeno y m es 1, el cual comprende la reaccion de un compuesto de la formula (VI), en donde R_7 es un grupo alquilo C1- 4 lineal o ramificado,



(VI)

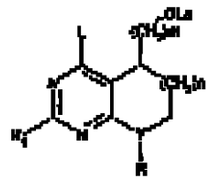
con un grupo organo metálico GM, en donde G es C2- 6alquenilo, C2- 6alquinilo o [CH(R5)(CH2)p]mZR6 tal como se define en la reivindicación 1, y M es un metal,

un proceso para la preparación de un compuesto de la formula (I) en donde R3 es hidrogeno el cual comprende una reduccion de un compuesto de la fórmula (Va)



(Va)

o un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula (I), en donde X es carbono, el cual comprende la reaccion mediante calentamiento de un compuesto de la fórmula (VII),



(VII)

un donde

I, I es un grupo saliente seleccionado de un grupo que consta de halógenos, y residuo reactivo del ácido sulfónico y

La Representa un grupo reactivo apropiado capaz de volver OLa un grupo saliente bueno con la amina R_3NH_2 (IX)

20 El uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18 en la preparacion de un medicamento para utilizar en el tratamiento de condiciones mediadas por el CRF (factor de liberacion de corticotropina)

21 El uso de un compuesto segun la reivindicación 20, en la preparación de un medicamento para utilizar en el tratamiento de depresión y ansiedad

22 El uso de un compuesto segun la reivindicacion 20, en la preparacion de un medicamento para el uso en el tratamiento de IBS (enfermedad de intestino irritable) e IBD (enfermedad de intestino inflamatorio)

23 Un compuesto segun cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, para utilizar en el tratamiento de condiciones mediadas por el CRF (factor de liberacion de corticotropina)

24 Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, para utilizar en el tratamiento de depresion y ansiedad

25 Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, para utilizar en el tratamiento de IBS (enfermedad de intestino irritable) e IBD (enfermedad de intestino inflamatorio)

26 Una composicion farmacéutica que comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18 en mezcla con uno o mas vehiculos o excipientes fisiologicamente aceptables

27 Un método para el tratamiento de un mamifero, incluyendo el hombre, en particular en el tratamiento de condiciones mediadas por CRF, que comprende la adminustracion de una cantidad efectiva de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18

28 Un método, segun la reivindicacion 27 en el tratamiento de depresion y ansiedad, que comprende la adminustracion de una cantidad efectiva de un compuesto segun cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18

29 Un método, segun la reivindicacion 27, en el tratamiento de IBS (enfermedad de intestino irritable) e IBD (enfermedad de Intestino inflamatorio) que comprende la admunistracion de una cantidad efectiva de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18

30. Un compuesto segun cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18 para utilizar en terapia.

PATENT COOPERATION TREATY

CORPORATE INTELLECTUAL PROPERTY
Received 26 MAG 2003
VERONA | File PCT

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

To:

GIDDINGS Peter J
GLAXOSMITHKLINE
Corporate Intellectual Property
980 Great West Road (CN925.1)
Brentford, Middlesex TW8 9G
GRANDE BRETAGNE

Glaxo... Corporate ...
Received ...
14 MAY 2003
ATTY: MM-V

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF THE INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Rule 71.1)

Date of mailing (day/month/year) 12.05.2003

Applicant's or agent's file reference
PI4462

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.	International filing date (day/month/year)	Priority date (day/month/year)
PCT/GB02/01981	30.04.2002	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

Breil, S

Tel. +49 89 2399-7271

Form PCT/IPEA/416 (July 1992)

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference	FOR FURTHER ACTION	See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)
Pm4462		

International application No	International filing date (day/month/year)	Priority date (day/month/year)
PCT/GB02/01981	30.04.2002	30 04 2001

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC

A61K31/4353

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	Date of completion of this report
14 11 2002	12.05.2003

Name and mailing address of the international preliminary examining authority:	Authorized Officer
European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 0 Tx. 523656 epmu d Fax +49 89 2399 - 4465	Härlinger, S Telephone No. +49 89 2399 8269

Form PCT/IPEA/409 (Cover Sheet) (January 1994)

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT International application No PCT/GB02/01981

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

1-62 as originally filed

Claims, Numbers

1-30 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

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. 27-29 with respect to IA

because.

☒ the said international application, or the said claims Nos 27-29 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.

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	2,4-14,16,18
	No	Claims	1,3,15 17,19-30
Inventive step (IS)	Yes	Claims	
	No:	Claims	1-30
Industrial applicability (IA)	Yes:	Claims	1-26,30
	No:	Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Section III

1 Claims 27-29 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67 1(iv) PCT No opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of these claims by consequence (Art 34(4)(a)(i) PCT)

Section V

1 Reference is made to the documents cited in the international search report
D1 = WO-A-97 44038,
D2 = WO-A-00 27846,
D3 = US-A-2001/000340,
D4 = WO-A-00 27850

2 a) Compounds of the present formula I, wherein n = m = 1 and X = N are known from D1 (cf table III, for instance, the products of examples 518 to 523) The subject-matter of claims 1, 3, 15, 17, 19-30, which embraces the above possibility, does therefore not appear to have met the novelty requirements of Art 33(2) PCT

b) The compounds of D2 differ from the present subject-matter in that two rings of the peri-condensed ring system are unsaturated The disclosure of D3 is limited to bicyclic structures The peri-condensed ring systems of D4 exhibit a cyclic keto group, which is absent in the present compounds Accordingly, the subject-matter of present claims 2, 4-14, 16 and 18 appears to satisfy Art 33(2) PCT

3 Inventive step
All of the cited documents relate to CRF inhibitors. Those variants of present claim 1, which are novel over the cited prior art, appear to solve the problem of providing further non-peptide CRF receptor antagonists This solution does, however, not appear to have involved an inventive step for the following reasons

From D1 and D2 it becomes evident that the common core of known CRF inhibitors comprises a peri-condensed pyrimidine ring system, which allows a considerable variation of ring sizes and ring composition in the two other fused rings (cf present parameters n, m and X, Y) In view of the fact that neither the interchange of single and double ring bonds modifies the activity profile (cf D2-D4), nor the replacement of cyclic -C(O)- groups through $-CH_2-$ groups (cf D1,

D4), the skilled person would have expected that the novelty destroying compounds of D1 may further be varied without modifying the qualitative properties Thus, starting from the ring variations suggested in D1, and taking into account the CRF inhibitor structures of D2 and D4, the skilled person would have derived the present compounds of formula I in an obvious manner In the absence of any not obvious property for the claimed compounds, it would appear that the requirements of Art 33(3) PCT have not been met by the present claims

145

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/GB 02/01981

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K31/4353 A61K31/437 A61K31/4375 A61K31/519 C07D471/06
C07D471/16 C07D487/06 A61P29/00

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 A61K C07D A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 97 44038 A (DU PONT MERCK PHARMA) 27 November 1997 (1997-11-27) page 22, line 19 - line 32; claims; examples 518-523; table 3	1-30
Y	WO 00 27846 A (DYCK BRIAN P ;GUO ZHIQIANG (US); HUANG CHARLES Q (US); NELSON JODI) 18 May 2000 (2000-05-18) cited in the application page 52; claims 5,6	1-30
Y	US 2001/000340 A1 (CHEN YUHPYNG L ET AL) 19 April 2001 (2001-04-19) page 1, paragraph 8; claim 1	1-30

-/—

[X] Further documents are listed in the continuation of box C.

[X] 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.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
24 July 2002	31/07/2002

Name and mailing address of the ISA	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Härtinger, S

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 00 27850 A (GUO ZHIQIANG ;HADDACH MUSTAPHA (US); MCCARTHY JAMES R (US); NEUROC) 18 May 2000 (2000-05-18) *compound I-1* claims 3,11; example 3	1-30

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/GB 02/01981

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. [X] Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claims 27-29 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.

2. [ ] Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:

3 [ ] Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box 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.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/GB 02/01981

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 9744038	A	27-11-1997	AU	739269 B2	11-10-2001
			AU	3131697 A	09-12-1997
			EP	0901374 A1	17-03-1999
			JP	2000511183 T	29-08-2000
			NZ	332704 A	26-05-2000
			WO	9744038 A1	27-11-1997
			US	6399609 B1	04-06-2002
			US	6083948 A	04-07-2000
			ZA	9703884 A	06-11-1998
WO 0027846	A	18-05-2000	AU	1725800 A	29-05-2000
			BR	9915130 A	07-08-2001
			CN	1328559 T	26-12-2001
			EP	1129091 A2	05-09-2001
			NO	20012194 A	03-05-2001
			WO	0027846 A2	18-05-2000
US 2001000340	A1	19-04-2001	US	6403599 B1	11-06-2002
			CA	2189830 A1	09-05-1997
			EP	0773023 A1	14-05-1997
			JP	9132528 A	20-05-1997
WO 0027850	A	18-05-2000	AU	1819900 A	29-05-2000
			BR	9915129 A	07-08-2001
			CN	1326458 T	12-12-2001
			EP	1129096 A2	05-09-2001
			NO	20012228 A	04-05-2001
			TR	200102178 T2	21-01-2002
			WO	0027850 A2	18-05-2000
			US	6348466 B1	19-02-2002

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 03096816 00000000 Folios: 146
Fecha (AMD): 2003-10-30 17:18:51
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADO
PATENTE DE INVENCIÓN ✓ 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 solicitante 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:

Fecha:

Extracto Publicación
Folios 148 y 149

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

2020
Bogotá, D.C ,

Doctor
CARLOS R OLARTE
Apoderado
GLAXO GROUP LIMITED

Oficio N° 10897

ASUNTO:

Radicación N°	03-96816
Solicitud Internacional	PCT/GB2002/01981
Fecha inicio fase nacional	30/11/2003
Trámite	011
Evento	379
Actuación	430
Folios	001

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento el el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que

☐ La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486)

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones.

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha, 12 DIC. 2003

202056