05 103293

Libertad y Orden

REPÚBLICA DE COLOMBIA

DIVISIÓN DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

PCT

PATENTE DE INVENCIÓN

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

05-103293

TITULO: COMPUESTOS N-HETEROCÍCLICOS CONDENSADOS Y SU USO COMO ANTAGONISTAS DE RECEPTORES DEL FACTOR LIBERADOR DE CORTICOTROPINA.

SOLICITANTE: SB PHARMCO PUERTO RICO Y NEUROCRINE BIOSCIENCE INC.

DIRECCIÓN: 105 Ponce de Leon Avenue, One Comptroller Plaza, Hato Rey, Puerto Rico 00917, E.U.A. y 10555 Science Cemter Drive, San Diego, California 00917, E.U.A.

APODERADO CARLOS R. OLARTE

AdL 31/4427

BOGOTÁ, Octubre 10 de 2005

OLARTERAISBECK

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 05103293 00000000 Folios: 366
Fecha (AMD): 2005-10-10 16:46:41
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

(1) **SOLICITUD DE:**

[X] Patente de Invención. [ ] Patente de Modelo de Utilidad.

[ ] Capítulo I. [X] Capítulo II.

(2) **SOLICITANTE (71)**

Nombre: SB PHARMCO PUERTO RICO y NEUROCRINE BIOSCIENCE INC.
Dirección: 105 Ponce de Leon Avenue, One Comptroller Plaza, Hato Rey, Puerto Rico 00917; E.U.A. y 10555 Science Center Drive, San Diego, California 00917, E.U.A.
Nacionalidad o Domicilio: ESTADOUNIDENSE
Lugar de Constitución: E. U. A.

Teléfono: _____ Fax: _____
E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN
C.C. [ ] NIT [ ]
C.E. [ ] Otro [ ]
Cual _____
Número _____

(3) **REPRESENTANTE O APODERADO**

Nombre: CARLOS R. OLARTE
Dirección: World Trade Center Torre A, Calle 100 No. 8A-37 Piso 10
Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799
E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN
C.C. [x] NIT [ ]
C.E. [ ] Otro [ ]
Cual _____
Número 79.782.747 Btá
TP 74.295

(4) **INVENTOR (ES) (72)**

Nombre: VER PAGINA ADJUNTA
Dirección: VER PAGINA ADJUNTA
Nacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA

(5) **PCT (86)**

Solicitud Internacional No. PCT/IB2004/001350 Fecha Abril 7, 2004
Publicación Internacional No. WO 2004/094420 Fecha Noviembre 4, 2004

(6) ***Título (54)*** COMPUESTOS N-HETEROCÍCLICOS CONDENSADOS Y SU USO COMO ANTAGONISTAS DE RECEPTORES DEL FACTOR LIBERADOR DE CORTICOTROPINA.

(7) **Clasificación Internacional (51)** C07D 471/04, 487/04.

(8) **Prioridad**
SI [X] N [ ]

(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
GB	Abril 9, 2003	0308208.8
US	Julio 7, 2003	60/485.322

(9) **Comprobante de pago No.** 77,062 **Fecha** Octubre 6, 2005

(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

(12) Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE FIRMA:

C.C. 79.782.747 Bta T.P. 74.295

LISTA DE INVENTORES PCT/IB2004/001350

DANIELE ANDREOTTI
Via Alessandro Fleming 2, I-37135
Venora, Italia
Nacionalidad: Italiana

GIOVANNI BERNASCONI
Via Alessandro Fleming 2, I-37135
Venora, Italia
Nacionalidad: Italiana

EMILIANO CASTIGLIONI
Via Alessandro Fleming 2, I-37135
Venora, Italia
Nacionalidad: Italiana

STEFANIA ANNE CONTINI
Via Alessandro Fleming 2, I-37135
Venora, Italia
Nacionalidad: Italiana

ROMANO DI FABIO
Via Alessandro Fleming 2, I-37135
Venora, Italia
Nacionalidad: Italiana

ELETTRA FAZZOLARI
Via Alessandro Fleming 2, I-37135
Venora, Italia
Nacionalidad: Italiana

ALDO FERIANI
Via Alessandro Fleming 2, I-37135
Venora, Italia
Nacionalidad: Italiana

GABRIELLA GENTILE
Via Alessandro Fleming 2, I-37135
Venora, Italia
Nacionalidad: Italiana

MARIO MATTIOLI
Via Alessandro Fleming 2, I-37135
Venora, Italia
Nacionalidad: Italiana

ANNA MINGARDI
Via Alessandro Fleming 2, I-37135
Venora, Italia
Nacionalidad: Italiana

FABIO MARIA SABBATINI
Via Alessandro Fleming 2, I-37135
Venora, Italia
Nacionalidad: Italiana

YVES ST-DENIS
Via Alessandro Fleming 2, I-37135
Venora, Italia
Nacionalidad: Canadiense

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

APOSTILLA EN PODER DE SB PHARMCO PUERTO RICO INC.

Certificado de Notario De Pinna en español sobre funciones de Peter John Giddings, apoderado de SB Pharmco Puerto Rico Inc., quien firma el poder. Firmado el 20 noviembre 2003 por el Notario Público de Londres, Inglaterra: James Kerr Milligan

APOSTILLA

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

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

CERTIFICADO

5. En Londres
6. El 21 noviembre 2003
7. Por el Secretario de Estado Principal de su Majestad para Asuntos exteriores y de la Mancomunidad
8. No. G293253
9. Gran Sello de la Oficina de Asuntos exteriores y de la Mancomunidad
10. Firma legible de L.D. Wait- Por el Secretario de Estado

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

PODER DE REPRESENTACIÓN

Bilingüe inglés- español firmado por Peter John Giddings, apoderado de SB Pharmco Puerto Rico Inc., el 19 noviembre 2003, en Brentford, Middlesex, Gran Bretaña

CERTIFICACION NOTARIAL

Bilingüe inglés- español, El notario certifica las funciones de Peter John Giddings, apoderado de SB Pharmco Puerto Rico Inc., con sede principal ubicada en Hato Rey, Puerto Rico, y que el otorgante tiene facultad para suscribir el poder.

Es traducción fiel del inglés que he tenido a la vista para confrontación. Bogotá, 19-12-03.

COMO NOTARIA ONCE (11) DEL CIRCULO HAGO CONSTAR QUE ESTA FOTOCOPIA CONCUERDA CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
07 ENE 2004
BOGOTA, D.C. - COLOMBIA
MONICA ZULMA BAUTISTA NAVARRO
NOTARIA ONCE (11) E.

Marlen Neira C.

MARLEN NEIRA CASTRO
Traductor e Intérprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Resolución No. 2117 del 7 Oct 1987

03/160 6

DE PINNA
NOTARIES

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

C E R T I F I C O:

QUE es auténtica la firma suscrita al pie del adjunto Poder, por ser del puño y letra del Señor Don **PETER JOHN GIDDINGS**, cuya identidad me consta, Apoderado de la Sociedad denominada **"SB PHARMCO PUERTO RICO INC"**, Sociedad legalmente constituída y existente de acuerdo con las leyes de Pensilvania, e inscrita bajo el número **66-0489427**, con domicilio social en 105 Ponce de Leon Avenue, Hato Rey, Puerto Rico 00917, Estados Unidos de América;

QUE el citado Señor Don **PETER JOHN GIDDINGS** está debida y suficientemente autorizado para firmar documentos de esta clase, en virtud del Poder otorgado en su favor por la referida Sociedad fechado el 11 de julio de 2002, copia del cual he tenido a la vista;

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 veinte de noviembre del año dos mil tres.

COMO NOTARIA ONCE (E) DE ESTE CIRCULO HAGO CONSTAR QUE ESTA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
17 ENE 2004
BOGOTÁ D.C. - COLOMBIA
MONICA PALOMA BAUTISTA NAVARRO
NOTARIA ONCE (11) E.

JAMES KERR MILLIGAN
Notario Público de Londres, Inglaterra

SCRIVENER NOTARIES

DE PINNA
35 Piccadilly London W1J 0LJ
Telephone: +44 (0)20 7493 8080 Facsimile: +44 (0)20 7495 0096 UK No. 45561 Piccadilly 5

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 / a été signé par: James Kerr Milligan

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

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

   Certified/Attesté

5. at London/à Londres

6. the/le 21 November 2003

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

8. Number/sous No: G293253

9. Stamp: / timbre:

10. Signature: L. D. Wait

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

PI4826

Power of Attorney

The undersigned,

SB Pharmco Puerto Rico Inc

domiciled in

CSC, The United States Corporation Company, 105 Ponce de Leon Avenue, One Comptroller Plaza, Hato Rey, Puerto Rico 00917, USA

by means of these presents hereby grants to **Carlos R. Olarte, and/or Ana María Frieri** full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's **Patents, Utility Models, Industrial Designs and Obtainer's Certificates** 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,

SB Pharmco Puerto Rico Inc

domiciliado en

CSC, The United States Corporation Company, 105 Ponce de Leon Avenue, One Comptroller Plaza, Hato Rey, Puerto Rico 00917, USA

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

Signature/Firma:

Date/Fecha: 19 November 2003

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

COMO NOTARIA ONCE (E) DE ESTE CIRCULO HAGO CONSTAR QUE ESTA FOTOCOPIA CONCUERDA CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA

07 ENE 2004

BOGOTA, D.C. - COLOMBIA
MONICA ZULMA BAUTISTA NAVARRO
NOTARIA ONCE (11) E.

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

Notarial Certification

On this date,

The undersigned Notary Public certifies:

1. That
Peter John GIDDINGS
of legal age and domiciled in
980 Great West Road, Brentford, Middlesex, TW8 9GS, GB
signed the foregoing document.

2. That the grantor has executed the foregoing document as attorney
of SB Pharmco Puerto Rico Inc.

3. That SB Pharmco Puerto Rico Inc.
having its principal place of business located in
Hato Rey, Puerto Rico
is duly incorporated, is currently in existence, and that the purposes for which the Power of Attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.

4. That the grantor has the authority to execute the Power of Attorney and that his/her representation is legal.

5. The foundation for my certifications contained in points 2, 3 and 4 was the exhibition of the following authentic document(s):
[LIST ATTACHED DOCUMENTS SEPARATELY, PROVIDING DATE OF EXECUTION AND ITS ORIGINATOR/SOURCE (e.g. Minutes of 02 July 2003 Board Meeting; Amended Bylaws 01 February 1996)]

NOTARY PUBLIC (Signature):
[Name and Particulars (e.g. Notary, Surname, Jurisdiction, Date of Licence Expiration)]
SEAL (Stamp)

Certificación Notarial

En esta fecha,

el Notario Público suscrito certifica:

1. Que
Peter John GIDDINGS
mayor de edad y domiciliado
980 Great West Road, Brentford, Middlesex, TW8 9GS, GB
suscribió el documento que antecede.

2. Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su carácter de
de

4. Que
con sede principal ubicada en

está legalmente constituida, que tiene existencia legal vigente y que los propósitos para los cuales se otorga el poder se encuentra dentro de los que comprenden su objeto social.

4. Que el otorgante tiene la representación para suscribir el poder, y que ésta es legítima.

5. El fundamento de mis certificaciones contenidas en los puntos 2, 3 y 4 fue la exhibición de los (del) siguiente(s) documento(s) auténtico(s):

07 FEB 2004

9
8

TRADUCCIÓN FICIAL No. 003-148

Efectuada el día 5 de abril de 2004, de un documento escrito en Inglés, al cual para su identificación se le estampa el sello de Sergio Andrés Rueda Iglesias, Traductor e Intérprete Oficial según consta en el Certificado de Idoneidad Profesional No. 0068 expedido por la Universidad Nacional de Colombia el 26 de febrero del 2001 y en la Resolución No. 0138 expedida por el Ministerio de Justicia y del Derecho el 11 de febrero de 2002.

En Inglés y en Español viene poder otorgado en San Diego, California, Estados Unidos de América el 28 de enero de 2004 por **Neurocrine Biosciences Inc.** a Carlos R. Olarte, y/o Ana Maria Frieri, el cual se explica por sí solo.

Viene certificación notarial que confirma el cargo de la otorgante, Margaret Valeur-Jensen, quien actuó en calidad de Vicepresidente Principal y Asesor Legal General de Neurocrine Biosciences Inc.

COMO NOTARIO ... DE ESTE CÍRCULO HAGO CONSTAR QUE ESTA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE SE TUVO A LA VISTA.
10 MAY 2005
BOGOTÁ D.C. COLOMBIA
... BAUTISTA

RECONOCIMIENTO

Estado de California - Condado de San Diego.

Declaración Juramentada

El 1/28/04 ante mí, Dierde A McCall, Notario Público, compareció personalmente Margaret E. Valeur-Jensen, a quien conozco personalmente y quien reconoció haber firmado el documento precedente en su calidad autorizada, y que mediante tal firma, la persona o entidad en nombre de la cual actuó, firmó el Instrumento.

EN FE DE LO CUAL firmo y estampo mi sello oficial.

SERGIO ANDRES RUEDA IGLESIAS
C. C. 80 24.773
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLES / INGLES - ESPAÑOL
RESOLUCION No. 0138 DE FEBRERO 11 2002
MINISTERIO DE JUSTICIA Y DEL DERECHO

(Fdo.) Dierdre A. McCall, Notario Público, cuyo cargo expira el 17 de abril de 2006, según consta en su correspondiente sello notarial.

Estado de California

APOSTILLA

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

1. País: Estados Unidos de América
   El presente documento público
2. Fue firmado por Dierdre A. McCall
3. Que actuó en su calidad de Notario Público de California
4. Lleva el sello de dicho Notario Público
   Se certificó:
5. En Sacramento, California
6. El 15 de marzo de 2004
7. Por parte del Secretario de Estado Encargado de California
8. Bajo el Número 186724
9. Aparece Gran Sello del Estado de Califor
10. Kevin Shilley, Secretario de Estado.
    Por: (Fdo.) Oatha

COMO NOTARIO ... DE ESTE CIRCULO HAGO CONSTAR QUE ESTA FOTOCOPIA CONCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
... MAY 2005
BOGOTÁ, D.C. - COLOMBIA
ZULMA NAVARRO DE BAUTISTA
NOTARIA ONCE (11)

Es traducción fiel y completa efectuada por:

Sergio Rueda Iglesias
C.C. 80.424.773 de Bogotá

SERGIO ANDRES RUEDA IGLESIAS
C. C. 80 :2 ' 773
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLES / INGLES - ESPAÑOL
RESOLUCION No. 0138 DE FEBRERO 11,2002
MINISTERIO DE JUSTICIA Y DEL DERECHO

4

PI4828

10 03/16

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, El suscrito,

Neurocrine Biosciences Inc.

domiciled in domiciliado en

10555 Science Center Drive, San Diego, CA 92121, USA,

by means of these presents hereby grants to Carlos R. Olarte, and/or Ana María Frieri full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's Patents, Utility Models, Industrial Designs and Obtainer's Certificates 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

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

Signature/Firma: Margaret Valpur-Jensen
Senior VP and General Counsel

Date/Fecha: DAY/MONTH/YEAR: 28 JANUARY 2004

City,Country/Ciudad,País: San Diego, USA

CONSULADO DE COLOMBIA
BOGOTÁ D.C., COLOMBIA
ZULMA CASTRO DE BAUTISTA
NOTARIA ONCE (11)

12

11

OLARTERAISBECK

OLARTE RAISBECK & PRIETO, 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

Notarial Certification

On this date, DATE (SPELL OUT MONTH)
The undersigned Notary Public certifies:

1. That Margaret Veleur-Jehsen
of legal age and domiciled in 10555 Science Center Drive, San Diego, CA 92121, USA,
signed the foregoing document.

2. That the grantor has executed the foregoing document as Senior VP and General Counsel
of Neurocrine Biosciences Inc,

3. That
having its principal place of business located in San Diego, USA
is duly incorporated, is currently in existence, and that the purposes for which the Power of Attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.

4. That the grantor has the authority to execute the Power of Attorney and that his/her representation is legal.

5. The foundation for my certifications contained in points 2, 3 and 4 was the exhibition of the following authentic document(s):
LIST EACH DOCUMENT SEPARATELY, PROVIDING DATE OF EXECUTION AND ITS ORIGIN OR SOURCE. (e.g.: Minutes of 02 July 2002 Board Meeting / Amended Bylaws of February 1996)

Certificación Notarial

En esta fecha,

el Notario Público suscrito certifica:

1. Que
mayor de edad y domiciliado
suscribió el documento que antecede.

2. Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su carácter de
de

4. Que
con sede principal ubicada en
está legalmente constituida, que tiene existencia legal vigente y que los propósitos para los cuales se otorga el poder se encuentra dentro de los que comprenden su objeto social.

4. Que el otorgante tiene la representación para suscribir el poder, y que ésta es legítima.

5. El fundamento de mis certificaciones contenidas en los puntos 2, 3 y 4 fue la exhibición de los (del) siguiente(s) documento(s) auténtico(s):

COTEJADO CON EL ORIGINAL QUE SE TUVO A LA VISTA
10 MAY 2003
BOGOTÁ, D.C. - COLOMBIA
ZULIMA NAVARRO DE BAUTISTA
NOTARIA ONCE (11)

NOTARY PUBLIC (Signature):
Name and Particulars (e.g. Notary's name, Jurisdiction, Date of Licence Expiration)
SEAL [optional]

43

12

SECRETARY OF STATE

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. *Country: United States of America*
   This public document
2. *has been signed by Dierdre A. Mc Call*
3. *acting in the capacity of Notary Public, State of California*
4. *bears the seal/stamp of Dierdre A. Mc Call, Notary Public, State of California*

CERTIFIED

5. *At Sacramento, California*
6. *the 15th day of March 2004*
7. *by Deputy Secretary of State, State of California*
8. *No. 186724*
9. *Seal/Stamp:*

10. *Signature*

OFFICE OF THE SECRETARY OF STATE

CUARTO NOTARIAL DEL ESTE
CÍRCULO NACIONAL DE BOGOTÁ
FOTOCOPIA
ORIGINAL QUE SE TUVO A LA VISTA
10 MAY 2004
BOGOTÁ D.C., COLOMBIA
ZULMA NAVARRO DE BAUTISTA
NOTARIA ONCE (11)

KEVIN SHELLEY
Secretary of State

BY Datha

NP-84 A (REV. 1-03)

OSP 03 74700

14

13

ACKNOWLEDGMENT

STATE OF CALIFORNIA)
) ss.
COUNTY OF SAN DIEGO)

On 1/28/04, before me, Dierdre A. McCall, Notary Public, personally appeared Margaret E. Valeur-Jensen, personally known to me to be the person whose name is subscribed to the within instrument, and acknowledged to me that she executed the same in her authorized capacity and that by her signature on the instrument the person, or the entity upon behalf of which the person acted, executed the instrument.

WITNESS my hand and official seal. (Seal)

Dierdre A. McCall

Notary Public
Printed Name: Dierdre A. McCall
My Commission Expires April 17, 2006

DIERDRE A. MC CALL
Commission # 1361992
Notary Public — California
San Diego County
My Comm. Expires Apr 17, 2006

COMO NOTARIO CERTIFICO QUE ESTE CÍRCULO FOTOCOPIA FIEL TOMADA DEL ORIGINAL QUE TUVE A LA VISTA.
16 MAY 2003
BOGOTÁ D.C., COLOMBIA
ZULIMA NAVARRO DE BAUTISTA
NOTARIA (E)

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

(19) World Intellectual Property Organization International Bureau

(43) International Publication Date
4 November 2004 (04.11.2004)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2004/094420 A1

(51) International Patent Classification[7]: C07D 471/04, 487/04

(21) International Application Number: PCT/IB2004/001350

(22) International Filing Date: 7 April 2004 (07.04.2004)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
0308208.8 9 April 2003 (09.04.2003) GB
60/485,322 7 July 2003 (07.07.2003) US

(71) Applicants (*for all designated States except US*): SB PHARMCO PUERTO RICO INC [US/US]; CIC The United States Corporation Company, 165 Ponce de Leon Avenue, One Comptroller Plaza, Hato Rey, Puerto Rico, 00917 (US). NEUROCRINE BIOSCIENCES INC [US/US]; 10555 Science Center Drive, San Diego, California 92121 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (*for US only*): ANDREOTTI, Daniele [IT/IT]; GlaxoSmithKline SpA, Via Alessandro Fleming 2, I-37100 Verona (IT). BERNASCONI, Giovanni [IT/IT]; GlaxoSmithKline SpA, Via Alessandro Fleming 2, I-37100 Verona (IT). CASTIGLIONI, Emiliano [IT/IT]; GlaxoSmithKline SpA, Via Alessandro Fleming 2, I-37100 Verona (IT). CONTINI, Stefania [IT/IT]; GlaxoSmithKline SpA, Via Alessandro Fleming 2, I-37100 Verona (IT). DI FABIO, Romano [IT/IT]; GlaxoSmithKline SpA, Via Alessandro Fleming 2, I-37100 Verona (IT). FAZZOLARI, Elettra [IT/IT]; GlaxoSmithKline SpA, Via Alessandro Fleming 2, I-37100 Verona (IT). FERIANI, Aldo [IT/IT]; GlaxoSmithKline SpA, Via Alessandro Fleming 2, I-37100 Verona (IT). GENTILE, Gabriella [IT/IT]; GlaxoSmithKline SpA, Via Alessandro Fleming 2, I-37100 Verona (IT). MATTIOLI, Mario [IT/IT]; GlaxoSmithKline SpA, Via Alessandro Fleming 2, I-37100 Verona (IT). MINGARDI, Anna [IT/IT]; GlaxoSmithKline SpA, Via Alessandro Fleming 2, I-37100 Verona (IT). SABBATINI, Fabio [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, 980 Great West Road, Brentford Middlesex TW8 9GS (GB).

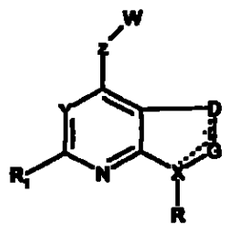
(81) Designated States (*unless otherwise indicated, for every kind of national protection available*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR,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

(84) Designated States (*unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available*): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:
— *with international search report*

[Continued on next page]

(54) Title: CONDENSED N-HETEROCYCLIC COMPOUNDS AND THEIR USE AS CRF RECEPTOR ANTAGONISTS



(I)

(57) Abstract: The present invention provides compounds of formula (I) including stereoisomers, prodrugs and pharmaceutically acceptable salts or solvates thereof (Formula (I)) wherein the dashed line may represent a double bond; R is aryl or heteroaryl, each of which may be substituted by 1 to 4 groups J selected from: halogen, C1-C6 alkyl, C1-C6 alkoxy, halo C1-C6 alkyl, C2-C6 lkenyl, C2-C6 alkynyl, halo C1-C6 alkoxy, $-C(O)R_9$, nitro, hydroxy, $-NR_9R_{10}$, cyano and or a group Z; R_1 is hydrogen, C3-C7 cycloalkyl, C1-C6 alkyl, C1-C6 alkoxy, C1-C6 thioalkyl, C2-C6 alkenyl, C2-C6 alkynyl, halo C1-C6 alkyl, halo C1-C6 alkoxy, halogen, NR_9R_{10} or cyano; D, G is -C- optionally substituted; X is carbon or nitrogen; Y is nitrogen or -C- optionally substituted; W is a 4-8 membered ring, which may be saturated or may contain one to three double bonds, and in which: - one carbon atom is replaced by a carbonyl or $S(O)_m$; and - one to four carbon atoms may optionally be replaced by oxygen, nitrogen or NR_{11}, $S(O)_m$, carbonyl, and such ring may be further substituted by 1 to 8 substituents; Z is a 5-6 membered heterocycle, which may be substituted by 1 to 3 R_3 groups or a phenyl ring, which may be substituted by 1 to 4 substituents; m is an integer from 0 to 2. 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 2004/094420 A1

— *before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments*

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.

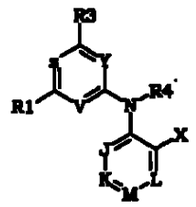
The present invention relates to bicyclic derivatives, to processes for their preparation, to pharmaceutical compositions containing them and to their use in therapy.

The first corticotropin-releasing factor (CRF) was isolated from ovine hypothalami and identified as a 41-amino acid peptide (Vale et al., Science 213: 1394-1397, 1981).
CRF has been found to produce profound alterations in endocrine, nervous and immune system function. CRF is believed to be the major physiological regulator of the basal and stress-release of adrenocorticotropic hormone ("ACTH"), Bendorphin and other proplomelanocortin ("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 represent novel antidepressant and/or anxiolytic drugs that may be useful in the treatment of the neuropsychiatric disorders manifesting hypersecretion of CRF.

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.

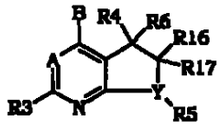
WO 95/10506 describes inter alia compounds of general formula (A) with general CRF antagonist activity



A

wherein Y may be CR29; V may be nitrogen, Z may be carbon or nitrogen, R3 may correspond to an amine derivative and R4 may be taken together with R29 to form a 5-membered ring and is -CH(R28) when R29 is-CH(R30).

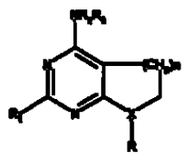
WO 95/33750 also describes compounds of general formula (B) having CRF antagonistic activity,



B

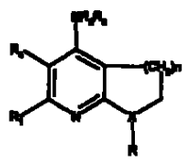
in which A and Y may be nitrogen and carbon and B may correspond to an amine derivative.

Recently a patent application has been published as WO 02/08895 in which the following compounds, CRF antagonists, are objects of the Patent Application:



In particular, R_2 and R_3 with N may form a saturated or unsaturated heterocycle, which may be substituted by a 5-6 membered heterocycle, which may be substituted by 1 to 3 groups selected among: C1-C6 alkyl, halo C1-C2 alkyl, C1-C8 alkoxy, halogen, nitro or cyano.

Another recent patent application has been published as WO 03/008412 in which the following compounds, CRF antagonists, are objects of the Patent Application:



In particular, R_2 and R_3 with N may form a 5-14 membered heterocycle, which may be substituted by a 5-6 membered heterocycle, which may be saturated or may contain one to three double bonds, and which may be substituted by 1 or more groups such as C3-C7 cycloalkyl, C1-C8 alkyl, C1-C8 alkoxy, halo C1-C8 alkyl, C2-C8 alkenyl, C2-C8 alkynyl, halo C1-C8 alkoxy, hydroxy, halogen, nitro, cyano, or $C(O)NR_6R_7$.

None of the above references disclosed compounds falling into the scope of the present invention.

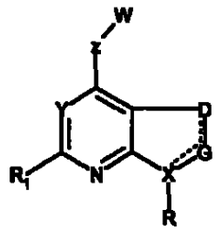
Due to the physiological significance of CRF, the development of biologically-active small molecules having significant CRF receptor binding activity and which are capable of

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

the dashed line may represent a double bond;

R is aryl or heteroaryl, each of which may be substituted by 1 to 4 groups J selected from:
halogen, C1-C6 alkyl, C1-C6 alkoxy, halo C1-C6 alkyl, C2-C6 alkenyl, C2-C6 alkynyl, halo C1-C6 alkoxy, -C(O)R_8, nitro, hydroxy, -NR_3R_4, cyano or a group Z;

R_1 is hydrogen, C3-C7 cycloalkyl, C1-C6 alkyl, C1-C6 alkoxy, C1-C6 thioalkyl, C2-C6 alkenyl, C2-C6 alkynyl, halo C1-C6 alkyl, halo C1-C6 alkoxy, halogen, NR_3R_4 or cyano;

R_2 is a C1-C4 alkyl, -OR_3 or –NR_3R_4;

R_3 is hydrogen or C1-C6 alkyl;

R_4 is hydrogen or C1-C6 alkyl;

R_5 is a C1-C6 alkyl, halo C1-C6 alkyl, C1-C6 alkoxy, halo C1-C6 alkoxy, C3-C7 cycloalkyl, hydroxy, halogen, nitro, cyano, -NR_3R_4; -C(O)R_8;

R_6 is a C1-C6 alkyl, halo C1-C6 alkyl, C1-C6 alkoxy, halo C1-C6 alkoxy, C3-C7 cycloalkyl, hydroxy, halogen, nitro, cyano, -NR_3R_4; -C(O)R_8;

R_7 is hydrogen, C1-C6 alkyl, halogen or halo C1-C6 alkyl;

R_8 is hydrogen, C3-C7 cycloalkyl, C1-C6 alkyl, C2-C6 alkenyl, C2-C6 alkynyl, NR_3R_4 or cyano;

R_9 is hydrogen, C3-C7 cycloalkyl, C1-C6 alkyl, C2-C6 alkenyl, C2-C6 alkynyl, NR_3R_4 or cyano;

R_{10} is hydrogen, C3-C7 cycloalkyl, C1-C6 alkyl, C2-C6 alkenyl, C2-C6 alkynyl, NR_3R_4 or cyano;

R_{11} is hydrogen, C3-C7 cycloalkyl, C1-C6 alkyl, C2-C6 alkenyl, C2-C6 alkynyl, NR_3R_4 or cyano;

R_{12} is R_9 or $-C(O)R_3$;

D is CR_8R_9 or is CR_8 when double bonded with G;

G is $CR_{10}R_{11}$ or is CR_{10} when double bonded with D or is CR_{10} when double bonded with X when X is carbon;

X is carbon or nitrogen;

Y is nitrogen or $-CR_7$;

W is a 4-8 membered ring, which may be saturated or may contain one to three double bonds, and
In which:
- one carbon atom is replaced by a carbonyl or $S(O)_m$; and
- one to four carbon atoms may optionally be replaced by oxygen, nitrogen or NR_{12}, $S(O)_m$, carbonyl, and such ring may be further substituted by 1 to 8 R_8 groups;

Z is a 5-6 membered heterocycle, which may be substituted by 1 to 8 R_5 groups or a phenyl ring, which may be substituted by 1 to 4 R_5 groups;

m is an integer from 0 to 2.

The compounds of the present invention may be in the form of and/or may be administered as a pharmaceutically acceptable salt. For a review on suitable salts see Berge et al, J. Pharm. Sci., 1977, 66, 1-19.

Typically, a pharmaceutical acceptable salt may be readily prepared by using a desired acid or base as appropriate. The salt may precipitate from solution and be collected by filtration or may be recovered by evaporation of the solvent.

Suitable addition salts are formed from acids which form non-toxic salts and examples are hydrochloride, hydrobromide, hydroiodide, sulphate, bisulphate, nitrate, phosphate, hydrogen phosphate, acetate, maleate, malate, fumarate, lactate, tartrate, citrate, formate, gluconate, succinate, pyruvate, oxalate, oxaloacetate, trifluoroacetate, saccharate, benzoate, methansulphonate, ethanesulphonate, benzenesulphonate, p-toluensulphonate, methanesulphonic, ethanesulphonic, p-toluenesulphonic, and isethionate.

Pharmaceutically acceptable base salts include ammonium salts, alkali metal salts such as those of sodium and potassium, alkaline earth metal salts such as those of calcium

and magnesium and salts with organic bases, including salts of primary, secondary and tertiary amines, such as isopropylamine, diethylamine, ethanolamine, trimethylamine, dicyclohexyl amine and N-methyl-D-glucamine.

Those skilled in the art of organic chemistry will appreciate that many organic compounds can form complexes with solvents in which they are reacted or from which they are precipitated or crystallized. These complexes are known as "solvates". For example, a complex with water is known as a "hydrate". Solvates of the compound of the invention are within the scope of the invention.

In addition, prodrugs are also included within the context of this invention.
As used herein, the term "prodrug" means a compound which is converted within the body, e.g. by hydrolysis in the blood, into its active form that has medical effects. Pharmaceutically acceptable prodrugs are described in T. Higuchi and V. Stella, Prodrugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series, Edward B. Roche, ed., Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, and in D. Fleisher, S. Ramon and H. Barbra "Improved oral drug delivery: solubility limitations overcome by the use of prodrugs", Advanced Drug Delivery Reviews (1996) 19(2) 115-130, each of which are incorporated herein by reference.

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. Esters may be active in their own right and /or be hydrolysable under *in vivo* conditions in the human body. Suitable pharmaceutically acceptable *in vivo* hydrolysable ester groups include those which break down readily in the human body to leave the parent acid or its salt.

With regard to stereoisomers, the compounds of structure (I) may have one or more asymmetric carbon atom 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.

Where a compound of the invention contains an alkenyl or alkenylene group, cis (E) and trans (Z) isomerism may also occur. The present invention includes the individual

stereoisomers of the compound of the invention and, where appropriate, the individual tautomeric forms thereof, together with mixtures thereof.

Separation of diastereoisomers or cis and trans isomers may be achieved by conventional techniques, e.g. by fractional crystallisation, chromatography or H.P.L.C. of a stereoisomeric mixture of the agent may also be prepared from a corresponding optically pure intermediate or by resolution, such as H.P.L.C. of the corresponding racemate using a suitable chiral support or by fractional crystallisation of the diastereoisomeric salts formed by reaction of the corresponding racemate with a suitable optically active acid or base, as appropriate.

Those skilled in the art of organic chemistry will appreciate that many organic compounds can form complexes with solvents in which they are reacted or from which they are precipitated or crystallized. These complexes are known as "solvates". For example, a complex with water is known as a "hydrate". Solvates of the compounds of the invention are within the scope of the invention.

Furthermore, some of the crystalline forms of the compounds of structure (I) may exist as polymorphs, which are included in the present invention.

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

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

The term C1-C6 thioalkyl may be a linear or a branched chain thioalkyl group, for example thiomethyl, thioethyl, thiopropyl, thioisopropyl, thiobutyl, thiosec-butyl, thiotert-butyl 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-C8 alkoxy group may be a linear or a branched chain alkoxy group, for example methoxy, ethoxy, propoxy, prop-2-oxy, butoxy, but-2-oxy or methylprop-2-oxy and the like.

The term halo C1-C8 alkoxy group may be a C1-C8 alkoxy group as defined before substituted with at least one halogen, preferably fluorine, such as $OCHF_2$, or OCF_3.

The term C2-C8 alkynyl defines straight or branched chain hydrocarbon radicals containing one or more triple bond and having from 2 to 8 carbon atoms including acetylenyl, propynyl, 1-butynyl, 1-pentynyl, 3-methyl-1-butynyl and the like.

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.

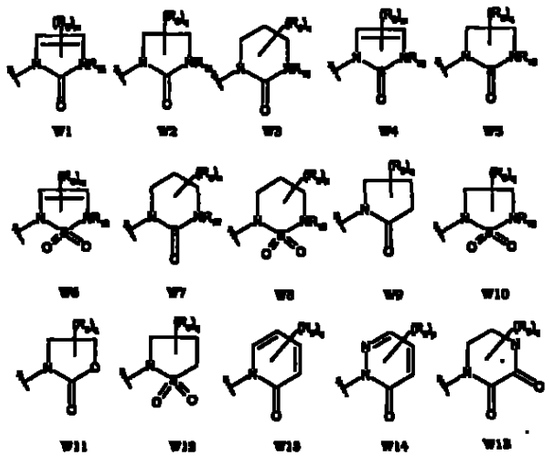
Representative heteroaryls include (but are not limited to) furyl, benzofuranyl, thiophenyl, benzothiophenyl, pyrrolyl, indolyl, isoindolyl, azaindolyl, pyridyl, quinolinyl, isoquinolinyl, oxazolyl, isooxazolyl, benzoxazolyl, pyrazolyl, imidazolyl, benzimidazolyl, thiazolyl, benzothiazolyl, isothiazolyl,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

The term 5-8 membered heterocycle means, according to the above definition, a 5–8 monocyclic heterocyclic ring which is either saturated, unsaturated or aromatic, and which contains from 1 to 4 heteroatoms independently selected from nitrogen, oxygen and sulfur, and wherein the nitrogen and sulfur heteroatoms may be optionally oxidized, and the nitrogen heteroatom may be optionally quaternized. Heterocycles include heteroaryls as defined above. The heterocycle may be attached via any heteroatom or carbon atom. Thus, the term include (but are not limited to) morpholinyl, pyridinyl, pyrazinyl, pyrazolyl, thiazolyl, triazolyl, imidazolyl, oxadiazolyl, oxazolyl, isooxazolyl, pyrrolidinonyl, pyrrolidinyl, piperidinyl, hydantoinyl, valerolactamyl, oxiranyl, oxetanyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, tetrahydropyridinyl, tetrahydropyrimidinyl, tetrahydrothiophenyl, tetrahydrothiopyranyl, and the like.

The term W defines a 4-8 membered ring, which may be saturated or may contain from one to three double bonds, and in which:
- one carbon atom is replaced by a carbonyl or $S(O)_m$; and
- one to four carbon atoms may optionally be replaced by oxygen, nitrogen or NR_{10}, $S(O)_m$, carbonyl, and such ring may be further substituted by 1 to 8 R_9 groups;

The 4-8 membered ring means a 4-8 monocyclic carbocyclic ring which is either saturated, or unsaturated o aromatic and one to four carbon atoms may be replaced by an heteroatom as defined above. The carbocycle may be attached via any heteroatom or carbon atom. Thus, the term include (but are not limited to): cyclobutane, cyclopentane, cyclohexane, cycloheptane, cyclooctane, azirydinyl, azetidinyl, pyrrolidinyl, piperidinyl, imidazolidinyl, morpholinyl, piperazinyl, hydantoinyl, valerolactamyl, oxetanyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, tetrahydropyridinyl, tetrahydropyrimidinyl, tetrahydrothiophenyl, tetrahydrothiopyranyl, 1,3-dihydro-2H-imidazol-2-one, imidazolidin-2-one, tetrahydropyrimidin-2(1H)-one, 2,5-dihydro-1,2,5-thiadiazole 1-oxide, 1,2,5-thiadiazolidine 1-oxide, 2,5-dihydro-1,2,5-thiadiazole 1,1-dioxide, 1,2,6-thiadiazinane 1-oxide, pyrrolidin-2-one, 2,5-dihydro-1,2,5-thiadiazolidine 1,1-dioxide, 1,3-oxazolidin-2-one derivative, isothiazolidine 1,1-dioxide, 2(1*H*)-pyridinone, 3(2*H*)-pyridazinone, 2,3-piperazinedione and the like.

Representative ring of the W definition include, but are not limited to, the following structure and derivatives:

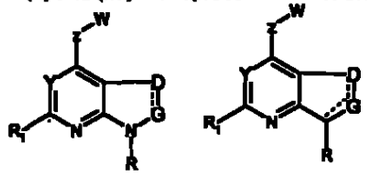


In which:

W1 represents a 1,3-dihydro-2H-imidazol-2-one derivative;
W2 represents a imidazolidin-2-one derivative;
W3 represents a tetrahydropyrimidin-2(1H)-one derivative;
W4 represents a 2,5-dihydro-1,2,5-thiadiazole 1-oxide derivative;
W5 represents a 1,2,5-thiadiazolidine 1-oxide derivative;
W6 represents a 2,5-dihydro-1,2,5-thiadiazole 1,1-dioxide derivative;
W7 represents a 1,2,6-thiadiazinane 1-oxide derivative;
W8 represents a 1,2,6-thiadiazinane 1,1-dioxide derivative;
W9 represents a pyrrolidin-2-one derivative;

W10 represents a 2,5-dihydro-1,2,5-thiadiazolidine 1,1-dioxide derivative;
W11 represents a 1,3-oxazolidin-2-one derivative;
W12 represents a isothiazolidine 1,1-dioxide derivative;
W13 represents a 2(1H)-pyridinone derivative;
W14 represents a 3(2H)-pyridazinone;
W15 represents a 2,3-piperazinedione derivative;
and q is an integer from 0 to 4, n is an integer from 0 to 6, p is an integer from 0 to 3 and m, R8 and R12 are defined as above.

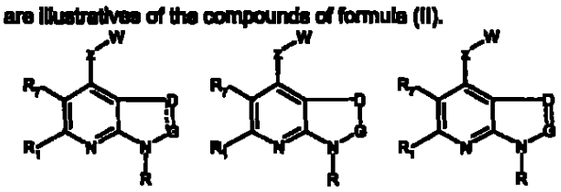
The compounds of formula (II) and (IIa) are representatives of the present invention.



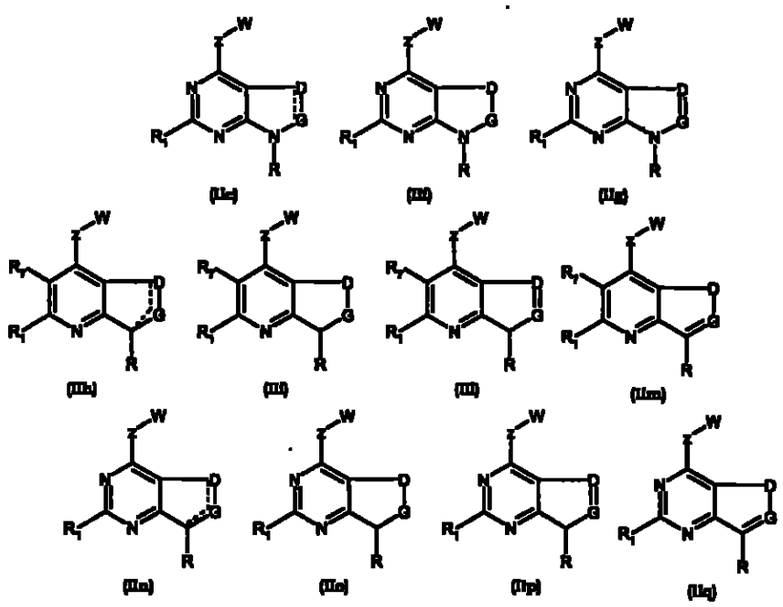
(II) (IIa)

In particular they correspond to compounds (I) in which X is nitrogen or carbon and R, R1, Y, Z, W, D, and G have the meanings as previously defined.
The compounds of formula (II) are specific representatives of the present invention.
Particularly preferred are the compounds of formula (II), in which W is selected in the group consisting from: W1, W2, W3, W9, W10, W11, W12, W13, and W14.
Equally preferred are the compounds of formula (II), in which Z is selected in a group consisting from: pyrimidine, pyridine, thiazol, pyrazol, triazol and phenyl.
Equally preferred are the compounds of formula (II), in which W is selected in the group consisting from: W1, W2, W3, W9, W10, W11, W12, W13, and W14 and in which Z is selected in a group consisting from: pyrimidine, pyridine, thiazol, pyrazol, triazol and phenyl.
Examples of compounds of formula (II) are reported in the Experimental Part.

The compounds of formula (IIb), (IIc), (IId), (IIe), (IIf), (IIg), (IIh), (IIi), (IIl), (IIm), (IIn), (IIo), (IIp) and (IIq) are illustratives of the compounds of formula (II).

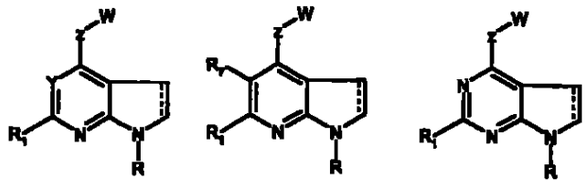


(IIb) (IIc) (IId)



They correspond to the compounds of formula (II), depending on the meaning of X and Y, and where R, R1, R7, Z, W, D, and G have the meanings as previously defined.
Particularly preferred are the compounds of formula (IIb), (IIc), (IId), (IIe), (IIf), (IIg), (IIh), (III), (III), (IIm), (IIn), (IIo), (IIp) and (IIq) in which W is selected in the group consisting from: W1, W2, W3, W9, W10, W11, W12, W13, and W14.
Equally preferred are the compounds of formula (IIb), (IIc), (IId), (IIe), (IIf), (IIg), (IIh), (III), (III), (IIm), (IIn), (IIo), (IIp) and (IIq) in which Z is selected in a group consisting from: pyrimidine, pyridine, thiazol, pyrazol, triazol and phenyl.
Equally preferred are the compounds of formula (IIb), (IIc), (IId), (IIe), (IIf), (IIg), (IIh), (III), (III), (IIm), (IIn), (IIo), (IIp) and (IIq) in which W is selected in the group consisting from: W1, W2, W3, W9, W10, W11, W12, W13, and W14 and in which Z is selected in a group consisting from: pyrimidine, pyridine, thiazol, pyrazol, triazol and phenyl.

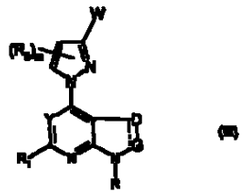
The compounds of formula (IIr), (IIs) and (IIt), which correspond to the compounds of formula (II) in which D and G are $-CH_2$ are preferred.



(IIr) (IIs) (IIt)

Particularly preferred are the compounds of formula (IIr), (IIs) and (IIt), in which W is selected in the group consisting from: W1, W2, W3, W9, W10, W11, W12, W13, and W14.
Equally preferred are the compounds of formula (IIr), in which Z is selected in a group consisting from: pyrimidine, pyridine, thiazol, pyrazol, triazol and phenyl.
Equally preferred are the compounds of formula (IIr), (IIs) and (IIt), in which W is selected in the group consisting from: W1, W2, W3, W9, W10, W11, W12, W13, and W14 and in which Z is selected in a group consisting from: pyrimidine, pyridine, thiazol, pyrazol, triazol and phenyl.

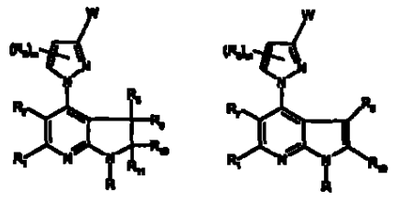
In particular, the compounds of formula (III) are representatives of the compounds of formula (II).



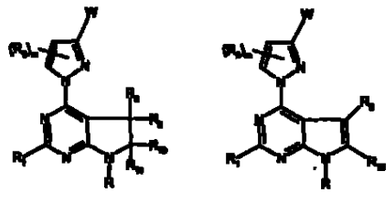
(III)

They correspond to the compounds of formula (II), in which Z is a pyrazolyl derivative and R, R_1, R_5, Y, W, D, m and G have the meanings as previously defined and the dashed line may represent a double bond.

The compounds of formula (IIIa), (IIIb), (IIIc) and (IIId) are specific representatives of the compounds of formula (III).



(IIIa) (IIIb)

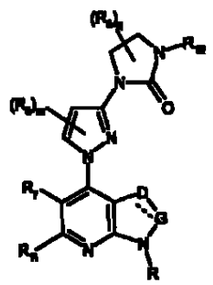


(IIIc) (IIId)

They correspond to the compounds of formula (III) depending on the meaning of Y, in which R, R_1, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, W, D, m and G have the meanings as previously defined.

Particularly preferred are the compounds of formula (IIIa), (IIIb), (IIIc) and (IIId), in which W is selected in the group consisting from: W1, W2, W3, W9, W10, W11, W12, W13, and W14 and R, R_1, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, m, have the meanings as previously defined.

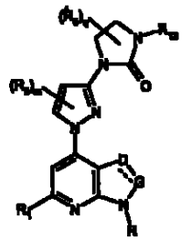
In particular, the compounds of formula (IV) are representatives of the compounds of formula (III).



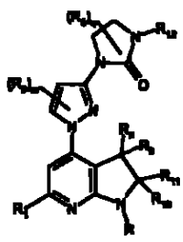
(IV)

They correspond to compounds of formula (III), in which W corresponds to a W2 derivative and R, R_1, R_6, R_8, R_7, R_{13}, m, q, D and G have the meanings as previously defined and the dashed line may represent a double bond.

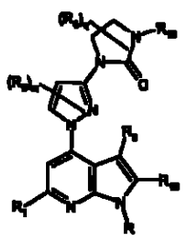
The compounds of formula (IVa), (IVb) and (IVc) are specific representatives of the compound of formula (IV)



(IVa)



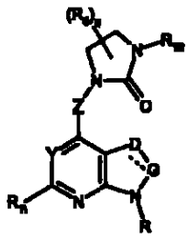
(IVb)



(IVc)

They correspond to the compounds of formula (IV), in which R_7 is hydrogen and R, R_1, R_5, R_6, R_7, R_{12}, m, q, D and G have the meanings as previously defined and the dashed line may represent a double bond.

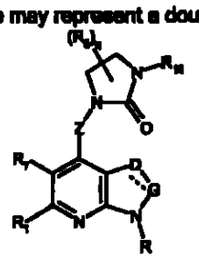
The compounds of formula (V) are equally representatives of the compounds of formula (II).



(V)

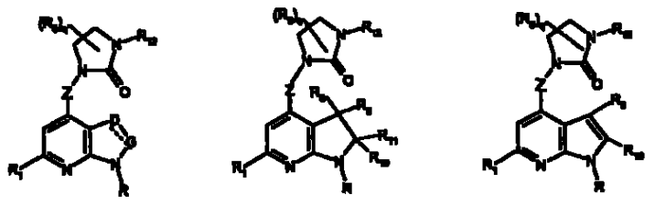
They correspond to the compounds of formula (II), in which W is a W2 derivative and Z, R, R_1, R_6, q, Y, W, D and G have the meanings as previously defined and the dashed line may represent a double bond.

The compounds of formula (VI) are specific representatives of the compounds of formula (V), in which Y is $-CR_7$ and Z, R, R_1, R_6, R_7, q, Y, W, D and G have the meanings as previously and the dashed line may represent a double bond.



(VI)

The compounds of formula (VIa), (VIb) and (VIc) are specific representatives of the compound of formula (VI)



(VIa) (VIb) (VIc)

They correspond to the compounds of formula (VI) in which R7 is hydrogen and R, R_1, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, q, D and G have the meanings as previously defined and the dashed line may represent a double bond.

Particularly preferred are the compounds of formula (VIa), (VIb) and (VIc), in which Z is selected in a group consisting from: pyrimidine, pyridine, thiazol, pyrazol, triazol and phenyl and R, R_1, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, q, D and G have the meanings as previously defined.

Even more preferred embodiments of the invention include, but are not limited to, compounds of the formula (I), (IIb), (IIc), (IId), (IIe), (IIf), (IIg), (IIh), (III), (IIl), (IIm), (IIn), (IIo), (IIp), (IIq), (III), (IIIa), (IIIb), (IIIc), (IIId), (IV), (IVa), (IVb), (IVc), (V), (VI), (VIa), (VIb), (VIc) wherein:

R_1 is C1-C3 alkyl group or halo C1-C3 alkyl group, preferably methyl or trifluoromethyl;
R_7 is hydrogen;
R_8, (R_9), R_{10} (R_{11}) are hydrogen;
R is an aryl group selected from: 2,4-dichlorophenyl, 2-chloro-4-methylphenyl, 2-chloro-4-trifluoromethylphenyl, 2-chloro-4-methoxyphenyl, 2,4,5-trimethylphenyl, 2,4-dimethylphenyl, 2-methyl-4-methoxyphenyl, 2-methyl-4-ethoxyphenyl, 2-methyl-4-isopropoxyphenyl, 2-methyl-4-hydroxyphenyl, 2-methyl-4-chlorophenyl, 2-methyl-4-trifluoromethylphenyl, 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-bis-trifluoromethylphenyl, 2-trifluoromethyl-4-methylphenyl, 2-trifluoromethyl-4-methoxyphenyl, 2-difluoromethyl-4-methoxyphenyl, 2-bromo-4-isopropylphenyl, 2-methyl-4-cyanophenyl, 2-chloro-4-cyanophenyl, 2-trifluoromethyl-4-cyanophenyl, 2-trifluoromethoxy-4-cyanophenyl, 2-ethyl-4-cyanophenyl, 2-methyl-4-trifluoromethoxy-phenyl, 4-methyl-6-dimethylaminopyridin-3-yl, 2,6-bismethoxy-pyridin-3-yl, 2-methyl-6-methoxy-pyridin-3-yl, 2-trifluoromethyl-6-methoxy-pyridin-3-yl 3-chloro-5-trichloromethyl-pyridin-2-yl, 2-methyl-4-(pyrazol-1-yl)-phenyl, 2-methoxy-4-(pyrazol-1-yl)-phenyl, 2,4,6-trimethoxyphenyl, 2-methyl-4,5-benzodioxolyl, 2-methyl-3,4-benzodioxolyl.

Preferred compounds according to the invention are:

1-[1-[1-(4-Methoxy-2-methylphenyl)-6-methyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl]-1H-pyrazol-3-yl]imidazolidin-2-one (compound 1-1);
1-[1-[1-(4-Methoxy-2-methylphenyl)-6-methyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl]-1H-pyrazol-3-yl]-3-methylimidazolidin-2-one (compound 1-2);
1-[1-[1-(2,4-Dichlorophenyl)-6-methyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl]-1H-pyrazol-3-yl]imidazolidin-2-one (compound 1-3);
1-(1-[1-[2,4-Bis(trifluoromethyl)phenyl]-6-methyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl]-1H-pyrazol-3-yl)-2-imidazolidinone (compound 1-4);
1-[1-[1-(4-Hydroxy-2-methylphenyl)-6-methyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl]-1H-pyrazol-3-yl]-2-imidazolidinone (compound 1-5);
1-Acetyl-3-(1-[6-methyl-1-[2-methyl-4-(methyloxy)phenyl]-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl]-1H-pyrazol-3-yl)-2-imidazolidinone (compound 1-5);
1-Acetyl-3-(1-[6-methyl-1-[2-methyl-4-(methyloxy)phenyl]-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl]-1H-pyrazol-3-yl)-2-imidazolidinone (compound 1-6);
1-(1-[1-[4-(Ethyloxy)-2-methylphenyl]-6-methyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl]-1H-pyrazol-3-yl)-2-imidazolidinone (compound 1-7);
1-[1-(6-Methyl-1-[2-methyl-4-[(1-methylethyl)oxy]phenyl]-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-imidazolidinone (compound 1-8);
1-[1-(6-Methyl-1-[2-methyl-4-[(trifluoromethyl)oxy]phenyl]-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-imidazolidinone (compound 1-9);
3-Methyl-4-(6-methyl-4-[3-(2-oxo-1-imidazolidinyl)-1H-pyrazol-1-yl]-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-1-yl)benzonitrile (compound 1-10);
1-(1-(6-Methyl-1-[2-methyl-4-(1H-pyrazol-1-yl)phenyl]-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-3-yl)-2-imidazolidinone (compound 1-11);
4-(6-Methyl-4-[3-(2-oxo-1-imidazolidinyl)-1H-pyrazol-1-yl]-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-1-yl)-3-(trifluoromethyl)benzonitrile (compound 1-12);
1-(1-(1-[2-(Difluoromethyl)-4-(methyloxy)phenyl]-6-methyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-3-yl)-2-imidazolidinone (compound 1-13);
4-(6-Methyl-4-[3-(2-oxo-1-imidazolidinyl)-1H-pyrazol-1-yl]-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-1-yl)-3-[(trifluoromethyl)oxy]benzonitrile (compound 1-14);
3-Ethyl-4-(6-methyl-4-[3-(2-oxo-1-imidazolidinyl)-1H-pyrazol-1-yl]-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-1-yl)benzonitrile (compound 1-15);
1-(1-(6-Methyl-1-[2-(methyloxy)-4-(1H-pyrazol-1-yl)phenyl]-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-3-yl)-2-imidazolidinone (compound 1-16);
1-(1-[6-Methyl-1-(6-methyl-1,3-benzodioxol-5-yl)-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl]-1H-pyrazol-3-yl]-2-imidazolidinone (compound 1-17);
1-(1-(6-Methyl-1-[2,4,6-tris(methyloxy)phenyl]-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-3-yl)-2-imidazolidinone (compound 1-18);
1-(1-[6-Methyl-1-(6-methyl-1,3-benzodioxol-5-yl)-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl]-1H-pyrazol-3-yl]-2-imidazolidinone (compound 1-19);
1-(6-[6-Methyl-1-[2-methyl-4-(methyloxy)phenyl]-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl]-2-pyridinyl)-2-imidazolidinone (compound 1-20);

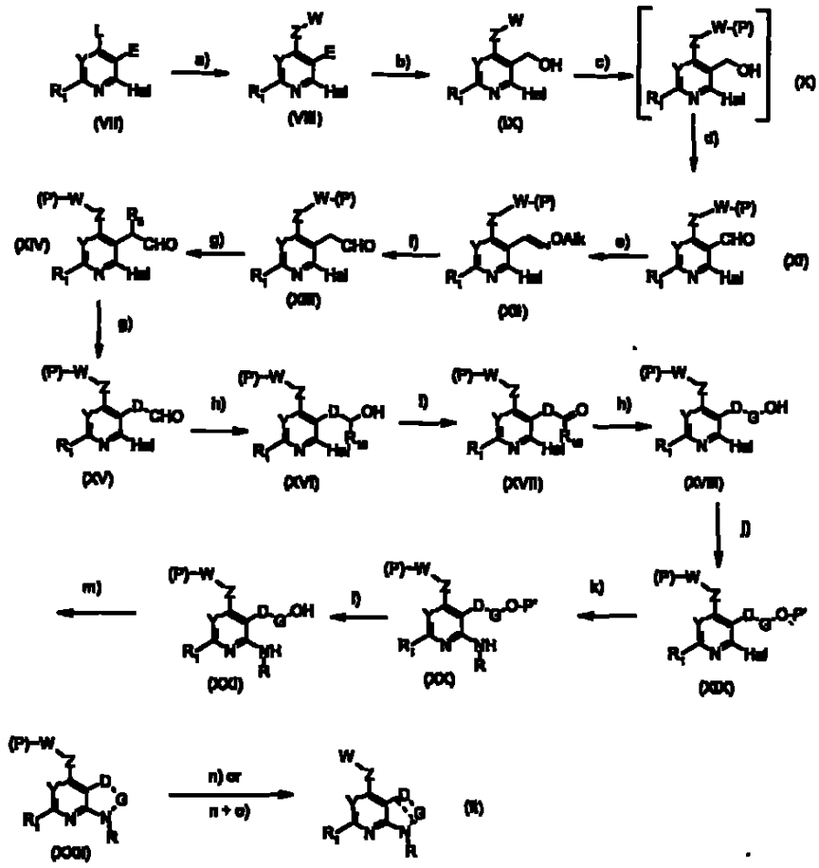
1-(4-[6-Methyl-1-[2-methyl-4-(methyloxy)phenyl]-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl]-2-pyrimidinyl)-2-imidazolidinone (compound 1-21);
1-(2-[6-Methyl-1-[2-methyl-4-(methyloxy)phenyl]-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl]-4-pyrimidinyl)-2-imidazolidinone (compound 1-22);
1-(1-[6-Methyl-1-[2-methyl-4-(methyloxy)phenyl]-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl]-1H-pyrazol-3-yl)-2-imidazolidinone (compound 1-23);
1-(1-[2,6-Dimethyl-1-[2-methyl-4-(methyloxy)phenyl]-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl]-1H-pyrazol-3-yl)-2-imidazolidinone (compound 1-24);
1-(3-[6-Methyl-1-[2-methyl-4-(methyloxy)phenyl]-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl]phenyl)-2-imidazolidinone (compound 1-25);
1-(5-Methyl-1-[6-methyl-1-[2-methyl-4-(methyloxy)phenyl]-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl]-1H-pyrazol-3-yl)-2-imidazolidinone (compound 1-26);
1-[1-(1-[4-[(difluoromethyl)oxy]-2-methylphenyl]-6-methyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-4-yl)-1*H*-pyrazol-3-yl]-2-imidazolidinone (compound 1-27);
1-[1-[1-(4-Methoxy-2-methylphenyl)-6-methyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl]-1H-pyrazol-3-yl]pyrrolidin-2-one (compound 2-1);
1-[1-[1-(4-Methoxy-2-methylphenyl)-6-methyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl]-1H-pyrazol-3-yl]tetrahydropyrimidin-2(1H)-one (compound 3-1);
3-(1-[6-Methyl-1-[2-methyl-4-(methyloxy)phenyl]-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl]-1H-pyrazol-3-yl)-1,3-oxazolidin-2-one (compound 4-1);
Methyl 5-(1-[6-methyl-1-[2-methyl-4-(methyloxy)phenyl]-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]-pyridin-4-yl]-1H-pyrazol-3-yl)-1,2,5-thiadiazolidine-2-carboxylate 1,1-dioxide) (compound 5-1);
4-[3-(1,1-Dioxido-1,2,5-thiadiazolidin-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl]-6-methyl-1-[2-methyl-4-(methyloxy)phenyl]-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine (compound 5-2).
4-[3-(1,1-Dioxido-2-isothiazolidinyl)-1H-pyrazol-1-yl]-6-methyl-1-[2-methyl-4-(methyloxy)phenyl]-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine (compound 6-1);
3-Methyl-1-(1-[6-methyl-1-[2-methyl-4-(methyloxy)phenyl]-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl]-1H-pyrazol-3-yl)-2(1H)-pyridinone (compound 7-1);
2-(1-[6-Methyl-1-[2-methyl-4-(methyloxy)phenyl]-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl]-1H-pyrazol-3-yl)-3(2H)-pyridazinone (compound 8-1);
1-(1-[6-Methyl-1-[2-methyl-4-(methyloxy)phenyl]-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl]-1H-pyrazol-3-yl)-1,3-dihydro-2H-imidazol-2-one (compound 9-1);
1-(1-[6-Methyl-1-[2-methyl-4-(methyloxy)phenyl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl]-1H-pyrazol-3-yl)-2-imidazolidinone (compound 10-1);
1-(6-[6-Methyl-1-[2-methyl-4-(methyloxy)phenyl]-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl]-3-pyridinyl)-2-imidazolidinone (compound 11-1);
1-[1-[7-(2,4-Dichlorophenyl)-2-methyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-1H-pyrazol-3-yl]-2-pyrrolidinone (compound 11-2).

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

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, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, m, n, q, D, G, Z, W, X, Y have the meanings as previously defined for compounds of formula (I) unless otherwise stated.

Compounds of formula (II) may be conveniently prepared, starting from compounds of formula (VII), according to the following Scheme 1:

Scheme 1



In which

step a stands for conversion of the leaving group L, selected in a group consisting from: halogen or reactive residue of sulphonic acid (e.g. mesylate, tosylate), preferably chloride, in the compounds (VIII), by reaction with the suitable Z-W derivative;

step b stands for reduction of the ester group (E) with a suitable reducing agent (such as DIBAL-H) to hydroxy group of compounds (IX);

step c stands for suitable protection of an NH group eventually present in W group with a P group, such as a p-methoxybenzyl group;

step d stands for oxidation of the hydroxy group with a suitable oxidizing agent (such as Dess-Martin periodinane) to the aldehyde group of compounds (XI);

steps e + f stands for formation of the aldehyde group of compounds (XIII) by Wittig reaction in the usual conditions, through formation of enol ether followed by acid hydrolysis (step f);

step g stands for the optional alkylation of the α position of the aldehyde by deprotonation with a suitable base (such as LiN(SiMe3)2), followed by the addition of a suitable alkylating agent (such as MeI) to form the alkylated aldehyde of compounds (XIV), (XV);

step h stands for the conversion of the aldehyde group by a Grignard reagent (such as MeMgBr) into an alcohol group of compounds (XVI) and (XVIII);

step i stands for oxidation of the hydroxy group with a suitable oxidizing agent (such as Dess-Martin periodinane) to the ketone group of compounds (XVII);

step j stands for conversion of the hydroxy group in the suitable protecting group of compounds (XIX) (such as TBS: tert-butyldimethylsilyl);

step k stands for a Buchwald coupling reaction with the suitable amine RNH2 to give the compounds of formula (XX);

step l stands for the deprotection reaction to give the hydroxy group of compounds (XXI);

step m stands for intramolecular cyclisation after conversion of the hydroxy group of compounds (XXI) in a suitable leaving group (such as bromide, by reaction with CBr4 and PPh3) to give the cyclized compounds (XXII);

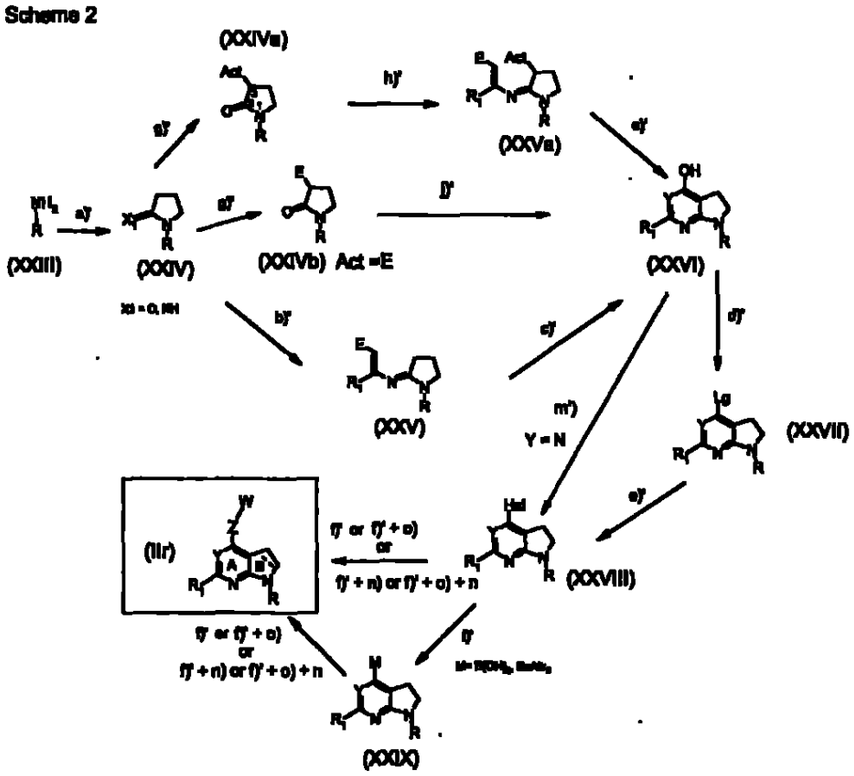
step n stands for the deprotection reaction of the protected NH group eventually present in W group, to give final compounds (Ii);

step o stands for oxidation by a suitable oxidating agent (such as DDQ) in order to give formation of the double bond of compounds (Ii), when D is CHR8 and G is CHR10.

Compounds of formula (VII) are known compounds or may be prepared according to known method in the literature.

Alternatively, compounds of formula (Iir) may be conveniently prepared, starting from compounds of formula (XXIII), in which R, R_1 Z and W are defined as above, according to the following Scheme 2:

Scheme 2



In which:

step a' stands for the formation of the pyrrolidinone moiety of compounds (XXIV), which will form the cycle B present in the final compounds (IIr), by reacting the compounds (XXIII) with a reactive derivative of the butyric acid, such as 4-chlorobutyryl chloride; followed by a cyclisation reaction in basic conditions (e.g. KOtBu);

step b' stands for amidine formation by reacting the compounds (XXIV) with a 3-aminocrotonate derivative and $POCl_3$ when X_1 is oxygen; or
stands for alkylation of the amidine formation by reacting the compound (XXIV) with a butynoate derivative, when X_1 is NH;

step c' stands for the cyclisation of the compounds (XXV) or (XXVa) in basic conditions (e.g. tBuOK) to give the hydroxy pyridine precursor of cycle A in the final compounds (IIr);

step d' stands for the formation of a reactive derivative (i.e. a leaving group, Lg) of the hydroxy pyridine (for example selected in a group consisting of

triflate, halogen, and mesylate) of compounds (XXVI) by reaction with, for example, triflic anhydride;

step e' stands for nucleophilic displacement of the leaving group of compounds (XXVII) to give the halogenated compounds (XXVIII), preferably iodinated or brominated compounds;

step f' stands for the arylation reaction with the suitable –Z-W derivative by a metal catalysed coupling reaction (for example a Buchwald reaction or a Suzuki coupling) procedure to give the final compounds (IIr); such –Z-W derivative may be suitably protected with a P group, as defined in Scheme 1,

step g' stands for activation of carbon 3 by the addition of an electron-withdrawing group (e.g. acylation to give an ester group such as acylation with diethyl carbonate to give the ethyl ester derivative, E);

step h' corresponds to step b)' when X1 is oxygen.

step i' stands for a metal-halogen exchange reaction (with a suitable base, such as *n*-BuLi) followed by a trans-metalation reaction with a suitable metalating agent (such as a trialkylborate or a trialkylstannyl chloride);

step j' stands for the cyclisation of the β-amidoester of formula (XXIVb) with a salt (e.g. hydrochloride) of a substituted amidine (such as acetamidine hydrochloride) in order to form the pyrimidine cycle A, when Y is N;

step m' stands for conversion of the hydroxy group into an halogen by the halogenation reaction carried out using, for example, treatment with $PO(Hal)_3$, wherein Hal is preferably chlorine.

In general, the starting compounds of formula (XXIII) are known compounds or may be prepared according to known methods in the literature.

The process of Scheme 2 is particularly convenient for the preparation of compounds of general formula (IV), (V), (VI).

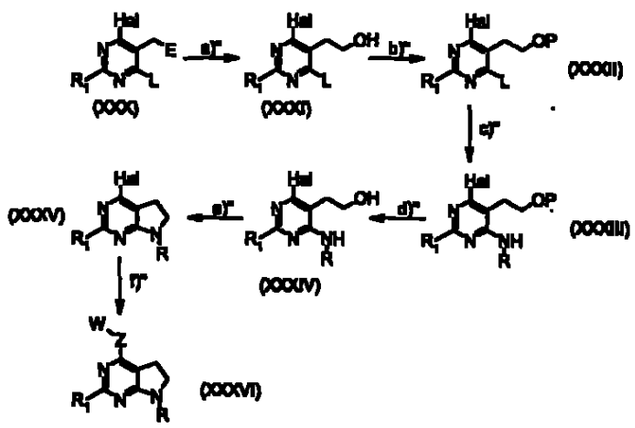
The compounds of general formula (XXIV), (XXIVb), (XXVI), (XXVII), (XXVIII), (XXIX) are novel intermediates useful for the preparation of the CRF antagonists object of the present invention or other CRF antagonists, which may be conveniently prepared using such intermediates. Representative CRF antagonists which may be prepared using the above intermediates include, but are not limited to, those disclosed in the above cited Patent Applications: WO 95/10506, WO 95/33750, WO 02/08695 and WO 03/008412.
The above cited publications, including but not limited to patents and patent applications, 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.

In particular, the compounds of formula (XXVIA), corresponding to the compounds of formula (XXVI) when Y corresponds to a carbon atom, may exist in the tautomeric form (XXVIB).



(XXVIA) (XXVIB)

The compounds of general formula (III) may be prepared in an alternative way according to the method described in the International Patent Application WO 02/066095, as illustrated in the following Scheme 3.



In which

step a" stands for reduction of the ester with a suitable reducing agent (such as DIBAL-H) to give compounds (XXXI);

step b" stands for conversion of the hydroxy group in the suitable protecting group of compounds (XXXII)(such as TBS: *tert*-butyldimethylsilyl);

step c" stands for a nucleophilic displacement reaction with the suitable amine RNH_2 to give the compounds of formula (XXXIII);

step d" stands for the deprotection reaction to give the hydroxy group of compounds (XXXIV);

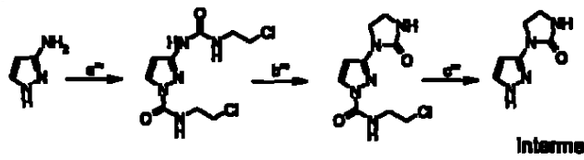
step e" stands for intramolecular cyclisation after conversion of the hydroxy group of compounds (XXXIV) in a suitable leaving group (such as mesylate, by reaction with Et_3N and CH_3SO_2Cl) to give the cyclized compounds (XXXV);

step f" stands for a metal mediated coupling reaction with a suitable Z-W derivative to give compounds

The starting material is already known in literature, as acid derivative (see Snider, Barry B.; Ahn, Yong; Foxman, Bruce M. Synthesis of the tricyclic triamine core of martinelline and martinellic acid. *Tetrahedron Letters* (1999), 40(17), 3339-3342).

When the –Z-W moiety of compounds of formula (I) is not a known compound already described in the literature, it may be prepared in analogy to the following Schemes.
The Schemes represent the preparation of specific derivatives of –Z-W moieties, sometimes without the presence of further substituents as defined above, in order to simplify the understanding of the chemical processes.
This does not limit at all the availability of such processes for the preparations of derivatives containing more substituents or linked to different moieties.
Examples of the following preparations can be found in the Experimental section.

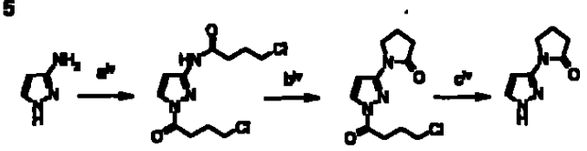
Scheme for the synthesis of a derivative suitable for the preparation of the compounds of formula (II) in which Z corresponds to a pyrazolyl derivative and W is a W2 derivative, for example 1-(1*H*-pyrazol-3-yl)imidazolidin-2-one (intermediate 8):
Scheme 4



Intermediate 8

In which
step a"" stands for the reaction of 3-aminopyrazole with chloroethyl isocyanate in DMF at 0°C;
step b"" stands for cyclisation reaction with KOt-Bu in THF at r.t.;
step c"" stands for deprotection reaction by LiOH in MeOH/H_2O at 80°C.

Scheme for the synthesis of a derivative suitable for the preparation of the compounds of formula (II) in which Z corresponds to a pyrazolyl derivative and W is a W9 derivative, for example of 1-(1*H*-pyrazol-3-yl)pyrrolidin-2-one (intermediate 10):
Scheme 5



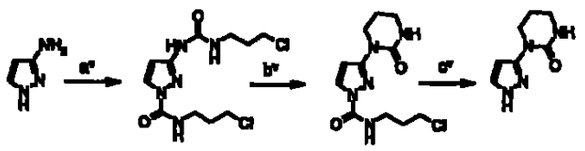
Intermediate 10

In which

step a^{iv} stands for reaction of 3-aminopyrazole with 4-chloro butyryl chloride in presence of K_2HPO_4, and in CH_2Cl_2;
step b^{iv} stands for cyclisation reaction with NaH, in DMF, at r.t.;
step c^{iv} stands for deprotection reaction by MeONa/MeOH, at r.t.

Scheme for the synthesis of a derivative suitable for the preparation of the compounds of formula (II), in which Z corresponds to a pyrazolyl derivative and W is a W3 derivative, for example of 1-(1*H*-pyrazol-3-yl)tetrahydropyrimidin-2(1*H*)-one (intermediate 13)

Scheme 6



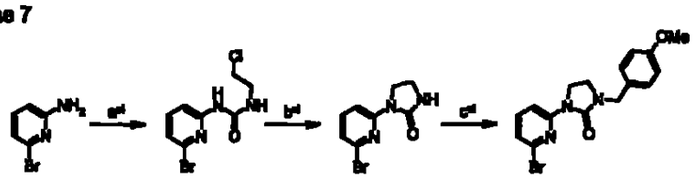
Intermediate 13

In which

step a^{v} stands for the reaction of 3-aminopyrazole with chloropropyl isocyanate, in DMF, at 0°C;
step b^{v} stands for cyclisation reaction with KOt-Bu, in THF, at r.t.;
step c^{v} stands deprotection reaction by LiOH, in $MeOH/H_2O$, at 80°C.

Scheme for the synthesis of a derivative suitable for the preparation of the compounds of formula (II), in which Z corresponds to a pyridyl derivative and W is a W2 derivative, for example, protected 1-(6-bromo-2-pyridinyl)-2-imidazolidinone (intermediate 96).

Scheme 7



Intermediate 96

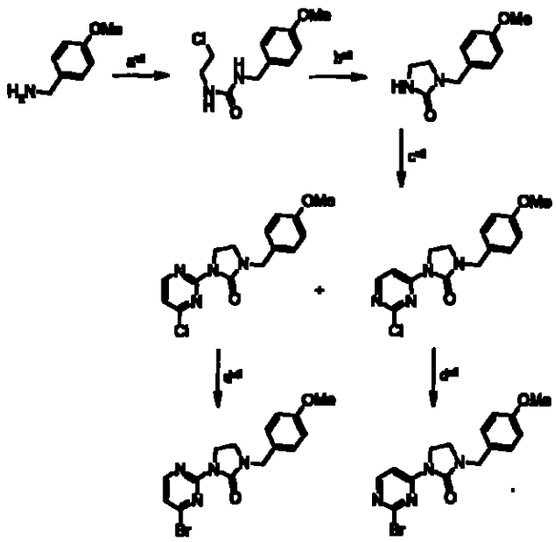
In which

step a^{vi} stands for the condensation of 1-chloro-2-isocyanatoethane with 6-bromo-2-pyridinamine to give the urea;
step b^{vi} stands for the cyclisation reaction in basic conditions (*t*-BuOK in THF);
step c^{vi} stands for protection of the urea NH group with a suitable protecting group (such as a *para*-methoxybenzyl group).

Scheme for the synthesis of derivatives suitable for the preparation of the compounds of formula (II), in which Z corresponds to a pyrimidinyl derivative and W is a W2 derivative,

for example, protected 1-(4-bromo-2-pyrimidinyl)-2-imidazolidinone. (Intermediate 102) and protected 1-(2-bromo-4-pyrimidinyl)-2-imidazolidinone (Intermediate 104).

Scheme 8



Intermediate 102 Intermediate 104

In which

step a^{bl} stands for the condensation of 1-chloro-2-isocyanatoethane with 4-methoxybenzyl amine to give the urea derivative;

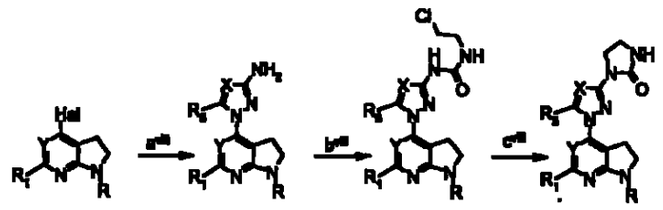
step b^{bl} stands for the cyclisation reaction in basic conditions (t-BuOK in THF);

step c^{bl} stands for the nucleophilic substitution of the cyclic urea on 2,4-dichloropyrimidine in basic conditions (such as NaH in DMF);

step d^{bl} stands for exchange of the chloride group into a bromide group by reaction with TMSBr (trimethylallyl bromide).

Scheme for the synthesis of the compounds of formula (II), in which Z is a triazolyl or pyrazolyl derivative. In particular the synthesis of the compounds (IIr) in which Z is triazolyl or pyrazolyl derivative and W is a W2 derivative, 1-(1*H*-1,2,4-triazol-3-yl)-2-imidazolidinone substituent (R_6=H, X=N) and 1-(5-methyl-1*H*-pyrazol-3-yl)-2-imidazolidinone substituent (R_6=Me, X= C)

Scheme 9



(XXVIIIa)

In which

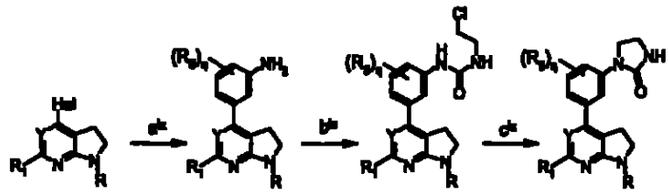
step a^{viii} stands for the arylation reaction with a 3-aminoheterocycle by a metal catalysed coupling reaction (for example a Buchwald reaction) procedure;

step b^{viii} stands for the condensation of 1-chloro-2-isocyanatoethane with the amino heterocycle to give the urea;

step c^{viii} stands for the cyclisation reaction in basic conditions (*t*-BuOK in THF).

Scheme for the synthesis of a derivative suitable for the preparation of the compounds of formula (II), in which Z corresponds to a phenyl derivative and W is a W2 derivative, for example, 1-phenyl-2-imidazolidinone substituent.

Scheme 10



In which

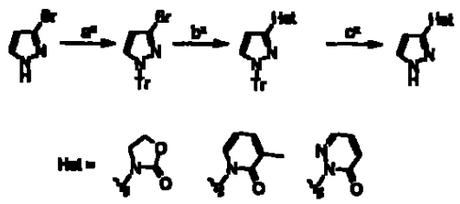
step a^{ix} stands for step f)' as defined in Scheme 2 (Suzuki coupling with the boronic acid derivative);

step b^{ix} stands for the condensation of 1-chloro-2-isocyanatoethane with 6-bromo-2-pyridinamine to give the urea;

step c^{ix} stands for the cyclisation reaction in basic conditions (*t*-BuOK in THF).

Scheme for the synthesis of a derivative suitable for the preparation of the compounds of formula (II), in which Z corresponds to a pyrazolyl derivative and W is a W11, W13, or a W14 derivative, for example, 3-(1*H*-pyrazol-3-yl)-1,3-oxazolidin-2-one (intermediate 16), 3-methyl-1-(1H-pyrazol-3-yl)-2(1H)-pyridinone (intermediate 26) and 2-(1*H*-pyrazol-3-yl)-3(2H)-pyridazinone (intermediate 28).

Scheme 11



Intermediates 16, 26 and 28

In which

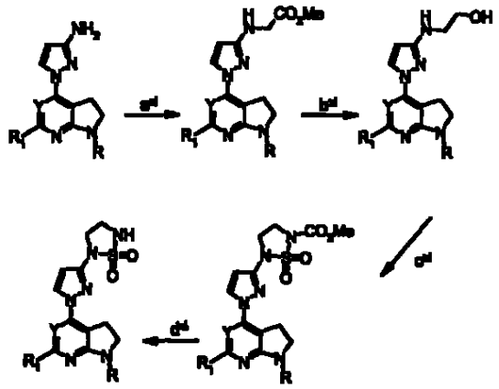
step a^k stands for the protection of 3-bromopyrazole with a suitable protecting group (such as a trityl group);

step b^k stands for the copper catalysed coupling reaction between the protected bromopyrazole and 1,3-oxazolidin-2-one, 3-methyl-2(1*H*)-pyridinone and 3(2*H*)-pyridazinone, respectively;

step c^k stands for the deprotection reaction to give the desired bicyclic derivative.

Scheme for the synthesis of a derivative suitable for the preparation of the compounds of formula (Iir), in which Z corresponds to a pyrazolyl derivative and W is a W10 derivative, for example, 2-(1*H*-pyrazol-3-yl)-1,2,5-thiadiazolidine 1,1-dioxide substituent.

Scheme 12



In which

step a^{kl} stands for alkylation of the amino group using ethyl 2-bromoacetate as an alkylating agent;

step b^{kl} stands for reduction of the ester group into the alcohol, using a suitable reducing agent (such as $LiAlH_4$);

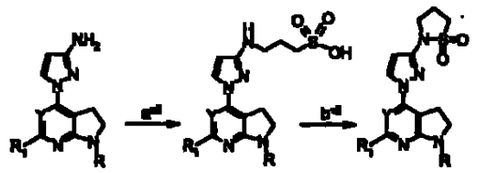
step c^{kl} stands for cyclisation of the amino alcohol using Burgess' reagent ((methoxycarbonylsulfamoyl)triethylammonium hydroxide inner salt) to give the cyclic sulfonylurea;

step d^{kl} stands for the deprotection of the sulfonylurea using basic conditions (such as NaOH in a CH_2Cl_2/MeOH mixture).

43

Scheme for the synthesis of a derivative suitable for the preparation of the compounds of formula (II), in which Z corresponds to a pyrazolyl derivative and W is a W12 derivative, for example, 2-(1*H*-pyrazol-3-yl)isothiazolidine 1,1-dioxide substituent.

Scheme 13



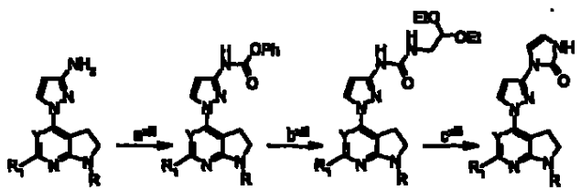
In which

step a^{w12} stands for alkylation of the amino group using 1,2-oxathiolane 2,2-dioxide as an alkylating agent;

step b^{w12} stands for the cyclisation step mediated by the addition of $POCl_3$.

Scheme for the synthesis of a derivative suitable for the preparation of the compounds of formula (IIr), in which Z corresponds to a pyrazolyl derivative and W is a W1 derivative, for example,1-(1*H*-pyrazol-3-yl)-1,3-dihydro-2*H*-imidazol-2-one substituent.

Scheme 14



In which

step a^{w1} stands for the preparation of the phenyl carbamate using phenyl chloroformate;

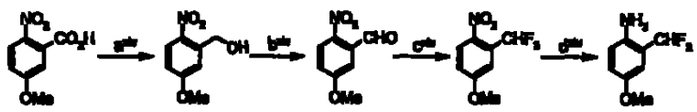
step b^{w1} stands for the addition of aminoacetaldehyde dimethyl acetal to the activated carbamate group;

step c^{w1} stands for the cyclisation reaction in the presence of an acid (such as HCl) to give the 2*H*-imidazol-2-one substituent.

The R group present in compounds of formula (I) is generally a known compound. When such R group is not a compound already described in the literature, it may be prepared in analogy to the following Schemes.

The Schemes represent the preparation of specific derivatives of R groups, sometimes without the presence of further substituents J as defined above, in order to simplify the understanding of the chemical processes.

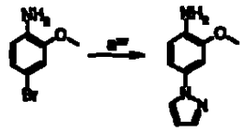
This does not limit at all the availability of such processes for the preparations of R groups containing more J substituents.
Examples of the following preparations can be found in the Experimental section.
Scheme for the synthesis of 2-(difluoromethyl)-4-(methyloxy)aniline.
Scheme 15



Intermediate 87

In which
step a^{iv} stands for reduction of the acid group with a suitable reducing agent (such as cyanuric chloride/NMM/$NaBH_4$);
step b^{iv} stands for oxydation of the alcohol to the aldehyde with a suitable oxidizing agent (such as Dess-Martin periodinane);
step c^{iv} stands for difluorination of the aldehyde using a suitable fluorinating agent (such as DAST: (diethylamino)sulfur trifluoride);
step d^{iv} stands for the reduction of the nitro group with a suitable reducing agent (such as H_2, catalysed with palladium on activated charcoal).

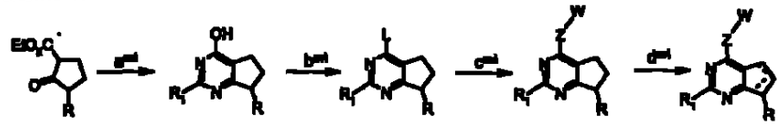
Scheme for the preparation of 2-(Methyloxy)-4-(1*H*-pyrazol-1-yl)aniline (Intermediate 88).
Scheme 16



Intermediate 88

In which
step a^{iv} stands for the copper catalysed coupling reaction between 4-bromo-2-(methyloxy)aniline and pyrazole.

Compounds of formula (IIn) may be conveniently prepared according to the following Scheme 4 and where the starting material was prepared according to WO 02/088095 A1
Scheme 17



(XXIVb) (XXVIb) (XXVIIb) (XXVIIIb) (IIn)

in which

step a^{ter} stands for the cyclisation of the β-ketoester of formula (XXIVb) with a salt (e.g. hydrochloride) of a substituted amidine (such as acetamidine hydrochloride);

step b^{ter} stands for the transformation of the hydroxy group of formula (XXVIb) into a suitable leaving group, selected in a group consisting from: halogen or reactive residue of sulphonic acid (e.g. mesylate, tosylate), preferably chloride;

step c^{ter} stands for conversion of the leaving group L in the compounds (XXVIIIb), by reaction with the suitable –Z-W derivative;

step d^{ter} corresponds to previous step c in Scheme 1.

In particular, when J is a group $-OCHF_2$, this can be introduced directly in the R group by methods already known in the literature or, eventually, the group $-OCH_3$ may be deprotected using one of the methods listed in the Greene's reference cited below. Then, the hydroxyl group may be alkylated by using a suitable fluoroalkylating agent, such as CF_2Br_2, as exemplified for intermediate 125.

Those skilled in the art will appreciate that in the preparation of the compound of the invention or a solvate thereof it may be necessary and/or desirable to protect one or more sensitive groups in the molecule to prevent undesirable side reactions. Suitable protecting groups for use according to the present invention are well known to those skilled in the art and may be used in a conventional manner. See, for example, "Protective groups in organic synthesis" by T.W. Greene and P.G.M. Wuts (John Wiley & sons 1991) or "Protecting Groups" by P.J. Kocienski (Georg Thieme Verlag 1994). Examples of suitable amino protecting groups include acyl type protecting groups (e.g. formyl, trifluoroacetyl, acetyl), aromatic urethane type protecting groups (e.g. benzyloxycarbonyl (Cbz) and substituted Cbz), aliphatic urethane protecting groups (e.g. 9-fluorenylmethoxycarbonyl (Fmoc), t-butyloxycarbonyl (Boc), isopropyloxycarbonyl, cyclohexyloxycarbonyl) and alkyl type protecting groups (e.g. benzyl, trityl, chlorotrityl). Examples of suitable oxygen protecting groups may include for example alky silyl groups, such as trimethylsilyl or tert-butyldimethylsilyl; alkyl ethers such as tetrahydropyranyl or tert-butyl; or esters such as acetate .

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-labelled compounds, which are identical to those recited in formula (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 and pharmaceutically acceptable salts thereof include isotopes of hydrogen, carbon, nitrogen, oxygen, phosphorous, sulphur, fluorine, iodine, and chlorine, such as ^{2}H, ^{3}H, ^{11}C, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{17}O, ^{18}O, ^{31}P, ^{32}P, ^{35}S, ^{18}F, ^{36}Cl, ^{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-labelled 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 isotopes are particularly useful in SPECT (single photon emission computerized tomography), all useful in brain imaging. Further, substitution with heavier isotopes such as deuterium, i.e., ^{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 labelled 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 labelled reagent for a non-isotopically labelled reagent.

The CRF receptor antagonists of the present invention demonstrate activity at the CRF receptor site 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.

Compounds of the invention are 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, post operative stress 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 also useful in the treatment or prevention of schizophrenic disorders including paranoid schizophrenia, disorganised schizophrenia, catatonic schizophrenia, undifferentiated schizophrenia, residual schizophrenia.

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 rhythmic 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, postoperative gastric ileus (POI), 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, pruritis and sunburn; vasospastic diseases such as angina, vascular headache and Raynaud's disease; cerebral ischaemia such as cerebral vasospasm following subarachnoid haemorrhage; fibrosing and collagen diseases such as scleroderma and eosinophilic fasciolIasis; 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.

While it is possible that, for use in therapy, a compound of the present invention may be administered as the raw chemical, it is preferable to present the active ingredient as a pharmaceutical formulation e. g. when the agent is in admixture with a suitable pharmaceutical excipient, diluent or carrier selected with regard to the intended route of administration and standard pharmaceutical practice.

In a further aspect, the invention provides a pharmaceutical composition comprising at least one compound of the invention or a pharmaceutically acceptable derivative thereof in association with a pharmaceutically acceptable carrier and/or excipient. The carrier and/or excipient must be "acceptable" in the sense of being compatible with the other ingredients of the formulation and not deleterious to the recipient thereof.

Accordingly, the present invention further provides a pharmaceutical formulation comprising at least one compound of the invention or a pharmaceutically acceptable derivative thereof, in association with a pharmaceutically acceptable carrier and/or excipient. The carrier and/or excipient must be "acceptable" in the sense of being compatible with the other ingredients of the formulation and not deleterious to the recipient thereof.

There is further provided by the present invention a process of preparing a pharmaceutical composition, which process comprises mixing at least one compound of the invention or a pharmaceutically acceptable derivative thereof, together with a pharmaceutically acceptable carrier and/or excipient.

The pharmaceutical compositions may be for human or animal usage in human and veterinary medicine and will typically comprise any one or more of a pharmaceutically acceptable diluent, carrier or excipient. Acceptable carriers or diluents for therapeutic use are well known in the pharmaceutical art, and are described, for example, in Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co. (A. R. Gennaro edit. 1985). The choice of pharmaceutical carrier, excipient or diluent can be selected with regard to the intended route of administration and standard pharmaceutical practice. The pharmaceutical compositions may comprise as – or in addition to – the carrier, excipient or diluent any suitable binder(s), lubricant(s), suspending agent(s), coating agent(s), solubilising agent(s).

Preservatives, stabilisers, dyes and even flavouring agents may be provided in the pharmaceutical composition. Examples of preservatives include sodium benzoate, sorbic acid and esters of p-hydroxybenzoic acid. Antioxidants and suspending agents may be also used.

There may be different composition/formulation requirements dependent on the different delivery systems. By way of example, the pharmaceutical composition of the present invention may be formulated to be delivered using a mini-pump or by a mucosal route, for example, as a nasal spray or aerosol for inhalation or ingestible solution, or parenterally in which the composition is formulated by an injectable form, for delivery, by, for example, an intravenous, intramuscular or subcutaneous route. Alternatively, the formulation may be designed to be delivered by both routes.

Where the agent is to be delivered mucosally through the gastrointestinal mucosa, it

should be able to remain stable during transit though the gastrointestinal tract; for example, it should be resistant to proteolytic degradation, stable at acid pH and resistant to the detergent effects of bile.

Where appropriate, the pharmaceutical compositions can be administered by inhalation, in the form of a suppository or pessary, topically in the form of a lotion, solution, cream, ointment or dusting powder, by use of a skin patch, orally in the form of tablets containing excipients such as starch or lactose, or in capsules or ovules either alone or in admixture with excipients, or in the form of elixirs, solutions or suspensions containing flavouring or colouring agents, or they can be injected parenterally, for example intravenously, intramuscularly or subcutaneously. For parenteral administration, the compositions may be best used in the form of a sterile aqueous solution which may contain other substances, for example enough salts or monosaccharides to make the solution isotonic with blood. For buccal or sublingual administration the compositions may be administered in the form of tablets or lozenges which can be formulated in a conventional manner.

For some embodiments, the agents of the present invention may also be used in combination with a cyclodextrin. Cyclodextrins are known to form inclusion and non-inclusion complexes with drug molecules. Formation of a drug-cyclodextrin complex may modify the solubility, dissolution rate, bioavailability and/or stability property of a drug molecule. Drug-cyclodextrin complexes are generally useful for most dosage forms and administration routes. As an alternative to direct complexation with the drug the cyclodextrin may be used as an auxiliary additive, e. g. as a carrier, diluent or solubiliser. Alpha-, beta and gamma-cyclodextrins are most commonly used and suitable examples are described in WO-A-91/11172, WO-A-94/02518 and WO-A-98/55148.

In a preferred embodiment, the agents of the present invention are delivered systemically (such as orally, buccally, sublingually), more preferably orally.

Hence, preferably the agent is in a form that is suitable for oral delivery.

It is to be understood that not all of the compounds need be administered by the same route. Likewise, if the composition comprises more than one active component, then those components may be administered by different routes.

The compounds of the invention may be milled using known milling procedures such as wet milling to obtain a particle size appropriate for tablet formation and for other formulation types. Finely divided (nanoparticulate) preparations of the compounds of the invention may be prepared by processes known in the art, for example see International Patent Application No. WO 02/00196 (SmithKline Beecham).

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:

All temperatures refer to °C. Infrared spectra were measured on a FT-IR instrument. Compounds were analysed by direct infusion of the sample dissolved in acetonitrile into a mass spectra operated in positive electro spray (ES^+) ionisation mode. 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), broad singlets (bs), doublets (d), doublets of doublets (dd), triplets (t), quartets (q) or multiplets (m). A strategy comprising of NOE (Nuclear Overhauser Effect) correlation and/or 1H,15N long range scalar correlations measurements has been implemented in order to allow elucidation of possible regio-isomers structure of compounds of the present invention. Proposed structures were verified by measurement of the vicinity in the space of key hydrogens, thus 1D Nuclear Overhauser difference spectra were used to measure 1H,1H-dipole-dipole correlations.

In cases where NOE measurements were not conclusive, 1H,15N long range scalar correlations were measured via 1H,15N-HMBC experiments. A delay corresponding to an average long range scalar coupling 2,3J(1H,15N) of 6Hz was set for optimal result.
Column chromathography was carried out over silica gel (Merck AG Darmstaedt, Germany). The following abbreviations are used in the text: EtOAc = ethyl acetate, c-hex = cyclohexane, CH_2Cl_2 = dichloromethane, Et_2O = dietyl ether, DMF = N,N'-dimethylformamide, DIPEA = N,N-diisopropylethylamine, DME = ethylene glycol dimethyl ether, MeOH = methanol, Et_3N = triethylamine, TFA = trifluoroacetic acid, THF = tetrahydrofuran, DIBAL-H = diisobutylaluminium hydride, DMAP = dimethylaminopyridine, LHMDS = lithiumhexamethyldisilazane, KO*t*Bu = potassium tert-butoxide, NMP = M-methyl-2-pyrrolidinone, MTBE = methyl-tert-butyl ether, IPA = isopropanol, DAST = (diethylamino)sulfur trifluoride, TMSBr = trimethylsilyl bromide, DDQ = 2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone, SCX = strong cation exchanger, 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
1-(4-Methoxy-2-methylphenyl)pyrrolidin-2-one

To a solution of Et_3N (156 mL, 1 eq) and 4-methoxy-2-methylaniline (150 g, 1.09 mole) in anh. THF (2.4 L), in a 10 L reaction vessel, at 0°C, under N_2, was added dropwise a solution of 4-chlorobutyryl chloride (126 mL, 1 eq) in anh. THF (480 mL). The internal temperature was maintained at circa 10°C and the reaction mixture was stirred for 1.5 hr. It was cooled down to 0°C and KO*t*-Bu 1M/THF (2.64 L, 2.4 eq) was added dropwise over a period of 1.5 hr, keeping the internal temperature <10°C. The reaction mixure was stirred at that temperature for 30 min. Water (1.5 L) was then added slowly (20 min) and the phases were separated. The organic layer was treated with conc. HCl (250 mL) and water (1.25 L) and the phases were separated. The combined aqueous layers were extracted with EtOAc (2.5 L) and the combined organic layers were washed with brine (2 L). The solvent was evaporated and the residue purified by flash chromatography (Biotage 150, EtOAc/c-Hex 8:2) to give the title compound as a pale brown solid (206 g, 92%).
NMR (^{1}H, $CDCl_3$): δ 7.05 (d, 1H), 6.79-6.72 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.64 (t, 2H), 2.18 (s, 6H).
MS (m/z): 206 $[MH]^+$.

Intermediate 2
Ethyl 3-[[1-(4-methoxy-2-methylphenyl)pyrrolidin-2-ylidene]amino]but-2-enoate

To a solution of Intermediate 1 (8.3 g, 40.49 mmol) in anh. 1,2-dichloroethane (100 mL), at r.t., under N_2, was added $POCl_3$ (7.5 mL, 2 eq) dropwise followed by ethyl 3-aminocrotonate (5.17 mL, 1 eq). The reaction mixture was heated at 60°C for 3.5 hr. It

In cases where NOE measurements were not conclusive, 1H,15N long range scalar correlations were measured via 1H,15N-HMBC experiments. A delay corresponding to an average long range scalar coupling 2,3J(1H,15N) of 6Hz was set for optimal result.
Column chromathography was carried out over silica gel (Merck AG Darmstaedt, Germany). The following abbreviations are used in the text: EtOAc = ethyl acetate, cHex = cyclohexane, CH_2Cl_2 = dichloromethane, Et_2O = dietyl ether, DMF = N,N'-dimethylformamide, DIPEA = N,N-diisopropylethylamine, DME = ethylene glycol dimethyl ether, MeOH = methanol, Et_3N = triethylamine, TFA = trifluoroacetic acid, THF = tetrahydrofuran, DIBAL-H = diisobutylaluminium hydride, DMAP = dimethylaminopyridine, LHMDS = lithiumhexamethyldisilazane, KOtBu = potassium tert-butoxide, NMP = M-methyl-2-pyrrolidinone, MTBE = methyl-tert-butyl ether, IPA = isopropanol, DAST = (diethylamino)sulfur trifluoride, TMSBr = trimethylsilyl bromide, DDQ = 2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone, SCX = strong cation exchanger, 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
1-(4-Methoxy-2-methylphenyl)pyrrolidin-2-one

To a solution of Et_3N (156 mL, 1 eq) and 4-methoxy-2-methylaniline (150 g, 1.09 mole) in anh. THF (2.4 L), in a 10 L reaction vessel, at 0°C, under N_2, was added dropwise a solution of 4-chlorobutyryl chloride (126 mL, 1 eq) in anh. THF (480 mL). The internal temperature was maintained at circa 10°C and the reaction mixture was stirred for 1.5 hr. It was cooled down to 0°C and KOt-Bu 1M/THF (2.64 L, 2.4 eq) was added dropwise over a period of 1.5 hr, keeping the internal temperature <10°C. The reaction mixture was stirred at that temperature for 30 min. Water (1.5 L) was then added slowly (20 min) and the phases were separated. The organic layer was treated with conc. HCl (250 mL) and water (1.26 L) and the phases were separated. The combined aqueous layers were extracted with EtOAc (2.6 L) and the combined organic layers were washed with brine (2 L). The solvent was evaporated and the residue purified by flash chromatography (Biotage 150, EtOAc/cHex 8:2) to give the title compound as a pale brown solid (206 g, 92%).
NMR (^1H, $CDCl_3$): δ 7.05 (d, 1H), 6.79-6.72 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.64 (t, 2H), 2.16 (s, 6H).
MS (m/z): 206 $[MH]^+$.

Intermediate 2
Ethyl 3-[(1-(4-methoxy-2-methylphenyl)pyrrolidin-2-ylidene)amino]but-2-enoate

To a solution of Intermediate 1 (8.3 g, 40.49 mmol) in anh. 1,2-dichloroethane (100 mL), at r.t., under N_2, was added $POCl_3$ (7.5 mL, 2 eq) dropwise followed by ethyl 3-aminocrotonate (5.17 mL, 1 eq). The reaction mixture was heated at 60°C for 3.5 hr. It

was then cooled down to r.t. and neutralized to pH 7 by the careful addition of sat.aq. $NaHCO_3$. The neutralized solution was extracted with CH_2Cl_2 (3 x 50 mL). The combined organic extracts were washed with sat.aq. NaCl and dried over anh. Na_2SO_4. The solids were filtered and the solvent evaporated. The crude product was used as such in the next step (17.8 g).

Alternatively, to a solution of Intermediate 91 (3 g, 14.7 mmol) in anh. THF (18 mL), at r.t., under N_2, was added ethyl-2-butynoate (2.23 mL, 1.3 eq). The reaction mixture was heated to reflux for 14 hr and was then cooled down to r.t.. The reaction mixture was evaporated to dryness. The crude oil was used as such in the next step (5.05 g).

MS (m/z): 317 $[MH]^+$.

Intermediate 3
1-(4-Methoxy-2-methylphenyl)-6-methyl-1,2,3,7-tetrahydro-4*H*-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-one

A solution of Intermediate 2 (17.8 g, 55 mmol) in anh. DMF (50 mL) was added dropwise to a suspension of NaH 60%/oil (4.5 g, 2 eq) in anh. DMF. The reaction mixture was heated at 100°C for 8 hr. More NaH 60%/oil (2.25 g, 1 eq) was added and the reaction mixture was heated for an additional 4 hr. It was cooled down to r.t. and carefully poured in sat.aq. NH_4Cl. The aqueous solution was extracted with CH_2Cl_2 (5 x 50 mL) and the combined organic extracts were dried over anh. Na_2SO_4. The solids were filtered and the solvent was evaporated. The crude compound was purified by flash chromatography (Biotage 75, CH_2Cl_2/MeOH 95:5 → 80:20). The title compound was obtained as a brown oil (952 mg, 9%, two steps)

Alternatively, to a solution of Intermediate 2 (2.46 g, 7.77 mmol) in anh. THF (10 mL), at r.t., under N_2, was added 1M *t*-BuOK/THF (15.6 mL, 2eq). The reaction mixture was heated to reflux and stirred for 6 hr. The solution was allowed to cool down to r.t., evaporated to *circa* 10 mL and diluted with MTBE (10 mL). The organic layer was extracted with water (10 mL), the organic phase discarded while the aqueous one was diluted with sat.aq. NH_4Cl (10 mL). The aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (10 mL). The combined organic extracts were evaporated to dryness and the crude product thus obtained was used as such in the next step (1.32 g).

NMR (^1H, DMSO-d_6): δ 9.8 (b, 1H), 7.08 (d, 1H), 6.80 (d, 1H), 6.75 (dd, 1H), 5.92 (s, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.68 (t, 2H), 2.89 (t, 2H), 2.12 (s, 3H), 2.02 (s, 3H).

MS (m/z): 271 $[MH]^+$.

Intermediate 4
1-(4-Methoxy-2-methylphenyl)-6-methyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl trifluoromethanesulfonate

To a solution of Intermediate 3 (9.0 g, 33.3 mmol) in anh. CH_2Cl_2 (84 mL), at r.t., under N_2, was added pyridine (5.08 mL, 1.8 eq). The solution was cooled down to –20°C and triflic anhydride (5.9 mL, 1.1 eq) was added dropwise over 50 min. The temperature never

exceeded -10°C. The reaction mixture was allowed to warm up to ambient and stirred for 30 min. Sat.aq $NaHCO_3$ (31.2 mL) was added and the phases separated. The organic layer was further washed with water (31.2 mL) and concentrated to an oil, which was passed through a pad of silica gel (12.7 g, EtOAc/cHex 1/9). The crude product thus obtained was diluted with MTBE (38.1 mL) and washed twice with 10% HCl (63.5 mL). The combined aqueous layers were treated with conc. NH_4OH (38.1 mL) and extracted with CH_2Cl_2 (25.4 mL). The organic layer was further washed with 10% NaCl (12.7 mL) and evaporated to an oil. The oil was dissolved with IPA (38.1 mL) and seeded with authentic Intermediate 4 (0.02 g). The suspension was stirred for 30 min. Water (38 mL) was added over 30 min and the mixture left standing for 1.5 hr. The suspension was filtered, the cake washed with a 1:1 mixture of IPA/water(12.7 mL), collected and dried in the oven at 40°C under high vacuum for 14 hr. The title compound was obtained as a pale yellow solid (3.8 g, 42%).

NMR (^{1}H, DMSO-d_6): δ 7.17 (d, 1H), 6.85 (d, 1H), 6.77 (dd, 1H), 6.40 (s, 1H), 3.89 (t, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.16 (t, 2H), 2.17-2.11 (2s, 6H)

M/S (m/z): 403 $[MH]^+$

Intermediate 5

4-Iodo-6-methyl-1-[2-methyl-4-(methyloxy)phenyl]-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-b]pyridine

To a solution of Intermediate 4 (913 mg, 2.27 mmol) in anh. NMP (7 mL) was added KI (1.13 g, 3 eq) and the reaction mixture was stirred at 150°C for 16 hr. It was then cooled down to r.t. and diluted in water/sat.aq. NaCl. The aqueous phase was extracted with EtOAc (3 x 30 mL) and the combined organic extracts were dried over anh. Na_2SO_4. The solids were filtered and the solvent evaporated. The crude product was purified by flash chromatography (silica gel, cHex/EtOAc 9:1) to give the title compound as a clear oil, which solidified upon standing (681 mg, 79%).

NMR (^{1}H, $CDCl_3$): δ 7.14 (d, 1H), 6.81-6.74 (m, 2H), 6.70 (s, 1H), 3.84 (t, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.03 (t, 2H), 2.22 (s, 6H).

MS (m/z): 381 $[MH]^+$.

Intermediate 6

N-(2-Chloroethyl)-3-({[(2-chloroethyl)amino]carbonyl}amino)-1*H*-pyrazole-1-carboxamide

To a solution of 3-aminopyrazole (500 mg, 6 mmol) in anh. DMF (3 mL), at 0°C, under N_2, was added 3-chloroethyl isocyanate (1.53 mL, 3 eq) and the reaction mixture was stirred at r.t. for 2 hr, after which the solvent was evaporated. The crude product was purified by flash chromatography (silica gel, cHex/EtOAc 1:1) to give the title compound (1.593 g, 89%).

NMR (^{1}H, DMSO): δ 9.20 (s, 1H), 8.26 (m, 1H), 8.10 (d, 1H), 7.25 (bs, 1H), 6.37 (d, 1H), 3.74 (m, 2H), 3.68 (m, 2H), 3.58 (m, 2H), 3.46 (m, 2H).

MS (m/z): 296 $[MH]^+$.

57
57

Intermediate 7
N-(2-Chloroethyl)-3-(2-oxoimidazolidin-1-yl)-1*H*-pyrazole-1-carboxamide

To a solution of Intermediate 6 (100 mg, 0.34 mmol) in anh. THF (4 mL), at r.t., under N_2, was added KOt-Bu (42 mg, 1.1 eq) and the reaction mixture was stirred for 2 hr. Water (0.5 mL) was added and the solvent was evaporated. The aqueous phase was diluted with H_2O and extracted with EtOAc (3 x 20 mL). 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, EtOAc/cHex 8:2, then 9:1) to give the title compound as a white solid (39 mg, 44%)
NMR (^{1}H, DMSO): δ 8.18 (bt, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.14 (bs, 1H), 6.75 (d, 1H), 3.89 (m, 2H), 3.73 (m, 2H), 3.58 (m, 2H), 3.40 (m, 2H).
MS (m/z): 258 $[MH]^+$.

Intermediate 8
1-(1*H*-Pyrazol-3-yl)imidazolidin-2-one

To a solution of Intermediate 7 (190 mg, 0.74 mmol) in a 2:1 mixture of MeOH/H_2O (15 mL), at r.t., under N_2, was added LiOH (177 mg, 10 eq) and the reaction mixture was heated at 60°C for 3 hr. It was cooled down to r.t. and neutralized to pH 7 with 2M HCl. Silica gel was then added and the solvents were evaporated. The adsorbed crude product was purified by flash chromatography (silica gel, EtOAc/MeOH 9:1) to give the title compound as a white solid (80 mg, 71%)
NMR (^{1}H, DMSO): δ 12.10 (bs, 1H), 7.6 (s, 1H), 6.7 (s, 1H), 6.4 (s, 1H), 3.8 (t, 2H), 3.4 (t, 2H).
MS (m/z): 152 $[MH]^+$.

Intermediate 9
4-Chloro-*N*-[1-(4-chlorobutanoyl)-1*H*-pyrazol-3-yl]butanamide

To a solution of 3-aminopyrazole (300 mg, 3.61 mmol) in anh. CH_2Cl_2 (6 mL), at r.t., under N_2, was added K_2HPO_4 (1.26 g, 2 eq) and the reaction mixture was stirred at r.t. for 15 min. 4-Chloro-butyryl chloride (406 µL, 3.6 mmol) was then added and the reaction mixture was stirred for 24 hr. It was then poured into water and the phases were separated. The aqueous layer was extracted with EtOAc (2x20 mL) and 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 7:3) to give the title compound as a white solid (354 mg, 34%)
NMR (^{1}H, $CDCl_3$): δ 8.09 (d, 1H), 7.83 (bs, 1H), 6.98 (s, 1H), 3.64 (m, 2H), 3.17 (m, 1H), 2.57 (m, 1H), 2.21 (m, 2H).
MS (m/z): 292 $[M]^+$.

Intermediate 10
1-(1*H*-Pyrazol-3-yl)pyrrolidin-2-one

To a suspension of NaH 60%/oil (31 mg, 1.1 eq) in anh. DMF (1.5 mL), at r.t., under N_2, was added a solution of Intermediate 9 (340 mg, 1.16 mmol) in anh. DMF (1 mL). The reaction mixture was stirred at r.t. for 1 hr, after which it was quenched carefully with water. The aqueous phase was extracted with EtOAc (3x20 mL) and the combined organic extracts were washed with sat.aq. NaCl and dried over anh. Na_2SO_4. The solids were filtered and the solvent evaporated. The crude product (70 mg, 0.27 mmol) was dissolved in anh. MeOH (3 mL), at r.t., under N_2, and 1M MeONa/MeOH was added until pH 9 was reached. The reaction mixture was stirred at r.t. for 30 min and water was added. The aqueous phase was extracted with EtOAc (3x20 mL) and the combined organic extracts were washed with sat.aq. NaCl 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 7:3) to give the title compound as a white solid (35 mg, 20%).
NMR (^{1}H, $CDCl_3$): δ 7.46 (s, 1H), 6.55 (s, 1H), 3.90 (t, 2H), 2.59 (t, 2H), 2.18 (m, 2H).
MS (m/z): 152 $[M]^+$.

Intermediate 11
N-(3-Chloropropyl)-3-({[(3-chloropropyl)amino]carbonyl}amino)-1*H*-pyrazole-1-carboxamide

To a solution of 3-aminopyrazole (500 mg, 6 mmol), in anh. DMF (10 mL), at r.t., under N_2, was added 3-chloropropyl isocyanate (1.2 mL, 2 eq) and the reaction was stirred for 24 hr. The reaction was not complete and more isocyanate (1.2 mL, 2 eq) was added. The reaction mixture was stirred for an additional 48 hr. It was then poured into CH_2Cl_2/sat.aq. NaCl and the phases were separated. The aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (2x20 mL) and 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 (Biotage 40, cHex/EtOAc 7:3) to give the title compound as a white solid (620 mg, 32%).
NMR (^{1}H, DMSO): δ 9.05 (s, 1H), 8.25 (t, 1H), 8.08 (d, 1H), 7.17 (t, 1H), 6.30 (d, 1H), 4.7-4.6 (m, 4H), 3.37 (q, 2H), 3.28 (q, 2H), 2.05-1.87 (m, 4H).
MS (m/z): 322 $[MH]^+$.

Intermediate 12
N-(3-Chloropropyl)-3-(2-oxotetrahydropyrimidin-1(2*H*)-yl)-1*H*-pyrazole-1-carboxamide

To a solution of Intermediate 11 (620 mg, 1.93 mmol) in anh. THF (20 mL), at r.t., under N_2, was added KO*t*-Bu (237 mg, 1.1 eq). The reaction mixture was stirred at r.t. for 2 hr.

Water was then added and the solvent was evaporated. The aqueous phase was extracted with EtOAc (3x20 mL) and 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 (Flash Master, 10g SiO_2, cHex/EtOAc 7:3, then 100% EtOAc) to give the title compound as a white solid (200 mg, 37%)
NMR (^{1}H, DMSO): δ 8.23 (t, 1H), 8.06 (d, 1H), 6.93 (bs, 1H), 6.82 (d, 1H), 3.88 (t, 2H), 3.57 (t, 2H), 3.34 (m, 2H), 3.19 (m, 2H), 1.98 (m, 2H), 1.91 (m, 2H).
MS (m/z): 286 $[MH]^+$.

Intermediate 13
1-(1*H*-Pyrazol-3-yl)tetrahydropyrimidin-2(1*H*)-one

A solution of Intermediate 12 (180 mg, 0.63 mmol) and LiOH (265 mg, 10 eq) in a 2:1 mixture of MeOH/H_2O (7.5 mL), in a sealed vial, was subjected to microwave irradiation (80°C) for 10 min. The reaction mixture was then cooled down to r.t., and the solvent was evaporated to dryness. The residue was purified on an SCX cartridge (EtOAc/MeOH 8:2, then 100% MeOH) to give the title compound as a white solid (102 mg, 98%)
NMR (^{1}H, DMSO): δ 12.13 (bs, 1H), 7.50 (s, 1H), 6.60 (bs, 1H), 6.46 (s, 1H), 3.73 (m, 2H), 3.15 (m, 2H), 1.88 (m, 2H).
MS (m/z): 167 $[MH]^+$.

Intermediate 14
3-Bromo-1-(triphenylmethyl)-1*H*-pyrazole

To a solution of 3-bromo-pyrazole (2.0 g, 13.6 mmol) in anh. CH_2Cl_2 (40 mL), at r.t., under N_2, were added triphenylmethyl chloride (4.17 g, 1.1 eq) and Et_3N (2.1 mL, 1.1 eq). The reaction mixture was stirred at r.t. for 4 hr. It was poured into water/CH_2Cl_2. The phases were separated and the aqueous layer was further extracted with CH_2Cl_2 (2x30 mL). The combined organic extracts were dried over anh. Na_2SO_4, the solids were filtered and the solvent evaporated. The residue was purified by flash chromatography (silica gel, 100% CH_2Cl_2) to give the title compound as a white solid (3.39 g, 64%).
NMR (^{1}H, DMSO-d_6): δ 7.34 (m, 10H), 7.01 (m, 6H), 6.45 (d, 1H).
MS (*m/z*): 412 $[M+Na]^+$.

Intermediate 15
3-[1-(Triphenylmethyl)-1*H*-pyrazol-3-yl]-1,3-oxazolidin-2-one

A mixture of Intermediate 14 (389 mg, 1mmol), 1,3-oxazolidin-2-one (87 mg, 1 mmol), CuI (20 mg, 10 mol%), (1*R*,2*R*)-diaminomethylcyclohexane (43 mg, 30 mol%) and K_2CO_3 (414 mg, 3 mmol) in anh. NMP (2mL) in a seaded vial was stirred at 130°C for 4 hr. It was poured into water/EtOAc. The phases were separated and the aqueous layer was further extracted with EtOAc (2x10 mL). The combined organic extracts were dried over anh.

Na_2SO_4, the solids were filtered and the solvent evaporated. The residue was purified by flash chromatography (silica gel, EtOAc/cHex 2:8) to give the title compound as a white solid (210 mg, 53%).
NMR (^1H, $CDCl_3$): δ 7.28 (m, 9H), 7.21 (d, 1H), 7.13 (m, 6H), 6.84 (d, 1H), 4.40 (t, 2H), 3.98 (t, 2H).
MS (*m/z*): 418 $[M+Na]^+$.

Intermediate 16
3-(1*H*-Pyrazol-3-yl)-1,3-oxazolidin-2-one

To a solution of Intermediate 15 (210 mg, 0.53 mmol) in anh. MeOH (4 mL), under N_2, was added trifluoroacetic acid (0.2 mL, 2.66 mmol). The reaction mixture was subjected to microwave irradiation (100°C) for 15 min. The solvent was evaporated and the residue was purified on an SCX cartridge (100% CH_2Cl_2, then 0.5M NH_3/MeOH) to give the title compound as a white solid (30 mg, 37%).
NMR (^1H, DMSO-d_6): δ 7.64 (d, 1H), 6.40 (d, 1H), 4.41 (t, 2H), 3.97 (t, 2H).
MS (*m/z*): 155 $[MH]^+$.

Intermediate 17
N-1*H*-Pyrazol-3-ylacetamide

To a solution of 3-aminopyrazole (20 g, 0.24 mol) in H_2O (36 mL), at 5-10°C, was slowly added $NaHCO_3$ (9.1 g, mol, 3 eq) and then Ac_2O (6.79 ml, 2 eq). The reaction mixture was refluxed for 8 hr. It was cooled down to r.t. and was left standing at this temperature for 12 hr to allow crystallization. The white solid was filtered (12.9 g)and the mother liquor volume was reduced. A second batch of white solid (3.4 g) was obtained after crystallization. The two batches were combined to give the title compound (16.3 g, 54%).
NMR (^1H, DMSO-d_6): δ 12.22 (bs, 1H), 10.28 (bs, 1H), 7.53 (bs, 1H), 6.43 (bs, 1H), 1.96 (s, 1H).
MS (*m/z*): 126 $[MH]^+$, 148 $[M+Na]^+$.

Intermediate 18
N-(1-[6-Methyl-1-[2-methyl-4-(methyloxy)phenyl]-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl]-1*H*-pyrazol-3-yl)acetamide

A mixture of Intermediate 5 (500 mg, 1.32 mmol), Intermediate 17 (329 mg, 2 eq.), CuI (50 mg, 0.2 eq.), K_2CO_3 (382 mg, 2.1 eq.), dodecane (60 µL, 0.2 eq.) and (+/-)-trans-1,2-diaminocyclohexane (45 µL, 0.3 eq.) in anh. NMP (5 mL), in a sealed vial, was heated at 150°C for 4 hr. It was cooled down to r.t. and poured into sat.aq. NH_4Cl. EtOAc was added and the phases were separated. The aqueous layer was further extracted with EtOAc (2x10 mL). The combined organic extracts were dried over anh. Na_2SO_4, the solids were filtered and the solvent evaporated. The residue was purified on an SCX cartridge

(silica gel, CH_2Cl_2, then MeOH, then conc. NH_4OH in MeOH, 25:75) and then by flash chromatography (cHex/EtOAc 7:3) to give the title compound as a white solid (358 mg, 72%).
NMR (^{1}H, DMSO-d_6): δ 10.62 (bs, 1H), 8.24 (d, 1H), 7.15 (d, 1H), 6.84 (d, 1H), 6.78-6.73 (m, 3H), 3.83 (t, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.4 (t, 2H), 2.16 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.04 (s, 3H).
MS (*m/z*): 378 $[MH]^+$.

Intermediate 19
1-(6-Methyl-1-(2-methyl-4-(methyloxy)phenyl)-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-4-yl)-1*H*-pyrazol-3-amine

To a dispersion of Intermediate 18 (358 mg, 0.95 mmol) in EtOH (7 mL), at r.t., was added 25% NaOH (2.5 mL) and the reaction mixture was subjected to microwave irradiation (130°C) for 20 min. The EtOH was evaporated and the crude product was partitionned between EtOAc and sat.aq. NaCl. The phases were separated and the aqueous layer was further extracted with EtOAc (2x10 mL). The combined organic extracts were dried over anh. Na_2SO_4, the solids were filtered and the solvent evaporated to give the title compound (282 mg, 89%) which was used in the next step without any further purification.
NMR (^{1}H, DMSO-d_6): δ 7.96 (d, 1H), 7.12 (d, 1H), 6.83 (d, 1H), 6.75 (dd, 1H), 6.67 (s, 1H), 5.77 (d, 1H), 5.10 (bs, 2H), 3.78 (t, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.35 (t, 2H), 2.13 (s, 3H), 2.12 (s, 3H).
MS (*m/z*): 336 $[MH]^+$.

Intermediate 20
Ethyl *N*-(1-(6-methyl-1-(2-methyl-4-(methyloxy)phenyl)-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]-pyridin-4-yl)-1*H*-pyrazol-3-yl)glycinate

To a solution of Intermediate 19 (200 mg, 0.6 mmol) in anh. DMF (5 mL), at r.t., under N_2, was added NaH 60%/oil (26 mg, 1.1 eq). The reaction mixture was stirred at r.t. for 20 min, ethyl 2-bromoacetate (73 µL, 1.1 eq) was then added dropwise and the reaction mixture was heated at 60°C. Continuous additions of the alkyl bromide were done at 60°C over a period of 7.2 h (5 x 36 µL, 5 x 0.55 eq). The reaction mixture was cooled down to r.t. and poured into H_2O. EtOAc was added and the phases were separated. The aqueous layer was further extracted with EtOAc (2 x 10 mL). The combined organic extracts were dried over anh. Na_2SO_4, the solids were filtered and the solvent evaporated. The residue was purified by flash chromatography (silica gel, cHex/EtOAc 7:3) to give the title compound as a yellow oil (155 mg, 62%).
NMR (^{1}H, DMSO-d_6): δ 8.09 (d, 1H), 7.13 (d, 1H), 6.83 (d, 1H), 6.78 (dd, 1H), 6.37 (s, 1H), 6.17 (t, 1H), 5.88 (d, 1H), 5.73 (s, 1H), 4.09 (q, 2H), 3.89 (d, 2H), 3.77 (t, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.36 (t, 2H), 2.13 (bs, 6H), 1.17 (t, 3H).
MS (*m/z*): 422 $[MH]^+$.

Intermediate 21
2-[(1-(6-Methyl-1-[2-methyl-4-(methyloxy)phenyl]-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-4-yl)-1*H*-pyrazol-3-yl)amino]ethanol

To a cold (-78°C) solution of 1N $LiAlH_4$/THF (0.5 mL, 2.7 eq), under N_2, was added dropwise a solution of Intermediate 20 (77.5 mg, 0.184 mmol) in anh. THF (5 mL). The reaction mixture was stirred at -78°C for 20 min. Continuous additions of 1N $LiAlH_4$/THF were done at this temperature over a period of 40 min (3 x 200 µL, 3 x 1.09 eq). To the reaction mixture was added water (42 µL), 1N NaOH (42 µL) and water (125 µL) and a precipitate was formed. The solid was filtered and washed with EtOAc (2x) and CH_2Cl_2 (2x). The combined organic extracts were concentrated and the residue was purified by flash chromatography (silica gel, cHex/EtOAc 7:3) to give the title compound as a yellow solid (25 mg, 36%).
NMR (^{1}H, DMSO-d_6): δ 8.04 (d, 1H), 7.13 (d, 1H), 6.83 (d, 1H), 6.76 (dd, 1H), 6.66 (s, 1H), 5.82 (d, 1H), 5.58 (t, 1H), 4.59 (t, 1H), 3.78 (t, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.55 (q, 2H), 3.40 (t, 2H), 3.20 (q, 2H), 2.13 (bs, 6H).
MS (*m/z*): 380 $[MH]^+$.

Intermediate 22
3-[(1-(6-Methyl-1-[2-methyl-4-(methyloxy)phenyl]-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-4-yl)-1*H*-pyrazol-3-yl)amino]-1-propenesulfonic acid

To a suspension of Intermediate 19 (25 mg, 0.0746 mmol) in *n*-BuOH (1 mL), at r.t., under N_2, was added 1,2-oxathiolane 2,2-dioxide (30 µL, 3 eq). The reaction mixture was subjected to microwave irradiation (20+60+60 min, T=150/180°C). The solvent was evaporated and the residue was purified by flash-chromatography (silica gel, 100% EtOAc → 7:3 EtOAc /sol. NH_3 in MeOH (0.5 M)) and SCX cartridge (Eluents: MeOH and a sol. of NH_3 in MeOH (0.5 M)) to give the title compound as a yellow oil (10 mg, 30%).
NMR (^{1}H, $CDCl_3$): δ 7.54 (bs, 1H), 7.05 (d, 1H), 6.72 (m, 1H), 6.66 (m, 1H), 6.48 (bs, 1H), 5.78 (bs, 1H), 3.72 (m, 5H), 3.3 (m, 4H), 2.97 (m, 2H), 2.03-2.2 (m, 8H).
MS (*m/z*): 458 $[MH]^+$.

Intermediate 23
Phenyl (1-(6-methyl-1-[2-methyl-4-(methyloxy)phenyl]-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-3-yl)carbamate

To a suspention of Intermediate 19 (391 mg, 1.17 mmol) in anh. CH_2Cl_2 (6 mL), at 0°C, under N_2, were added pyridine (103 µL, 1.1 eq) and phenyl chloroformate (161 µL, 1.1eq). The reaction mixture was stirred at r.t. for 1 hr. The solvent was evaporated in vacuo, sat.sq. NaCl (50 mL) was then added and the solution extracted with EtOAc (3x15 mL). The combined organic extracts were dried over anh. Na_2SO_4, the solids were filtered and the solvents evaporated in vacuo. The crude compound thus obtained was purified by

flash chromatography (silica gel, MeOH-Ammonia solution in MeOH 0.5 M) to give 284 mg (53%) of the title compound as a white solid.
NMR (^{1}H, $CDCl_3$): δ 10.8 (bs, 1H) 8.28 (d, 1H), 7.39 (m, 2H), 7.18 (m, 4H), 6.73 (dd, 1H), 6.64 (s, 1H), 3.81 (t, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.32 (t, 2H), 2.14 (s, 3H), 2.12 (s, 3H).
MS (m/z): 468 $[MH]^+$.

Intermediate 24
Phenyl (1-(6-methyl-1-(2-methyl-4-(methyloxy)phenyl)-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-3-yl)carbamate

A mixture of Intermediate 23 (284mg, 0.62 mmol), pyridine (50 µL, 1.2 eq) and 2,2-bis(ethyloxy)ethanamine (108 µL, 1.2 eq) was heated for 3 hr at 80°C. H_2O (50 mL) was then added and the solution extracted with CH_2Cl_2 (3x15 mL). The combined organic extracts were dried over anh. Na_2SO_4, the solids were filtered and the solvent evaporated in vacuo. The crude compound thus obtained was purified by flash chromatography (silica gel, cHex/EtOAc 1:1) to give 214 mg (84%) of the title compound as a white solid.
NMR (^{1}H, $CDCl_3$): δ 9.21 (s, 1H), 8.24 (d, 1H), 7.15 (d, 1H), 6.95 (bs, 1H), 6.85 (d, 1H), 6.76 (dd, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.42 (s, 1H), 4.5 (m, 1H), 3.82 (t, 2H), 3.60 (m, 1H), 3.48 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.3 (s, 6H), 3.23 (t, 2H), 3.16 (s, 3H), 2.14 (s, 3H).
MS (m/z): 495 $[MH]^+$.

Intermediate 25
3-Methyl-1-[1-(triphenylmethyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2(1H)-pyridinone

A solution of Intermediate 14 (300 mg, 0.77 mmol), 3-methylpyridinone (168 mg, 1 eq), CuI (146 mg, 1 eq), K_2CO_3 (223 mg, 2.1 eq), N-N'-dimethyl *trans*-cyclohexanediamine (109 mg, 0.5 eq) in anh. NMP (4 mL) was heated at 150°C for 24 hr. Sat.aq. NH_4Cl (100 mL) was then added and the mixture extracted with CH_2Cl_2 (250 mL). The organic layer was dried over anh. Na_2SO_4, the solids were filtered and the solvent evaporated in vacuo. The crude compound thus obtained was purified by flash chromatography (silica gel, cHex/EtOAc 95:5) to give 80 mg (25%) of the title compound as white solid.
NMR (^{1}H, $CDCl_3$): δ 7.76(d, 1H), 7.30(m, 11H), 7.15 (m, 6H), 6.96(d, 1H), 6.08 (t, 1H), 2.15 (s, 3H).
MS (m/z): 440 [M+Na].

Intermediate 26
3-Methyl-1-(1H-pyrazol-3-yl)-2(1H)-pyridinone

CF_3COOH (3 mL) was added to a solution of Intermediate 25 (80 mg, 0.19 mmol) in an anh. mixture of MeOH/CH_2Cl_2 2:1 (3 mL) at r.t., under N_2. The solution was heated at 80°C for 18 hr. The solvents were evaporated in vacuo. The crude compound thus

obtained was purified on an SCX cartridge (1g, preconditioned with CH_2Cl_2) to give 13 mg (39%) of the title compound as a white solid.
NMR (^1H, $CDCl_3$): δ 7.61(d, 1H), 7.55(s, 1H), 7.24 (m, 1H), 7.1(d, 1H), 6.76 (d, 1H), 6.16 (t, 1H), 2.15 (s, 3H).
MS (m/z): 176 $[MH]^+$.

Intermediate 27
2-[1-(Triphenylmethyl)-1H-pyrazol-3-yl]-3(2H)-pyridazinone

A solution of Intermediate 14 (200 mg, 0.52 mmol), pyridazinone (50 mg, 1 eq), CuI (100 mg, 1 eq), K_2CO_3 (148 mg, 2.eq) and N-N'-dimethyl *trans*-cyclohexanediamine (73 mg, 0.5eq.) in anh. NMP (4 mL) was heated at 150°C for 8 hr. Sat.aq. NH_4Cl (100 mL) was then added and the solution extracted with CH_2Cl_2 (250 mL). The organic layer was dried over anh. Na_2SO_4, the solids were filtered and the solvents evaporated in vacuo. The crude compound thus obtained was purified by flash chromatography (silica gel, cHex/EtOAc 1:9) to give a solution of the title compound in NMP, which was used in the next step without further purification.
MS (m/z): 443 [M+K], 427 [M+Na].

Intermediate 28
2-(1*H*-Pyrazol-3-yl)-3(2H)-pyridazinone

The solution of Intermediate 27 obtained above was dissolved in a mixture of MeOH/CH_2Cl_2 2:1 (3 mL) and CF_3COOH (2.5 mL) was added, at r.t., under N_2. The reaction mixture was heated at 80°C for 4 hr. The solvents were evaporated in vacuo. The crude compound thus obtained was purified on an SCX cartridge (1g, preconditioned with CH_2Cl_2) to give 20 mg (24%, two steps) of the title compound as a white solid.
NMR (^1H, $CDCl_3$): δ 7.91(d, 1H), 7.59(m, 1H), 7.24 (m, 1H), 7.07(m, 1H), 6.76 (d, 1H).
MS (m/z): 163 $[MH]^+$.

Intermediate 29
1-Acetyl-3-[1-[1-(4-hydroxy-2-methylphenyl)-6-methyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl]-1H-pyrazol-3-yl]-2-imidazolidinone

To a solution of example 1-6 (80 mg, 0.179 mmol) in anh. CH_2Cl_2 (1.6 mL), at r.t., under N_2, was added BBr_3 1.0M/CH_2Cl_2 (0.72 mL, 5 eq) dropwise. The reaction mixture was stirred at r.t. for 90 min. MeOH (1 mL) was added and the solvent was evaporated. The residue was taken up in EtOAc/sat.aq. $NaHCO_3$ and the phases were separated. The aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (2x10 mL) and the combined organic extracts were dried over anh. Na_2SO_4. The solids were filtered and the solvent evaporated. The crude compound was further purified by flash chromatography (silica gel, 100% EtOAc → 5% MeOH/EtOAc) to give the title compound as a white solid (29 mg, 37%).

NMR (^{1}H, DMSO-d_6): δ 9.3 (s, 1H), 8.40 (d, 1H), 7.00 (d, 1H), 6.85 (d, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.65 (d, 1H), 6.60 (dd, 1H), 4.00-3.70 (m, 6H), 3.40 (t, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.05 (s, 3H).
MS (*m/z*): 433 $[MH]^+$.

Intermediate 30
1-Acetyl-3-[1-[1-[4-(ethyloxy)-2-methylphenyl]-6-methyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-4-yl]-1*H*-pyrazol-3-yl]-2-imidazolidinone

To a solution of Intermediate 29 (13.6 mg, 0.0315 mmol) in anh. DMF (1 mL), at r.t., under N_2, was added NaH 60%/oil (2.5 mg, 2 eq) and the reaction mixture was stirred at r.t. for 20 min. Iodoethane (10 μL, 4 eq) was added and the reaction mixture was stirred at r.t. for 1 hr. It was poured into EtOAc/sat.aq. NaCl and the phases were separated. The organic layer was washed with sat.aq. NaCl (2x10 mL) and dried over anh. Na_2SO_4. The solids were filtered and the solvent was evaporated. The crude compound was purified by flash chromatography (silica gel, cHex/EtOAc 1:1). The mixed fraction were re-purified by flash chromatography (silica gel, cHex/EtOAc 7:3). The title compound was obtained as a white solid (5 mg, 34%)
NMR (^{1}H,): δ 7.87 (d, 1H), 7.13 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 6.79 (d, 1H), 6.74 (d, 1H), 6.53 (s, 1H), 4.11-3.97 (m, 6H), 3.86 (t, 2H), 3.43 (t, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 1.39 (t, 3H).
MS (*m/z*): 461 $[MH]^+$.

Intermediate 31
1-Acetyl-3-[1-(6-methyl-1-[2-methyl-4-[(1-methylethyl)oxy]phenyl]-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-4-yl)-1*H*-pyrazol-3-yl]-2-imidazolidinone

To a solution of Intermediate 29 (14 mg, 0.032 mmol) in anh. DMF (1 mL), at r.t., under N_2, was added NaH 60%/oil (3 mg, 2 eq) and the reaction mixture was stirred at r.t. for 20 min. 2-Iodopropane (13 μL, 4 eq) was added and the reaction mixture was stirred at r.t. for 1 hr. It was poured into EtOAc/sat.aq. NaCl and the phases were separated. The organic layer was washed with sat.aq. NaCl (2x10 mL) and dried over anh. Na_2SO_4. The solids were filtered and the solvent was evaporated. The crude compound was purified by flash chromatography (silica gel, cHex/EtOAc 2:8). The title compound was obtained as a clear oil (11 mg, 79%) in an inseparable 2:1 mixture with 1-(1-methylethyl)-3-[1-(6-methyl-1-[2-methyl-4-[(1-methylethyl)oxy]phenyl]-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-4-yl)-1*H*-pyrazol-3-yl]-2-imidazolidinone.
MS (*m/z*): 475 $[MH]^+$.

Intermediate 32
1-(2,4-Dichlorophenyl)-2-pyrrolidinone

66

As in Intermediate 1, except that 2,4-dichloroaniline was used instead of 4-methoxy-2-methylaniline.
NMR (^{1}H, $CDCl_3$): δ 7.18-7.35 (m, 3H), 3.72 (t, 2H), 2.53 (t, 2H), 2.22 (t, 2H).
MS (*m/z*): 230 $[MH]^+$.

Intermediate 33
Ethyl 1-(2,4-dichlorophenyl)-2-oxo-3-pyrrolidinecarboxylate

To a solution of Intermediate 32 (3.8 g, 15.65 mmol) in $(EtO)_2CO$ (25.2 mL, 13.2 eq), at r.t., under N_2, was added *t*-BuOK 1M/THF (47 mL, 3 eq) dropwise. The stirred reaction mixture was heated at 80°C for 2 hr, then it was cooled to r.t. and poured on ice. The mixture was then acidified with 6N HCl, extracted with CH_2Cl_2 (300 mL), washed with sat.aq. $NaHCO_3$ (100 mL), sat.aq. NaCl (100 mL) and water (100 mL). The organic layer was 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 as a yellow oil (3.2 g, 67%).
NMR (^{1}H, DMSO-d_6): δ 7.61 (s, 1H), 7.44 (m, 2H), 4.16 (q, 2H), 3.80 (m, 2H), 3.61 (t, 1H), 2.51 (m, 2H), 1.24 (t, 3H).
MS (*m/z*): 302 $[MH]^+$.

Intermediate 34
Ethyl 1-(2,4-dichlorophenyl)-2-[(3-(ethyloxy)-1-methyl-3-oxo-1-propen-1-yl)imino]-3-pyrrolidinecarboxylate

To a mixture of Intermediate 33 (0.5 g, 1 eq) and ethyl (2Z)-3-amino-2-butenoate (0.43 g, 2 eq), was added $POCl_3$ (4 mL, 28 eq) and the resulting reaction mixture was stirred at 100°C for 4 hr. The reaction mixture was then cooled to r.t., evaporated, poured on ice, neutralized with sat.aq. $NaHCO_3$ and extracted with EtOAc (200 mL). The organic layer was dried over anh. Na_2SO_4, the solids were filtered and the solvent evaporated. The crude product was used in the next step without further purification.
MS (*m/z*): 413 $[M]^+$.

Intermediate 35
1-(2,4-Dichlorophenyl)-6-methyl-1,2,3,7-tetrahydro-4*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-4-one

A solution of crude Intermediate 34 in anh. DMF (10 mL) was added to a suspension of NaH 60%/oil (111 mg, 2 eq) in anh. DMF (10 mL), at r.t., under N_2. The reaction mixture was heated at 100°C for 6 hr. The mixture was then cooled to r.t. and the pH adjusted to 5 with sat.aq. NH_4Cl. The reaction mixture was then partitioned between EtOAc/sat.aq. NH_4Cl (200 mL/100 mL). The phases were separated and the organic layer was 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 1:1 → EtOAc/MeOH 1:1) to give the title compound as a brown oil (0.038 g, 7%, two steps).
NMR (^{1}H, $CDCl_3$): δ 7.33 (m, 2H), 7.17 (m, 1H), 6.00 (s, 1H), 2.88 (t, 2H), 2.98 (t, 2H), 2.22 (s, 3H).
MS (*m/z*): 295 $[M]^+$.

Intermediate 36
1-(2,4-Dichlorophenyl)-6-methyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-4-yl trifluoromethanesulfonate

As in Intermediate 4.
NMR (^{1}H, $CDCl_3$): δ 7.48 (s, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.26 (d, 1H), 6.35 (s, 1H), 4.01 (t, 2H), 3.25 (t, 2H), 2.32 (s, 3H).
MS (*m/z*): 427 $[M]^+$.

Intermediate 37
1-(2,4-Dichlorophenyl)-4-iodo-6-methyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine

As in Intermediate 5.
NMR (^{1}H, $CDCl_3$): δ 7.42 (m, 3H), 6.81 (s, 1H), 3.96 (t, 2H), 3.04 (t, 2H), 2.24 (s, 3H).
MS (*m/z*): 405 $[M]^+$.

Intermediate 38
Ethyl 2-chloro-6-methyl-4-[3-(2-oxoimidazolidin-1-yl)-1*H*-pyrazol-1-yl]nicotinate

To a solution of Intermediate 8 (9.73 g, 1.5 eq) in anh. DMF (150 mL), at r.t., under N_2, was added NaH 60%/oil (1.7 g, 1 eq) and the reaction mixture was stirred at r.t. for 20 min. A solution of ethyl 2,4-dichloro-6-methyl-3-pyridinecarboxylate (10 g, 42.9 mmol) was then added dropwise and the reaction mixture was stirred at 80°C for 4 hr. It was then cooled down to r.t. and quenched with ice water. The addition of EtOAc caused a precipitate to form. The white solid was collected by filtration, washed with water and dried in vacuo (5.2 g). The filtrate was transferred into a separatory funnel and the aqueous layer was extracted with EtOAc (2x100 mL). The combined organic layers were washed with sat.aq. NaCl, dried over anh. Na_2SO_4, the solids were filtered and the solvent evaporated. The crude product was treated with EtOAc and left at r.t. overnight. The precipitate was filtrated, dried in vacuo and combined with the previous batch to give the title compound as a white solid (7.2 g, 48%).
NMR (^{1}H, DMSO-d_6): δ 8.53 (d, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.18 (bs, 1H), 6.89 (d, 1H), 4.32 (q, 2H), 3.75 (t, 2H), 3.42 (t, 2H), 3.31 (s, 3H), 1.26 (t, 3H).
MS (*m/z*): 350 $[MH]^+$.

Intermediate 39

1-[1-[2-Chloro-3-(hydroxymethyl)-6-methyl-4-pyridinyl]-1*H*-pyrazol-3-yl]-2-imidazolidinone

To a suspension of Intermediate 38 (7.2 g, 20.6 mmol) in anh. CH_2Cl_2 (120 mL), at 0°C, under N_2, was added dropwise DIBAL-H 1M/CH_2Cl_2, (41.2 mL, 2 eq). At the end of the addition the resulting solution was allowed to warm to r.t. and stirred for 2 hr. More DIBAL-H was added until the reaction was complete (3x20.5 mL), each time cooling at 0°C and then stirring at r.t. for 1 hr. The reaction mixture was then cooled to 0°C, quenched by the slow addition of a Rochelle salt solution (50 mL) and stirred at r.t. overnight. The white lattice was treated with 4 L of Rochell's salt solution and 3 L of CH_2Cl_2 and stirred at r.t. for 20 hr. The two phases were separated and the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (5x500 mL). The combined organic extracts were washed with sat.aq. NaCl, dried over anh. Na_2SO_4, the solids were filtered and the solvent evaporated to give the title compound as a white solid (4 g, 63%).
NMR (^{1}H, DMSO-d_6): δ 8.36 (d, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.12 (bs, 1H), 6.86 (d, 1H), 5.47 (t, 1H), 4.61 (d, 2H), 3.86 (t, 2H), 3.44 (t, 2H), 3.30 (s, 3H).
MS (*m/z*): 308 $[MH]^+$.

Intermediate 40
1-[1-[2-Chloro-3-(hydroxymethyl)-6-methyl-4-pyridinyl]-1*H*-pyrazol-3-yl]-3-[[4-(methyloxy)phenyl]methyl]-2-imidazolidinone

To a suspension of Intermediate 39 (100 mg, 0.325 mmol) in anh. DMF (6.5 mL), at r.t., under N_2, was added NaH 60%/oil (13 mg, 1 eq.). The reaction mixture was stirred at r.t. until a pale yellow solution was obtained (*circa* 10 min). After cooling to 0°C, 1-(chloromethyl)-4-(methyloxy)benzene (44 µL, 1 eq) was added and the reaction mixture was stirred for 1.5 hr. It was partitioned between EtOAc/sat.aq. NaCl, the phases were separated and the organic layer was dried over anh. Na_2SO_4. The solids were filtered and the solvent evaporated. The crude product was purified by flash chromatography (silica gel, EtOAc/cHex 6:4 → 7:3) to give the title compound as a white solid (45.5 mg, 33%).
NMR (^{1}H, $CDCl_3$): δ 7.85 (d, 1H), 7.20 (dd, 2H), 7.15 (d, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.89 (dd, 2H), 4.85 (s, 2H), 4.40 (s, 2H), 3.84 (t, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.43 (t, 2H), 2.6 (s, 3H).
MS (*m/z*): 428 $[MH]^+$, 450 $[M+23]^+$

Intermediate 41
2-Chloro-6-methyl-4-[3-[3-[[4-(methyloxy)phenyl]methyl]-2-oxo-1-imidazolidinyl]-1*H*-pyrazol-1-yl]-3-pyridinecarbaldehyde

To a solution of Intermediate 40 (925 mg, 2.16 mmol) in CH_2Cl_2 (90 mL), was added Dess Martin periodinane (1.38 g, 1.5 eq) in three portions and the reaction mixture was stirred at r.t. for 2 hr. More Dess Martin periodinane (750 mg, 0.2 eq) was added and the reaction mixture was stirred for an additional 30 min. $Na_2S_2O_3$ (5 eq) in a sat.aq. $NaHCO_3$ (100 mL) was added and the phases were separated. The aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2

(3x50 mL) and 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, EtOAc/cHex 6:4 → 7:3) to give the title compound as a white solid (520 mg, 57%).
NMR (^{1}H, $CDCl_3$): δ 10.26 (s, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.23 (dd, 2H), 7.20 (s, 1H), 7.13 (d, 1H), 6.89 (dd, 2H), 4.41 (s, 2H), 3.84 (t, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.39 (t, 2H), 2.6 (s, 3H).
MS (*m/z*): 426 $[MH]^+$.

Intermediate 42
1-(1-(2-Chloro-6-methyl-3-[(*E*)-2-(methyloxy)ethenyl]-4-pyridinyl)-1*H*-pyrazol-3-yl)-3-[[4-(methyloxy)phenyl]methyl]-2-imidazolidinone

n-BuLi 1.6M/Hexane (0.44 mL, 3 eq) was added dropwise to a suspension of (methoxymethyl)-triphenylphosphonium chloride (224 mg, 3 eq) in THF (5 mL) at 0°C, under N_2. At the end of the addition the reaction mixture was allowed to warm to r.t. and stirred for 20 min. A solution of Intermediate 41 (100 mg, 0.235 mmol) in THF (8 mL) was added and the reaction mixture stirred at r.t. for an additional 1.5 hr. The mixture was treated with water, EtOAc was added and the phases were separated. The organic layer was dried over anh. Na_2SO_4, the solids were filtered and the solvent evaporated in vacuo to a residue which was purified on an SCX cartridge (100% cHex → cHex/EtOAc 7:3) to give the title compound as a white solid (68 mg, 63%) as a 7:3 mixture of transcis isomers.
NMR (^{1}H, $CDCl_3$): δ 7.36 (d, 1H), 7.24 (m, 3H), 6.99 (d, 1H), 6.87 (d, 2H), 6.58 (d, 2H), 6.59 (d, 2H), 4.40 (s, 2H), 3.89 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 3.37 (m, 2H), 2.50 (s, 3H).
MS (*m/z*): 454 $[MH]^+$.

Intermediate 43
[2-Chloro-6-methyl-4-[3-(3-[[4-(methyloxy)phenyl]methyl]-2-oxo-1-imidazolidinyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]-3-pyridinyl]acetaldehyde

To a solution of Intermediate 42 (5.5 g, 12.5 mmol) in THF (120 mL), at r.t., was added 6.0M HCl (60 mL, 28.4 eq.) and the reaction mixture was stirred for 18 hr. The reaction mixture was quenched with sat.aq. $NaHCO_3$ until neutral pH, the solvent partially removed and the crude mixture partitioned between EtOAc/water. The phases were separated and the organic layer was washed with sat.aq. NaCl (2x10 mL). It was 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 4:6) to give the title compound as a white solid (4.6 g, 86%).
NMR (^{1}H, $CDCl_3$): δ 9.73 (s, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.23 (d, 2H), 7.06 (m, 2H), 6.88 (d, 2H), 4.40 (s, 2H), 4.01 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.76 (t, 2H), 3.37 (t, 2H), 2.58 (s, 3H).
MS (*m/z*): 440 $[MH]^+$.

Intermediate 44
1-[1-[2-Chloro-3-(2-hydroxyethyl)-6-methyl-4-pyridinyl]-1*H*-pyrazol-3-yl]-3-[[4-(methyloxy)phenyl]methyl]-2-imidazolidinone

To a solution of Intermediate 43 (4.4 g, 9.96 mmol) in anh. MeOH (100 mL) at 0°C, under N_2, was added $NaBH_4$ (397 mg, 1.0 eq) in small portions and the reaction mixture was warmed up to r.t. and stirred for 30 min. The reaction mixture was quenched with water, the solvent partially removed and partitioned between EtOAc/water. The phases were separated and the organic layer was washed with sat.aq. NaCl (2x10 mL). It was 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/EtOAc1:1) to give the title compound as a white solid (4.28 g, 96%).
NMR (^1H, $CDCl_3$): δ 7.65 (d, 1H), 7.24 (d, 2H), 7.09 (d, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.89 (d, 2H), 4.45 (s, 2H), 3.96 (m, 4H), 3.83 (s, 3H), 3.41 (t, 2H), 3.14 (t, 2H), 2.55 (s, 3H).
MS (*m/z*): 442 $[MH]^+$.

Intermediate 45
1-[1-[2-Chloro-3-[2-[[(1,1-dimethylethyl)(dimethyl)silyl]oxy]ethyl]-6-methyl-4-pyridinyl]-1*H*-pyrazol-3-yl]-3-[[4-(methyloxy)phenyl]methyl]-2-imidazolidinone

To a solution of Intermediate 44 (4.28 g, 7.66 mmol) in anh. DMF (100 mL), at 0°C, under N_2, were added imidazole (7.19 g, 11 eq), DMAP (122 mg, 0.1 eq), TBDMSCl (4.07 g, 2.8 eq) and the reaction mixture was warmed up to r.t. and stirred for 1 hr. It was then partitioned between EtOAc/sat.aq. NH_4Cl. The phases were separated and the organic layer was washed with sat.aq. NaCl (2x10 mL). It was 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/EtOAc7:3) to give the title compound as a yellow oil (4.92 g, 92%).
NMR (^1H, $CDCl_3$): δ 8.05 (d, 1H), 7.28 (d, 2H), 7.15 (s, 1H), 7.05 (d, 1H), 6.91 (d, 2H), 4.45 (s, 2H), 3.96 (m, 4H), 3.83 (s, 3H), 3.40 (t, 2H), 3.14 (t, 2H), 2.55 (s, 3H), 0.83 (s, 9H), 0.00 (s, 6H).
MS (*m/z*): 556 $[MH]^+$.

Intermediate 46
1-[1-[3-(2-[[(1,1-Dimethylethyl)(dimethyl)silyl]oxy]ethyl]-6-methyl-2-[(2-methyl-4-[(trifluoromethyl)oxy]phenyl)amino]-4-pyridinyl]-1*H*-pyrazol-3-yl]-3-[[4-(methyloxy)phenyl]methyl]-2-imidazolidinone

To a solution of Intermediate 45 (500 mg, 0.703 mmol) in anh. DME (10 mL), at r.t., under N_2, were added $Pd_2(dba)_3$ (62 mg, 0.1 eq), dicyclohexyl(2',-methyl-2-biphenylyl)phosphane (98 mg, 0.3 eq), K_3PO_4 (573 mg, 3 eq) and 2-methyl-4-[(trifluoromethyl)oxy]aniline (258

mg, 1.5 eq) and the reaction mixture was stirred and heated at reflux for 3 hr. It was then partitioned between EtOAc/sat.aq. NH_4Cl. The phases were separated and the organic layer was washed with sat.aq. NaCl (2x10 mL). It was 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 7:3) to give the title compound as a white solid (555 mg, 86%).
NMR (^{1}H, $CDCl_3$): δ 7.97 (m 1H), 7.63 (m, 2H), 7.44 (m, 1H), 7.26 (d, 2H), 7.01 (m, 2H), 6.91 (m, 2H), 6.62 (s, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.18 (t, 2H), 3.88 (t, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.41 (t, 2H), 2.87 (t, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 0.84 (s, 9H), 0.00 (s, 6H).
MS (*m/z*): 711 $[MH]^+$.

Intermediate 47
1-[1-[3-(2-Hydroxyethyl)-6-methyl-2-[(2-methyl-4-[(trifluoromethyl)oxy]phenyl)amino)-4-pyridinyl]-1*H*-pyrazol-3-yl]-3-[(4-(methyloxy)phenyl)methyl]-2-imidazolidinone

To a solution of Intermediate 46 (555 mg, 0.930 mmol) in anh. THF (5 mL), at r.t., under N_2, was added Et_3N·3HF (637 µL, 5 eq) and the reaction mixture was stirred at r.t. for 18 hr. It was then partitioned between EtOAc/water. The phases were separated and the organic layer was washed with sat.aq. NaCl (2x10 mL). It was 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) to give the title compound as a white solid (281 mg, 60%).
NMR (^{1}H, $CDCl_3$): δ 7.92 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.25 (d, 2H), 7.01 (m, 2H), 6.89 (d, 2H), 6.56 (s, 1H), 4.41 (s, 2H), 4.14 (m, 2H), 3.86 (t, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.38 (t, 2H), 2.88 (t, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.28 (s, 3H).
MS (*m/z*): 597 $[MH]^+$.

Intermediate 48
1-[1-(6-Methyl-1-(2-methyl-4-[(trifluoromethyl)oxy]phenyl)-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-4-yl)-1*H*-pyrazol-3-yl]-3-[(4-(methyloxy)phenyl)methyl)-2-imidazolidinone

To a solution of Intermediate 47 (281 mg, 0.466 mmol) in CH_2Cl_2 (10 mL), under N_2, were added I_2 (240 mg, 2 eq), PPh_3 (247 mg, 2 eq) and Et_3N (131 µL, 2 eq) and the reaction mixture was stirred at r.t. for 2 hr. The solvent was then evaporated and the crude product was purified on an SCX cartridge (100% CH_2Cl_2 → 2.0M Et_3N in MeOH) and flash chromatography (silica gel, cHex/EtOAc 1:1) to give the title compound as a white solid (168 mg, 62%).
NMR (^{1}H, $CDCl_3$): δ 7.84 (d, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.26 (d, 2H), 7.08 (m, 3H), 6.89 (d, 2H), 6.62 (s, 1H), 4.42 (s, 2H), 3.91 (m, 4H), 3.81 (s, 3H), 3.48 (t, 2H), 3.40 (t, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.29 (s, 3H).
MS (*m/z*): 579 $[MH]^+$.

Intermediate 49
4-[(3-[2-[(1,1-Dimethylethyl)(dimethyl)silyl]oxy]ethyl)-6-methyl-4-[3-(3-[[4-(methyloxy)phenyl]methyl]-2-oxo-1-imidazolidinyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]-2-pyridinyl]amino]-3-methylbenzonitrile

As in Intermediate 46, except that 4-amino-3-methylbenzonitrile was used instead of 2-methyl-4-[(trifluoromethyl)oxy]aniline.
NMR (^{1}H, $CDCl_3$): δ 8.21 (d, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.6 (d, 1H), 7.42 (dd, 1H), 7.36 (bs, 1H), 7.23 (d, 2H), 6.99 (d, 1H), 6.87 (d, 2H), 6.71 (s,1H), 4.41 (s, 2H), 4.19 (m, 2H), 4.04 (broad, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.36 (t, 2H), 2.85 (t,2H), 2.5 (s, 3H), 2.3 (s, 3H), 0.77 (s, 9H), -0.08 (s, 6H).
MS (*m/z*): 652 $[MH]^+$.

Intermediate 50
4-[(3-(2-Hydroxyethyl)-6-methyl-4-[3-(3-[[4-(methyloxy)phenyl]methyl]-2-oxo-1-imidazolidinyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]-2-pyridinyl]amino)-3-methylbenzonitrile

As in Intermediate 47.
NMR (^{1}H, $CDCl_3$): δ 8.14 (d, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.46 (dd, 1H), 7.4 (bs, 1H), 7.23 (d, 2H), 7.02 (d, 1H), 6.87 (d, 2H), 6.69 (s,1H), 4.4 (s, 2H), 4.2 (m, 2H), 3.84 (t, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.37 (t, 2H), 3.15 (bs,1H), 2.86 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.28 (s, 3H).
MS (*m/z*): 536 $[MH]^+$.

Intermediate 51
3-Methyl-4-[6-methyl-4-[3-(3-[[4-(methyloxy)phenyl]methyl]-2-oxo-1-imidazolidinyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-1-yl]benzonitrile

As in Intermediate 48.
NMR (^{1}H, $CDCl_3$): δ 7.83 (d, 1H), 7.54 (bs, 1H), 7.48 (dd, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.23 (d, 2H), 7.02 (d, 1H), 6.87 (d, 2H), 6.67 (s,1H), 4.41 (s, 2H), 3.94 (m, 4H), 3.79 (s, 3H), 3.48 (t, 2H), 3.38 (t, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.29 (s, 3H).
MS (*m/z*): 520 $[MH]^+$.

Intermediate 52
1-[1-(3-[2-[[(1,1-Dimethylethyl)(dimethyl)silyl]oxy]ethyl)-6-methyl-2-[[2-methyl-4-(1*H*-pyrazol-1-yl)phenyl]amino]-4-pyridinyl]-1*H*-pyrazol-3-yl]-3-[[4-(methyloxy)phenyl]methyl]-2-imidazolidinone

As in Intermediate 46, except that Intermediate 53 (2-methyl-4-(1*H*-pyrazol-1-yl)aniline) was used instead of 2-methyl-4-[(trifluoromethyl)oxy]aniline.
NMR (^{1}H, $CDCl_3$): δ 8.07 (d, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.57 (m, 3H), 7.46 (dd, 1H), 7.25 (d, 2H), 7.03 (d, 1H), 6.91 (d, 2H), 6.60 (s, 1H), 6.45 (t, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.16 (t,

2H), 3.92 (t, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.40 (s, 2H), 2.87 (t, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.36 (s, 3), 0.84 (s, 9H), 0.00 (s, 6H).
MS (*m/z*): 693 $[MH]^+$.

Intermediate 53
1-[1-(3-(2-Hydroxyethyl)-6-methyl-2-[(2-methyl-4-(1*H*-pyrazol-1-yl)phenyl)amino)-4-pyridinyl)-1*H*-pyrazol-3-yl]-3-[(4-(methyloxy)phenyl)methyl]-2-imidazolidinone

As in Intermediate 47.
NMR (^{1}H, $CDCl_3$): δ 7.94 (d, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.57 (m, 2H), 7.48 (d, 1H), 7.38 (dd, 1H), 7.22 (d, 2H), 6.97 (d, 1H), 6.86 (d, 2H), 6.54 (s, 1H), 6.37 (t, 1H), 4.38 (t, 2H), 4.10 (m, 2H), 3.82 (t, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.32 (t, 2H), 2.83 (t, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.27 (s, 3H).
MS (*m/z*): 579 $[MH]^+$.

Intermediate 54
1-(1-(6-Methyl-1-[2-methyl-4-(1*H*-pyrazol-1-yl)phenyl]-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-4-yl)-1*H*-pyrazol-3-yl)-3-[(4-(methyloxy)phenyl)methyl]-2-imidazolidinone

As in Intermediate 48.
NMR (^{1}H, $CDCl_3$): δ 7.90 (d, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.71 (m, 1H), 7.67 (m, 1H), 7.63 (m, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.24 (d, 2H), 7.03 (d, 1H), 6.90 (d, 2H), 6.62 (s, 1H), 6.45 (t, 1H), 4.43 (s, 2H), 3.96 (m, 4H), 3.81 (s, 3H), 3.49 (t, 2H), 3.40 (t, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.29 (s, 6H).
MS (*m/z*): 581 $[MH]^+$.

Intermediate 55
4-((3-(2-[[(1,1-Dimethylethyl)(dimethyl)silyl]oxy]ethyl)-6-methyl-4-[3-(3-[(4-(methyloxy)phenyl)methyl]-2-oxo-1-imidazolidinyl)-1H-pyrazol-1-yl]-2-pyridinyl)amino)-3-(trifluoromethyl)benzonitrile

As in Intermediate 48, except that 4-amino-3-(trifluoromethyl)benzonitrile was used instead of 2-methyl-4-[(trifluoromethyl)oxy]aniline.
NMR (^{1}H, $CDCl_3$): δ 8.41 (d, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.74 (m, 2H), 7.35 (m, 3H), 7.12 (d, 1H), 6.96 (d, 2H), 4.52 (s, 2H), 4.16 (t, 2H), 4.00 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.48 (t, 2H), 3.21 (t, 2H), 2.63 (s, 3H), 0.91 (s, 9H), 0.07 (s, 6H).
MS (*m/z*): 706 $[MH]^+$.

Intermediate 56
4-((3-(2-Hydroxyethyl)-6-methyl-4-[3-(3-[(4-(methyloxy)phenyl)methyl]-2-oxo-1-imidazolidinyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]-2-pyridinyl)amino)-3-(trifluoromethyl)benzonitrile

As in Intermediate 47.

NMR (^{1}H, $CDCl_3$): δ 8.28 (d, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.61 (dd, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.16 (d, 2H), 6.98 (d, 1H), 6.81 (d, 2H), 6.72 (s, 1H), 6.14 (t, 1H), 4.35 (s, 2H), 4.06 (t, 2H), 3.78 (t, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.32 (t, 2H), 2.84 (t, 2H), 2.43 (s, 3H).
MS (*m/z*): 592 $[MH]^+$.

Intermediate 57
4-(6-Methyl-4-[3-(3-[(4-(methyloxy)phenyl)methyl]-2-oxo-1-imidazolidinyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-1-yl)-3-(trifluoromethyl)benzonitrile

As in Intermediate 48.
NMR (^{1}H, $CDCl_3$): δ 8.00 (d, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.61 (dd, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.25 (d, 2H), 7.05 (d, 1H), 6.89 (d, 2H), 6.75 (s, 1H), 4.42 (s, 2H), 3.93 (m, 4H), 3.52 (t, 2H), 3.48 (s, 3H), 3.40 (t, 2H), 2.35 (s, 3H).
MS (*m/z*): 574 $[MH]^+$.

Intermediate 58
1-[1-[2-[(2-(Difluoromethyl)-4-(methyloxy)phenyl]amino]-3-[2-[[(1,1-dimethylethyl)(dimethyl)silyl]oxy]ethyl]-6-methyl-4-pyridinyl]-1*H*-pyrazol-3-yl]-3-[[4-(methyloxy)phenyl]methyl]-2-imidazolidinone

As in Intermediate 46, except that Intermediate 57 (2-(difluoromethyl)-4-(methyloxy)aniline) was used instead of 2-methyl-4-[(trifluoromethyl)oxy]aniline.
NMR (^{1}H, $CDCl_3$): δ 7.62 (d, 1H), 7.56 (d,1H), 7.50 (s,1H), 7.26 (d, 2H), 7.13 (d, 1H), 7.01-6.96 (m, 2H), 6.87-6.92 (m, 2H), 6.73 (t, 1H, J_{H-F}= 56.1 Hz), 6.55 (s, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.11 (t, 2H), 3.86 (t, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.39 (t, 2H), 2.84 (t, 2H), 2.35 (s, 3H), 0.82 (s, 9H), 0.00 (s, 6H).
MS (*m/z*): 693 $[MH]^+$.

Intermediate 59
1-[1-[2-[(2-(Difluoromethyl)-4-(methyloxy)phenyl]amino]-3-(2-hydroxyethyl)-6-methyl-4-pyridinyl]-1*H*-pyrazol-3-yl]-3-[[4-(methyloxy)phenyl]methyl]-2-imidazolidinone

As in Intermediate 47.
NMR (^{1}H, DMSO-d_6): δ 8.32 (bs, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.34-7.30 (m, 1H), 7.21 (d, 2H), 7.05-7.07 (m, 2H), 6.9 (d, 2H), 6.86 (t, 1H, J_{H-F}= 54.9 Hz), 6.76 (d, 1H), 6.63 (s, 1H), 5.29 (t, 1H), 4.31 (s, 2H), 3.73-3.84 (m, 10H), 3.34 (t, 2H), 2.77 (t, 2H), 2.19 (s, 3H).
MS (*m/z*): 579 $[MH]^+$.

Intermediate 60
1-(1-[1-[2-(Difluoromethyl)-4-(methyloxy)phenyl]-6-methyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-4-yl]-1*H*-pyrazol-3-yl)-3-[[4-(methyloxy)phenyl]methyl]-2-imidazolidinone

As in Intermediate 48.
NMR (^{1}H, $CDCl_3$): δ 7.84 (d, 1H), 7.21-7.26 (m, 4H), 7.02-7.06 (m, 2H), 6.87-6.89 (m, 2H), 6.87 (t, 1H, J_{H-F}= 55.5 Hz), 6.64 (s, 1H), 4.23 (s, 2H), 3.81-3.97 (m, 10H), 3.37-3.49 (m, 4H), 2.32 (s, 3H).
MS (*m/z*): 561 $[MH]^+$.

Intermediate 61
4-{[3-(2-{[(1,1-Dimethylethyl)(dimethyl)silyl]oxy}ethyl)-6-methyl-4-[3-(3-{[4-(methyloxy)phenyl]methyl}-2-oxo-1-imidazolidinyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]-2-pyridinyl]amino}-3-[(trifluoromethyl)oxy]benzonitrile

As in Intermediate 46, except that 4-amino-3-[(trifluoromethyl)oxy]benzonitrile was used instead of 2-methyl-4-[(trifluoromethyl)oxy]aniline.
MS (*m/z*): 722 $[MH]^+$.

Intermediate 62
4-{[3-(2-Hydroxyethyl)-6-methyl-4-[3-(3-{[4-(methyloxy)phenyl]methyl}-2-oxo-1-imidazolidinyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]-2-pyridinyl]amino}-3-[(trifluoromethyl)oxy]benzonitrile

As in Intermediate 47.
NMR (^{1}H, $CDCl_3$): δ 8.64 (d, 1H), 8.58 (d, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.5 (dd, 1H), 7.48 (bs, 1H), 7.23 (d, 2H), 7.02 (d, 1H), 6.87 (d, 2H), 6.87 (d, 2H), 6.74 (s, 1H), 4.4 (s, 2H), 4.2 (m, 2H), 3.84 (t, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.37 (t, 2H), 3.1 (bs, 1H), 2.86 (m, 2H), 2.5 (s, 3H).
MS (*m/z*): 608 $[MH]^+$.

Intermediate 63
4-[6-Methyl-4-[3-(3-{[4-(methyloxy)phenyl]methyl}-2-oxo-1-imidazolidinyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-1-yl]-3-[(trifluoromethyl)oxy]benzonitrile

As in Intermediate 48.
NMR (^{1}H, $CDCl_3$): δ 8.05 (d, 1H), 7.84 (m, 1H), 7.54 (bs, 1H), 7.5 (m, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.03 (m, 1H), 6.87 (d, 2H), 6.78 (s,1H), 4.41 (s, 2H), 4.11 (m, 2H), 3.91 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.5 (t, 2H), 3.36 (t, 2H), 2.41 (s, 3H).
MS (*m/z*): 590 $[MH]^+$.

Intermediate 64
4-{[3-(2-{[(1,1-Dimethylethyl)(dimethyl)silyl]oxy}ethyl)-6-methyl-4-[3-(3-{[4-(methyloxy)phenyl]methyl}-2-oxo-1-imidazolidinyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]-2-pyridinyl]amino}-3-ethylbenzonitrile

As in Intermediate 46, except that 4-amino-3-ethylbenzonitrile was used instead of 2-methyl-4-[(trifluoromethyl)oxy]aniline.

MS (*m/z*): 666 [MH]$^+$.

Intermediate 65
3-Ethyl-4-(3-(2-hydroxyethyl)-6-methyl-4-[3-(3-[[4-(methyloxy)phenyl]methyl]-2-oxo-1-imidazolidinyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]-2-pyridinylamino)benzonitrile

As in Intermediate 47.
NMR (^{1}H, $CDCl_3$): δ 8.11 (d, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.43 (dd, 1H), 7.42 (bs, 1H), 7.23 (d, 2H), 7.01 (d, 1H), 6.87 (d, 2H), 6.69 (s, 1H), 4.41 (s, 2H), 4.19 (m, 2H), 3.84 (t, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.37 (t, 2H), 3.2 (bs, 1H), 2.85 (m, 2H), 2.64 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 1.27 (t, 3H).
MS (*m/z*): 552 [MH]$^+$.

Intermediate 66
3-Ethyl-4-(6-methyl-4-[3-(3-[[4-(methyloxy)phenyl]methyl]-2-oxo-1-imidazolidinyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-1-yl)benzonitrile

As in Intermediate 48.
NMR (^{1}H, $CDCl_3$): δ 7.83 (d, 1H), 7.6 (bs, 1H), 7.48 (dd, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.23 (d, 2H), 7.02 (d, 1H), 6.87 (d, 2H), 6.65 (s, 1H), 4.41 (s, 2H), 3.92 (m, 4H), 3.79 (s, 3H), 3.48 (t, 2H), 3.38 (t, 2H), 2.69 (q, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.22 (t, 3H).
MS (*m/z*): 534 [MH]$^+$.

Intermediate 67
1-[1-(3-(2-[[(1,1-Dimethylethyl)(dimethyl)silyl]oxy]ethyl)-6-methyl-2-[(2-(methyloxy)-4-(1*H*-pyrazol-1-yl)phenyl)amino]-4-pyridinyl)-1*H*-pyrazol-3-yl]-3-[(4-(methyloxy)phenyl)methyl]-2-imidazolidinone

As in Intermediate 46, except that Intermediate 66 (2-(methyloxy)-4-(1*H*-pyrazol-1-yl)aniline) was used instead of 2-methyl-4-[(trifluoromethyl)oxy]aniline.
NMR (^{1}H, $CDCl_3$): δ 7.88 (d, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.5 (bs, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.21 (m, 3H), 7.16 (dd, 1H), 7.02 (d, 1H), 6.88 (d, 2H), 6.69 (d, 1H), 6.54 (s, 1H), 6.44 (t, 1H), 4.41 (s, 2H), 4.11 (t, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.86 (t, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.36 (t, 2H), 2.85 (t, 2H), 2.51 (s, 3H), 0.79 (s, 9H), 0.07 (s, 6H).
MS (*m/z*): 709 [MH]$^+$

Intermediate 68
1-[1-(3-(2-Hydroxyethyl)-6-methyl-2-[(2-(methyloxy)-4-(1*H*-pyrazol-1-yl)phenyl)amino]-4-pyridinyl)-1*H*-pyrazol-3-yl]-3-[(4-(methyloxy)phenyl)methyl]-2-imidazolidinone

As in Intermediate 47.
NMR (^{1}H, $CDCl_3$): δ 8.66 (m, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.5 (bs, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.21 (m, 3H), 7.16 (dd, 1H), 7.02 (d, 1H), 6.88 (d, 2H), 6.54 (s, 1H), 6.44 (t,

1H), 4.41 (s, 2H), 4.11 (t, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.9 (t, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.40 (t, 2H), 2.9 (t, 2H), 2.49 (s, 3H).
MS (*m/z*): 595 $[MH]^+$.

Intermediate 69
1-(1-(6-Methyl-1-(2-(methyloxy)-4-(1*H*-pyrazol-1-yl)phenyl)-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-4-yl)-1*H*-pyrazol-3-yl)-3-[(4-(methyloxy)phenyl)methyl]-2-imidazolidinone

As in Intermediate 48.
NMR (^{1}H, $CDCl_3$): δ 7.88 (d, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.22 (m, 3H), 7.00 (d, 1H), 6.86 (d, 2H), 6.63 (s, 1H), 6.43 (t, 1H), 4.41 (s, 2H), 3.98 (m, 4H), 3.90 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.40 (m, 4H), 2.34 (s, 3H).

Intermediate 70
1-(1-(3-(2-[[(1,1-Dimethylethyl)(dimethyl)silyl]oxy]ethyl)-6-methyl-2-[(6-methyl-1,3-benzodioxol-5-yl)amino]-4-pyridinyl)-1*H*-pyrazol-3-yl)-3-[(4-(methyloxy)phenyl)methyl]-2-imidazolidinone

As in Intermediate 46, except that Intermediate 69 (6-methyl-1,3-benzodioxol-5-amine) was used instead of 2-methyl-4-[(trifluoromethyl)oxy]aniline.
NMR (^{1}H, $CDCl_3$): δ 7.57 (d, 1H), 7.43 (bs, 1H), 7.25 (bs, 1H), 7.21 (d, 2H), 6.94 (d, 1H), 6.86 (d, 2H), 6.64 (d, 1H), 6.48 (bs, 1H), 5.88 (s, 2H), 4.40 (s, 2H), 4.08 (m, 2H), 3.83 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.35 (t, 2H), 2.78 (t, 2H), 2.38 (bs, 3H), 2.16 (s, 3H), 0.80 (s, 9H), -0.04 (s, 6H).
MS (*m/z*): 671 $[MH]^+$.

Intermediate 71
1-(1-(3-(2-Hydroxyethyl)-6-methyl-2-[(6-methyl-1,3-benzodioxol-5-yl)amino]-4-pyridinyl)-1*H*-pyrazol-3-yl)-3-[(4-(methyloxy)phenyl)methyl]-2-imidazolidinone

As in Intermediate 47.
NMR (^{1}H, $CDCl_3$): δ 7.58 (d, 1H), 7.39 (bs, 1H), 7.24 (m, 2H), 7.21, 6.99 (d, 1H), 6.87 (d, 2H), 6.70 (bs, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.48 (s, 1H), 5.89 (s, 2H), 4.40 (s, 2H), 4.33 (t, 1H), 4.08 (m, 2H), 3.85 (t, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.36 (t, 2H), 2.85 (t, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.17 (s, 3H).
MS (*m/z*): 557 $[MH]^+$.

Intermediate 72
1-(1-(6-Methyl-1-(6-methyl-1,3-benzodioxol-5-yl)-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-4-yl)-1*H*-pyrazol-3-yl)-3-[(4-(methyloxy)phenyl)methyl]-2-imidazolidinone

As in Intermediate 48.

NMR (^{1}H, $CDCl_3$): δ 7.81 (d, 1H), 7.23 (m, 2H), 6.99 (d, 1H), 6.87 (d, 2H), 6.73 (d, 2H), 6.56 (s, 1H), 5.80 (s, 2H), 4.40 (s, 2H), 3.92 (t, 2H), 3.78 (m, 5H), 3.39 (m, 4H), 2.31 (s, 3H), 2.15 (s, 3H).
MS (*m/z*): 539 $[MH]^+$.

Intermediate 73
1-[1-(3-(2-[[(1,1-Dimethylethyl)(dimethyl)silyl]oxy]ethyl)-6-methyl-2-[(2,4,6-tris(methyloxy)phenyl)amino]-4-pyridinyl)-1*H*-pyrazol-3-yl]-3-[(4-(methyloxy)phenyl)methyl]-2-imidazolidinone

As in Intermediate 46, except that 2,4,6-tris(methyloxy)aniline was used instead of 2-methyl-4-[(trifluoromethyl)oxy]aniline.
MS (*m/z*): 703 $[MH]^+$.

Intermediate 74
1-[1-(3-(2-Hydroxyethyl)-6-methyl-2-[(2,4,6-tris(methyloxy)phenyl)amino]-4-pyridinyl)-1*H*-pyrazol-3-yl]-3-[(4-(methyloxy)phenyl)methyl]-2-imidazolidinone

As in Intermediate 47.
MS (*m/z*): 589 $[MH]^+$.

Intermediate 75
1-[(4-(Methyloxy)phenyl)methyl]-3-(1-(6-methyl-1-[2,4,6-tris(methyloxy)phenyl]-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1*H*-pyrazol-3-yl)-2-imidazolidinone

As in Intermediate 48.
NMR (^{1}H, DMSO-d_6): δ 8.84 (d, 1H), 7.24 (bs, 2H), 7.01 (bs, 1H), 6.86-6.83 (d-d, 2H), 6.54 (s, 1H), 6.20 (d, 1H), 6.18 (s, 1H), 4.44 (s, 2H), 3.92-3.84 (m, 2H), 3.81-3.72 (m, 14H), 3.48-3.36 (m, 4H), 2.40 (bs, 3H).
MS (*m/z*): 451 $[MH]^+$.

Intermediate 76
1-(1-[3-(2-[[(1,1-Dimethylethyl)(dimethyl)silyl]oxy]ethyl)-6-methyl-2-[(4-methyl-1,3-benzodioxol-5-yl)amino]-4-pyridinyl)-1*H*-pyrazol-3-yl)-3-[(4-(methyloxy)phenyl)methyl]-2-imidazolidinone

As in Intermediate 46, except that 4-methyl-1,3-benzodioxol-5-amine (prepared as described in the US Patent 5965595 A) was used instead of 2-methyl-4-[(trifluoromethyl)oxy]aniline.
NMR (^{1}H, $CDCl_3$): δ 7.57 (d, 1H), 7.41 (bs, 1H), 7.21 (m, 3H), 7.00 (d, 1H), 6.95 (d, 2H), 6.87 (d, 1H), 6.47 (s, 1H), 5.92 (s, 2H), 4.40 (s, 2H), 4.11 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.35 (t, 2H), 2.79 (t, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 0.79 (s, 9H), -0.04 (s, 6H).

MS (*m/z*): 671 $[MH]^+$.

Intermediate 77
1-(1-(3-(2-Hydroxyethyl)-6-methyl-2-[(6-methyl-1,3-benzodioxol-5-yl)amino]-4-pyridinyl)-1*H*-pyrazol-3-yl)-3-[(4-(methyloxy)phenyl)methyl]-2-imidazolidinone

As in Intermediate 47.
NMR (^1H, $CDCl_3$): δ 7.59 (d, 1H), 7.20 (m, 3H), 7.10 (d, 1H), 6.99 (d, 1H), 6.87 (d, 2H), 6.70 (d, 1H), 6.47 (s, 1H), 5.93 (s, 2H), 4.40 (s, 2H), 4.06 (m, 2H), 3.85 (t, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.36 (t, 2H), 2.85 (t, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.09 (s, 3H).
MS (*m/z*): 557 $[MH]^+$.

Intermediate 78
1-(1-(6-Methyl-1-(6-methyl-1,3-benzodioxol-5-yl)-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl]-1*H*-pyrazol-3-yl)-3-[(4-(methyloxy)phenyl)methyl]-2-imidazolidinone

As in Intermediate 48.
NMR (^1H, $CDCl_3$): δ 7.81 (d, 1H), 7.23 (m, 2H), 6.99 (d, 1H), 6.88 (d, 2H), 6.72 (dd, 2H), 6.56 (s, 1H), 5.95 (s, 2H), 4.40 (s, 2H), 3.92 (t, 2H), 3.81 (t, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.39 (m, 4H), 2.31 (s, 3H), 2.06 (s, 3H).
MS (*m/z*): 539 $[MH]^+$

Intermediate 79
1-(1-[2-([2,4-Bis(trifluoromethyl)phenyl]amino)-3-(2-[[(1,1-dimethylethyl)(dimethyl)silyl]oxy]ethyl)-6-methyl-4-pyridinyl]-1*H*-pyrazol-3-yl)-3-[(4-(methyloxy)phenyl)methyl]-2-imidazolidinone

As in Intermediate 48, except that 2,4-bis(trifluoromethyl)aniline was used instead of 2-methyl-4-[(trifluoromethyl)oxy]aniline.
NMR (^1H, $CDCl_3$): δ 8.33 (d, 1H), 7.99 (bs, 1H), 7.78 (bs, 1H), 7.63 (m, 2H), 7.24 (m, 2H), 6.99 (m, 1H) 6.85 (d, 2H), 6.77 (bs, 1H), 4.40 (s, 2H), 4.05 (m, 2H), 3.83 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.36 (t, 2H), 2.90 (t, 2H), 2.48 (s, 3H), 0.73 (s, 9H), -0.11 (s, 6H).
MS (*m/z*): 749 $[MH]^+$.

Intermediate 80
1-(1-[2-([2,4-Bis(trifluoromethyl)phenyl]amino)-3-(2-hydroxyethyl)-6-methyl-4-pyridinyl]-1*H*-pyrazol-3-yl)-3-[(4-(methyloxy)phenyl)methyl]-2-imidazolidinone

As in Intermediate 47.
NMR (^1H, $CDCl_3$): δ 8.37 (d, 1H), 7.90 (bs, 1H), 7.79 (bs, 1H), 7.67 (m, 2H), 7.61 (d, 1H), 7.51 (m, 1H) 7.03 (bs, 1H), 6.88 (d, 2H), 6.72 (s, 1H), 4.40 (s, 2H), 4.20 (t, 2H), 4.05 (bs, 1H), 3.85 (t, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.37 (t, 2H), 2.89 (t, 2H), 2.47 (s, 3H).

MS (*m/z*): 635 $[MH]^+$.

Intermediate 81
1-(1-[1,2,4-Bis(trifluoromethyl)phenyl]-6-methyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-4-yl)-1*H*-pyrazol-3-yl)-3-[(4-(methyloxy)phenyl)methyl]-2-imidazolidinone

As in Intermediate 48.
NMR (^1H, $CDCl_3$): δ 7.96 (s, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.79 (bs, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.22 (d, 2H), 7.02 (d, 1H), 6.88 (d, 2H) 6.70 (s, 1H), 4.41 (s, 2H), 3.92 (m, 4H), 3.79 (s, 3H), 3.49 (t, 2H), 3.37 (t, 2H), 2.31 (s, 3H).
MS (*m/z*): 617 $[MH]^+$.

Intermediate 82
1,1-Dimethylethyl (4-bromo-2-methylphenyl)carbamate

To a solution of 4-bromo-2-methylaniline (1 g, 5.37 mmol,) in 1,4-dioxane (11 mL) and H_2O (4 mL), at r.t., were added Et_3N (2.7 mL, 1.2 eq) and BOC_2O (4.2 g, 1.2 eq). The reaction mixture was stirred at r.t. for 96 hr. Sat.aq. NH_4Cl and EtOAc (20 mL) were added and the phases were separated. The aqueous layer was further extracted with EtOAc (2x20 mL). The combined organic extracts were dried over anh. Na_2SO_4, the solids were filtered and the solvent evaporated. The residue was purified on an SCX cartridge (CH_2Cl_2, MeOH and NH_3(0.5 M in MeOH)) to give the title compound as a white solid (1.22 g, 79%).
NMR (^1H, DMSO-d_6): δ 8.55 (s, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.28 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.44 (s, 9H).
MS (*m/z*): 230 $[MH\text{-}tBu]^+$, 186 $[MH\text{-}BOC]^+$.

Intermediate 83
2-Methyl-4-(1*H*-pyrazol-1-yl)aniline

A solution of Intermediate 82 (200 mg, 0.7 mmol), 1*H*-pyrazole (95 mg, 2 eq), CuI (133 mg, 1 eq), K_2CO_3 (290 mg, 2.1 eq) and (1R,2R)-diaminomethylcyclohexane (100 mg, 1 eq) in anh. NMP (1 mL), under N_2, was heated at 150°C for 6 hr. It was cooled down to r.t. and poured into water. EtOAc was added and the phases were separated. The aqueous layer was further extracted with EtOAc (2x10 mL). The combined organic extracts were dried over anh. Na_2SO_4, the solids were filtered and the solvent evaporated. The residue was purified by flash-chromatography (silica gel, c-Hex/EtOAc 8:2) to give the title compound as a white solid (85.6 mg, 70%).
NMR (^1H, $CDCl_3$): δ 7.77 (dd, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.29 (dd, 1H), 6.72 (d, 1H), 6.40 (t, 1H), 2.85 (bs, 1H).
MS (*m/z*): 174 $[MH]^+$.

Intermediate 84

(5-Methoxy-2-nitro-phenyl)-methanol

To a suspension of cyanuric chloride (1.84 g, 1 eq) in anh. DME (60 mL) at r.t., under N_2, was added NMM (1.1 mL, 1 eq). The reaction mixture was stirred for 2 min and a precipitate was formed. A solution of 5-(methyloxy)-2-nitrobenzoic acid (2.0 g, 10 mmol) in anh. DME (20 mL) was added and the reaction mixture was stirred for 4 hr. The suspension was filtered and a solution of $NaBH_4$ (0.57 g, 1.5 eq) in water (30 mL) was added at 0°C. The reaction mixture was stirred for 20 min at 0°C. It was then diluted with Et_2O (10 mL) and acidified to pH 5 by addition of sat. aq. NH_4Cl. The phases were separated and the aqueous layer was extracted with Et_2O (2x100 mL). The combined organic extracts were washed with sat. aq. Na_2CO_3 and dried over anh. Na_2SO_4. The solids were filtered and the solvent evaporated to dryness. The crude product was purified by flash chromatography (silica gel, cHex/EtOAc 8:2) to give the title compound (958 mg, 53 %).
NMR (^1H, $CDCl_3$): δ 8.15 (d, 1H), 7.19 (m, 1H), 6.85 (dd, 1H), 4.95 (d, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.5 (t, 1H).

Intermediate 85
5-(Methyloxy)-2-nitrobenzaldehyde

To a solution of Intermediate 84 (1.44 g, 7.9 mmol) in anh. CH_2Cl_2 (40 mL) at r.t., under N_2, was added Dess-Martin periodinane (3.68 g, 1.1 eq). The reaction mixture was stirred for 3 hr at r.t., then sat.aq. $Na_2S_2O_3$ (5 mL) and sat.aq. $NaHCO_3$ (20 mL) were added. The phases were separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (2x100 mL). The combined organic extracts were dried over anh. Na_2SO_4, the solids were filtered and the solvent evaporated to dryness to give 1.45 g (100%) of the title compound.
NMR (^1H, $CDCl_3$): δ 10.47 (s, 1H), 8.14 (d, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.13 (dd, 1H), 3.94 (s, 3H).

Intermediate 86
2-(Difluoromethyl)-4-(methyloxy)-1-nitrobenzene

To a solution of Intermediate 85 (250 mg, 1.36 mmol) in anh. CH_2Cl_2 (10 mL), at -78°C, under N_2, was added slowly DAST (2x0.4 mL, 2.2 eq). The reaction mixture was stirred at r.t. for 1.5 hr, after which was added sat.aq. NaCl. The phases were separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (3x20 mL). The combined organic extracts were dried over anh. Na_2SO_4, the solids were filtered and the solvent was evaporated to dryness. The crude product was purified by flash chromatography (silica gel, cHex/EtOAc 8:2) to give the title compound (176 mg, 63 %) as a yellow oil.
NMR (^1H, $CDCl_3$): δ 8.21 (d, 1H), 7.43 (t, 1H, J_{H-F}= 54.9 Hz), 7.33 (d, 1H), 7.06 (dd, 1H), 3.95 (s, 3H).

Intermediate 87

2-(Difluoromethyl)-4-(methyloxy)aniline

To a solution of intermediate 86 (176 mg, 0.87 mmol) in anh. MeOH (8.7 mL), at r.t., under N_2, was added Pd/C 10% (88 mg, 5% wt). The reaction mixture was placed under an atmosphere of H_2 for 5 hr. The catalyst was filtered off and the solution obtained was evaporated to dryness. The crude product was purified by flash chromatography (silica gel, cHex/EtOAc 9:1) to give the title compound (27 mg, 20 %) as a yellow oil.
NMR (^{1}H, $CDCl_3$): δ 6.88-6.80 (m, 2H), 6.7-6.67 (m, 1H), 6.62 (t, 1H, J_{H-F}= 55.6 Hz), 3.8-3.5 (bs, 2H), 3.78 (s, 3H)
MS (*m/z*): 174 $[MH]^+$.

Intermediate 88
2-(Methyloxy)-4-(1*H*-pyrazol-1-yl)aniline

To a solution of 4-bromo-2-(methyloxy)aniline (400 mg, 1.979 mmol) in anh. NMP (4 mL), at r.t., under N_2, were added pyrazole (269 mg, 2 eq), K_2CO_3 (819 mg, 3 eq), CuI (377 mg, 1 eq) and (1*R*,2*R*)-diaminomethylcyclohexane (281 mg, 1 eq). The reaction mixture was stirred at 150°C for 3 hr. It was cooled down to r.t. and poured into EtOAc/sat.aq. NaCl. The phases were separated and the organic layer was washed with sat.aq. NH_4Cl (20 mL) and sat.aq. NaCl (20 mL). The combined aqueous layers were extracted back with EtOAc (20 mL) and 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 7:3) to give the title compound as a brown oil (336 mg, 90%)
NMR (^{1}H, $CDCl_3$): δ 7.78 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.21 (d, 1H), 6.97 (dd, 1H), 6.73 (d, 1H), 6.40 (m, 1H), 4.05 (bs, 2H), 3.67 (s, 3H).
MS (*m/z*): 190 $[M-H]^+$.

Intermediate 89
5-Methyl-1,3-benzodioxol-5-amine

A mixture of 5-methyl-6-nitro-benzo(1,3)dioxole (50 mg, 0.28 mmol), Fe (54 mg, 3.5 eq) and ammonium chloride (51.2 mg, 3.5 eq) in a 1:1 mixture of MeOH/H_2O (2.8 mL) was subjected to microwave irradiation (60W, P=100p.s.i.) at 80°C for four 10 min periods. The brown solution was allowed to cool to r.t. and more Fe (3.5 eq) and ammonium chloride (3.5 eq) were added. The mixture was subjected to microwave irradiation (60W, P=100p.s.i.) at 80°C for an additional 10 min. Fe was filtered off and the solvent evaporated. The crude product was purified on an SCX cartridge (cHex/EtOAc 9:1) to give the title compound as a brown solid (40 mg, 93%).
NMR (^{1}H, $CDCl_3$): δ 6.54 (s, 1H), 6.27 (s, 1H), 5.80 (s, 2H), 2.27 (bs, 2H), 2.07 (s, 3H).
MS (*m/z*): 152 $[MH]^+$.

Intermediate 90
4-[(2-Methyl-4-(methyloxy)phenyl)amino]butanenitrile

A solution of DIPEA (39 mL, 1 eq) and 4-methoxy-2-methylaniline (30g, 0.22 mol) in anh. DMF (90mL), under N_2, was heated at 100°C. 4-Bromobutanenitrile (21 mL, 1 eq) was added dropwise. The internal temperature was raised to 110°C and the reaction mixture was stirred for 2 hr. The mixture was cooled down to r.t. and diluted with MTBE (240 mL). Water (270 mL) was added and the phases were separated. The organic layer was further washed with water (150 mL) and evaporated to 150 mL. Fresh MTBE (150 mL) was added and the mixture again evaporated to 150 mL. The mixture was treated with cHex (540 mL) over 20 min and the resulting suspension left at room temperature for 1.5 hr. The suspension was filtered and the cake washed with a mixture MTBE (30 mL)/cHex (90 mL). The title compound was collected as a violet solid (23.8 g, 53%).
NMR (^{1}H, DMSO-d_6): δ 6.65 (d, 1H), 6.63 (dd, 1H), 6.47 (d, 1H), 4.49 (bt, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.10 (q, 2H), 2.59 (t, 2H), 2.09 (s, 3H), 1.86 (m, 2H).
MS (m/z): 205 $[MH]^+$.

Intermediate 91
1-[2-Methyl-4-(methyloxy)phenyl]-2-pyrrolidinimine

To a suspension of Intermediate 90 (35.0 g, 0.173 mol) in anh. IPA (280 mL), at r.t., under N_2, was added 6N HCl/IPA (51.45 mL, 1.5 eq). The mixture was heated to reflux for 4 hr, allowed to cool down to r.t. and evaporated to 140 mL. Water (350 mL) was added, the clear solution evaporated again to 140 mL and treated with 10% NaOH (140 mL). The mixture was extracted with CH_2Cl_2 (350 mL) and the organic layer further washed with 10% NaCl (140 mL). The organic layer was evaporated to dryness. The crude product was used as such in the next step (38.4 g, 100%)
NMR (^{1}H, DMSO-d_6): δ 7.09 (d, 1H), 6.87 (d, 1H), 6.80 (dd, 1H), 5.8-5.4 (b, 1H), 3.75 (s, 1H), 3.54 (t, 2H), 2.51 (t, 2H), 2.11 (s, 3H), 2.01 (m, 2H).
MS (m/z): 205 $[MH]^+$.

Intermediate 92
4-Bromo-6-methyl-1-[2-methyl-4-(methyloxy)phenyl]-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-b]pyridine

To a solution of Intermediate 4 (50.0 g, 0.15 mol) in anh. DMF (175 mL), at r.t., under N_2, was added CH_3SO_3H (58.1 mL, 1.2 eq) followed by NaBr (19.18 g, 1.5 eq) and the resulting mixture was heated at 85°C for 2 hr. It was then diluted with MTBE (250 mL) and washed with 1N NaOH (250 mL). The aqueous phase was extracted with MTBE (150 mL) and the combined organic extracts washed twice with water (250 mL), then dried over anh. Na_2SO_4. The solids were filtered and the solvent evaporated to give the title compound (38.g, 76%) as a yellow solid.

NMR (^{1}H, DMSO-d_6): δ 7.17 (d, 1H), 6.87 (d, 1H), 6.80 (dd, 1H), 6.56 (s, 1H), 3.86 (t, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.06 (t, 2H), 2.15-2.14 (2s, 6H).
MS (m/z): 333/335 [MH]$^+$.

Intermediate 93
(6-Methyl-1-[2-methyl-4-(methyloxy)phenyl]-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)boronic acid

To a mixture of triisopropyl borate (185 µL, 3 eq) and Intermediate 5 (100 mg, 1 eq) in an anh. 1:4 mixture of THF/toluene (0.5 mL), at -70°C, under N2, was added *n*-BuLi (329 µL, 2 eq) dropwise. The reaction mixture was stirred at -70 °C for 2.5 hr. It was warmed up to -20°C and quenched with 1M HCl (0.5 mL, 2 eq). The mixture was warmed up to r.t. and precipitation of the boronic acid was observed. The solid was filtered and washed with CH_3CN. The title compound was obtained as a white solid (70 mg, 89%).
NMR (^{1}H, $CDCl_3$): δ 7.21 (d, 1H), 6.91 (d, 1H), 6.84 (dd, 1H), 6.61 (d, 1H), 4.02 (bt, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.29 (bt, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.15 (s, 3H).
MS (*m/z*): 299 [MH]$^+$.

Intermediate 94
N-(6-Bromo-2-pyridinyl)-*N'*-(2-chloroethyl)urea

To a solution of 6-bromo-2-pyridinamine (1 g, 5.76 mmol) in anh. THF (25 mL), at r.t., under N_2, was added 1-chloro-2-isocyanatoethane (1.2 mL, 2.5 eq) and the reaction mixture was stirred at r.t. for 18 hr. The crude mixture was partitioned between CH_2Cl_2 and water. The phases were separated and the organic layer was dried over anh. Na_2SO_4. The solids were filtered and the solvent evaporated to give the title compound (1.06 g, 66%) which was used in the next step without further purification.
NMR (^{1}H, DMSO-d_6): δ 9.56 (bs, 1H), 7.75 (m, 2H), 7.32 (t, 1H), 7.14 (t, 1H), 3.65 (t, 2H), 3.46 (m, 2H)

Intermediate 95
1-(6-Bromo-2-pyridinyl)-2-imidazolidinone

To a solution of Intermediate 94 (1.06 g, 3.82 mmol) in anh. THF (25 mL), at 0°C, under N_2, was added *t*-BuOK (644 mg, 1.5 eq) and the reaction mixture was allowed to warm up to r.t. After 1 h at r.t. the reaction mixture was partitioned between CH_2Cl_2 and water. The organic layer was dried over anh. Na_2SO_4, the solids were filtered and the solvent evaporated to give the title compound (0.968 g, quantitative) which was used in the next step without further purification.
NMR (^{1}H, DMSO-d_6): δ 8.14 (d, 1H), 7.81 (t, 1H), 7.33 (bs, 1H), 7.19 (d, 1H), 3.95 (t, 2H), 3.40 (t, 2H)

Intermediate 96
1-(6-Bromo-2-pyridinyl)-3-[(4-(methyloxy)phenyl)methyl]-2-imidazolidinone

To a solution of Intermediate 95 (0.5 g, 2.06 mmol) in anh. DMF (25 mL), at r.t., under N_2, was added NaH 60%/oil (82 mg, 1 eq) and *p*-methoxybenzyl chloride (280 µL, 1 eq) and the mixture was stirred at r.t. for 2 hr. It was then partitioned between CH_2Cl_2 and water. The organic layer was dried over anh. Na_2SO_4, the solids were filtered and the solvent evaporated. The resulting crude product was purified by flash chromatography (silica gel, CH_2Cl_2/MeOH 9:1) to give the title compound (0.635 g, 85%).
NMR (^{1}H, $CDCl_3$): δ 8.33 (d, 1H), 7.71 (t, 1H), 7.29 (d, 2H), 7.10 (d, 1H), 6.85 (d, 2H), 4.43 (s, 2H), 4.00 (t, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.55 (t, 2H)

Intermediate 97
1-(6-(6-Methyl-1-[2-methyl-4-(methyloxy)phenyl]-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-4-yl)-2-pyridinyl)-3-[(4-(methyloxy)phenyl)methyl]-2-imidazolidinone

To a solution of Intermediate 93 (50 mg, 1 eq) and Intermediate 96 (121 mg, 2 eq) in a 1:1 mixture of toluene/EtOH (5 mL), at r.t., under N_2, were added 2M Na_2CO_3 (168 µL), $Pd(PPh_3)_4$ (19 mg, 0.1 eq) and tetra-*n*-butylammonium bromide (9 mg, 0.1 eq). The reaction mixture was stirred at 90°C for 2 hr in a sealed vial. It was partitioned between EtOAc and water. The phases were separated and the organic layer was washed with sat.aq. NaCl. It was dried over anh. Na_2SO_4, the solids were filtered and the solvent evaporated. The crude product was purified by flash chromatography (silica gel, cHex/EtOAc 8:2) to give the title compound as a white solid (35 mg, 39%).
NMR (^{1}H, $CDCl_3$): δ 8.32 (d, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.30-6.71 (m, 9H), 4.43 (s, 2H), 4.09 (t, 2H), 3.84-3.76 (m, 8H), 3.43-3.33 (m, 4H), 2.33 (s, 3H), 2.24 (s, 3H).
MS (*m/z*): 536 $[MH]^+$.

Intermediate 98
N-[(3,4-Bis(methyloxy)phenyl)methyl]-*N'*-(2-chloroethyl)urea

To a solution of 3,4-dimethoxybenzylamine (2 g, 12 mmol) in anh. THF (25 mL), at r.t., under N_2, was added 2-chloroethyl isocyanate (1.02 mL, 1 eq). The reaction was complete after the addition. It was concentrated and the residue was purified by flash chromatography (silica gel, cHex/EtOAc 1:1 → 7:3 EtOAc/NH_3 (0.5 in MeOH)) to give the title compound as a white solid (2.9 g, 89%).
NMR (^{1}H, DMSO-d_6): δ 6.85 (d, 1H), 6.82 (d, 1H), 6.73 (dd, 1H), 6.41 (t, 1H), 6.16 (t, 1H), 4.10 (d, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.56 (t, 2H), 3.31 (m, 2H).
MS (*m/z*): 273 $[MH]^+$.

Intermediate 99
1-[(3,4-Bis(methyloxy)phenyl)methyl]-2-imidazolidinone

To a suspension of intermediate 98 (1 g, 3.68 mmol) in anh. THF (30 mL), at 0°C, under N_2, was added *t*-BuOK (500 mg, 1.2 eq). The ice bath was removed and the reaction mixture was stirred at r.t. for 1 hr. Sat.aq. NH_4Cl was added and the solvents were evaporated to dryness. The residue was purified by flash chromatography (silica gel, 100% EtOAc → EtOAc/MeOH 8:2) to give the title compound as a white solid (555 mg, 64%).
NMR (^{1}H, DMSO-d_6): δ 6.88 (d, 1H), 6.79 (d, 1H), 6.73 (dd, 1H), 6.33 (s, 1H), 4.12 (s, 2H), 3.70 (s, 6H), 3.16 (m, 4H).
MS (*m/z*): 237 $[MH]^+$.

Intermediate 100
1-[(3,4-Bis(methyloxy)phenyl)methyl]-3-(4-chloro-2-pyrimidinyl)-2-imidazolidinone
and intermediate 101
1-[(3,4-bis(methyloxy)phenyl)methyl]-3-(2-chloro-4-pyrimidinyl)-2-imidazolidinone

To a solution of 2,4-dichloropyrimidine (600 mg, 2.54 mmol, 1 eq) and intermediate 98 (100 mg, 0.42 mmol) in anh. DMF (27 mL), at r.t., under N_2, was added NaH 60%/oil (112 mg, 1.1 eq). The reaction mixture was stirred at r.t. for 1 hr. Water and EtOAc were added and the two phases were separated. The aqueous layer was further extracted with EtOAc (3x20 mL). The combined organic extracts were concentrated and the residue was purified by flash chromatography (silica gel, cHex/EtOAc 7:3) to give intermediate 100 as a white solid (377 mg, 42%). The other regioisomer was collected in mixture with the unreacted intermediate 98. This crude mixture was repurified by flash chromatography (silica gel, CH_2Cl_2/NH_3(0.5 in MeOH) 95:5) to give intermediate 101 as a white solid (193.1 mg, 22%).
Intermediate 100:
NMR (^{1}H, $CDCl_3$): δ 8.36 (d, 1H), 8.28 (d, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.86 (d, 2H), 4.46 (s, 2H), 4.05 (dd, 2H), 3.91 (s, 6H), 3.43 (dd, 2H).
MS (*m/z*): 349 $[MH]^+$.

Intermediate 101:
NMR (^{1}H, DMSO): δ 8.55 (d, 1H), 7.19 (d, 1H), 6.88 (d, 1H), 6.83 (d, 1H), 6.78 (dd, 1H), 4.29 (s, 2H), 3.88 (dd, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.28 (dd, 2H).
MS (*m/z*): 349 $[MH]^+$.

Intermediate 102
1-[(3,4-Bis(methyloxy)phenyl)methyl]-3-(4-bromo-2-pyrimidinyl)-2-imidazolidinone

To a suspension of intermediate 100 (50 mg, 0.144 mmol) in propionitrile (2 mL), at r.t., under N_2, was added TMSBr (38 µL, 2 eq). The reaction mixture was subjected to microwave irradiation (2x10 min, T=100°C). 2N NaOH and EtOAc were added to the

reaction mixture and the two phases were separated. The aqueous layer was further extracted with EtOAc (3x10 mL) and the combined organic extracts were concentrated in vacuo. The residue was purified on an SCX cartridge (100% CH_2Cl_2 → NH_3 (0.5 in MeOH)) to give the title compound as a white solid (43 mg, 76%).
NMR (^1H, $CDCl_3$): δ 8.27 (m, 2H), 6.81-6.83 (m, 3H), 4.24 (s, 2H), 4.01 (t, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.40 (t, 2H).
MS (*m/z*): 393 $[MH]^+$.

Intermediate 103
1-[(3,4-Bis(methyloxy)phenyl)methyl]-3-(4-(6-methyl-1-(2-methyl-4-(methyloxy)phenyl)-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-4-yl)-2-pyrimidinyl)-2-imidazolidinone

To a solution of Intermediate 102 (43 mg, 0.112 mmol) and Intermediate 93 (50 mg, 1.5 eq) in a 1:1 mixture of EtOH/toluene (4 mL), at r.t., under N_2, were added $Pd(PPh_3)_4$ (13 mg, 0.1 eq), tetra-*n*-butylammonium bromide (4 mg, 0.1 eq) and 2N Na_2CO_3 (1.6 ml, 28.5 eq). The reaction mixture was heated at 100°C for 2 hr. It was cooled down to r.t. and poured into water. EtOAc was added and the phases were separated. The aqueous layer was further extracted with EtOAc (2x10 mL). The combined organic extracts were dried over anh. Na_2SO_4, the solids were filtered and the solvent evaporated. The residue was purified by flash chromatography (silica gel, cHex/EtOAc 9:1) to give the title compound as a yellow solid (71 mg, quantitative).
NMR (^1H, $CDCl_3$): δ 8.61 (dd, 1H), 8.24 (dd, 1H), 7.18-7.26 (m, 4H), 6.76-6.85 (m, 3H), 4.46 (s, 2H), 4.13 (t, 2H), 3.80-3.88 (m, 11H), 3.59 (t, 2H), 3.44 (t, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.25 (s, 3H).
MS (*m/z*): 567 $[MH]^+$.

Intermediate 104
1-[(3,4-Bis(methyloxy)phenyl)methyl]-3-(2-bromo-4-pyrimidinyl)-2-imidazolidinone

To a suspension of Intermediate 101 (188 mg, 0.54 mmol) in propionitrile (2 mL), at r.t., under N_2, was added TMSBr (143 µL, 2 eq). The reaction mixture was subjected to microwave irradiation (10 min, P=155 W, T=100°C, p=60 psi). 2N NaOH was added and the reaction mixture was concentrated in vacuo. The residue was purified on a MEGA Bond Elut silica cartridge (CH_2Cl_2/MeOH 95:5) to give the title compound as a yellow solid (33 mg, 16%).
NMR (^1H, DMSO-d_6): δ 8.44 (d, 1H), 7.35 (d, 1H), 6.80-6.90 (m, 3H), 4.31 (s, 2H), 3.90 (t, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.22-3.34 (m, 2H).
MS (*m/z*): 393 $[MH]^+$.

Intermediate 105
1-[(3,4-Bis(methyloxy)phenyl)methyl]-3-(2-(6-methyl-1-(2-methyl-4-(methyloxy)phenyl)-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-4-yl)-4-pyrimidinyl)-2-imidazolidinone

To a solution of Intermediate 104 (33 mg, 0.064 mmol) and Intermediate 93 (37 mg, 1.5 eq) in a 1:1 mixture of EtOH/toluene (3 mL) were added $Pd(PPh_3)_4$ (10 mg, 0.1 eq), tetra-*n*-butylammonium bromide (3 mg, 0.1 eq) and 2N Na_2CO_3 (1.2 mL, 28.5 eq). The reaction mixture was heated at 100°C for 2.5 hr. It was cooled down to r.t. and poured into water. EtOAc was added and the phases were separated. The aqueous layer was further extracted with EtOAc (2x10 mL). The combined organic extracts were dried over anh. Na_2SO_4, the solids were filtered and the solvent evaporated. The residue was purified by flash chromatography (silica gel, CH_2Cl_2/MeOH 95:5) and on a Strata NH_2 deactivated silica cartridge (cHex/EtOAc 1:0 → cHex/EtOAc 0:1) to give 13 mg of the title compound still contaminated by unidentified by-products. This crude mixture was used in the next step without further purification.
NMR (^1H, $CDCl_3$): δ 8.73 (d, 1H), 7.43-7.69 (m, 4H), 7.17 (d, 1H), 6.75-6.92 (m, 2H), 6.70 (s, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.06-4.15 (m, 2H), 3.80-3.91 (m, 8H), 3.80 (s, 3H), 3.55-3.63 (m, 2H), 3.40 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.24 (s, 3H).
MS (*m/z*): 567 $[MH]^+$.

Intermediate 106
1-(6-Methyl-1-[2-methyl-4-(methyloxy)phenyl]-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1*H*-1,2,4-triazol-3-amine

A suspension of Intermediate 5 (50mg, 0.13 mmol), 1*H*-1,2,4-triazol-3-amine (22 mg, 2eq), CuI (145 mg, 8 eq), K_2CO_3 (37 mg, 2.1eq) and 1-2-N,N'-dimethylcyclohexanediamine (106 mg, 6eq) in anh. NMP (5 mL) at r.t., under N_2, was subjected to microwave irradiation (3x45 min, 150°C). Sat.aq. NaCl (15 mL) was then added and the reaction mixture extracted with CH_2Cl_2 (2x15 mL). The combined organic extracts were dried over anh. Na_2SO_4, the solids were filtered and the solvents evaporated in vacuo The crude compound thus obtained was purified on an SCX cartridge (cHex/EtOAc 1:1 → EtOAc/MeOH 9:1) to give the title compound as a white solid (20 mg, 46%).
NMR (^1H, $CDCl_3$): δ 8.7 (s, 1H), 7.2 (d, 1H), 6.8 (d, 1H), 6.7 (dd, 2H), 6.67 (s, 1H), 5.75 (bs, 2H), 3.75 (t, 2H), 3.7 (s, 3H), 3.4 (t, 2H), 2.2 (s, 3H), 2.2 (s, 3H).
MS (m/z): 337 $[MH]^+$.

Intermediate 107
N-(2-Chloroethyl)-*N'*-(1-[6-methyl-1-[2-methyl-4-(methyloxy)phenyl]-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl]-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl)urea

To a solution of Intermediate 106 (20 mg, 0.06 mmol) in anh. DMF (2 mL), at 0°C, under N_2, was added 3-chloroethyl isocyanate (0.5 mL, excess) and the reaction mixture was stirred at r.t. for 6 days. H_2O (15 mL) was then added and the mixture extracted with CH_2Cl_2 (2x15 mL). The combined organic extracts were dried over anh. Na_2SO_4, the

solids were filtered and the solvents evaporated in vacuo. The crude product was purified on a MEGA Bond Elut silica cartridge (cHex/EtOAc 3:7 → 7:3) to give the title compound as a white solid (30 mg, 100%).
MS (m/z): 442 $[MH]^+$.

Intermediate 108
1-[1-[2-Chloro-3-(2-hydroxypropyl)-5-methyl-4-pyridinyl]-1*H*-pyrazol-3-yl]-3-[[4-(methyloxy)phenyl]methyl]-2-imidazolidinone

To a clear solution of Intermediate 43 (160 mg, 0.36 mmol) in anh THF (2 mL), cooled at 0°C, was added 3.0 M MeMgBr/Et_2O (0.18 mL, 1.5 eq). The reaction mixture was stirred at 0°C for 1h and then slowly warmed to r.t.. After 1h, the reaction was complete. EtOAc and sat.aq. NH_4Cl were added and the phases were separated. The organic layer was washed with sat.aq. NaCl 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, EtOAc/cHex 1:1 → 6:4) to give the title compound as a white solid (138 mg, 84%).
NMR (^1H, $CDCl_3$): δ 7.85 (bs, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.21 (d, 2H), 7.1 (d, 1H), 6.88 (d, 2H), 4.45 (q, 1H), 4.3 (m, 1H), 3.9 (t, 2H), 3.7 (s, 3H), 3.4 (t, 2H), 2.95 (d, 2H), 2.5 (s, 3H), 1.25 (d, 3H).
MS (*m/z*): 458 $[MH]^+$.

Intermediate 109
1-[1-[2-Chloro-3-(2-[[(1,1-dimethylethyl)(dimethyl)silyl]oxy]propyl)-6-methyl-4-pyridinyl]-1*H*-pyrazol-3-yl]-3-[[4-(methyloxy)phenyl]methyl]-2-imidazolidinone

To a clear solution of Intermediate 108 (135 mg, 0.3 mmol) in anh CH_2Cl_2 (2 mL), at 0°C, under N_2, were added 2,6-lutidine (77µL, 2.2 eq) and tert-butyldimethylsilyl triflate (100 µL, 1.5 eq). The reaction mixture was stirred at r.t. for 4 hr. Sat.aq. NH_4Cl was added, the phases were separated and the organic layer was washed with sat.aq. NaCl 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, EtOAc/cHex 1:1) to give the title compound as a white solid (130 mg, 76%).
NMR (^1H, $CDCl_3$): δ 8.35 (bs, 1H), 7.19 (m, 3H), 7.00 (bs, 1H), 6.87 (d, 2H), 4.40 (s, 2H), 4.36 (m, 1H), 3.89 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.36 (t, 2H), 2.96 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 1.23 (d, 3H), 0.70 (s, 9H), -0.06 (s, 3H), -0.33 (s, 3H).
MS (*m/z*): 570 $[MH]^+$.

Intermediate 110
1-[1-(3-(2-[[(1,1-Dimethylethyl)(dimethyl)silyl]oxy]propyl)-6-methyl-2-[[2-methyl-4-(methyloxy)phenyl]amino]-4-pyridinyl)-1*H*-pyrazol-3-yl]-3-[[4-(methyloxy)phenyl]methyl]-2-imidazolidinone

To a mixture of Intermediate 109 (130 mg, 0.227 mmol), $Pd_2(DBA)_3$ (20.8 mg, 10% mol), K_3PO_4 (145 mg, 3 eq), 2-(Dicyclohexylphosphino)-2'-methylbiphenyl (24.8 mg, 30% mol) and 4-methoxy-2-methylaniline (47 mg, 1.5 eq), at r.t., under N_2, was added anh. DME (2 mL). The reaction mixture was stirred at 90°C for 3 hr. The mixture was cooled to r.t. and more $Pd_2(DBA)_3$ (20.8 mg, 10% mol) and 2-(Dicyclohexylphosphino)-2'-methylbiphenyl (24.8 mg, 30% mol) were added. The reaction was heated at 90°C for an additional 2 hr and left overnight at r.t. After an addition of $Pd_2(DBA)_3$ (20.8 mg, 10% mol) and 2-(Dicyclohexylphosphino)-2'-methylbiphenyl (24.8 mg, 30% mol), the reaction mixture was heated for an additional 2 hr at 90°C. Then it was cooled to r.t., treated with water and EtOAc, and the phases were separated. The organic layer was dried over anh. Na_2SO_4, the solids were filtered and the solvent concentrated in vacuo. The crude product was purified by flash chromatography (silica gel, cHex/EtOAc 8:2 → 7:3) to give the title compound as a yellow oil (84 mg), still contaminated with the unreacted aniline. The mixture was used in the next step without further purification.
MS (*m/z*): 671 $[MH]^+$.

Intermediate 111
1-[1-(3-(2-Hydroxypropyl)-6-methyl-2-[(2-methyl-4-(methyloxy)phenyl)amino]-4-pyridinyl)-1*H*-pyrazol-3-yl]-3-[(4-(methyloxy)phenyl)methyl]-2-imidazolidinone

To a solution of Intermediate 110 (60 mg, 0.12 mmol) in anh. THF (2.5 mL), at r.t., under N_2, was added Et_3N·3HF (156 µL, 8 eq) and the reaction mixture was stirred at r.t. for 18 hr. EtOAc and water were added, the phases were separated and the organic layer was 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) to give the title compound as a pale yellow solid (23 mg, 18%, two steps).
(^1H, $CDCl_3$): δ 7.83 (d, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.21 (d, 2H), 7.00 (d, 1H), 6.87 (d, 2H), 6.74 (s, 1H), 6.72 (m, 2H), 6.44 (s, 1H), 4.74 (m, 1H), 4.40 (s, 2H), 4.35 (m, 1H), 3.87 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.36 (t, 2H), 2.81 (d, 1H), 2.78 (d, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 1.33 (d, 3H).
MS (*m/z*): 557 $[MH]^+$.

Intermediate 112
1-(1-[2,6-Dimethyl-1-[2-methyl-4-(methyloxy)phenyl]-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-4-yl]-1*H*-pyrazol-3-yl)-3-[(4-(methyloxy)phenyl)methyl]-2-imidazolidinone
To a clear solution of Intermediate 111 (23 mg, 0.04 mmol) in anh. CH_2Cl_2 (1 mL), at r.t., under N_2, were added Et_3N (10 µL, 2 eq), triphenylphosphine (21.7 mg, 2 eq) and I_2 (21 mg, 2 eq) and the reaction mixture was stirred at r.t. for 2 hr. CH_2Cl_2 and water were added, the phases were separated, the organic layer dried over anh. Na_2SO_4, the solids were filtered and the solvent evaporated. The crude product was purified by flash chromatography (cHex/EtOAc 1:1) to give the title compound as white solid (10 mg, 46 %).

NMR (^{1}H, $CDCl_3$): δ 7.80 (d, 1H), 7.21 (d, 2H), 7.09 (d, 1H), 6.99 (d, 1H), 6.88 (d, 2H), 6.81 (d, 1H), 6.76 (dd, 1H), 6.53 (s, 1H), 4.41 (s, 2H), 4.35 (m, 1H), 3.91 (t, 2H), 3.79 (s, 6H), 3.63 (dd, 1H), 3.42 (t, 2H), 2.96 (dd, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.16 (d, 3H).
MS (*m/z*): 539 $[MH]^+$.

Intermediate 113
Methyl (4,6-dichloro-2-methyl-5-pyrimidinyl)acetate

Sodium (1.74 g, 3 eq) was added portionwise to anh. MeOH (60 mL), at 0°C, under N_2. After consumption of metallic sodium, acetamidine hydrochloride (7.06 g, 3 eq) was added. After 20 min. of stirring the precipitated NaCl was filtered off. A solution of 2-ethoxycarbonyl-succinic acid diethyl ester (6.04g, 24.5mmol) in anhydrous CH_3OH (20 mL) was added to the solution of free acetamidine and the mixture was stirred at r.t. for 2 days. The reaction mixture was concentrated to dryness *in vacuo* and the yellow foam (8.69 g) obtained was then mixed with $POCl_3$ (6 eq) and CH_3CN (60 mL) and heated at reflux for 18 hours. The resulting solution was cooled to r.t. and poured slowly into ice/water and conc. NH_4OH with vigorous stirring. The product was extracted with EtOAc (3x50 mL). The combined organic extracts were washed with brine, dried over anh. Na_2SO_4, filtered and concentrated *in vacuo*. The crude oil was purified by flash chromatography (silica gel, cHex/EtOAc 8:2). The title compound was obtained as a yellow solid (88% in two steps)
NMR (^{1}H, $CDCl_3$): δ 5.85 (m, 1H), 5.16 (dq, 1H), 5.11 (dq, 1H), 3.81 (dt, 2H), 2.67 (s, 3H).
MS (*m/z*): 202 $[M]^+$ (2Cl).

Intermediate 114
2-(4,6-Dichloro-2-methyl-5-pyrimidinyl)ethanol

To a solution of Intermediate 113 (4.0 g, 0.017 mol) in anh. THF (60 mL), at -78°C, under N_2, was added DIBAL-H 1M/THF (52.5 mL, 3 eq) dropwise. After the addition was complete, the reaction mixture was stirred at -30°C for 3 hr. A Rochelle salt solution was then added at 0°C and the phases were separated. The aqueous layer was extracted with EtOAc (2x50 mL) and the combined organic extracts were dried over anh. Na_2SO_4. The solids were filtered and the solvent evaporated. The title compound was obtained as a clear oil (3.1 gr, 89%) and was used in the next step without further purification.
NMR (^{1}H, $CDCl_3$): δ 4.90 (t, 2H), 3.15 (t, 2H), 2.64 (s, 3H), 1.70 (bs, 1H).
MS (*m/z*): 207 $[MH]^+$

Intermediate 115
4,6-Dichloro-5-(2-[[(1,1-dimethylethyl)(dimethyl)silyl]oxy]ethyl)-2-methylpyrimidine

To a solution of Intermediate 114 (3.1 g, 0.015 mol) in anh. DMF (100 mL), at 0°C, under N_2, were added imidazole (17 g, 17 eq), *t*-butyldimethylsilyl chloride (6.35 gr, 2.8 eq) and

92

DMAP (catalytic amount). The solution was stirred at r.t. for 18 hr. EtOAc (100 mL) and sat.aq. NH_4Cl (50 mL) were added and the phases were separated. The organic layer was washed with sat.aq. NaCl (2x100 mL) and dried over anh. Na_2SO_4. The solids were filtered and the solvent evaporated. The crude compound was purified by flash chromatography (silica gel, cHex/EtOAc 9:1) to give the title compound as a clear oil (4.6 g, 95%).
NMR (^{1}H, $CDCl_3$): δ 3.86 (t, 2H), 3.12 (t, 2H), 2.66 (s, 3H), 0.85 (s, 9H), 0.01 (s, 6H).
MS (*m/z*): 321 $[MH]^+$

Intermediate 116
N-[2,4-Bis(trifluoromethyl)phenyl]-6-chloro-5-(2-{[(1,1-dimethylethyl)(dimethyl)-silyl]oxy}ethyl)-2-methyl-4-pyrimidinamine

To a solution of 2,4-bis-trifluoromethyl-aniline (984 µL, 1 eq) in anh. DMF (15 mL), at 0°C, under N_2, was added NaH 60%/oil (400 mg, 2.2 eq). The reaction mixture was stirred at 0°C for 30 min and was then added to a solution of Intermediate 115 (2 g, 6 mmol) in anh. DMF (15 mL) at r.t., under N_2. The reaction mixture was stirred at r.t. for 30 min. The excess NaH was carefully destroyed with sat.aq. NaCl and the reaction mixture was diluted with EtOAc. The phases were separated, the organic layer was washed with sat.aq. NaCl (2x30 mL) and dried over anh. Na_2SO_4. The solids were filtered and the solvent evaporated. The crude compound was purified by flash chromatography (silica gel, cHex/EtOAc 95:5 → 90:10). The title compound was obtained as a clear oil (1.84 g, 56%).
NMR (^{1}H, $CDCl_3$): δ 8.61 (d, 1H), 8.04 (bs, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.79 (d, 1H), 4.95 (t, 2H), 3.95 (t, 2H), 2.53 (s, 3H), 0.73 (s, 9H), -0.90 (s, 6H).
MS (*m/z*): 514 $[MH]^+$

Intermediate 117
2-(4-{[2,4-Bis(trifluoromethyl)phenyl]amino}-6-chloro-2-methyl-5-pyrimidinyl)ethanol

To a solution of Intermediate 116 (1.84 g, 3.58 mmol) in anh. DMF (30 mL), at r.t., under N_2, was added Et_3N·3HF (2.4 mL, 3 eq). The reaction mixture was stirred at r.t. for 18 hr. It was then diluted with cold sat.aq. NaCl (50 mL) and extracted with EtOAc (3x50 mL). The combined organic extracts were dried over anh. Na_2SO_4. The solids were filtered and the solvent evaporated. The title compound was obtained as a clear oil (1.4 gr, 98%) and was used in the next step without further purification.
NMR (^{1}H, $CDCl_3$): δ 8.59 (bs, 1H), 8.22 (d, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.75 (d, 1H), 4.06 (t, 2H), 3.01 (t, 2H), 2.50 (s, 3H)
MS (*m/z*): 400 $[MH]^+$

Intermediate 118

93

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

To a solution of intermediate 117 (514 mg, 1.29 mmol) in anh. CH_2Cl_2 (20 mL), at 0°C, under N_2, were added Et_3N (712 µL, 4 eq) and methanesulfonyl chloride (197 µL, 2 eq) and the reaction mixture was stirred at r.t. for 18 hr. Water (20 mL) was then added and the phases were separated. The aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (2x20 mL) and the combined organic extracts were dried over anh. Na_2SO_4. The solids were filtered and the solvent evaporated. The crude product was purified by flash chromatography (silica gel, cHex/EtOAc 8:2) to give the title compound as a white solid (430 mg, 87%).
NMR (^{1}H, $CDCl_3$): δ 8.04 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.53 (d, 1H), 4.00 (t, 2H), 3.24 (t, 2H), 2.42 (s, 3H).
MS (*m/z*): 381 $[MH]^+$.

Intermediate 119
2-[4-Chloro-6-[(2,4-dichlorophenyl)amino]-2-methyl-5-pyrimidinyl]ethanol

Intermediate 114 (1.34 g, 6.47 mmol) and 2,4-dichloroaniline (1.06 g, 1 eq) were heated in a sealed vial, at 100°C, under N_2, for 18 hr. A 1:1 mixture of H_2O/MeOH was added and a white precipitate was formed. The solids were filtered and dried to give the title compound as a white solid (960 mg, 44%).
MS (*m/z*): 332 $[M]^+$.

Intermediate 120
4-Chloro-7-(2,4-dichlorophenyl)-2-methyl-6,7-dihydro-5*H*-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine

To a solution of intermediate 119 (960 mg, 2.87 mmol) in anh. CH_2Cl_2 (10 mL), at 0°C, under N_2, were added Et_3N (1.21 mL, 3 eq) and MsCl (0.5 ml, 2.3 eq). The reaction mixture was kept at r.t. for 4 hr. Then Et_3N (0.8 mL, 2 eq) was added and the mixture was refluxed for 3 hr. The reaction mixture was diluted with CH_2Cl_2 and washed with 10% HCl (15 mL). The organic phases were separated and washed with sat.aq. NaCl. It was dried over anh. Na_2SO_4, the solids were filtered and the solvent evaporated. The title compound was obtained as a white solid (900 mg, quantitative yield) and was used as such in the next step without further purification.
NMR (^{1}H, $CDCl_3$): δ 7.46 (d, 1H), 7.3 (d, 2H), 4.05 (t, 2H), 3.16 (t, 2H), 2.45 (s, 3H).
MS (*m/z*): 315 $[MH]^+$.

Intermediate 121
3-(6-Methyl-1-[2-methyl-4-(methyloxy)phenyl]-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)aniline

94

A suspension of Intermediate 5 (100 mg, 0.283 mmol), 3-aminophenylboronic acid (61 mg, 1.5 eq), $Pd(PPh_3)_4$ (30 mg, 0.1 eq), TBAB (8 mg, 0.1 eq) and 2N Na_2CO_3 (3.7 ml, 26.5 eq), at r.t., under N_2, in a 1:1 mixture of anh. EtOH/Toluene (10 mL) was heated at 100°C for 2.5 h. It was cooled down to r.t. and poured into water. EtOAc was added and the phases were separated. The aqueous layer was further extracted with EtOAc (2x10 mL). The combined organic extracts were dried over anh. Na_2SO_4, the solids were filtered and the solvent evaporated. The residue was purified on an SCX cartridge (100% CH_2Cl_2 → NH_3 (0.5 in MeOH)) and on a MEGA Bond Elut silica cartridge (CH_2Cl_2/MeOH 95:5) to give the title compound as a white solid (91 mg, quantitative yield).
NMR (^{1}H, DMSO-d_6): δ 7.16 (d, 1H), 7.09 (t, 1H), 6.87 (d, 1H), 6.81 (dd, 1H), 6.76 (d, 1H), 6.69 (d, 2H), 6.61 (d, 2H), 6.41 (s, 1H), 5.16 (bs, 2H), 3.8 (m, 5H), 3.15 (t, 2H), 2.2 (s, 6H).
MS (*m/z*): 346 $[MH]^+$.

Intermediate 122

N-(2-Chloroethyl)-*N'*-(3-(6-methyl-1-(2-methyl-4-(methyloxy)phenyl)-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-4-yl)phenyl)urea

To a solution of Intermediate 121 (91 mg, 0.26 mmol) in anh. THF (3 mL), at r.t., under N_2, was added 2-chloroethyl isocyanate (51 µL, 2 eq). The reaction mixture was stirred at r.t. for 2 hr. It was evaporated to dryness and the residue was purified by flash chromatography (silica gel, cHex/EtOAc 7:3 → EtOAc/Et_3N 1:0.02) to give the title compound as a white solid (113.4 mg, 97 %).
NMR (^{1}H, DMSO-d_6): δ 8.76 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.28 (m, 2H), 7.14 (d, 1H), 7.05 (t, 1H), 6.23 (d, 1H), 6.74 (dd, 1H), 6.4 (m, 2H), 3.75 (m, 5H), 3.6 (m, 2H), 3.4 (m, 2H), 3.1 (t, 2H), 2.15 (s, 3H), 2.15 (s, 3H).
MS (*m/z*): 451 $[MH]^+$.

Intermediate 123

5-Methyl-1-(6-methyl-1-(2-methyl-4-(methyloxy)phenyl)-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-4-yl)-1*H*-pyrazol-3-amine

A solution of Intermediate 5 (200mg, 0.52 mmol), 5-methyl-3-aminopyrazole (200 mg, 2eq), CuI (285 mg, 3 eq), K_2CO_3 (150mg, 2.1eq), N-N'-dimethyltranscyclohexandiamine (213 mg, 3eq) in anh. NMP (1 mL), was heated at 150°C for 36 hr. H_2O (50 mL) was then added and the solution extracted with CH_2Cl_2 (3x25 mL). The organic layer was dried over anh. Na_2SO_4, the solids were filtered and the solvents evaporated in vacuo. The crude compound thus obtained was purified by flash chromatography (silica gel, cHex/EtOAc 9:1 → 3:7) to give the title compound as a white solid (60 mg, 33%).
NMR (^{1}H, $CDCl_3$): 7.15 (d, 1H); 6.85 (d, 1H); 6.75 (m, 1H); 6.45 (s, 1H); 5.48 (s, 1H); 4.74 (s, 2H); 3.71 (s, 3H); 3.23 (t, 2H); 3.12 (t, 2H); 2.20 (s, 3H), 2.11 (s, 6H) δ.
MS (m/z): 350 $[MH]^+$.

Intermediate 124
N-(2-Chloroethyl)-N'-(1-(6-methyl-1-(2-methyl-4-(methyloxy)phenyl)-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-1,2,4-triazol-3-yl)urea

To a solution of Intermediate 123 (60 mg, 0.17 mmol) in anh. DMF (2 mL), at 0°C, under N_2, was added 2-chloroethyl isocyanate (0.2 mL, excess) and the reaction mixture was stirred at r.t. for 16 hr. H_2O (10 mL) was then added and the solution extracted with CH_2Cl_2 (2x10 mL). The combined organic extracts was dried over anh. Na_2SO_4, the solids were filtered and the solvents evaporated in vacuo. The crude product was purified on an SCX cartridge (CH_2Cl_2, then 0.05 M NH_3/MeOH) to give the title compound as a white solid (30 mg, 40%).
MS (m/z): 455 $[MH]^+$.

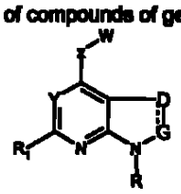
Intermediate 125
1-Acetyl-3-(1-(1-(4-((difluoromethyl)oxy)-2-methylphenyl)-6-methyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-3-yl)-2-imidazolidinone

To a solution of Intermediate 22 (2.87 g, 4.63 mmols) in anh. DMF (80 mL), under N_2, at r.t., was added NaH 60%/oil (0.240 g, 1.2 eq). The reaction mixture was stirred at r.t. for 10 min, then the flask was sealed with a rubber septum. CF_2Br_2 (2.5 mL, 6 eq) was added and the mixture heated at 80°C for 3 hr. The mixture was cooled down to r.t., quenched with sat.aq. $NaHCO_3$ and extracted with CH_2Cl_2 (1x50 mL). The organic layer was washed with sat.aq. NaCl and dried over anh. Na_2SO_4. The solids were filtered and the solvent evaporated. The residue was purified by flash chromatography twice (silica gel, 2.5% MeOH/CH_2Cl_2) to give 554 mg of a crude compound still contaminated by side products. It was re-purified by fraction lynx chromatography (M+H= 483) and the resulting fractions (174 mg), still contaminated, were re-purified by flash chromatography (silica gel, 2% MeOH/CH_2Cl_2) to give the title compound (76 mg, 3.4%) as a white solid.
NMR (^{1}H, $CDCl_3$): δ 7.93 (d, 1H), 7.23 (dd, 1H), 7.1-7.0 (m, 3H), 6.63 (s, 1H), 6.54 (t, 1H), 4.07 (m, 4H), 4.03 (t, 2H), 3.53 (t, 2H), 2.63 (s, 3H), 2.40 (bs, 3H), 2.31 (s, 3H).

96

EXAMPLE 1

Synthesis of compounds of general formula (II),

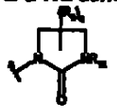


(II)

In which

Y is $-CR_7$;

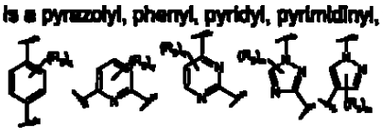
W is a W2 derivative:



W2

;

Z is a pyrazolyl, phenyl, pyridyl, pyrimidinyl, trazolyl, derivative and



m is an integer from 0 to 2;

q is an integer from 0 to 4.

Example 1-1

1-{1-[1-(4-Methoxy-2-methylphenyl)-6-methyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-4-yl]-1*H*-pyrazol-3-yl}imidazolidin-2-one

In a sealed vial, at r.t., under N_2, are mixed together Intermediate 5 (60 mg, 0.158 mmol), CuI (6 mg, 0.2 eq) and K_2CO_3 (4.5 mg, 2.5 eq). A solution of dodecane (14.3 µL, 0.4 eq), *trans*-cyclohexanediamine (14 µL, 0.6 eq) and Intermediate 8 (48 mg, 2 eq) in anh. NMP (5 mL) was added and the reaction mixture was stirred at 130°C for 3.5 hr. It was then cooled down to r.t. and poured in EtOAc/H_2O. The phases were separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (2x10 mL). 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 (EtOAc/cHex 6:4, then 1:1, then 3:7) followed by an SCX cartridge (100% MeOH, then 2M NH_3/MeOH) to give the title compound as a white solid (34 mg, 53%).

Alternatively, to a suspension of CuI (8 mg, 0.02 eq) in anh. DMF (1.8 mL), at r.t., under N_2, was added (1*R*,2*R*)-*N*,*N*'-dimethyl-1,2-cyclohexanediamine (90 mg, 0.3 eq) and the blue solution obtained stirred at r.t. for 1.5 hr. Intermediate 6 (0.60 g, 2.5 eq) and K_2CO_3 (0.87 g, 3.0 eq) were added followed by Intermediate 92 (0.7 g, 21 mmol) in anh. DMF (1.8 mL). The resulting mixture was heated at 125°C for 30 hr. The mixture was cooled at 80°C and water (10 mL) was added dropwise. The suspension was stirred at room temperature for 1 hr and the white precipitate was filtered and washed once with a 1:2

mixture of DMF/water (10 mL), then twice with water (10 mL). The collected solid was dried at 80°C for 24 hr. The crude solid thus obtained was dissolved at r.t. in a 9:1 mixture of CH_2Cl_2/MeOH (10 mL). The solution was filtered through a carbon pad and the cake washed with the same solvent (10 mL). Heptane (20 mL) was added dropwise at r.t., the resulting suspension was left standing for 2 hr, filtered and washed with MeOH. The collected solid was dried at 80°C for 24 hr to obtain the title compound (410 mg, 48%) as a white solid.

Example 1-2

1-[1-[1-(4-Methoxy-2-methylphenyl)-6-methyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-4-yl]-1*H*-pyrazol-3-yl]-3-methylimidazolidin-2-one

To a solution of example 1 (20 mg, 0.05 mmol) in anh. THF (1 mL), at r.t., under N_2, was added KO*t*-Bu (5 mg, 1 eq) and the reaction mixture was stirred for 15 min. Methyl iodide (6 µL, 2 eq) was then added and the reaction mixture was stirred at r.t. for 3 hr. It was then poured into EtOAc/H_2O and the phases were separated. The aqueous layer was extracted with EtOAc (2x20 mL) and 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 1:1) to give the title compound as a yellow solid (6 mg, 29%).

Example 1-3

1-[1-[1-(2,4-Dichlorophenyl)-6-methyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-4-yl]-1*H*-pyrazol-3-yl]imidazolidin-2-one

To a solution of Intermediate 37 (25 mg, 0.062 mmol) and 1-(1*H*-pyrazol-3-yl)-2-imidazolidinone (18.8 mg, 2 eq) in anh. NMP (2 mL), at r.t., under N_2, were added K_2CO_3 (26 mg, 3 eq), CuI (1.2 mg, 0.1 eq) and (1R,2R)-diaminoethylcyclohexane (2.9 mg, 0.3 eq) and the reaction mixture was stirred at 100°C for 1 hr, at 120°C for 1 hr, at 150°C for 1 hr and at 180°C for 2 hr. The reaction mixture was then cooled to r.t., then partitioned between EtOAc/sat.aq. NaCl (100 mL/50 mL). The phases were separated and the organic layer was 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 2:8) to give the title compound as a white solid (2 mg, 7%).

Example 1-4

1-[1-[1-[2,4-Bis(trifluoromethyl)phenyl]-6-methyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-4-yl]-1*H*-pyrazol-3-yl]-2-imidazolidinone

To a solution of Intermediate 81 (120 mg, 0.19 mmol) in TFA (12 mL), at r.t., under N_2, was added anisole (61 µL, 3 eq) and the reaction mixture was stirred at 80°C for 2 hr. The solution was concentrated *in vacuo*. The residue was diluted with CH_2Cl_2 and washed with sat.aq. $NaHCO_3$. The organic layer was dried over anh. Na_2SO_4, the solids were filtered and the solvent evaporated. The crude product was purified by flash chromatography (CH_2Cl_2 → CH_2Cl_2/MeOH 95:5) to give the title compound as a white solid (80 mg, 84%).

98

Example 1-5
1-[1-[1-(4-Hydroxy-2-methylphenyl)-6-methyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-4-yl]-1*H*-pyrazol-3-yl]-2-imidazolidinone

To a solution of example 1 (131 mg, 0.324 mmol) in anh. CH_2Cl_2 (6.5 mL), at 0°C, under N_2, was added BBr_3 1M/CH_2Cl_2 (1.6 mL, 5 eq) and the reaction mixture was stirred at 0°C for 3 hr. MeOH (5 mL) was slowly added and the solvents were evaporated. The residue was taken up in CH_2Cl_2 and the organic layer was washed with sat.aq. $NaHCO_3$ (2x20 mL) and dried over anh. Na_2SO_4. The solids were filtered and the solvent evaporated. The crude compound was purified by flash chromatography (silica gel, 100% EtOAc → 5% MeOH/EtOAc) to give the title compound as a yellow solid (65 mg, 51%).

Example 1-6
1-Acetyl-3-[1-[6-methyl-1-[2-methyl-4-(methyloxy)phenyl]-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-4-yl]-1*H*-pyrazol-3-yl]-2-imidazolidinone

To a solution of example 1 (205 mg, 0.507 mmol) in anh. DMF (10 mL), at r.t., under N_2, was added NaH 60%/oil (24 mg, 1.2 eq). The reaction mixture was stirred at r.t. for 20 min. It was then cooled to 0°C and acetyl chloride (72 µL, 2 eq) was added slowly. The reaction mixture was stirred at 0°C for 15 min (a white precipitate formed) and at r.t. for 30 min. It was then poured into EtOAc/sat.aq. NaCl and the phases were separated. The organic layer was washed with sat.aq. NaCl (2x20 mL) and the combined aqueous phases extracted back with CH_2Cl_2 (2x20 mL). The combined organic extracts were dried over anh. Na_2SO_4, the solids were filtered and the solvent evaporated. The crude compound was purified by flash chromatography (silica gel, 2.5% MeOH/CH_2Cl_2). The title compound was obtained as a yellow solid (190 mg, 84%)

Example 1-7
1-[1-[1-[4-(Ethyloxy)-2-methylphenyl]-6-methyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-4-yl]-1*H*-pyrazol-3-yl]-2-imidazolidinone

To a solution of Intermediate 30 (5 mg, 0.011 mmol) in an anh. 3:1 mixture of MeOH/CH_2Cl_2 (1 mL), at r.t., under N_2, was added Cs_2CO_3 (18 mg, 5 eq) and the reaction mixture was stirred at r.t. for 1 hr. The solvent was evaporated and the residue purified by flash chromatography (MEGA-BondElut, 500 mg, cHex/EtOAc 1:1) to give the title compound (2.3 mg, 50%) as a white solid.

Example 1-8
1-[1-[6-Methyl-1-[2-methyl-4-[(1-methylethyl)oxy]phenyl]-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-4-yl]-1*H*-pyrazol-3-yl]-2-imidazolidinone

To a solution of Intermediate 31 (11 mg, 0.023 mmol) in an anh. 3:1 mixture of MeOH/CH_2Cl_2 (1 mL), at r.t., under N_2, was added Cs_2CO_3 (36 mg, 5 eq) and the reaction mixture was stirred at r.t. for 2 hr. The solvent was evaporated and the residue purified by

flash chromatography (MEGA-BondElut, 1 gr, cHex/EtOAc 1:1) to give the title compound (2.1 mg, 21%) as a white solid.

Example 1-9

1-[1-(6-Methyl-1-[2-methyl-4-[(trifluoromethyl)oxy]phenyl]-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-4-yl)-1*H*-pyrazol-3-yl]-2-imidazolidinone

To a solution of Intermediate 48 (140 mg, 0.242 mmol) in TFA (3.0 mL), under N_2, was added anisole (263 µL, 10 eq) and the reaction mixture was stirred and heated at 80°C for 2 hr. It was then cooled down to r.t., TFA was evaporated and the reaction mixture was partitioned between CH_2Cl_2/sat.aq. $NaHCO_3$. The phases were separated and the organic layer was washed with sat. aq. NaCl (2x10 mL). It was 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/MeOH 95:5) to give the title compound as a white solid (110 mg, 99%).

Example 1-10

3-Methyl-4-(6-methyl-4-[3-(2-oxo-1-imidazolidinyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-1-yl)benzonitrile

To a solution of Intermediate 51 (120 mg, 0.23 mmol) in TFA (15 mL), at r.t., under N_2, was added anisole (75 µL, 3 eq) and the reaction mixture was stirred at 80°C for 1.5 hr. The solution was concentrated *in vacuo*. The residue was diluted with CH_2Cl_2 and washed with a sat.aq. $NaHCO_3$. The organic layer was dried over anh. Na_2SO_4, the solids were filtered and the solvent evaporated. The crude product was purified on an SCX cartridge (CH_2Cl_2 → CH_2Cl_2/MeOH 95:5) to give the title compound as a white solid (58 mg, 63%).

Example 1-11

1-(1-(6-Methyl-1-[2-methyl-4-(1*H*-pyrazol-1-yl)phenyl]-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-4-yl)-1*H*-pyrazol-3-yl)-2-imidazolidinone

To a solution of Intermediate 54 (95 mg, 0.169 mmol) in TFA (2.0 mL), under N_2, was added anisole (184 µL, 10 eq) and the reaction mixture was stirred and heated at 80°C for 2 hr. It was then cooled down to r.t., TFA was evaporated and the reaction mixture was partitioned between CH_2Cl_2/sat.aq. $NaHCO_3$. The phases were separated and the organic layer was washed with sat.aq. NaCl (2x10 mL). It was 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/MeOH 95:5) to give the title compound as a white solid (77 mg, 99%).

Example 1-12

4-(6-Methyl-4-[3-(2-oxo-1-imidazolidinyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-1-yl)-3-(trifluoromethyl)benzonitrile

To a solution of Intermediate 57 (70 mg, 0.122 mmol) in TFA (2.0 mL), under N_2, was added anisole (133 µL, 10 eq) and the reaction mixture was stirred and heated at 80°C for

2 hr. It was then cooled down to r.t., TFA was evaporated and the crude product was directly purified on an SCX cartridge (100% CH_2Cl_2 → CH_2Cl_2/MeOH and then 2.0M Et_3N/MeOH) to give the title compound as a white solid (55 mg, 99%).

Example 1-13
1-(1-[1-[2-(Difluoromethyl)-4-(methyloxy)phenyl]-6-methyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-4-yl]-1*H*-pyrazol-3-yl)-2-imidazolidinone
To a solution of Intermediate 60 (19.6 mg, 0.035 mmol) in TFA (4 mL), at r.t., under N_2, was added anisole (12 µL, 0.003 eq). The reaction mixture was stirred for 2 hr. Sat.aq. $NaHCO_3$ was added until neutral pH and the mixture was evaporated to dryness. The residue was purified on an SCX cartridge (0.5M NH_3/MeOH) to give the title compound as a white foam (7.2 mg, 47 %).

Example 1-14
4-[6-Methyl-4-[3-(2-oxo-1-imidazolidinyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-1-yl]-3-[(trifluoromethyl)oxy]benzonitrile
To a solution of Intermediate 63 (115 mg, 0.19 mmol) in TFA (12 mL), at r.t., under N_2, was added anisole (61 µL, 3 eq) and the reaction mixture was stirred at 80°C for 1.5 hr. The solution was concentrated *in vacuo*. The residue was diluted with CH_2Cl_2 and washed with sat.aq. $NaHCO_3$. The organic layer was dried over anh. Na_2SO_4, the solids were filtered and the solvent evaporated. The crude product was purified on an SCX cartridge (CH_2Cl_2 → CH_2Cl_2/MeOH 95:5) to give the title compound as a white solid (52.9 mg, 69%).

Example 1-15
3-Ethyl-4-[6-methyl-4-[3-(2-oxo-1-imidazolidinyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-1-yl]benzonitrile
To a solution of Intermediate 66 (70 mg, 0.13 mmol) in TFA (9 mL), at r.t., under N_2, was added anisole (42 µL, 3 eq) and the reaction mixture was stirred at 80°C for 1 hr. The solution was concentrated *in vacuo*. The residue was diluted with CH_2Cl_2 and washed with sat.aq.$NaHCO_3$. The organic layer was dried over anh. Na_2SO_4, the solids were filtered and the solvent evaporated. The crude product was purified on an SCX cartridge (100% CH_2Cl_2 → CH_2Cl_2/MeOH 95:5) to give the title compound as a white solid (29 mg, 54%).

Example 1-16
1-(1-[6-Methyl-1-[2-(methyloxy)-4-(1*H*-pyrazol-1-yl)phenyl]-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-4-yl]-1*H*-pyrazol-3-yl)-2-imidazolidinone
To a solution of Intermediate 69 (72 mg, 0.12 mmol) in TFA (7.5 mL), at r.t., under N_2, was added anisole (41 µL, 3 eq) and the reaction mixture was stirred at 80°C for 1.5 hr. The solution was concentrated *in vacuo*. The residue was diluted with CH_2Cl_2 and washed with sat.aq. $NaHCO_3$. The organic layer was dried over anh. Na_2SO_4, the solids were filtered

and the solvent evaporated. The crude product was purified on an SCX cartridge (CH_2Cl_2/0.5M NH3/MeOH 95:5) to give the title compound as a white solid (35 mg, 64%).

Example 1-17

1-(1-(6-Methyl-1-(6-methyl-1,3-benzodioxol-5-yl)-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-4-yl)-1*H*-pyrazol-3-yl)-2-imidazolidinone

To a solution of Intermediate 72 (41 mg, 0.076 mmol) in TFA (4.7 mL), at r.t., under N_2, was added anisole (25 µL, 3 eq) and the reaction mixture was stirred at 80°C for 1.5 hr. The solution was concentrated *in vacuo*. The residue was diluted with CH_2Cl_2 and washed with sat.aq. $NaHCO_3$. The organic layer was dried over anh. Na_2SO_4, the solids were filtered and the solvent evaporated. The crude product was purified on an SCX cartridge (100% CH_2Cl_2 → CH_2Cl_2/MeOH 98:2) to give the title compound as a white solid (25 mg, 79%).

Example 1-18

1-(1-(6-Methyl-1-(2,4,6-trimethoxyphenyl)-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-4-yl)-1*H*-pyrazol-3-yl)-2-imidazolidinone

To Intermediate 75 (16 mg, 0.028 mmol) were added TFA (1 mL) and anisole (10 µL, 3 eq) . The reaction mixture was stirred at r.t. for 3 hr, and the solvent was evaporated under reduced pressure. The crude mixture was partitioned between CH_2Cl_2/sat.aq. $NaHCO_3$. The phases were separated and the organic layer was dried over anh. Na_2SO_4, the solids were filtered and the solvent evaporated. The crude product was purified by flash chromatography (silica gel, 100% CH_2Cl_2 → CH_2Cl_2/MeOH 97:3) followed by a further purification on an SCX SPE cartridge (100% CH_2Cl_2 to CH_2Cl_2/MeOH/2M NH_3 in MeOH 80:19:1) to give the title compound as a white solid (8.5 mg, 71 %).

Example 1-19

1-(1-(6-Methyl-1-(6-methyl-1,3-benzodioxol-5-yl)-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-4-yl)-1*H*-pyrazol-3-yl)-2-imidazolidinone

To a solution of Intermediate 76 (20 mg, 0.037 mmol) in TFA (2.3 mL), at r.t., under N_2, was added anisole (12 µL, 3 eq.) and the reaction mixture was stirred at 80°C for 2 hr. The solution was concentrated *in vacuo*. The residue was diluted with CH_2Cl_2 and washed with sat.aq. $NaHCO_3$. The organic layer was dried over anh. Na_2SO_4, the solids were filtered and the solvent evaporated. The crude product was purified on an SCX cartridge (CH_2Cl_2 → CH_2Cl_2/MeOH 98:2) to give the title compound as a white solid (12.4 mg, 76%).

Example 1-20

1-(6-(6-Methyl-1-(2-methyl-4-(methyloxy)phenyl)-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-4-yl)-2-pyridinyl)-2-imidazolidinone

To a solution of Intermediate 97 (30 mg, 1 eq) in TFA (0.75 ml), at r.t., under N_2, were added Anisole (18.3 µL, 3 eq) and a drop of H_2SO_4. The reaction mixture was refluxed for

3 h. It was concentrated and then partitioned between EtOAc and $NaHCO_3$aq. The phases were separated and the organic layer was washed with sat.aq. NaCl. It was dried over anh. Na2SO4, the solids were filtered and the solvent evaporated. The compound was obtained as a white solid (22 mg, 98%).

Example 1-21
1-(4-(6-Methyl-1-(2-methyl-4-(methyloxy)phenyl)-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-4-yl)-2-pyrimidinyl)-2-imidazolidinone
To a solution of Intermediate 103 (71 mg, 0.125 mmol) in TFA (1 mL), at r.t., under N_2, was added anisole (50 µL, 3.7 eq). The reaction mixture was refluxed for 3 hr. No traces of the desired product were detected by MS analysis. To the cooled reaction mixture was added conc. H_2SO_4 (2 drops). The reaction mixture was refluxed for 75 min, cooled down to r.t. and neutralized with solid Na_2CO_3. The solvents were evaporated and the residue was purified on a MEGA Bond Elut silica cartridge (CH_2Cl_2/Et_2O/EtOAc 1:1:2 → CH_2Cl_2/MeOH/Et_3N 1:1:0.02) to give the title compound as a yellow solid (24.2 mg, 47%).

Example 1-22
1-(2-(6-Methyl-1-(2-methyl-4-(methyloxy)phenyl)-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-4-yl)-4-pyrimidinyl)-2-imidazolidinone
To a solution of Intermediate 105 (13 mg, 0.023 mmol) in TFA (1 mL), at r.t., under N_2, was added anisole (10 µL, 4 eq) and conc. H_2SO_4 (2 drops). The reaction mixture was refluxed for 2 hr and neutralized with solid $NaHCO_3$. The reaction mixture was partitioned between EtOAc and water. The aqueous layer was further extracted with EtOAc (3x10 mL) and the combined organic extracts were concentrated in vacuo. The residue was purified by flash chromatography (silica gel, 100% CH_2Cl_2 → CH_2Cl_2/MeOH 95:5) and on an SCX cartridge (100% CH_2Cl_2 → NH_3 (0.5 in MeOH)) to give the title compound as a white solid (2.8 mg, 10%, 2 steps).

Example 1-23
1-(1-(6-Methyl-1-(2-methyl-4-(methyloxy)phenyl)-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-4-yl)-1*H*-pyrazol-3-yl)-2-imidazolidinone
To a solution of Intermediate 107 (30 mg, 0.06 mmol) in anh. THF (2 mL), at r.t., under N_2, was added KOt-Bu (9 mg, 1.2 eq) and the reaction mixture was stirred for 1 hr. Water (0.5 mL) was added and the solvent was evaporated. The aqueous phase was diluted with H_2O and extracted with CH_2Cl_2 (3x20 mL). The combined organic extracts were dried over anh. Na_2SO_4. The solids were filtered and the solvent evaporated. The crude product was purified on a MEGA Bond Elut silica cartridge (100% EtOAc → EtOAc/MeOH 9:1) to give the title compound as a white solid (6 mg, 25%).

Example 1-24
1-(1-(2,6-Dimethyl-1-(2-methyl-4-(methyloxy)phenyl)-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-4-yl)-1*H*-pyrazol-3-yl)-2-imidazolidinone

103

To a solution of Intermediate 112 (10 mg, 0.018 mmol) in TFA (1.1 mL), at r.t., under N_2, was added anisole (10 µL, 5 eq) and the reaction mixture was stirred at 80°C for 1.5 hr. The solution was then concentrated *in vacuo*. The residue was diluted with CH_2Cl_2, washed with sat.aq. $NaHCO_3$ and the phases were separated. The organic layer was dried over anh. Na_2SO_4, the solids were filtered and the solvent evaporated. The crude product was purified on a MEGA Bond Elut silica cartridge (100% CH_2Cl_2 → CH_2Cl_2/MeOH 98:2) to give the title compound (racemate) as a white solid (6 mg, 80%).

Example 1-25

1-(3-(6-Methyl-1-(2-methyl-4-(methyloxy)phenyl)-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)phenyl)-2-imidazolidinone

To a suspension of Intermediate 122 (60 mg, 0.13 mmol) in anh. THF (3 mL), at r.t., under N_2, was added *t*-BuOK (18 mg, 1.2 eq). The reaction mixture was stirred at r.t. for 3 hr. Sat.aq. NH_4Cl and EtOAc were added and the phases were separated. The aqueous layer was further extracted with EtOAc (2x10 mL). The combined organic extracts were dried over anh. Na_2SO_4, the solids were filtered and the solvent evaporated. The residue was purified by flash chromatography (silica gel, cHex/EtOAc 8:2 → 100% EtOAc) to give the desired compound still contaminated with aliphatic impurities. This crude product was further purified by preparative HPLC (Column: X Terra MS C18 5 mm, 30 x 75 mm, Mobile phase: A: H2O + 0.1% TFA, B: CH3CN + 0.1% TFA, Gradient:10% (B) for 1 min, from 10% (B) to 90% (B) in 12 min, Flow rate (ml/min):43, UV wavelength range (nm):200-400 Mass range (amu):100-900, Ionization: ES+) to give the title compound as a white solid (31.3 mg, 58 %).

Example 1-26

1-(5-Methyl-1-(6-methyl-1-(2-methyl-4-(methyloxy)phenyl)-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-3-yl)-2-imidazolidinone

To a solution of Intermediate 124 (35 mg, 0.072 mmol) in anh. THF (2 mL), at r.t., under N_2, was added *t*-BuOK (9.8 mg, 1.2 eq) and the reaction mixture was stirred at r.t. for 18 hr. Water (0.5 mL) was added and the solvent was evaporated. The aqueous phase was diluted with H_2O and extracted with CH_2Cl_2 (3x10 mL). The combined organic extracts were dried over anh. Na_2SO_4. The solids were filtered and the solvent evaporated. The crude product was purified on a MEGA Bond Elut silica cartridge (EtOAc/cHex 2:8 → 3:7) to give the title compound as a white solid (12 mg, 39%).

Example 1-27

1-[1-(1-[4-[(difluoromethyl)oxy]-2-methylphenyl]-6-methyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-4-yl)-1*H*-pyrazol-3-yl]-2-imidazolidinone

To a suspension of Intermediate 125 (78 mg, 0.158 mmol) in a 3:1 mixture of MeOH/CH_2Cl_2 (10 mL), at r.t., was added Cs_2CO_3 (0.257 g, 5 eq). The mixture was stirred at r.t. for 1 hr. The solvent was evaporated and the residue purified by flash

X85

104

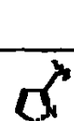
chromatography (silica gel, 2% MeOH/CH_2Cl_2) to give the title compound (45 mg, 71%) as white solid.

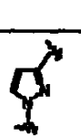
All the analytical data are set forth in the following Table 1-1 and in which:

R_1 is $-CH_3$;
R_6 is hydrogen;
R_8 is hydrogen,
R_7 is hydrogen;
D corresponds to $-CR_8R_9$;
G corresponds to $-CR_{10}R_{11}$;
R_8, R_9, R_{10}, R_{11} are all hydrogen, except for example 1-24 where R_{10} is a methyl group.

Cpd. No.	R	R_m	Z	Analytical Data
1-1	2-methyl-4-methoxy-phenyl	H		NMR (^1H, $CDCl_3$): δ 8.29 (d, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.85 (d, 1H), 6.76-6.74 (m, 3H), 3.91 (t, 2H), 3.82 (t, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.44 (t, 4H), 2.17 (s, 3H), 2.15 (s, 3H) Structure confirmed by NOE experiment MS (m/z): 405 $[M+1]^+$
1-2	2-methyl-4-methoxy-phenyl	CH_3		NMR (^1H, $CDCl_3$): δ 7.76 (d, 1H), 7.15 (d, 1H), 6.93 (d, 1H), 6.77 (d, 1H), 6.75 (dd, 1H), 6.62 (s, 1H), 3.98 (t, 2H), 3.84 (t, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.50 (t, 2H), 3.42 (t, 2H), 3.39 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.20 (s, 3H) MS (m/z): 419 $[M+1]^+$
1-3	2,4-dichloro-phenyl	H		NMR (^1H, $CDCl_3$): δ 7.825 (s,1H), 7.44 (s,1H), 7.42 (s,1H), 7.29 (s,1H), 6.85 (s,1H), 6.66 (s,1H), 4,57 (bs,1H), 4.02 (t,1H), 3.96 (t,1H), 3.81 (t,1H), 3.48 (t,1H), 2.34 (s,3H). Structure confirmed by NOE experiment MS (m/z): 429 $[M]^+$

105

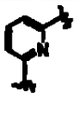
1-4	2,4-bis-trifluoromethyl-phenyl	H		NMR (^{1}H, $CDCl_3$): δ 7.98 (s, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.80 (bs, 1H), 7.61 (d, 1H), 6.97 (d, 1H), 6.70 (s, 1H), 4.68 (bs, 1H), 4.08 (t, 2H), 3.81 (t, 2H), 3.61 (t, 2H), 3.50 (t, 2H), 2.31 (s, 3H). MS (*m/z*): 487 $[M-I]^+$
1-5	2-methyl-4-hydroxy-phenyl	H		NMR (^{1}H, DMSO-d_6): δ 9.31 (bs, 1H), 8.31 (d, 1H), 7.07 (bs, 1H), 7.04 (d, 1H), 6.78 (d, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.68 (d, 1H), 6.62 (dd, 1H), 3.93 (t, 2H), 3.81 (t, 2H), 3.46 (m, 4H), 3.18 (s, 3H), 2.10 (s, 3H). MS (*m/z*): 391 $[M-I]^+$.
1-6	2-methyl-4-methoxy-phenyl	Ac		NMR (^{1}H, $CDCl_3$): δ 7.85 (d, 1H), 7.15 (d, 1H), 6.85 (d, 1H), 6.80 (d, 1H), 6.75 (dd, 1H), 6.55 (s, 1H), 4.00 (m, 4H), 3.85 (t, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.45 (t, 2H), 2.80 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.20 (s, 3H). MS (*m/z*): 447 $[M-I]^+$.
1-7	2-methyl-4-ethoxy-phenyl	H		NMR (^{1}H,): δ 7.82 (d, 1H), 7.15 (d, 1H), 6.80 (d, 1H), 6.78 (d, 1H), 6.75 (dd, 1H), 6.70 (dd, 1H), 4.70 (bs, 1H), 4.2-4.0 (m, 4H), 3.80 (t, 2H), 3.80 (t, 2H), 3.40 (t, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.25 (s, 2H), 1.45 (t, 3H). Structure confirmed by NOE experiment MS (*m/z*): 419 $[M-I]^+$.
1-8	2-methyl-4-isopropoxy-phenyl	H		NMR (^{1}H,): δ 7.80 (d, 1H), 7.10 (d, 1H), 6.80 (d, 1H), 6.8-6.7 (m, 2H), 6.55 (s, 1H), 4.80 (bs, 1H), 4.60 (m, 1H), 4.10 (t, 2H), 3.80 (t, 2H), 3.60 (t, 2H), 3.45 (t, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.26 (d, 6H). MS (*m/z*): 475 $[M-I]^+$.

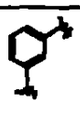
1-9	2-methyl-4-trifluoromethyloxy-phenyl	H		NMR (^{1}H, $CDCl_3$): δ 7.84 (d, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.08 (d, 1H), 6.98 (d, 1H), 6.83 (s, 1H), 4.68 (s, 1H), 4.10 (t, 2H), 3.91 (t, 2H), 3.83 (t, 2H), 3.50 (t, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.29 (s, 3H). MS (*m/z*): 468 $[MH]^+$.
1-10	2-methyl-4-cyano-phenyl	H		NMR (^{1}H, $CDCl_3$): δ 7.82 (d, 1H), 7.54 (bs, 1H), 7.48 (dd, 1H), 7.38 (d, 1H), 6.96 (d, 1H), 6.87 (s, 1H), 4.55 (bs, 1H), 4.11 (t, 2H), 3.95 (t,2H), 3.82 (t, 2H), 3.49 (t, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.29 (s, 3H). MS (*m/z*): 400 $[MH]^+$.
1-11	2-methyl-4-(pyrazol-1-yl)-phenyl	H		NMR (^{1}H, $CDCl_3$): δ 7.90 (d, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.64 (m, 1H), 7.37 (d, 1H), 6.97 (d, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.45 (t, 1H), 4.77 (s, 1H), 4.11 (t, 2H), 3.94 (t, 2H), 3.53 (t, 2H), 3.50 (t, 2H), 2.34 (s, 6H). MS (*m/z*): 441 $[MH]^+$.
1-12	2-trifluoromethyl-4-cyano-phenyl	H		NMR (^{1}H, $CDCl_3$): δ 8.01 (d, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.84 (dd, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.00 (d, 1H), 6.75 (s, 1H), 4.68 (s, 1H), 4.10 (t, 2H), 3.96 (t, 2H), 3.64 (t, 2H), 3.51 (t, 2H), 2.36 (s, 3H). MS (*m/z*): 454 $[MH]^+$.
1-13	2-difluoromethyl-4-methoxy	H		NMR (^{1}H, $CDCl_3$): δ 7.84 (d, 1H), 7.21 (m, 2H), 7.02 (dd, 1H), 6.87 (t, 1H, J_{H-F}= 57 Hz), 6.67 (d, 1H), 6.64 (s, 1H), 4.84 (bs, 1H), 4.13 (t, 2H), 3.93 (t, 2H), 3.9 (s, 3H), 3.68 (t, 2H), 3.63 (t, 2H), 2.33 (s, 3H). MS (*m/z*): 441 $[MH]^+$.

1-14	2-trifluoromethyloxy-4-cyano-phenyl	H		NMR (^{1}H, $CDCl_3$): δ 8.05 (d, 1H), 7.84 (m, 1H), 7.64 (bs, 1H), 7.5 (m, 1H), 6.88 (m, 1H), 6.78 (s, 1H), 4.83 (bs, 1H), 4.11 (m, 4H), 3.82 (t, 2H), 3.48 (t, 2H), 2.41 (s, 3H). MS (*m/z*): 470 $[M-H]^+$.
1-15	2-ethyl-4-cyano-phenyl	H		NMR (^{1}H, $CDCl_3$): δ 7.82 (d, 1H), 7.8 (bs, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.34 (m, 1H), 6.86 (d, 1H), 6.66 (s, 1H), 4.7 (bs, 1H), 4.11 (t, 2H), 3.92 (t, 2H), 3.62 (t, 2H), 3.49 (t, 2H), 2.66 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 1.22 (t, 3H). MS (*m/z*): 414 $[M-H]^+$.
1-16	2-methoxy-4-(pyrazol-1-yl)-phenyl	H		NMR (^{1}H, $CDCl_3$): δ 7.89 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.16 (dd, 1H), 6.94 (d, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.44 (t, 1H), 4.68 (bs, 1H), 4.13-3.88 (M, 4H), 3.89 (s, 3H), 3.53-3.53 (M, 4H), 2.34 (s, 3H). MS (*m/z*): 457 $[M-H]^+$.
1-17	2-methyl-4,5-benzodioxolyl	H		NMR (^{1}H, $CDCl_3$): δ 7.8 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 6.8 (a/a, 2H), 6.5 (s, 1H), 5.85 (s, 2H), 4.5 (bs, 1H), 4.1-3.5 (M, 4H), 3.5-3.8 (M, 4H), 2.2 (s, 3H), 2.1 (s, 3H). MS (*m/z*): 419 $[M-H]^+$.
1-18	2,4,6-trimethoxy-phenyl	H		NMR (^{1}H, DMSO-d_6): δ 6.26 (bs, 1H), 7.04 (bs, 1H), 6.76 (bs, 1H), 6.65 (bs, 1H), 6.29 (bs, 1H), 3.92-3.46 (t,t, 4H), 3.51-3.46 (t,t, 4H), 3.79 (s, 3H), 3.69 (s, 6H), 2.13 (s, 3H). MS (*m/z*): 451 $[M-H]^+$.

409

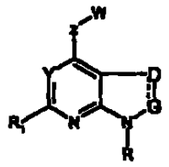
108

1-19	2-methyl-3,4-benzodioxolyl	H		NMR (^{1}H, $CDCl_3$): δ 7.81 (d, 1H), 6.94 (d, 1H), 6.75 (dd, 2H), 6.56 (s, 1H), 5.95 (s, 2H), 4.61 (bs, 1H), 4.09 (t, 2H), 3.84 (t, 2H), 3.80 (t, 2H), 3.43 (t, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.06 (s, 3H). MS (*m/z*): 419 $[M+H]^+$
1-20	2-methyl-4-methoxy-phenyl	H		NMR (^{1}H, $CDCl_3$): 8.15 (d, 1H), 7.77 (t, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.14 (d, 1H), 6.86 (d, 1H), 6.8 (m, 1H), 6.78 (s, 1H), 4.22 (t, 2H), 3.84 (t, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.51 (m, 4H), 2.28 (s, 3H), 2.21 (s, 3H)δ. MS (*m/z*): 418 $[M+H]^+$.
1-21	2-methyl-4-methoxy-phenyl	H		NMR (^{1}H, DMSO-d_6): δ 8.62 (d, 1H), 8.1 (d, 1H), 7.85 (bs, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.16 (d, 1H), 6.88 (d, 1H), 6.79 (d, 1H), 4.13 (t, 2H), 3.85 (t, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.57 (t, 2H), 3.47 (t, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.16 (s, 3H). Structure confirmed by NOE experiment MS (*m/z*): 417 $[M+H]^+$.
1-22	2-methyl-4-methoxy-phenyl	H		NMR (^{1}H, $CDCl_3$): δ 8.77 (d, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.2 (d, 1H), 6.83 (d, 1H), 6.78 (dd, 1H), 6.71 (s, 1H), 4.85 (bs, 1H), 4.28 (t, 2H), 3.93 (t, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.81 (t, 2H), 3.58 (t, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.25 (s, 3H). Structure confirmed by NOE experiment MS (*m/z*): 417 $[M+H]^+$.

1-23	2-methyl-4-methoxy-phenyl	H		NMR (^{1}H, CDCl3): δ 8.98 (s, 1H), 7.14 (d, 1H), 7.05 (S, 1H), 6.83 (d, 1H), 6.76 (m, 2H), 3.89 (t, 2H), 3.37 (t, 2H), 3.82 (t, 2H), 3.41 (t, 2H), 3.71 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.11 (s, 3H). Structure confirmed by NOE experiment MS (m/z): 406 [M-H]$^+$.
1-24	2-methyl-4-methoxy-phenyl	H		NMR (^{1}H, CDCl$_3$): δ 7.80 (d, 1H), 7.09 (d, 1H), 6.93 (d, 1H), 6.81 (d, 1H), 6.77 (dd, 1H), 6.53 (s, 1H), 4.56 (ba, 1H), 4.25 (m, 1H), 4.10 (t, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.61 (m, 3H), 2.57 (dd, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.21 (d, 3H). MS (m/z): 419 [M-H]$^+$.
1-25	2-methyl-4-methoxy-phenyl			NMR (^{1}H, DMSO-d$_6$): δ 7.79 (s, 1H), 7.6 (d, 1H), 7.43 (t, 1H), 7.2 (d, 2H), 7.02 (ba, 1H), 6.89 (d, 1H), 6.69 (dd, 1H), 6.49 (s, 1H), 3.85 (t, 2H), 3.6 (t, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.4 (t, 2H), 3.2 (t, 2H), 2.21 (s, 6H). MS (m/z): 418 [M-H]$^+$.
1-26	2-methyl-4-methoxy-phenyl	H		NMR (^{1}H, CDCl$_3$): δ 7.18 (d, 1H); 6.9 (d, 1H); 7.85 (d, 1H); 6.77 (m, 1H); 6.53 (s, 2H); 6.43 (s, 1H); 3.80 (t, 2H); 3.75 (s, 3H); 3.41 (t, 2H); 3.3 (s, 3H); 3.15 (t, 2H); 2.34 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.17 (s, 3H). MS (m/z): 418.2 [M-H]$^+$.
1-27	2-methyl-4-difluoro-methyloxyphenyl	H		NMR (1H, CDCl$_3$): δ 7.87 (d, 1H), 7.30 (dd, 1H), 7.09 (d, 1H), 7.01 (dd, 1H), 7.00 (d, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.53 (t, 1H), 4.66 (s, 1H), 4.14 (t, 2H), 3.92 (t, 2H), 3.66 (t, (2H), 3.51 (t, 2H), 2.36 (ba, 3H), 2,31 (s, 3H). MS (m/z): 441 [M-H]+

EXAMPLE 2

Synthesis of compounds of general formula (II)



(II)

In which

Y is $-CR_7$;

W is a W9 derivative:



W9

;

Z is a pyrazolyl derivative



m is an integer from 0 to 2;

n is an integer from 0 to 6.

Example 2-1

1-[1-[1-(4-Methoxy-2-methylphenyl)-6-methyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-4-yl]-1*H*-pyrazol-3-yl]pyrrolidin-2-one

In a sealed vial, at r.t., under N_2, are mixed together Intermediate 5 (50 mg, 0.16 mmol), CuI (6 mg, 0.2 eq) and K_2CO_3 (46 mg, 2.1 eq). A solution of dodecane (14.5 µL, 0.4 eq), *trans*-cyclohexanediamine (11.5 µL, 0.6 eq) and Intermediate 10 (30 mg, 1.2 eq) in anh. NMP (1.5 mL) was added and the reaction mixture was subjected to microwave irradiation (150°C) for three cycles (5 min, 10 min, 15 min). It was then cooled down to r.t. and poured in EtOAc/H_2O. The phases were separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (2x10 mL). The combined organic extracts were dried over anh. Na_2SO_4, the solids were filtered and the solvent evaporated. The crude product was purified on a first SCX cartridge (cHex/EtOAc 9:1), a second SCX cartridge (CH_2Cl_2/MeOH 9:1) and finally preparative HPLC (Column: X Terra MS C18 5 um, 50 x 4.6 mm, Mobile phase: A: H2O + 0.1% TFA.; B: CH3CN + 0.1% TFA, Gradient: 10% (B) for 1 min, from 10% (B) to 90% (B) in 12 min, Flow rate: 1 ml/min, UV wavelenght range:200-400 nm, Mass range: 150-900 amu, Ionization: ES+) to give the title compound as a pale yellow solid (21 mg, 35%)

All the analytical data are set forth in the following Table 2-1 and in which:

R_1 is $-CH_3$;

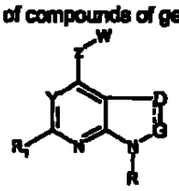
R_6 is hydrogen;

R_6		is hydrogen,
R_7		is hydrogen;
D		corresponds to $-CR_8R_9$;
G		corresponds to $-CR_{10}R_{11}$;
R_8, R_9, R_{10}, R_{11}		are all hydrogen.

Cpd. No.	R	Analytical Data
2-1	2-methyl-4-methoxy-phenyl	NMR (^{1}H, DMSO): δ 8.36 (d, 1H), 7.20 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 6.85 (d, 1H), 6.75 (m, 2H), 3.90 (m, 4H), 3.70 (s, 3H), 3.45 (t, 2H), 2.50 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 2.10 (m, 2H), 2.10 (s, 3H). MS (m/z): 404 [MH]$^+$

EXAMPLE 3

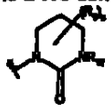
Synthesis of compounds of general formula (II),



(II)

In which

Y	is $-CR_7$;
W	is a W3 derivative:



W3

;

Z	is a pyrazolyl derivative



m	is an integer from 0 to 2;
n	is an integer from 0 to 6.

112

Example 3-1

1-[1-[1-(4-Methoxy-2-methylphenyl)-6-methyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-4-yl]-1*H*-pyrazol-3-yl]tetrahydropyrimidin-2(1*H*)-one

In a sealed vial, at r.t., under N_2, are mixed together Intermediate 5 (15 mg, 0.04 mmol), CuI (1.5 mg, 0.2 eq) and K_2CO_3 (11.6 mg, 2.1 eq). A solution of dodecane (2 µL, 0.2 eq), *trans*-cyclohexanediamine (2 µL, 0.3 eq) and Intermediate 13 (8 mg, 1 eq) in anh. NMP (2 mL) was added and the reaction mixture was stirred at 130°C for 6 hr. It was then cooled down to r.t. and poured in EtOAc/H_2O. The phases were separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (2x10 mL). The combined organic extracts were dried over anh. Na_2SO_4, the solids were filtered and the solvent evaporated The crude product was purified on an SCX cartridge (EtOAc/cHex 6:4, then 100% EtOAc, then, 5% MeOH/EtOAc) to give the title compound as a white solid (5.1 mg, 25%)

All the analytical data are set forth in the following Table 3-1 and in which:

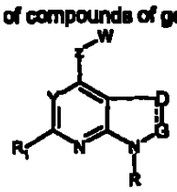
R_1	is	$-CH_3$;
R_4	is	hydrogen;
R_6	is	hydrogen,
R_7	is	hydrogen;
R_{12}	is	hydrogen;
D	corresponds	to $-CR_8R_9$;
G	corresponds	to $-CR_{10}R_{11}$;
R_8, R_9, R_{10}, R_{11}	are	all hydrogen.

Cpd. No.	R	Analytical Data
3-1	2-methyl-4-methoxy-phenyl	NMR (^1H, $CDCl_3$): δ 7.80 (d, 1H), 7.2 (d, 1H), 7.0 (d, 1H), 6.80 (d, 1H), 6.75 (dd, 1H), 6.60 (s, 1H), 4.85 (bs, 1H), 4.05 (dd, 2H), 3.90 (t,2H), 3.80 (s, 3H), 3.45 (t, 2H), 3.40 (bm, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.05 (m, 2H). MS (m/z): 419 $[M+H]^+$

113

EXAMPLE 4

Synthesis of compounds of general formula (II),



(II)

In which

Y	is $-CR_7$;	
W	is a W11 derivative:	



W11

;

Z	is a pyrazolyl derivative



m	is an integer from 0 to 2;
q	is an integer from 0 to 4.

Example 4-1

3-(1-(6-Methyl-1-(2-methyl-4-(methyloxy)phenyl)-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-4-yl)-1*H*-pyrazol-3-yl)-1,3-oxazolidin-2-one

To a vial under N_2 were added Intermediate 5 (38 mg, 0.1 mmol), Intermediate 16 (15 mg, 0.1 mmol), CuI (1.9 mg, 0.1 eq), (1*R*,2*R*)-diaminomethylcyclohexane (4.3 mg, 0.3 eq), K_2CO_3 (41 mg, 0.3 mmol) and anh. NMP (1mL). The vial was sealed and the reaction mixture was stirred at 130°C for 4 hr. It was poured into water/EtOAc. The phases were separated and the aqueous layer was further extracted with EtOAc (2x10 mL). The combined organic extracts were dried over anh. Na_2SO_4, the solids were filtered and the solvent evaporated. The residue was purified by flash chromatography (silica gel, EtOAc/cHex 1:1) to give the title compound as a white solid (20 mg, 49%).

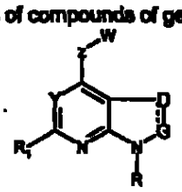
All the analytical data are set forth in the following Table 4-1 and in which:

R_1	is $-CH_3$;
R_6	is hydrogen;
R_8	is hydrogen,
R_7	is hydrogen;
D	corresponds to $-CR_8R_9$;
G	corresponds to $-CR_{10}R_{11}$;
R_8, R_9, R_{10}, R_{11}	are all hydrogen.

Cpd. No.	R	Analytical Data
4-1	2-methyl-4-methoxy-phenyl	NMR (^{1}H, $CDCl_3$): δ 7.85 (d, 1H), 7.18 (d, 1H), 6.93 (d, 1H), 6.81 (d, 1H), 6.77 (dd, 1H), 6.65 (s, 1H), 4.64 (t, 2H), 4.2 (t, 2H), 3.87 (t, 2H), 3.8 (s, 2H), 3.44 (t, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.24 (s, 3H). MS (*m/z*): 406 $[M+]^+$.

EXAMPLE 5

Synthesis of compounds of general formula (II),

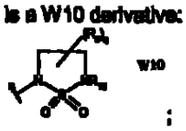


(II)

In which

Y is $-CR_7$;

W is a W10 derivative:



W10

;

Z is a pyrazolyl derivative



m is an integer from 0 to 2;

q is an integer from 0 to 4.

Example 5-1

Methyl 6-(1-[6-methyl-1-[2-methyl-4-(methyloxy)phenyl]-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-4-yl]-1*H*-pyrazol-3-yl)-1,2,5-thiadiazolidine-2-carboxylate 1,1-dioxide)

To a vial under N_2 were added Intermediate 21 (20 mg, 0.052 mmol), (methoxycarbonylsulfamoyl)triethylammonium hydroxide inner salt (40 mg, 3.2 eq) and anh. THF (1 mL). The reaction mixture was refluxed for 1 hr. It was cooled down to r.t. and diluted with CH_2Cl_2. 1N HCl was added and the phases were separated. The aqueous layer was further extracted with CH_2Cl_2 (3x10 mL). The combined organic extracts were concentrated and the residue was purified by flash chromatography (silica gel, cHex/EtOAc 7:3) to give the title compound as a white solid (8.2 mg, 32%).

115

Example 5-2
4-[3-(1,1-Dioxido-1,2,5-thiadiazolidin-2-yl)-1*H*-pyrazol-1-yl]-6-methyl-1-[2-methyl-4-(methyloxy)phenyl]-2,3-dihydro-1*H*-cyclo[2,3-*b*]pyridine

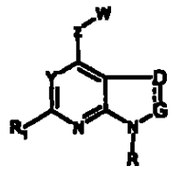
To a solution of example 5-1 (7.2 mg, 0.0144 mmol) in anh. MeOH (1 mL) and anh. CH_2Cl_2 (2 mL), at r.t., under N_2, was added 25% NaOH (40 µL). The reaction mixture was stirred at r.t. for 30 min. It was then poured into sat.aq. $NaHCO_3$ and CH_2Cl_2 was added. The phases were separated and the aqueous layer was further extracted with CH_2Cl_2 (2x10 mL). The combined organic extracts were dried over anh. Na_2SO_4, the solids were filtered and the solvent evaporated to give the title compound (6.4 mg, quantitative yield) as a white solid.

All the analytical data are set forth in the following Table 5-1 and in which:

R_1	is $-CH_3$;
R_5	is hydrogen;
R_6	is hydrogen,
R_7	is hydrogen;
D	corresponds to $-CR_8R_9$;
G	corresponds to $-CR_{10}R_{11}$;
R_8, R_9, R_{10}, R_{11}	are all hydrogen.

Cpd. No.	R	R_{22}	Analytical Data
5-1	2-methyl-4-methoxy-phenyl	CO_2Me	NMR (^1H, $CDCl_3$): δ 7.85 (d, 1H), 7.17 (d, 1H), 6.82 (d, 1H), 6.77 (dd, 1H), 6.51 (s, 1H), 6.5 (d, 1H), 4.1 (bst, 4H), 3.85 (s, 3H), 3.67 (t, 2H), 3.61 (s, 3H), 3.46 (t, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.24 (s, 3H). MS (*m/z*): 499 $[M-1]^+$
5-2	2-methyl-4-methoxy-phenyl	H	NMR (^1H, DMSO-d_6): δ 8.37 (d, 1H), 7.71 (bs, 1H), 7.15 (d, 1H), 6.84 (d, 1H), 6.76 (dd, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.31 (d, 1H), 3.83 (t, 2H), 3.82 (t, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.50 (t, 2H), 3.42 (t, 2H), 2.16 (s, 3H), 2.13 (s, 3H). MS (*m/z*): 441 $[M-1]^+$

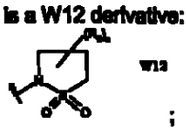
EXAMPLE 6
Synthesis of compounds of general formula (II).



(I)

in which

Y	is $-CR_7$;
W	is a W12 derivative:



W12

;

Z	is a pyrazolyl derivative



m	is an integer from 0 to 2;
n	is an integer from 0 to 6.

Example 6-1

4-[3-(1,1-Dioxido-2-isothiazolidinyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]-6-methyl-1-[2-methyl-4-(methyloxy)phenyl]-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-b]pyridine

Intermediate 22 (10 mg, 0.022 mmol) and $POCl_3$ (1 mL) were mixed together in a vial under N_2. The reaction mixture was refluxed for 1 hr. Sat.aq. $NaHCO_3$ was added until neutral pH and the mixture was partitioned between water and EtOAc. The two phases were separated and the aqueous layer was further extracted with EtOAc (3x10 mL). The combined organic extracts were concentrated and the residue was purified by flash chromatography (silica gel, cHex/EtOAc 1:1 → EtOAc /sol. NH_3 in MeOH (0.5 M) 7:3) to give the title compound as a white solid (4.2 mg, 50%).

All the analytical data are set forth in the following Table 6-1 and in which:

R_1	is $-CH_3$;
R_5	is hydrogen;
R_6	is hydrogen,
R_7	is hydrogen;
D	corresponds to $-CR_8R_9$;
G	corresponds to $-CR_{10}R_{11}$;
R_8, R_9, R_{10}, R_{11}	are all hydrogen.

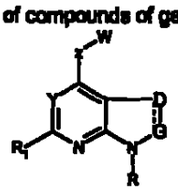
Cpd. No.	R	Analytical Data

117

8-1	2-methyl-4-methoxy-phenyl	NMR (^{1}H, $CDCl_3$): δ 7.84 (d, 1H), 7.16 (d, 1H), 6.82 (d, 1H), 6.77 (dd, 1H), 6.52 (s, 1H), 6.51 (d, 1H), 3.98 (t, 2H), 3.87 (t, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.46 (m, 2H), 3.37 (t, 2H), 2.67 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.23 (s, 3H). IR (film, cm^{-1}): - MS (*m/z*): 439 $[M]^+$.

EXAMPLE 7

Synthesis of compounds of general formula (II),

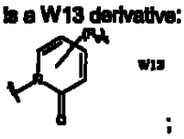


(II)

in which

Y is $-CR_7$;

W is a W13 derivative:



W13

;

Z is a pyrazolyl derivative



m is an integer from 0 to 2;

q is an integer from 0 to 4.

Example 7-1

3-Methyl-1-(1-(5-methyl-1-(2-methyl-4-(methyloxy)phenyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-3-yl)-2(1H)-pyridinone

A solution of Intermediate 5 (20 mg, 0.05 mmol), Intermediate 28 (14 mg, 2 eq), CuI (10 mg, 1 eq), K_2CO_3 (15 mg, 2.1 eq) and N-N'-dimethyl *trans*-cyclohexanediamine (9 mg, 1 eq) in anh. NMP (1 mL) at r.t., was heated at 150°C for 18 hr. Sat.aq. NH_4Cl (10 mL) was then added and the solution extracted with CH_2Cl_2 (25 mL). The organic layer was dried over anh. Na_2SO_4, the solids were filtered and the solvents evaporated in vacuo The crude compound thus obtained was purified by flash chromatography (silica gel, cHex/EtOAc 1:9) to give 5.5 mg (44%) of the title compound as a white solid.

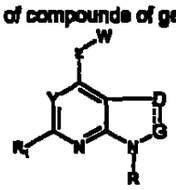
All the analytical data are set forth in the following Table 7-1 and in which:

R_1	is $-CH_3$;
R_6	is hydrogen;
R_8	is hydrogen,
R_7	is hydrogen;
D	corresponds to $-CR_8R_9$;
G	corresponds to $-CR_{10}R_{11}$;
R_8, R_9, R_{10}, R_{11}	are all hydrogen.

Cpd. No.	R	Analytical Data
7-1	2-methyl-4-methoxy-phenyl	NMR (^1H, $CDCl_3$): δ 8.00 (dd, 1H), 7.9 (d, 1H), 7.3 (m, 2H), 7.25 (d, 1H), 6.8 (m, 2H), 6.7 (s, 1H), 6.2 (t, 1H), 3.9 (t, 2H), 3.4 (t, 2H), 3.7 (s,3H), 2.4 (s,3H), 2.3 (s,3H), 2.25 (s,3H). MS (m/z): 428 $[M+H]^+$.

EXAMPLE 8

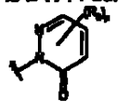
Synthesis of compounds of general formula (II),



(II)

in which

Y	is $-CR_7$;
W	is a W14 derivative:



W14

;

Z	is a pyrazolyl derivative



m	is an integer from 0 to 2;
p	is an integer from 0 to 3.

Example 8-1

2-(1-(6-Methyl-1-[2-methyl-4-(methyloxy)phenyl]-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-3-yl)-3(2H)-pyridazinone

A solution of Intermediate 5 (25 mg, 0.06 mmol), Intermediate 28 (20 mg, 2 eq), CuI (10 mg, 1 eq), K_2CO_3 (15 mg, 2.1 eq) and N-N'-dimethyl *trans*-cyclohexanediamine (9 mg, 1 eq) in anh. NMP (1 mL) was heated at 150°C for 3 days. Sat.aq. NH_4Cl (10 mL) was then added and the solution extracted with CH_2Cl_2 (25 ml). The organic layer was dried over anh. Na_2SO_4, the solids were filtered and the solvents evaporated in vacuo. The crude compound thus obtained was purified by flash chromatography (silica gel, cHex/EtOAc 1:9) to give 6 mg (24%) of the title compound as a white solid.

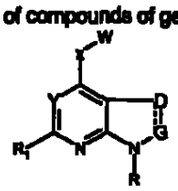
All the analytical data are set forth in the following Table 6-1 and in which:

R_1	is $-CH_3$;
R_4	is hydrogen;
R_6	is hydrogen,
R_7	is hydrogen;
D	corresponds to $-CR_8R_9$;
G	corresponds to $-CR_{10}R_{11}$;
R_8, R_9, R_{10}, R_{11}	are all hydrogen.

Cpd. No.	R	Analytical Data
6-1	2-methyl-4-methoxy-phenyl	NMR (^1H, $CDCl_3$): δ 7.96 (dd-d, 2H), 7.27 (dd, 1H), 7.18 (d, 1H), 6.86 (d, 1H), 6.82 (d, 1H), 6.77 (dd, 1H), 6.64 (s, 1H), 3.88 (t, 2H), 3.8 (s, 3H), 3.46 (t, 2H), 2.33 (s,3H), 2.23 (s,3H). MS (m/z): 415 $[M+1]^+$.

EXAMPLE 9

Synthesis of compounds of general formula (II),



(II)

In which

Y	is $-CR_7$;
W	is a W1 derivative:



;

Z is a pyrazolyl derivative



m is an integer from 0 to 2.

Example 9-1

1-(1-(6-Methyl-1-[2-methyl-4-(methyloxy)phenyl]-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-3-yl)-1,3-dihydro-2H-imidazol-2-one

To a solution of Intermediate 24 (50 mg, 0.1 mmol), in anh. CH_2Cl_2 (2 mL) was added HCl 6N (200 µL). The reaction mixture was stirred at rt. for 45 min. It was then neutralized with 1M $NaHCO_3$ (1 mL) and the solvents were evaporated in vacuo. The crude compound thus obtained was purified by flash chromatography (silica gel, cHex/EtOAc 1:1) to give 18 mg (45%) of the title compound as a white solid.

All the analytical data are set forth in the following Table 9-1 and in which:

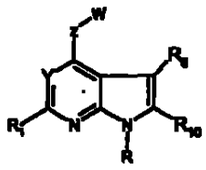
R_1 is $-CH_3$;
R_6 is hydrogen;
R_8 is hydrogen,
R_7 is hydrogen;
R_{12} is hydrogen;
D corresponds to $-CR_8R_9$;
G corresponds to $-CR_{10}R_{11}$;
R_8, R_9, R_{10}, R_{11} are all hydrogen.

Cpd. No.	R	Analytical Data
9-1	2-methyl-4-methoxy-phenyl	NMR (^1H, $CDCl_3$): δ 7.85 (d, 1H), 7.75 (bs, 1H), 7.12 (d, 1H), 7.03 (d, 1H), 6.98 (m, 1H), 6.75 (d, 1H), 6.72 (dd, 1H), 6.52 (s, 1H), 6.33 (m, 1H), 3.82 (t, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.41(t, 2H), 3.27(s, 3H), 2.18(s, 3H). MS (m/z): 403 $[M+H]^+$.

Example 10

Synthesis of compounds of general formula (II),

105

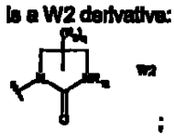


(I)

In which

Y is $-CR_7$;

W is a W2 derivative:



;

Z is a pyrazolyl derivative



m is an integer from 0 to 2;

q is an integer from 0 to 4.

Example 10-1

1-(1-(6-Methyl-1-(2-methyl-4-(methyloxy)phenyl)-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-4-yl)-1*H*-pyrazol-3-yl)-2-imidazolidinone

To a solution of example 1 (90 mg, 0.223 mmol) in anh. CH_2Cl_2 (6 mL) at r.t., under N_2, was added DDQ (58 mg, 5eq). The reaction mixture was stirred at r.t. for 24 hr. The solvent was evaporated in vacuo. The crude compound thus obtained was purified by flash chromatography (silica gel, cHex/EtOAc 1:1) to give 14.8 mg of a white solid, which was further purified by Mass Direct Autoprep (Fraction Lynks), affording the title compound as white solid (9 mg, 10%).

All the analytical data are set forth in the following Table 10-1 and in which:

R_1 is $-CH_3$;

R_6 is hydrogen;

R_8 is hydrogen,

R_7 is hydrogen;

R_{12} is hydrogen;

D corresponds to $-CR_8$;

G corresponds to $-CR_{10}$;

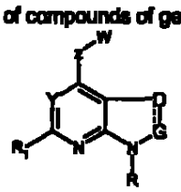
D and G are double bonded;

R_8, R_{10} are all hydrogen.

Cpd. No.	R	Analytical Data
10-1	2-methyl-4-methoxy-phenyl	NMR (^{1}H, CDCl3): 8.57 (d, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.09 (bs, 1H), 6.97 (d, 1H), 6.88 (dd,1H), 4.00 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.48 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 1.95 (s, 3H)Å. MS (m/z): 403 [MH]$^+$.

EXAMPLE 11

Synthesis of compounds of general formula (II),

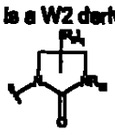


(II)

in which

Y is nitrogen;

W is a W2 derivative for example 11-1:



W2

;

is a W11 derivative for example 11-2



W11

Z is a pyrazolyl derivative



m is an integer from 0 to 2;

q is an integer from 0 to 4.

Example 11-1

'1-(1-[7-[2,4-bis(trifluoromethyl)phenyl]-2-methyl-6,7-dihydro-5*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-1*H*-pyrazol-3-yl)-2-imidazolidinone

To a solution of Intermediate 8 (7 mg, 2 eq) in anh. DMF (3.5 mL), at r.t., under N_2, was added NaH 60%/oil (2 mg, 2 eq). The reaction mixture was stirred at r.t. for 20 min. A

solution of Intermediate 118 (8 mg, 0.021 mmol) in anh. DMF (3 mL) was added to the reaction mixture and it was heated at 80°C for 5 hr. Water and EtOAc were added and the phases were separated. The aqueous layer was further extracted with EtOAc (2x10 mL). The combined organic extracts were dried over anh. Na_2SO_4, the solids were filtered and the solvent evaporated. The residue was purified on a MEGA Bond Elut silica cartridge (100% cHex → 100% EtOAc) to give the title compound as a white solid (1.2 mg, 12%).

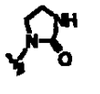
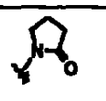
Example 11-2

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

To a suspension of NaH 60%/oil (5 mg, 3.0 eq) in anh. DMF (1 mL) at r.t., under N_2, was added Intermediate 10 (30 mg, 3 eq). The reaction mixture was stirred at 80°C for 30 min. Intermediate 120 (20 mg, 0.064 mmol) was then added and the reaction mixture was heated at 100°C for 5h. It was then cooled down to r.t., poured into EtOAc, washed with sat.aq. NaCl (3x10 mL) and dried over anh. Na_2SO_4. The solid was filtered and the solvent evaporated. The crude product was purified by flash chromatography (silica gel, cHex/EtOAc 7:3) to give the title compound as white solid (10 mg, 35%).

All the analytical data are set forth in the following Table 11-1 and in which:

R_1 is $-CH_3$;
R_4 is hydrogen;
R_8 is hydrogen,
R_{12} is hydrogen;
D corresponds to $-CR_8R_9$;
G corresponds to $-CR_{10}R_{11}$;
R_8, R_9, R_{10}, R_{11} are all hydrogen.

Cpd. No.	R	W	Analytical Data
11-1	2,4-bis-trifluoromethyl-phenyl		NMR (^{1}H, $CDCl_3$): δ 8.43 (d, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.83 (dd, 1H), 7.45 (d, 1H), 6.88 (d, 1H), 4.05 (t, 2H), 3.89 (t, 2H), 3.85 (t, 2H), 2.35 (s, 3H). MS (*m/z*): 498 $[MH]^+$.
11-2	2,4-dichloro-phenyl		NMR (^{1}H, $CDCl_3$): δ 8.50 (d, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.29 (dd, 1H), 7.09 (d, 1H), 4.08 (m, 4H), 3.80 (t, 4H), 2.80 (t, 2H), 2.42 (s, 2H), 2.19 (t, 2H). MS (*m/z*): 429 $[MH]^+$.

EXAMPLE 12
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 (2.5 mg/mL), BSA (1 mg/mL) and membranes (50 and 5 µg of protein/mL for CRF1 and CRF2 respectively) and 50 pM of radioligand.

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

EXAMPLE 13
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, 25'000c/well, 100 µL/well and incubated overnight. After the incubation the medium was replaced with 100 µL of cAMP IBMX buffer warmed at 37°C (5mM KCl, 5mM $NaHCO_3$, 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.

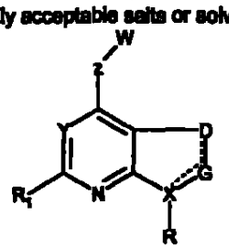
All publications, including but not limited to patents and patent applications, cited in this specification are herein incorporated by reference as if each individual publication were specifically and individually indicated to be incorporated by reference herein as though fully set forth.

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 formula (I) including stereoisomers, prodrugs and pharmaceutically acceptable salts or solvates thereof



(I)

wherein

the dashed line may represent a double bond;

R is aryl or heteroaryl, each of which may be substituted by 1 to 4 groups J selected from:
halogen, C1-C6 alkyl, C1-C6 alkoxy, halo C1-C6 alkyl, C2-C6 alkenyl, C2-C6 alkynyl, halo C1-C6 alkoxy, -C(O)R_2, nitro, hydroxy, -NR_3R_4, cyano or a group Z;

R_1 is hydrogen, C3-C7 cycloalkyl, C1-C6 alkyl, C1-C6 alkoxy, C1-C6 thioalkyl, C2-C6 alkenyl, C2-C6 alkynyl, halo C1-C6 alkyl, halo C1-C6 alkoxy, halogen, NR_3R_4 or cyano;

R_2 is a C1-C4 alkyl, -OR_3 or –NR_3R_4;

R_3 is hydrogen or C1-C6 alkyl;

R_4 is hydrogen or C1-C6 alkyl;

R_5 is a C1-C6 alkyl, halo C1-C6 alkyl, C1-C6 alkoxy, halo C1-C6 alkoxy, C3-C7 cycloalkyl, hydroxy, halogen, nitro, cyano, -NR_3R_4; -C(O)R_3;

R_6 is a C1-C6 alkyl, halo C1-C6 alkyl, C1-C6 alkoxy, halo C1-C6 alkoxy, C3-C7 cycloalkyl, hydroxy, halogen, nitro, cyano, -NR_3R_4; -C(O)R_3;

R_7 is hydrogen, C1-C6 alkyl, halogen or halo C1-C6 alkyl;

R_8 is hydrogen, C3-C7 cycloalkyl, C1-C6 alkyl, C2-C6 alkenyl, C2-C6 alkynyl, NR_3R_4 or cyano;

R_9 is hydrogen, C3-C7 cycloalkyl, C1-C6 alkyl, C2-C6 alkenyl, C2-C6 alkynyl, NR_3R_4 or cyano;

R_{10} is hydrogen, C3-C7 cycloalkyl, C1-C6 alkyl, C2-C6 alkenyl, C2-C6 alkynyl, NR_3R_4 or cyano;

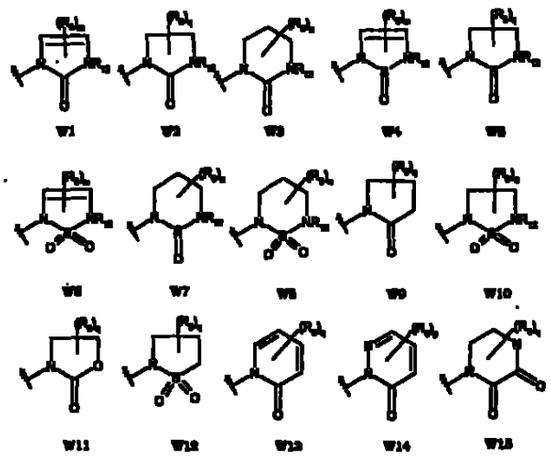
R_{11} is hydrogen, C3-C7 cycloalkyl, C1-C6 alkyl, C2-C6 alkenyl, C2-C6 alkynyl, NR_3R_4 or cyano;

R_{12} is R_3 or -C(O)R_3;

D is CR_9R_{10} or is CR_9 when double bonded with G;

G		is $CR_{10}R_{11}$ or is CR_{10} when double bonded with D or is CR_{10} when double bonded with X when X is carbon;
X		is carbon or nitrogen;
Y		is nitrogen or $-CR_7$;
W		is a 4-8 membered ring, which may be saturated or may contain one to three double bonds, and in which: - one carbon atom is replaced by a carbonyl or $S(O)_m$; and - one to four carbon atoms may optionally be replaced by oxygen, nitrogen or NR_{12}, $S(O)_m$, carbonyl, and such ring may be further substituted by 1 to 8 R_8 groups;
Z		is a 5-6 membered heterocycle, which may be substituted by 1 to 8 R_8 groups or a phenyl ring, which may be substituted by 1 to 4 R_8 groups;
m		is an integer from 0 to 2.

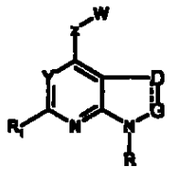
2. Compounds according to claim 1, in which W is selected among the following groups:



in which:
W1 represents a 1,3-dihydro-2H-imidazol-2-one derivative;
W2 represents a imidazolidin-2-one derivative;
W3 represents a tetrahydropyrimidin-2(1H)-one derivative;
W4 represents a 2,5-dihydro-1,2,5-thiadiazole 1-oxide derivative;
W5 represents a 1,2,5-thiadiazolidine 1-oxide derivative;
W6 represents a 2,5-dihydro-1,2,5-thiadiazole 1,1-dioxide derivative;
W7 represents a 1,2,6-thiadiazinane 1-oxide derivative;

W8 represents a 1,2,6-thiadiazinane 1,1-dioxide derivative;
W9 represents a pyrrolidin-2-one derivative;
W10 represents a 2,5-dihydro-1,2,5-thiadiazolidine 1,1-dioxide derivative;
W11 represents a 1,3-oxazolidin-2-one derivative;
W12 represents a isothiazolidine 1,1-dioxide derivative;
W13 represents a 2(1H)-pyridinone derivative;
W14 represents a 3(2H)-pyridazinone;
W15 represents a 2,3-piperazinedione derivative;
and
q is an integer from 0 to 4,
n is an integer from 0 to 6,
p is an integer from 0 to 3 and
m, R_6 and R_{12} are defined as in claim 1.

3. Compounds according to claim 1, having formula (II)



(II)

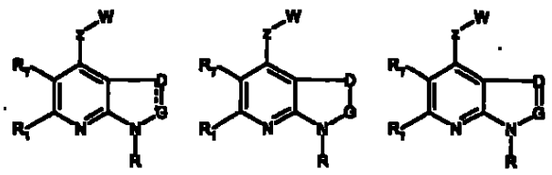
in which X is nitrogen or carbon and R, R_1, Y, Z, W, D, and G have the meanings as defined in claim 1.

4. Compounds according to claim 3, of formula (II), in which W is selected in the group consisting from: W1, W2, W3, W9, W10, W11, W12, W13, and W14.

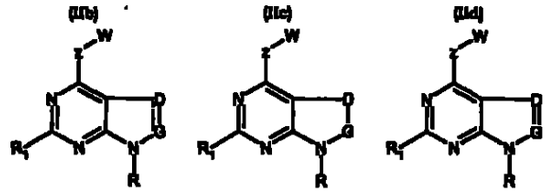
5. Compounds according to claim 3 of formula (II), in which Z is selected in the following group: pyrimidine, pyridine, thiazole, pyrazole, triazole and phenyl.

6. Compounds according to any of claims from 2 to 3 of formula (II), in which W is selected in the group consisting from: W1, W2, W3, W9, W10, W11, W12, W13 and W14 and in which Z is selected from the following heterocyclic groups: pyrimidine, pyridine, thiazole, pyrazole, triazole and phenyl.

7. Compounds according to any one from claim 1 to claim 6 of formula (IIb), (IIc), (IId), (IIe), (IIf), and (IIg)



(IIb) (IIc) (IId)



(IIe) (IIf) (IIg)

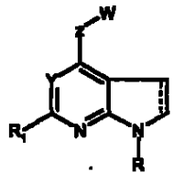
where R, R_1, R_7, Z, W, D, and G have the meanings as defined in claim 1.

8. Compounds according to claim 7 of formula (IIb), (IIc), (IId), (IIe), (IIf) and (IIg), in which W is selected in the group consisting from: W1, W2, W3, W9, W10, W11, W12, W13 and W14.

9. Compounds according to claims 7 and 8 of formula (IIb), (IIc), (IId), (IIe), (IIf) and (IIg), in which Z is selected in the group consisting from: pyrimidine, pyridine, thiazole, pyrazole, triazole and phenyl.

10. Compounds according to any of claims from 7 to 9 of formula (IIb), (IIc), (IId), (IIe), (IIf) and (IIg), in which W is selected in the group consisting from: W1, W2, W3, W9, W10, W11, W12, W13 and W14 and in which Z is a derivative of the following heterocyclic group: pyrimidine, pyridine, thiazol, pyrazol, triazol and phenyl.

11. Compounds according to claim 7 of formula (IIr), which correspond to the compounds of formula (II), where D and G are $-CH_2-$.



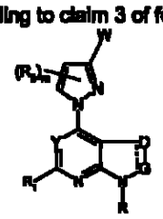
(IIr)

12. Compounds according to claim 11 of formula (IIr), in which W is selected in the group consisting from: W1, W2, W3, W9, W10, W11, W12, W13 and W14.

13. Compounds according to claims 11 and 12 of formula (IIr), in which Z is selected in the group consisting from: pyrimidine, pyridine, thiazol, pyrazol, triazol and phenyl.

14. Compounds according to any of claims from 11 to 13 of formula (IIr), in which W is selected in the group consisting from: W1, W2, W3, W9, W10, W11, W12, W13 and W14 and in which Z is selected in the group consisting from: pyrimidine, pyridine, thiazol, pyrazol, triazol and phenyl.

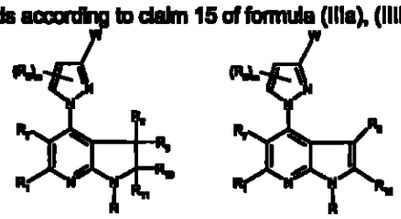
15. Compounds according to claim 3 of formula (III),



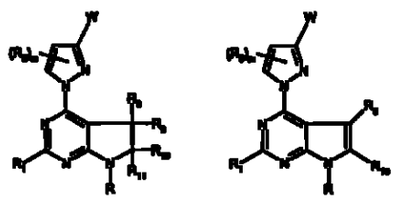
(III)

in which Z is a pyrazolyl derivative and R, R_1, R_6, Y, W, D, m and G have the meanings as defined in claim 1 and the dashed line may represent a double bond.

16. Compounds according to claim 15 of formula (IIIa), (IIIb), (IIIc) and (IIId),



(IIIa) (IIIb)



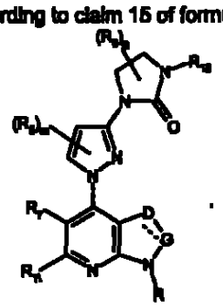
(IIIc) (IIId)

in which R, R_1, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, W, D, m and G have the meanings as defined in claim 1.

17. Compounds according to claim 16 of formula (IIIa), (IIIb), (IIIc) and (IIId), in which W is selected in the group consisting from: W1, W2, W3, W9, W10,

W11, W12, W13, W14 and R, R_1, R_5, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, and m have the meanings as defined in claim 1.

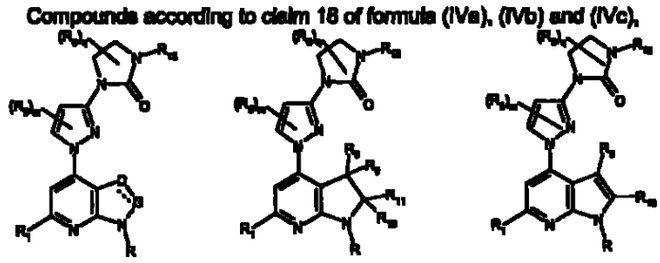
18. Compounds according to claim 15 of formula (IV),



(IV)

in which R, R_1, R_5, R_6, R_7, R_{12}, m, q, D and G have the meanings as defined in claim 1 and 2 and the dashed line may represent a double bond.

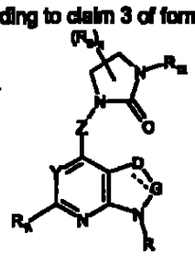
19. Compounds according to claim 18 of formula (IVa), (IVb) and (IVc),



(IVa) (IVb) (IVc)

R, R_1, R_5, R_6, R_7, R_{12}, m, q, D and G have the meanings as defined in claim 1 and the dashed line may represent a double bond.

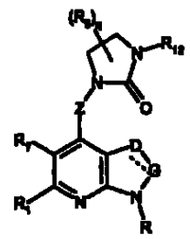
20. Compounds according to claim 3 of formula (V),



(V)

Z, R, R_1, R_5, q, Y, W, D and G have the meanings as defined in claim 1 and 2, and the dashed line may represent a double bond.

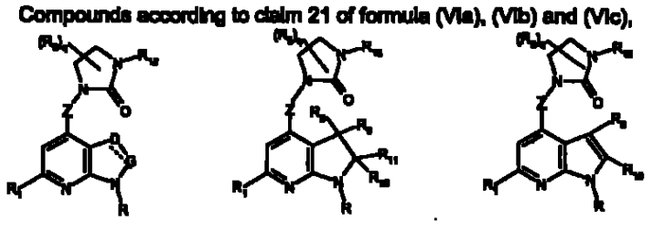
21. Compounds according to claim 20 of formula (VI),



(VI)

In which Z, R, R_1, R_6, R_7, q, Y, W, D and G have the meanings as defined in claim 1 and 2, and the dashed line may represent a double bond.

22. Compounds according to claim 21 of formula (VIa), (VIb) and (VIc),



(VIa) (VIb) (VIc)

In which R, R_1, R_6, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, q, D and G have the meanings as defined in claim 1 and 2 and the dashed line may represent a double bond.

23. Compounds according to claim 22 of formula (VIa), (VIb) and (VIc), in which Z is selected in the group consisting from: pyrimidine, pyridine, thiazol, pyrazol, triazol and phenyl and R, R_1, R_6, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, q, D and G have the meanings as defined in claim 1 and 2.

24. Compounds according to any of claims from 1 to 23 of formula (I), (IIb), (IIc), (IId), (IIe), (IIf), (IIg), (IIr), (III), (IIIa), (IIIb), (IIIc), (IIId), (IV), (IVa), (IVb), (IVc), (V), (VI), (VIa), (VIb), (VIc), wherein:
R_1 is C1-C3 alkyl group or halo C1-C3 alkyl group,
R_7 is hydrogen;
R_6, (R_8), R_{10}, (R_{11}) are hydrogen;
R is an aryl group selected from: 2,4-dichlorophenyl, 2-chloro-4-methylphenyl, 2-chloro-4-trifluoromethylphenyl, 2-chloro-4-methoxyphenyl, 2,4,5-trimethylphenyl, 2,4-dimethylphenyl, 2-methyl-4-methoxyphenyl, 2-methyl-4-ethoxyphenyl, 2-methyl-4-isopropoxyphenyl, 2-methyl-4-hydroxyphenyl, 2-methyl-4-chlorophenyl, 2-methyl-4-trifluoromethylphenyl, 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-bis-trifluoromethylphenyl, 2-trifluoromethyl-4-methylphenyl, 2-trifluoromethyl-4-methoxyphenyl, 2-difluoromethyl-4-methoxyphenyl, 2-bromo-4-isopropylphenyl, 2-methyl-4-cyanophenyl, 2-chloro-4-cyanophenyl, 2-trifluoromethyl-4-cyanophenyl, 2-trifluoromethoxy-4-cyanophenyl, 2-ethyl-4-cyanophenyl, 2-methyl-4-trifluoromethoxyphenyl, 4-methyl-6-dimethylaminopyridin-3-yl, 2,6-bismethoxy-pyridin-3-yl, 2-methyl-6-methoxy-pyridin-3-yl, 2-trifluoromethyl-6-methoxy-pyridin-3-yl 3-chloro-5-trichloromethyl-pyridin-2-yl, 2-methyl-4-(pyrazol-1-yl)-phenyl, 2-methoxy-4-(pyrazol-1-yl)-phenyl, 2,4,6-trimethoxyphenyl, 2-methyl-4,5-benzodioxolyl, 2-methyl-3,4-benzodioxolyl.

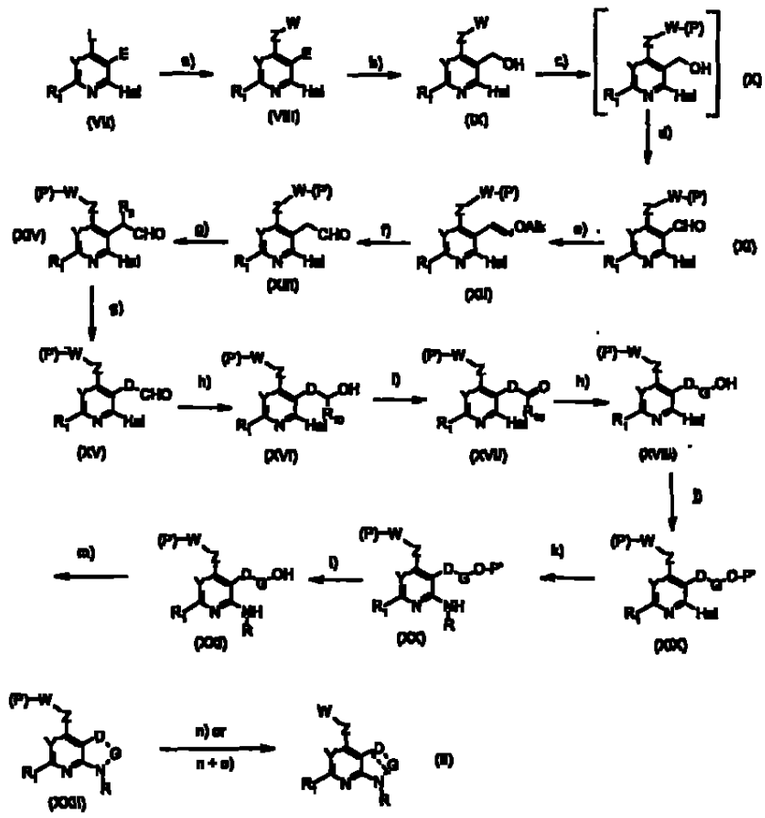
25. Compounds of formula (I), (IIb), (IIc), (IId), (IIe), (IIf), (IIg), (III), (IIIa), (IIIb), (IIIc), (IIId), (IV), (IVa), (IVb), (IVc), (V), (VI), (VIa), (VIb), (VIc), according to any of claims from 1 to 24 selected in the group consisting from:
1-{1-[1-(4-Methoxy-2-methylphenyl)-6-methyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl]-1H-pyrazol-3-yl}imidazolidin-2-one (compound 1-1);
1-{1-[1-(4-Methoxy-2-methylphenyl)-6-methyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl]-1H-pyrazol-3-yl}-3-methylimidazolidin-2-one (compound 1-2);
1-{1-[1-(2,4-Dichlorophenyl)-6-methyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl]-1H-pyrazol-3-yl}imidazolidin-2-one (compound 1-3);
1-(1-{1-[2,4-Bis(trifluoromethyl)phenyl]-6-methyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl}-1H-pyrazol-3-yl)-2-imidazolidinone (compound 1-4);
1-{1-[1-(4-Hydroxy-2-methylphenyl)-6-methyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl]-1H-pyrazol-3-yl}-2-imidazolidinone (compound 1-5);
1-Acetyl-3-(1-{6-methyl-1-[2-methyl-4-(methyloxy)phenyl]-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl}-1H-pyrazol-3-yl)-2-imidazolidinone (compound 1-5);
1-Acetyl-3-(1-{6-methyl-1-[2-methyl-4-(methyloxy)phenyl]-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl}-1H-pyrazol-3-yl)-2-imidazolidinone (compound 1-6);
1-(1-{1-[4-(Ethyloxy)-2-methylphenyl]-6-methyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl}-1H-pyrazol-3-yl)-2-imidazolidinone (compound 1-7);
1-[1-(6-Methyl-1-{2-methyl-4-[(1-methylethyl)oxy]phenyl}-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-imidazolidinone (compound 1-8);
1-[1-(6-Methyl-1-{2-methyl-4-[(trifluoromethyl)oxy]phenyl}-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-imidazolidinone (compound 1-9);
3-Methyl-4-{6-methyl-4-[3-(2-oxo-1-imidazolidinyl)-1H-pyrazol-1-yl]-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-1-yl}benzonitrile (compound 1-10);
1-(1-{6-Methyl-1-[2-methyl-4-(1H-pyrazol-1-yl)phenyl]-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl}-1H-pyrazol-3-yl)-2-imidazolidinone (compound 1-11);
4-{6-Methyl-4-[3-(2-oxo-1-imidazolidinyl)-1H-pyrazol-1-yl]-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-1-yl}-3-(trifluoromethyl)benzonitrile (compound 1-12);

1-(1-[1-[2-(Difluoromethyl)-4-(methyloxy)phenyl]-6-methyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl}-1H-pyrazol-3-yl)-2-imidazolidinone (compound 1-13);
4-(6-Methyl-4-[3-(2-oxo-1-imidazolidinyl)-1H-pyrazol-1-yl]-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-1-yl}-3-[(trifluoromethyl)oxy]benzonitrile (compound 1-14);
3-Ethyl-4-{6-methyl-4-[3-(2-oxo-1-imidazolidinyl)-1H-pyrazol-1-yl]-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-1-yl}benzonitrile (compound 1-15);
1-(1-{6-Methyl-1-[2-(methyloxy)-4-(1H-pyrazol-1-yl)phenyl]-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl}-1H-pyrazol-3-yl)-2-imidazolidinone (compound 1-16);
1-(1-[6-Methyl-1-(6-methyl-1,3-benzodioxol-5-yl)-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl}-1H-pyrazol-3-yl)-2-imidazolidinone (compound 1-17);
1-(1-{6-Methyl-1-[2,4,6-tris(methyloxy)phenyl]-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl}-1H-pyrazol-3-yl)-2-imidazolidinone (compound 1-18);
1-(1-[6-Methyl-1-(6-methyl-1,3-benzodioxol-5-yl)-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl}-1H-pyrazol-3-yl)-2-imidazolidinone (compound 1-19);
1-(6-{6-Methyl-1-[2-methyl-4-(methyloxy)phenyl]-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl}-2-pyridinyl)-2-imidazolidinone (compound 1-20);
1-(4-{6-Methyl-1-[2-methyl-4-(methyloxy)phenyl]-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl}-2-pyrimidinyl)-2-imidazolidinone (compound 1-21);
1-(2-{6-Methyl-1-[2-methyl-4-(methyloxy)phenyl]-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl}-4-pyrimidinyl)-2-imidazolidinone (compound 1-22);
1-(1-{6-Methyl-1-[2-methyl-4-(methyloxy)phenyl]-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl}-1H-pyrazol-3-yl)-2-imidazolidinone (compound 1-23);
1-(1-{2,6-Dimethyl-1-[2-methyl-4-(methyloxy)phenyl]-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl}-1H-pyrazol-3-yl)-2-imidazolidinone (compound 1-24);
1-(3-{6-Methyl-1-[2-methyl-4-(methyloxy)phenyl]-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl}phenyl)-2-imidazolidinone (compound 1-25);
1-(5-Methyl-1-{6-methyl-1-[2-methyl-4-(methyloxy)phenyl]-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl}-1H-pyrazol-3-yl)-2-imidazolidinone (compound 1-26);
1-[1-(1-{4-[(difluoromethyl)oxy]-2-methylphenyl}-6-methyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1*H*-pyrazol-3-yl]-2-imidazolidinone (compound 1-27);
1-{1-[1-(4-Methoxy-2-methylphenyl)-6-methyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl]-1H-pyrazol-3-yl}pyrrolidin-2-one (compound 2-1);
1-{1-[1-(4-Methoxy-2-methylphenyl)-6-methyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl]-1H-pyrazol-3-yl}tetrahydropyrimidin-2(1H)-one (compound 3-1);
3-(1-{6-Methyl-1-[2-methyl-4-(methyloxy)phenyl]-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl}-1H-pyrazol-3-yl)-1,3-oxazolidin-2-one (compound 4-1);

Methyl 5-(1-[6-methyl-1-[2-methyl-4-(methyloxy)phenyl]-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-3-yl)-1,2,5-thiadiazolidine-2-carboxylate 1,1-dioxide) (compound 5-1);
4-[3-(1,1-Dioxido-1,2,5-thiadiazolidin-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl]-6-methyl-1-[2-methyl-4-(methyloxy)phenyl]-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine (compound 5-2).
4-[3-(1,1-Dioxido-2-isothiazolidinyl)-1H-pyrazol-1-yl]-6-methyl-1-[2-methyl-4-(methyloxy)phenyl]-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine (compound 6-1);
3-Methyl-1-(1-[6-methyl-1-[2-methyl-4-(methyloxy)phenyl]-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-3-yl)-2(1H)-pyridinone (compound 7-1);
2-(1-[6-Methyl-1-[2-methyl-4-(methyloxy)phenyl]-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-3-yl)-3(2H)-pyridazinone (compound 8-1);
1-(1-[6-Methyl-1-[2-methyl-4-(methyloxy)phenyl]-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-3-yl)-1,3-dihydro-2H-imidazol-2-one (compound 9-1);
1-(1-[6-Methyl-1-[2-methyl-4-(methyloxy)phenyl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-3-yl)-2-imidazolidinone (compound 10-1);
1-(6-[6-Methyl-1-[2-methyl-4-(methyloxy)phenyl]-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-3-pyridinyl)-2-imidazolidinone (compound 11-1);
1-[1-[7-(2,4-Dichlorophenyl)-2-methyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-1H-pyrazol-3-yl]-2-pyrrolidinone (compound 11-2).

28. Process for the preparation of the compounds of formula (II), starting from compounds of formula (VII), comprising the following steps as in Scheme 1:

Scheme 1



In which

step a stands for conversion of the leaving group L, selected in a group consisting from: halogen or reactive residue of sulphonic acid (e.g. mesylate, tosylate), preferably chloride, in the compounds (VIII), by reaction with the suitable Z-W derivative;

step b stands for reduction of the ester group (E) with a suitable reducing agent (such as DIBAL-H) to hydroxy group of compounds (IX);

step c stands for suitable protection of an NH group eventually present in W group with a P group, such as a p-methoxybenzyl group;

step d stands for oxidation of the hydroxy group with a suitable oxidizing agent (such as Dess-Martin periodinane) to the aldehyde group of compounds (XI);

steps e + f stands for formation of the aldehyde group of compounds (XIII) by Wittig reaction in the usual conditions, through formation of enol ether followed by acid hydrolysis (step f);

step g stands for the optional alkylation of the α position of the aldehyde by deprotonation with a suitable base (such as $LiN(SiMe_3)_2$), followed by the addition of a suitable alkylating agent (such as MeI) to form the alkylated aldehyde of compounds (XIV), (XV);

step h stands for the conversion of the aldehyde group group by a Grignard reagent (such as MeMgBr) into an alcohol group of compounds (XVI) and (XVIII);

step i stands for oxidation of the hydroxy group with a suitable oxidizing agent (such as Dess-Martin periodinane) to the ketone group of compounds (XVII);

step j stands for conversion of the hydroxy group in the suitable protecting group of compounds (XIX) (such as TBS: tert-butyldimethylsilyl);

step k stands for a Buchwald coupling reaction with the suitable amine RNH_2 to give the compounds of formula (XX);

step l stands for the deprotection reaction to give the hydroxy group of compounds (XXI);

step m stands for intramolecular cyclisation after conversion of the hydroxy group of compounds (XXI) in a suitable leaving group (such as bromide, by reaction with CBr_4 and PPh_3) to give the cyclized compounds (XXII);

step n stands for the deprotection reaction of the protected NH group eventually present in W group, to give final compounds (II);

step o stands for oxidation by a suitable oxidating agent (such as DDQ) in order to give formation of the double bond of compounds (II), when D is CHR_9 and G is CHR_{10}.

27. The use of a compound according to any of claims from 1 to 25, in the preparation of a medicament for use in the treatment of conditions mediated by CRF (corticotropin-releasing factor).

28. The use of a compound according to claim 27, in the preparation of a medicament for use in the treatment of depression and anxiety.

29. The use of a compound according to claim 27, in the preparation of a medicament for use in the treatment of IBS (irritable bowel disease) and IBD (inflammatory bowel disease).

30. A compound according to any of claims from 1 to 25, for use in the treatment of conditions mediated by CRF (corticotropin-releasing factor).

31. A compound according to claim 30, for use in the treatment of depression and anxiety.

32. A compound according to claim 30, for use in the treatment of IBS (irritable bowel disease) and IBD (inflammatory bowel disease).

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

34. A method for the treatment of a mammal, including man, in particular in the treatment of conditions mediated by CRF (corticotropin-releasing factor), comprising administration of an effective amount of a compound according to any of claims from 1 to 25.

35. A method, according to claim 34, in the treatment of depression and anxiety, comprising administration of an effective amount of a compound according to any of claims 1 to 25.

36. A method, according to claim 34, 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 25.

139

C MPUESTOS N-HETER CICLIC S CONDENSADOS Y SU USO C MO ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR DEL FACTOR LIBERADOR DE CORTICOTROPINA

MEMORIA DESCRIPTIVA

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

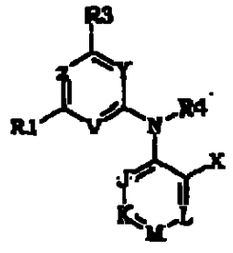
El primer factor liberador de corticotropina (CRF) se aisló a partir de hipotálamos de ovino y se identificó como un péptido de 41 aminoácidos (Vale et al., Science 213: 1394-1397, 1981). Se ha encontrado que el CRF produce alteraciones profundas en la función del sistema endócrino, nervioso e inmune. Se cree que el CRF es el regulador fisiológico principal de la liberación basal y durante estrés de la hormona adrenocorticotrópica ("ACTH"), Bendorfina y otros péptidos derivados de la propiomelanocortina ("POMC") a partir de la pituitaria anterior (Vale et al., Science 213: 1394-1397, 1981).

Además de su papel en la estimulación de la producción de los ACTH y POMC, el CRF parece ser uno de los neurotransmisores más importantes del sistema nervioso central y desempeña un papel crucial en la integración de la respuesta general del cuerpo al estrés. La administración del CRF directamente al cerebro induce respuestas conductuales, fisiológicas y

endócrinas idénticas a aquellas observadas para un animal expuesto a un ambiente estresante. Por consiguiente, los datos clínicos sugieren que los antagonistas del receptor del CRF pueden representar fármacos antidepresivos y/o ansiolíticos novedosos que se pueden utilizar en el tratamiento de los trastornos neurosiquiátricos que manifiestan hipersecreción del CRF.

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

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

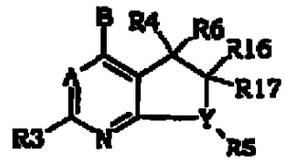


A

en donde Y puede ser CR29; V puede ser nitrógeno, Z puede ser carbono o nitrógeno, R3 puede corresponder a un derivado de amina y R4 se

puede tomar junto con R29 para formar un anillo de 5-miembros y es -CH(R28) cuando R29 es -CH(R30).

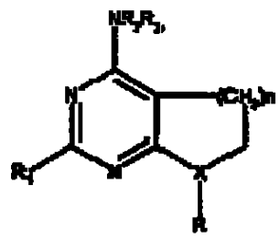
El documento WO 95/33750 también describe compuestos de fórmula general (B) que tienen actividad antagonística al CRF,



B

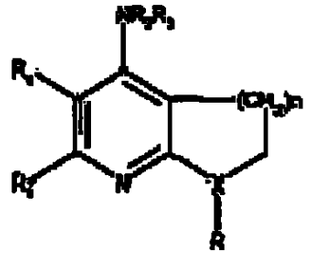
en la cual A y Y puede ser nitrógeno y carbono y B puede corresponder a un derivado de amina.

Recientemente se ha publicado una solicitud de patente como el documento WO 02/08895 en el cual los siguientes compuestos, antagonistas del CRF, son objetivos de la Solicitud de Patente:



En particular, R_2 y R_3 con N pueden formar un heterociclo saturado o insaturado, el cual se puede sustituir por un heterociclo de 5-6 miembros, el cual se puede sustituir por 1 a 3 grupos seleccionados entre: alquilo de C1-C6, haloalquilo de C1-C2, alcoxi de C1-C6, halógeno, nitro o ciano.

Se ha publicado otra solicitud de patente reciente como el documento WO 03/008412 en el cual los siguientes compuestos, antagonistas del CRF, son objetivos de la Solicitud de Patente:



En particular, R_2 y R_3 con N pueden formar un heterociclo de 5-14 miembros, el cual se puede sustituir por un heterociclo de 5-6 miembros, el cual puede estar saturado o puede contener de uno a tres enlaces dobles, y el cual se puede sustituir por 1 o más grupos tales como cicloalquilo de C3-C7, alquilo de C1-C6, alcoxi de C1-C6, haloalquilo de C1-C6, alquenilo de C2-C6, alquinilo de C2-C6, haloalcoxi de C1-C6, hidroxi, halógeno, nitro, ciano, o $C(O)NR_8R_7$.

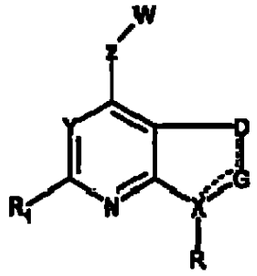
Ninguna de las referencias anteriormente mencionadas describe compuestos que caen dentro del alcance de la presente invención.

Debido a la importancia fisiológica del CRF, el desarrollo de moléculas pequeñas biológicamente activas que tienen actividad de unión significativa al receptor del CRF y las cuales son capaces de antagonistar el receptor del CRF permanece como un objetivo deseable. Dichos antagonistas del receptor del CRF podrían ser útiles en el tratamiento de condiciones o enfermedades endócrinas, siquiátricas y neurológicas, incluyendo trastornos relacionados con el estrés en general.

Aunque se han realizado avances significativos para lograr la regulación del CRF a través de la administración de antagonistas del receptor del CRF, permanece una necesidad en la técnica para antagonistas efectivos del receptor del CRF de molécula pequeña. También existe una necesidad para composiciones farmacéuticas que contienen dichos antagonistas del receptor del CRF, así como a métodos relacionados con el uso de los mismos para tratar, por ejemplo, trastornos relacionados con el estrés. La presente invención satisface estas necesidades, y provee otras ventajas relacionadas.

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

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



(I)

en donde

la línea punteada puede representar un enlace doble;

R es arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales se puede sustituir por 1 a 4 grupos J seleccionados a partir de:

halógeno, alquilo de C1-C6, alcoxi de C1-C6, haloalquilo de C1-C6, alquenilo de C2-C6, alquinilo de C2-C6, haloalcoxi de C1-C6, -C(O)R2, nitro, hidroxi, $-NR_3R_4$, ciano o un grupo Z;

R_1 es hidrógeno, cicloalquilo de C3-C7, alquilo de C1-C6, alcoxi de C1-C6, tioalquilo de C1-C6, alquenilo de C2-C6, alquinilo de C2-C6, haloalquilo de C1-C6, haloalcoxi de C1-C6, halógeno, NR_3R_4 o ciano;

R_2 es un alquilo de C1-C4, $-OR_3$ o $-NR_3R_4$;

R_3 es hidrógeno o alquilo de C1-C6;

R_4 es hidrógeno o alquilo de C1-C6;

R_5 es un alquilo de C1-C6, haloalquilo de C1-C6, alcoxi de C1-C6, haloalcoxi de C1-C6, cicloalquilo de C3-C7, hidroxi, halógeno, nitro, ciano, $-NR_3R_4$; $-C(O)R_2$;

R_6 es un alquilo de C1-C6, haloalquilo de C1-C6, alcoxi de C1-C6, haloalcoxi de C1-C6, cicloalquilo de C3-C7, hidroxi, halógeno, nitro, ciano, $-NR_3R_4$; $-C(O)R_2$;

R_7 es hidrógeno, alquilo de C1-C6, halógeno o haloalquilo de C1-C6;

R_8 es hidrógeno, cicloalquilo de C3-C7, alquilo de C1-C6, alquenilo de C2-C6, alquinilo de C2-C6, NR_3R_4 o ciano;

R_9 es hidrógeno, cicloalquilo de C3-C7, alquilo de C1-C6, alquenilo de C2-C6, alquinilo de C2-C6, NR_3R_4 o ciano;

R_{10} es hidrógeno, cicloalquilo de C3-C7, alquilo de C1-C6, alquenilo de C2-C6, alquinilo de C2-C6, NR_3R_4 o ciano;

R_{11} es hidrógeno, cicloalquilo de C3-C7, alquilo de C1-C6, alquenilo de C2-C6, alquinilo de C2-C6, NR_3R_4 o ciano;

R_{12} es R_3 o $-C(O)R_2$;

D es CR_8R_9 o es CR_8 cuando está unido con un enlace doble con G;

G es $CR_{10}R_{11}$, o es CR_{10} cuando está unido con un enlace doble con D o es CR_{10} cuando está unido con un enlace doble con X cuando X es carbono;

X es carbono o nitrógeno;

Y es nitrógeno o $-CR_7$;

W es un anillo de 4-8 miembros, el cual puede estar saturado o puede contener de uno a tres enlaces dobles, y

en el cual:

- un átomo de carbono se reemplaza por un carbonilo o $S(O)_m$; y
- de uno a cuatro átomos de carbono se pueden reemplazar opcionalmente por oxígeno, nitrógeno o NR_{12}, $S(O)_m$, carbonilo, y dicho anillo puede estar adicionalmente sustituido por 1 a 8 grupos R_6;

Z es un heterociclo de 5-6 miembros, el cual se puede sustituir por 1 a 8 grupos R_5 o un anillo fenilo, el cual puede estar sustituido por 1 a 4 grupos R_5;

m es un entero de 0 a 2.

Los compuestos de la presente invención pueden estar en la forma de y/o se pueden administrar como una sal farmacéuticamente

aceptable. Para una revisión sobre las sales adecuadas véase Berge et al, J. Pharm. Sci., 1977, 66, 1-19.

Típicamente, una sal farmacéutica aceptable se puede preparar fácilmente mediante la utilización de un ácido o base deseada como sea apropiado. La sal se puede precipitar a partir de la solución y se puede recolectar mediante filtración o se puede recuperar mediante evaporación del solvente.

Las sales de adición adecuadas se forman a partir de ácidos que forman sales no-tóxicas y los ejemplos son clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, sulfato, bisulfato, nitrato, fosfato, fosfato ácido, acetato, maleato, malato, fumarato, lactato, tartrato, citrato, formato, gluconato, succinato, piruvato, oxalato, oxaloacetato, trifluoroacetato, sacarato, benzoato, metansulfonato, etanesulfonato, bencensulfonato, p-toluensulfonato, metansulfónico, etansulfónico, p-toluensulfónico, e isetionato.

Las sales base farmacéuticamente aceptables incluyen sales de amonio, sales de metal alcalino tales como aquellas de sodio y de potasio, sales de metal térreo alcalino tales como aquellas de calcio y de magnesio y sales con bases orgánicas, incluyendo sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, tales como isopropilamina, dietilamina, etanolamina, trimetilamina, diciclohexil amina y N-metil-D-glucamina.

Aquellos expertos en la técnica de química orgánica apreciarán que muchos compuestos orgánicos pueden formar complejos con solventes en los cuales éstos se hacen reaccionar o a partir de los cuales se precipitan o

cristalizan. Estos complejos se conocen como "solvatos". Por ejemplo, un complejo con agua se conoce como un "hidrato". Los solvatos del compuesto de la invención se encuentran dentro del alcance de la invención.

Además, también se incluyen profármacos dentro del contexto de esta invención. Como se utiliza en la presente invención, el término "profármaco" significa un compuesto el cual se convierte dentro del cuerpo, por ejemplo mediante hidrólisis en la sangre, hacia su forma activa que tiene efectos médicos. Los profármacos farmacéuticamente aceptables se describen en T. Higuchi y V. Stella, Prodrugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14 de the A. C. S. Symposium Series, Edward B. Roche, ed., Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association y Pergamon Press, 1987, y en D. Fleisher, S. Ramon y H. Barbra "Improved oral drug delivery: solubility limitations overcome by the use of prodrugs", Advanced Drug Delivery Reviews (1996) 19(2) 115-130, cada uno de los cuales se incorpora en la presente invención como referencia.

Los profármacos son cualesquiera vehículos unidos de manera covalente que liberan un compuesto de estructura (I) in vivo cuando dicho profármaco se administra a un paciente. Generalmente los profármacos se preparan mediante la modificación de grupos funcionales de manera que la modificación se escinde, ya sea mediante manipulación de rutina o in vivo, produciendo del compuesto parental. Los profármacos incluyen, por ejemplo, compuestos de esta invención en donde los grupos hidroxi, amina o sulfhidrilo se unen a cualquier grupo que, cuando se muestra a un paciente, se escinde

para formar los grupos hidroxi, amina o sulfhidrilo. Por lo tanto, los ejemplos representativos de profármacos incluyen (pero no se limitan a) derivados de alcohol acetato, formato y benzoato, grupos funcionales sulfhidrilo y amina de los compuestos de estructura (i). Además, en el caso de un ácido carboxílico (-COOH), se pueden emplear los ésteres, tales como metil ésteres, etil ésteres, y los similares. Los ésteres pueden ser activos por sí mismos y/o pueden ser hidrolizables bajo condiciones in vivo en el cuerpo humano. Los grupos ésteres hidrolizables farmacéuticamente aceptables adecuados in vivo incluyen aquellos que se rompen fácilmente el cuerpo humano para dejar el ácido parental o su sal.

Con respecto a los estereoisómeros, los compuestos de estructura (I) pueden tener uno o más átomos de carbono asimétrico y se pueden presentar como racematos, mezclas racémicas y como enantiómeros o diaestereómeros individuales. Se incluyen todas esas formas isoméricas en la presente invención, incluyendo mezclas de las mismas.

En donde un compuesto de la invención contiene un grupo alquenilo o alquenileno, también que puede presentar el isomerismo cis (E) y trans (Z). La presente invención incluye los estereoisómeros individuales del compuesto de la invención y, en donde sea adecuado, las formas tautoméricas individuales de los mismos, junto con mezclas de los mismos.

La separación de diaestereoisómeros o isómeros cis y trans se puede lograr mediante las técnicas convencionales, por ejemplo mediante cristalización fraccional, cromatografía o C.L.A.R. de una mezcla

estereoisomérica del agente que también se puede preparar a partir de un intermediario correspondiente ópticamente puro o mediante resolución, tales como C.L.A.R. del racemato correspondiente utilizando un soporte quiral adecuado o mediante cristalización fraccional de las sales diaestereoisoméricas formadas mediante la reacción del racemato correspondiente con un ácido o base adecuada ópticamente activa, como sea adecuado.

Aquellos expertos en la técnica de química orgánica apreciarán que muchos compuestos orgánicos pueden formar complejos con solventes en los cuales éstos se hacen reaccionar o a partir de los cuales éstos se precipitan o se cristalizan. Estos complejos se conocen como "solvatos". Por ejemplo, un complejo con agua se conoce como un "hidrato". Los solvatos de los compuestos de la invención se encuentran dentro del alcance de la invención.

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

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

El término grupo cicloalquilo de C3-C7 significa un anillo hidrocarburo monocíclico no aromático de 3 a 7 átomos de carbono tales como, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo; aunque los cicloalquilos no saturados incluyen ciclopentenilo y ciclohexenilo, y los similares.

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

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

El término tioalquilo de C1-C6 puede ser un grupo tioalquilo de cadena lineal o ramificada, por ejemplo tiometilo, tioetilo, tiopropilo, tioisopropilo, tiobutilo, tiosec-butilo, tioter-butilo y los similares.

El término alquenilo de C2-C6 define radicales hidrocarburo de cadena recta o ramificada que contienen uno o más enlaces dobles y que tienen de 2 a 6 átomos de carbono tales como, por ejemplo , etenilo, 2-propenilo, 3-butenilo, 2-butenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 3-metil-2- butenilo o 3-hexenilo y los similares.

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

El término grupo haloalcoxi de C1-C6 puede ser un grupo alcoxi de C1-C6 como se definió anteriormente sustituido con al menos un halógeno, preferiblemente flúor, tales como $OCHF_2$, o OCF_3.

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

El término arilo significa una porción carbocíclica aromática tales como fenilo, bifenilo o naftilo.

El término heteroarilo significa un anillo heterocíclico aromático de 5 a 10 miembros y que tiene al menos un heteroátomo seleccionado a partir del nitrógeno, oxígeno y azufre, y que contiene al menos 1 átomo de carbono, incluyendo ambos sistemas de anillo mono- y bicíclicos.

Los heteroarilos representativos incluyen (pero no se limitan a) furilo, benzofuranilo, tiofenilo, benzotiofenilo, pirrolilo, indolilo, isoindolilo, azaindolilo, piridilo, quinolinilo, isoquinolinilo, oxazolilo, isooxazolilo, benzoxazolilo, pirazolilo, imidazolilo, benzimidazolilo, tiazolilo, benzotiazolilo, isotiazolilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, cinnolinilo, ftalazinilo, triazolilo, tetrazolilo, quinazolinilo, y benzodioxolilo.

El término heterociclo de 5-6 miembros significa, de conformidad con la definición anteriormente mencionada, un anillo heterocíclico monocíclico de 5-6 miembros el cual se encuentra ya sea saturado, insaturado o aromático, y el cual contiene de 1 a 4 heteroátomos independientemente

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

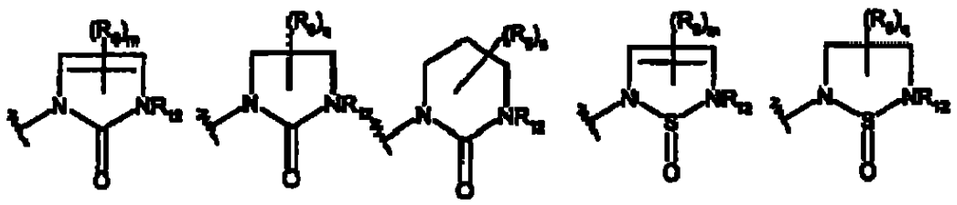
El término W define un anillo de 4-8 miembros, el cual puede estar saturado o puede contener de uno a tres enlaces dobles, y en el cual:

- un átomo de carbono se reemplaza por un carbonilo o $S(O)_m$; y
- de uno a cuatro átomos de carbono se pueden reemplazar por oxígeno, nitrógeno o NR_{12}, $S(O)_m$, carbonilo, y dicho anillo pueden estar adicionalmente sustituidos por 1 a 8 grupos R_6;

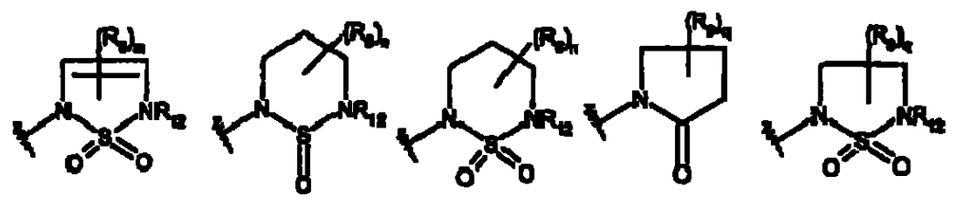
El anillo de 4-8 miembros significa un anillo carbocíclico monocíclico de 4-8 miembros que se encuentra ya sea saturado, o insaturado o aromático y de uno a cuatro átomos de carbono pueden ser reemplazados por un heteroátomo como se describió anteriormente. El carbociclo se puede unir con cualquier heteroátomo o átomo de carbono. Por lo tanto, el término incluye (pero no se limita a): ciclobutano, ciclopentano, ciclohexano,

cicloheptano, ciclooctano, aziridinilo, azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, imidazolidinilo, morfolinilo, piperazinilo, hidantoinilo, valerolactamilo, oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, tetrahidropiridinilo, tetrahidropirimidinilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidrotiopiranilo, 1,3-dihidro-2H-imidazol-2-ona, imidazolidin-2-ona, tetrahidropirimidin-2(1H)-ona, 2,5-dihidro-1,2,5-tiadiazol 1-óxido,1,2,5-tiadiazolidina 1-óxido, 2,5-dihidro-1,2,5-tiadiazol 1,1-dióxido, 1,2,6-tiadiazinano 1-óxido, pirrolidin-2-ona, 2,5-dihidro-1,2,5-tiadiazolidina 1,1-dióxido, derivado de 1,3-oxazolidin-2-ona, isotiazolidina 1,1-dióxido, 2(1H)-piridinona, 3(2H)-piridazinona, 2,3-piperazinediona y los similares.

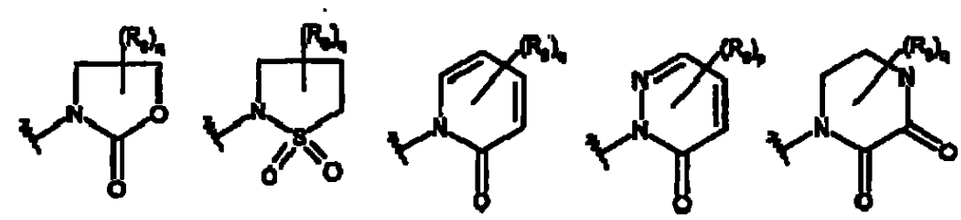
El anillo representativo de la definición W incluye, pero no se limita a, las siguientes estructuras y derivados:



W1 W2 W3 W4 W5



W6 W7 W8 W9 W10



W11 W12 W13 W14 W15

154

En donde:

W1 representa un derivado de 1,3-dihidro-2H-imidazol-2-ona;

W2 representa un derivado de imidazolidin-2-ona;

W3 representa un derivado de tetrahidropirimidin-2(1H)-ona;

W4 representa un derivado de 1-óxido de 2,5-dihidro-1,2,5-tiadiazol;

W5 representa un derivado de 1-óxido de 1,2,5-tiadiazolidina;

W6 representa un derivado de 1,2-dióxido de 2,5-dihidro-1,2,5-tiadiazol;

W7 representa un derivado de 1-óxido de 1,2,6-tiadiazinano;

W8 representa un derivado de 1,1-dióxido de 1,2,6-tiadiazinano;

W9 representa un derivado de pirrolidin-2-ona;

W10 representa un derivado de 1,1-dióxido de 2,5-dihidro-1,2,5-tiadiazolidina;

W11 representa un derivado de 1,3-oxazolidin-2-ona;

W12 representa un derivado de 1,1-dióxido de isotiazolidina;

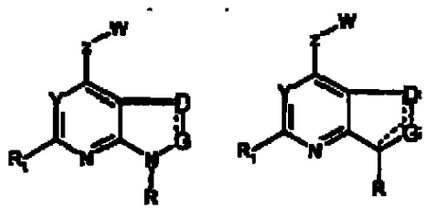
W13 representa un derivado de 2(1H)-piridinona;

W14 representa una 3(2H)-piridazinona;

W15 representa un derivado de 2,3-piperazinediona;

y q es un entero de 0 a 4, n es un entero de 0 a 6, p es un entero de 0 a 3 y m, R6 y R12 se definen como se mencionó anteriormente.

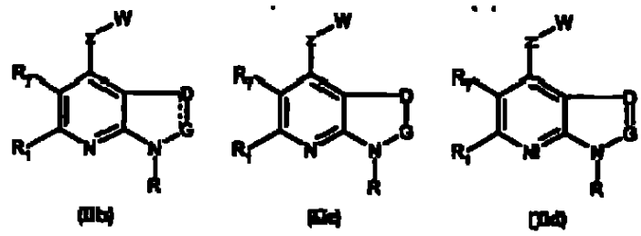
Los compuestos de fórmula (II) y (IIa) son representativos de la presente invención.

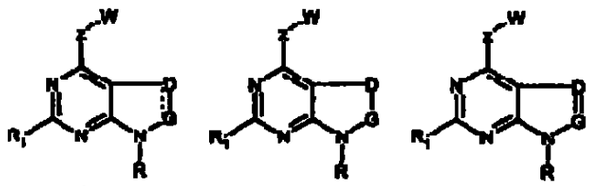


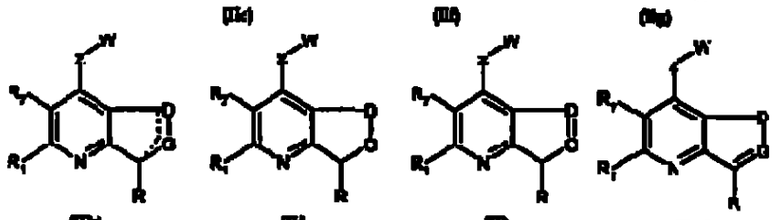
(II) (IIa)

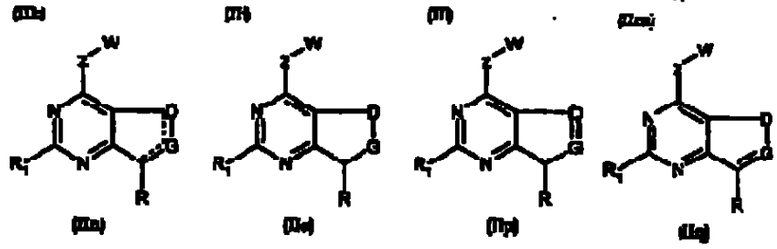
En particular éstos corresponden a los compuestos (I) en los cuales X es nitrógeno o carbono y R, R1, Y, Z, W, D, y G tienen los significados como se definieron previamente. Los compuestos de fórmula (II) son representativos específicos de la presente invención. Particularmente se prefieren los compuestos de fórmula (II), en la cual W se selecciona a partir del grupo que consiste de: W1, W2, W3, W9, W10, W11, W12, W13, y W14. Igualmente preferidos son los compuestos de fórmula (II), en la cual Z se selecciona en un grupo que consiste de: pirimidina, piridina, tiazol, pirazol, triazol y fenilo. Igualmente preferidos son los compuestos de fórmula (II), en la cual W se selecciona en el grupo que consiste de: W1, W2, W3, W9, W10, W11, W12, W13, y W14 y en el cual Z se selecciona en un grupo que consiste de: pirimidina, piridina, tiazol, pirazol, triazol y fenilo. Los ejemplos de los compuestos de fórmula (II) se reportan en la parte experimental.

Los compuestos de fórmula (IIb), (IIc), (IId), (IIe), (IIf), (IIg), (IIh), (IIi), (III), (IIm), (IIn), (IIo), (IIp) y (IIq) son ilustrativos de los compuestos de fórmula (II).





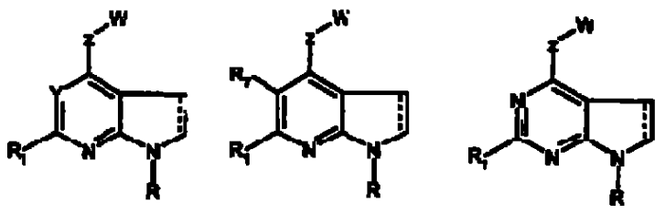




Estos corresponden a los compuestos de fórmula (II), dependiendo del significado de X y Y, y en donde R, R1, R7, Z, W, D, y G tienen los significados como se definieron previamente. Se prefieren particularmente a los compuestos de fórmula (IIb), (IIc), (IId), (IIe), (IIf), (IIg), (IIh), (IIi), (III), (IIm), (IIn), (IIo), (IIp) y (IIq) en las cuales W se selecciona en el grupo que consiste de: W1, W2, W3, W9, W10, W11, W12, W13, y W14. Igualmente preferidos son los compuestos de fórmula (IIb), (IIc), (IId), (IIe), (IIf), (IIg), (IIh), (IIi), (III), (IIm), (IIn), (IIo), (IIp) y (IIq) en las cuales Z se selecciona a partir de un grupo que consiste de: pirimidina, piridina, tiazol, pirazol, triazol y

fenilo. Igualmente preferidos son los compuestos de fórmula (IIb), (IIc), (IId), (IIe), (IIf), (IIg), (IIh), (IIi), (III), (IIm), (IIn), (IIo), (IIp) y (IIq) en las cuales W se selecciona a partir del grupo que consiste de: W1, W2, W3, W9, W10, W11, W12, W13, y W14 y en el cual Z se selecciona a partir de un grupo que consiste de: pirimidina, piridina, tiazol, pirazol, triazol y fenilo.

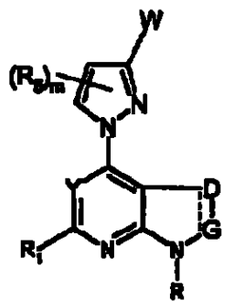
Se prefieren los compuestos de fórmula (IIr), (IIs) y (IIt), los cuales corresponden a los compuestos de fórmula (II) en la cual D y G son - CH_2.



(IIr) (IIs) (IIt)

Particularmente preferidos son los compuestos de fórmula (IIr), (IIs) y (IIt), en los cuales W se selecciona a partir del grupo que consiste de: W1, W2, W3, W9, W10, W11, W12, W13, y W14. Igualmente preferidos son los compuestos de fórmula (IIr), en los cuales Z se selecciona a partir de un grupo que consiste de: pirimidina, piridina, tiazol, pirazol, triazol y fenilo. Igualmente preferidos son los compuestos de fórmula (IIr), (IIs) y (IIt), en los cuales W se selecciona en el grupo que consiste de: W1, W2, W3, W9, W10, W11, W12, W13, y W14 y en los cuales Z se selecciona a partir de un grupo que consiste de: pirimidina, piridina, tiazol, pirazol, triazol y fenilo.

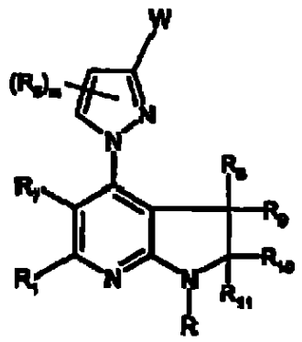
En particular, los compuestos de fórmula (III) son representativos de los compuestos de fórmula (II).



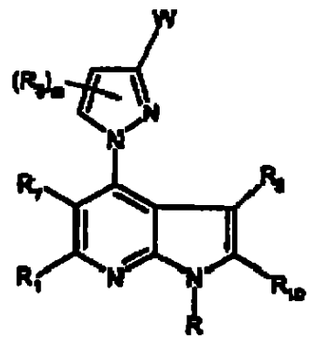
(II)

Estos corresponden a los compuestos de fórmula (II), en la cual Z es un derivado de pirazolilo y R, R_1, R_5, Y, W, D, m y G tienen los significados como se definió previamente y la línea punteada puede representar un enlace doble.

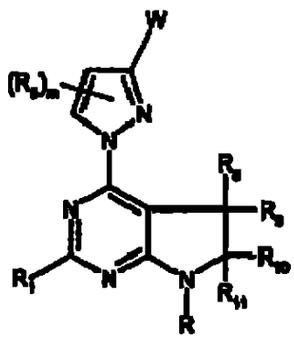
Los compuestos de fórmula (IIIa), (IIIb), (IIIc) y (IId) son representativos específicos de los compuestos de fórmula (III).



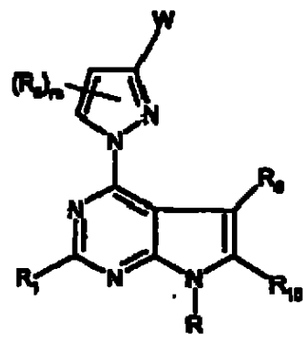
(IIIa)



(IIIb)



(IIIc)

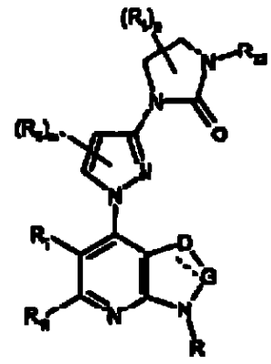


(IIId)

159

Estos corresponden a los compuestos de fórmula (III) dependiendo del significado de Y, en la cual R, R_1, R_5, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, W, D, m y G tienen los significados como se definieron previamente. Particularmente preferidos son los compuestos de fórmula (IIIa), (IIIb), (IIIc) y (IIId), en las cuales W se selecciona en el grupo que consiste de: W1, W2, W3, W9, W10, W11, W12, W13, y W14 y R, R_1, R_5, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, m, tienen los significados como se definieron previamente.

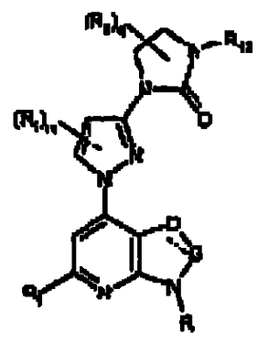
En particular, los compuestos de fórmula (IV) son representativos de los compuestos de fórmula (III).



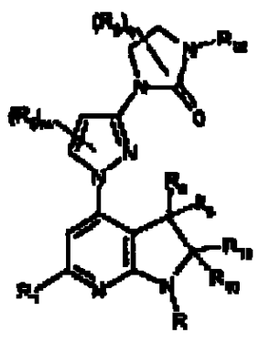
(IV)

Estas corresponden a los compuestos de fórmula (III), en las cuales W corresponde a un derivado de W2 y R, R_1, R_5, R_6, R_7, R_{12}, m, q, D y G en los significados como se definió previamente y la línea punteada puede representar un enlace doble.

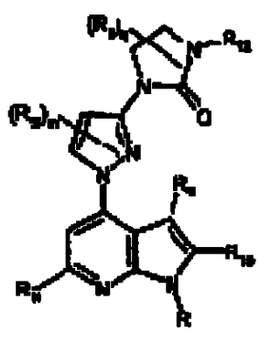
Los compuestos de fórmula (IVa), (IVb) y (IVc) son representativos específicos del compuesto de fórmula (IV)



(IVa)



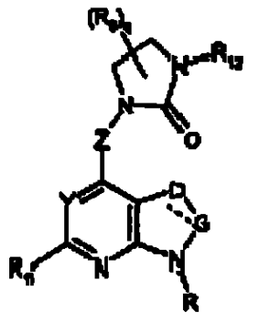
(IVb)



(IVc)

Estas corresponden a los compuestos de fórmula (IV), en la cual R_7 es hidrógeno y R, R_1, R_5, R_6, R_7, R_{12}, m, q, D y G tienen los significados como se definieron previamente y la línea punteada puede representar un enlace doble.

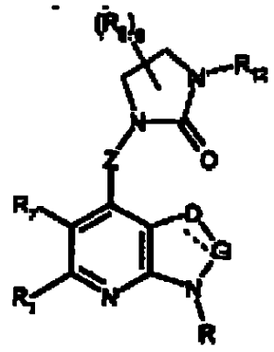
Los compuestos de fórmula (V) son igualmente representativos de los compuestos de fórmula (II).



(V)

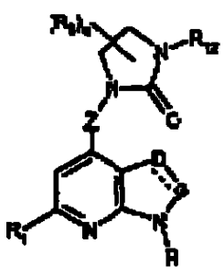
Estos corresponden a los compuestos de fórmula (II), en la cual W es un derivado de W2 y Z, R, R_1, R_6, q, Y, W, D y G tienen los significados como se definieron previamente y la línea punteada puede representar un enlace doble.

Los compuestos de fórmula (VI) son representativos específicos de los compuestos de fórmula (V), en la cual Y es -CR_7 y Z, R, R_1, R_8, R_7, q, Y, W, D y G tienen los significados como se mencionó previamente y la línea punteada puede representar un enlace doble.

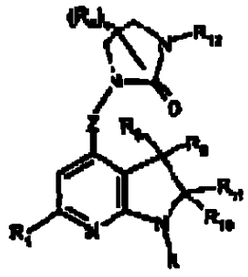


(VI)

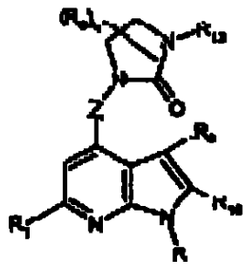
Los compuestos de fórmula (VIa), (VIb) y (VIc) son representativos específicos del compuesto de fórmula (VI)



(VIa)



(VIb)



(VIc)

Estas corresponden a los compuestos de fórmula (VI) en la cual R7 es hidrógeno y R, R_1, R_8, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, q, D y G tienen los significados como se definieron previamente y la línea punteada puede representar un enlace doble. Particularmente preferidos son los compuestos

de fórmula (VIa), (VIb) y (VIc), en las cuales Z se selecciona a partir de un grupo que consiste de: pirimidina, piridina, tiazol, pirazol, triazol y fenilo y R, R_1, R_6, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, q, D y G tienen los significados como se definieron previamente.

Las modalidades incluso más preferidas de la invención incluyen, pero no se limitan a, compuestos de la fórmula (I), (IIb), (IIc), (IId), (IIe), (IIf), (IIg), (IIh), (IIi), (III), (IIm), (IIn), (IIo), (IIp), (IIq), (III), (IIIa), (IIIb), (IIIc), (IIId), (IV), (IVa), (IVb), (IVc), (V), (VI), (VIa), (VIb), (VIc) en donde:

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

R_7 es hidrógeno;

R_8, (R_9), R_{10}(R_{11}) son hidrógeno;

R es un grupo arilo seleccionado a partir del: 2,4-diclorofenilo, 2-cloro-4-metilfenilo, 2-cloro-4- trifluorometilfenilo, 2-cloro-4-metoxifenilo, 2,4,5-trimetilfenilo, 2,4-dimetilfenilo, 2-metil-4-metoxifenilo, 2-metil-4-etoxifenilo, 2-metil-4-isopropoxifenilo, 2-metil-4-hidroxifenilo, 2-metil-4-clorofenilo, 2-metil-4-trifluorometilfenilo, 2,4-dimetoxifenilo, 2-metoxi-4-trifluorometilfenilo, 2-metoxi-4-clorofenilo, 3-metoxi-4-clorofenilo, 2,5-dimetoxi-4-clorofenilo, 2-metoxi-4-isopropilfenilo, 2-metoxi-4-trifluorometilfenilo, 2-metoxi-4-isopropilfenilo, 2-metoxi-4-metilfenilo, 2-trifluorometil-4-clorofenilo, 2,4-bistrifluorometilfenilo, 2-trifluorometil-4-metilfenilo, 2-trifluorometil-4-metoxifenilo, 2-difluorometil-4-metoxifenilo, 2-bromo-4-isopropilfenilo, 2-metil-4-cianofenilo, 2-cloro-4-cianofenilo, 2-trifluorometil-4-cianofenilo, 2-trifluorometoxi-4-cianofenilo, 2-etil-

4-cianofenilo, 2-metil-4-trifluorometoxifenilo, 4-metil-6-dimetilaminopiridin-3-ilo, 2,6-bismetoxi-piridin-3-ilo, 2-metil-6-metoxi-piridin-3-ilo, 2-trifluorometil-6-metoxi-piridin-3-il 3-cloro-5-triclorometil-piridin-2-ilo, 2-metil-4-(pirazol-1-il)-fenilo, 2-metoxi-4-(pirazol-1-il)-fenilo, 2,4,6-trimetoxifenilo, 2-metil-4,5-benzodioxolilo, 2-metil-3,4-benzodioxolilo.

Los compuestos preferidos de conformidad con la invención son:

1-{1-[1-(4-Metoxi-2-metilfenil)-6-metil-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1H-pirazol-3-il}imidazolidin-2-ona (compuesto 1-1);

1-{1-[1-(4-Metoxi-2-metilfenil)-6-metil-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1H-pirazol-3-il}-3-metilimidazolidin-2-ona (compuesto 1-2);

1-{1-[1-(2,4-Diclorofenil)-6-metil-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1H-pirazol-3-il}imidazolidin-2-ona (compuesto 1-3);

1-(1-{1-[2,4-Bis(trifluorometil)fenil]-6-metil-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il}-1H-pirazol-3-il)-2-imidazolidinona (compuesto 1-4);

1-{1-[1-(4-hidroxi-2-metilfenil)-6-metil-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1H-pirazol-3-il}-2-imidazolidinona (compuesto 1-5);

1-Acetil-3-(1-{6-metil-1-[2-metil-4-(metiloxi)fenil}-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il}-1H-pirazol-3-il)-2-imidazolidinona (compuesto 1-5);

1-Acetil-3-(1-{6-metil-1-[2-metil-4-(metiloxi)fenil]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il}-1H-pirazol-3-il)-2-imidazolidinona (compuesto 1-6);

1-(1-{1-[4-(etiloxi)-2-metilfenil]-6-metil-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il}-1H-pirazol-3-il)-2-imidazolidinona (compuesto 1-7);

1-[1-(6-Metil-1-{2-metil-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3- b]piridin-4-il)-1H-pirazol-3-il]-2-imidazolidinona (compuesto 1-8);

1-[1-(6-Metil-1-{2-metil-4-[(trifluorometil)oxi]fenil}-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-3-il]-2-imidazolidinona (compuesto 1-9);

3-Metil-4-{6-metil-4-[3-(2-oxo-1-imidazolidinil)-1H-pirazol-1-il]-2,3-dihidro-1H- pirrolo[2,3-b]piridin-1-il}benzonitrilo (compuesto 1-10);

1-(1-{6-Metil-1-[2-metil-4-(1H-pirazol-1-il)fenil]-2,3-dihidro-1H-pirolo [2,3- b]piridin-4-il}-1H-pirazol-3-il)-2-imidazolidinona (compuesto 1-11);

4-{6-Metil-4-[3-(2-oxo-1-imidazolidinil)-1H-pirazol-1-il]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il}-3-(trifluorometil)benzonitrilo (compuesto 1-12);

1-(1-{1-[2-(Difluorometil)-4-(metiloxi)fenil]-6-metil-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il}-1H-pirazol-3-il)-2-imidazolidinona (compuesto 1-13);

4-{6-Metil-4-[3-(2-oxo-1-imidazolidinil)-1H-pirazol-1-il]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il}-3-[(trifluorometil)oxi]benzonitrilo (compuesto 1-14);

3-Etil-4-{6-metil-4-[3-(2-oxo-1-imiazolidinil)-1H-pirazol-1-il]-2,3-dihidro-1H- pirrolo[2,3-b]piridin-1-il}benzonitrilo (compuesto 1-15);

1-(1-{6-Metil-1-[2-(metiloxi)-4-(1H-pirazol-1-il)-fenil]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il}-1H-pirazol-3-il)-2-imidazolidinona (compuesto 1-16);

1-{1-[6-Metil-1-(6-metil-1,3-benzodioxol-5-il)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1H-pirazol-3-il}-2-imidazolidinona (compuesto 1-17);

1-(1-{6-Metil-1-[2,4,6-tris(metiloxi)fenil]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il}-1H-pirazol-3-il)-2-imidazolidinona (compuesto 1-18);

1-{1-[6-Metil-1-(6-metil-1,3-benzodioxol-5-il)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1H-pirazol-3-il}-2-imidazolidinona (compuesto 1-19);

1-(6-{6-Metil-1-[2-metil-4-(metiloxi)fenil]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il}-2-piridinil)-2-imidazolidinona (compuesto 1-20);

1-(4-{6-Metil-1-[2-metil-4-(metiloxi)fenil]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il}-2-pirimidinil)-2-imidazolidinona (compuesto 1-21);

1-(2-{6-Metil-1-[2-metil-4-(metiloxi)fenil]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il}-4-pirimidinil)-2-imidazolidinona (compuesto 1-22);

1-(1-{6-Metil-1-[2-metil-4-(metiloxi)fenil]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il}-1H-pirazol-3-il)-2-imidazolidinona (compuesto 1-23);

1-(1-{2,6-Dimetil-1-[2-metil-4-(metiloxi)fenil]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin- 4-il}-1H-pirazol-3-il)-2-imidazolidinona (compuesto 1-24);

1-(3-{6-Metil-1-[2-metil-4-(metiloxi)fenil]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il}fenil)-2-imidazolidinona (compuesto 1-25);

1-(5-Metil-1-{6-metil-1-[2-metil-4-(metiloxi)fenil]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il}-1H-pirazol-3-il)-2-imidazolidinona (compuesto 1-26);

1-[1-(1-{4-[(difluorometil)oxi]-2-metilfenil}-6-metil-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-3-il]-2-imidazolidinona (compuesto 1-27);

1-1-[1-(4-Metoxi-2-metilfenil)-6-metil-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1H-pirazol-3-il} pirrolidin-2-ona (compuesto 2-1);

1-{1-[1-(4-Metoxi-2-metilfenil)-6-metil-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1H-pirazol-3-il} tetrahidropirimidin-2(1H)-ona (compuesto 3-1);

3-(1-{6-Metil-1-[2-metil-4-(metiloxi)fenil]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il}-1H-pirazol-3-il)-1,3-oxazolidin-2-ona (compuesto 4-1);

1,1-dióxido de Metil 5-(1-{6-metil-1-[2-metil-4-(metiloxi)fenil]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]-piridin-4-il}-1H-pirazol-3-il)-1,2,5-tiadiazolidin-2-carboxilato) (compuesto 5-1);

4-[3-(1,1-Dióxido-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-1H-pirazol-1-il]-6-metil-1-[2-metil-4-(metiloxi)fenil]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (compuesto 5-2);

4-[3-(1,1-Dióxido-2-isotiazolidinil)-1H-pirazol-1-il]-6-metil-1-[2-metil-4-(metiloxi)fenil]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (compuesto 6-1);

3-Metil-1-(1-{6-metil-1-[2-metil-4-(metiloxi)fenil]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il}-1H-pirazol-3-il)-2 (1H) -piridinona (compuesto 7-1);

2-(1-{6-Metil-1-[2-metil-4-(metiloxi)fenil]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il}-1H-pirazol-3-il)-3-(2H)-piridazinona (compuesto 8-1);

1-(1-{6-Metil-1-[2-metil-4-(metiloxi)fenil]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il}-1H-pirazol-3-il)-1,3-dihidro-2H-imidazol-2-ona (compuesto 9-1);

1-(1-{6-Metil-1-[2-metil-4-(metiloxi)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il}-1H-pirazol- 3-il)-2-imidazolidinona (compuesto 10-1);

1-(6-{6-Metil-1-[2-metil-4-(metiloxi)fenil]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il}-3-piridinil)-2-imidazolidinona (compuesto 11-1);

1-{1-[7-(2,4-Diclorofenil)-2-metil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-1H-pirazol-3-il}-2-pirrolidinona (compuesto 11-2).

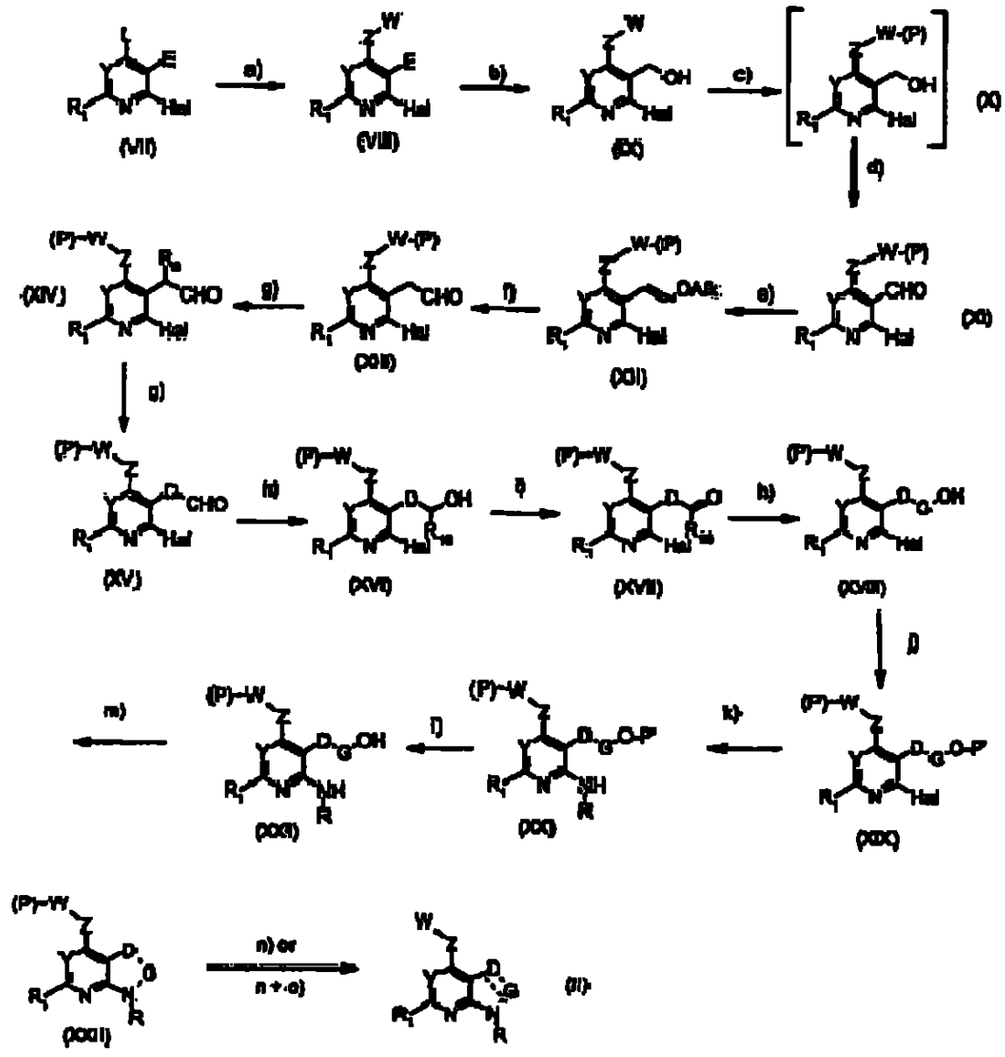
En general, los compuestos de estructura (I) se puede elaborar de conformidad con las técnicas de síntesis orgánica conocidas por los expertos en este campo, así como mediante los métodos representativos establecidos en los ejemplos.

Los compuestos de fórmula (I), y sales y solvatos de los mismos, se pueden preparar mediante los métodos generales descritos a continuación. En la siguiente descripción, los grupos R, R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, m, n, q, D, G, Z, W, X, Y tienen los significados como se definieron previamente para los compuestos de fórmula (I) a menos que se establezca de otra manera.

Los compuestos de fórmula (II) se pueden preparar convenientemente, iniciando a partir de los compuestos de fórmula (VII), de conformidad con el siguiente esquema 1:

168

ESQUEMA 1



En el cual

el paso a se establece para la conversión de grupo residual L, seleccionado en un grupo que consiste de: halógeno o residuo reactivo de ácido sulfónico (por ejemplo mesilato, tosilato),

preferiblemente cloruro, hacia los compuestos (VIII), mediante la reacción con derivado de Z-W adecuado;

el paso b se establece para la reducción del grupo éster (E) con un agente reductor adecuado (tal como DIBAI-H) hacia el grupo de compuestos hidroxi (IX);

el paso c se establece para la protección adecuada de un grupo NH eventualmente presente en el grupo W con un grupo P, tal como un grupo p-metoxibencilo;

el paso d se establece para la oxidación del grupo hidroxi con un agente oxidante adecuado (tal como peryodinano de Dess-Martin) hacia el grupo aldehído de los compuestos (XI) ;

el paso e + f se establece para la formación del grupo aldehído de los compuestos (XIII) mediante reacción de Wittig en las condiciones usuales, a través de la formación de un enol éter seguido por hidrólisis ácida (el paso f) ;

el paso g se establece para la alquilación opcional de la posición α del aldehído mediante la desprotonación con una base adecuada (tal como LiN(SiMe3)2), seguido por la adición de un agente alquilatante adecuado (tal como MeI) para formar el aldehído alquilatante de los compuestos (XIV), (XV);

el paso h se establece para la conversión del grupo aldehído mediante un reactivo de Grignard (tal como MeMgBr) hacia un grupo de compuestos alcohol (XVI) y (XVIII);

el paso i se establece para la oxidación del grupo hidroxi con un agente oxidante adecuado (tal como peryodinano de Dess-Martin) hacia el grupo cetona de los compuestos (XVII);

el paso j se establece para la conversión del grupo hidroxi en el grupo protector adecuado de los compuestos (XIX) (tal como TBS: ter-butildimetilsililo);

el paso k se establece para una reacción de acoplamiento de Buchwald con la amina adecuada RNH2 para producir los compuestos de fórmula (XX);

el paso l se establece para la reacción de desprotección para producir el grupo hidroxi de los compuestos (XXI);

el paso m se establece para la formación en ciclo intramolecular después de la conversión del grupo hidroxi de los compuestos (XXI) hacia un grupo residual adecuado (tal como bromuro, mediante la reacción con CBr4 y PPh3) para producir los compuestos en ciclo (XXII);

el paso n se establece para la reacción de desprotección del grupo NH protegido eventualmente presente en el grupo W, para producir los compuestos finales (II);

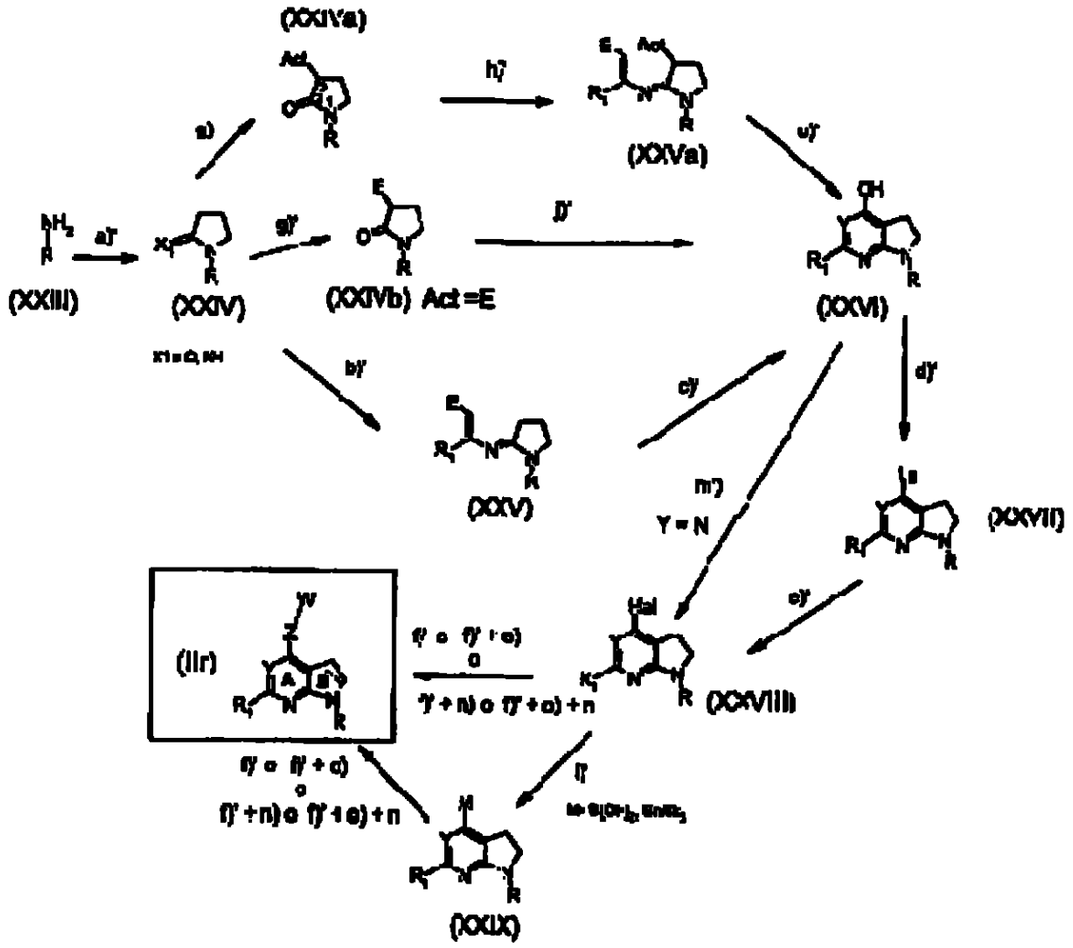
el paso o se establece para la oxidación mediante un agente oxidante adecuado (tal como DDQ) con el objeto de inducir la formación del enlace doble de los compuestos (II), cuando D es CHR8 y G es CHR10.

171

Los compuestos de fórmula (VII) son compuestos conocidos o se pueden preparar de conformidad con los métodos conocidos en la literatura.

Alternativamente, los compuestos de fórmula (IIr) se pueden preparar convenientemente, iniciando a partir de los compuestos de fórmula (XXIII), en la cual R, R_1 Z y W se definen como se mencionó anteriormente, de conformidad con el siguiente esquema 2:

ESQUEMA 2



en el cual:

el paso a' establece la formación de la porción pirrolidinona de los compuestos (XXIV), los cuales formarán el ciclo B presente en los compuestos finales (IIr), mediante la reacción de los compuestos (XXIII) con un derivado reactivo del ácido butírico, tales como cloruro de 4-clorobutirilo; seguido por una reacción de formación de ciclo en condiciones básicas (por ejemplo KOtBu);

el paso b' se establece para la formación de una amidina mediante la reacción de los compuestos (XXIV) con derivado de 3-aminocrotonato y POCl3 cuando X_1 es oxígeno; o se establece para la alquilación de la formación de amidina mediante la reacción del compuesto (XXIV) con un derivado de butinoato, cuando X_1 es NH;

el paso c' se establece para la formación en ciclo de los compuestos (XXV) o (XXVa) en condiciones básicas (por ejemplo tBuOK) para producir el precursor hidroxi piridina del ciclo A en los compuestos finales (IIr);

el paso d' se establece para la formación de un derivado relativo (por ejemplo un grupo residual, Lg) de la hidroxi piridina (por ejemplo seleccionada en un grupo que consiste de triflato, halógeno, y mesilato) de los compuestos (XXVI) mediante la reacción con, por ejemplo , anhídrido tríflico;

el paso e' se establece para el desplazamiento nucleófilo del grupo residual de los compuestos (XXVII) para producir los compuestos halogenados (XXVIII), preferiblemente compuestos yodados o brominados;

el paso f' se establece para la reacción de arilación con el derivado-Z-W adecuado mediante un procedimiento de reacción de acoplamiento catalizada por metal (por ejemplo una reacción de Buchwald o un acoplamiento de Suzuki) para producir los compuestos finales (IIr); dicho derivado de -Z-W se puede proteger de manera adecuada con un grupo P, como se define en el esquema 1,

el paso g' se establece para la activación del carbono 3 mediante la adición de un grupo aceptores de electrones (por ejemplo acilación para producir un grupo éster tal como la acilación con dietil carbonato para producir el derivado de etil éster, E);

el paso h' corresponde al paso b)' cuando X_1 es oxígeno.

el paso i' se establece para una reacción de intercambio de metal-halógeno (con una base adecuada, tal como n-BuLi) seguido por una reacción de trans-metalación con un agente para metalación adecuado (tales como un trialquilo de borato o un cloruro de trialquilestanilo);

el paso j' se establece para la formación en ciclo del β-amidoéster de fórmula (XXIVb) con una sal (por ejemplo clorhidrato) de una

amidina sustituida (tal como clorhidrato de acetamidina) con el objeto de formar el ciclo de pirimidina A, cuando Y es N;

el paso m' se establece para la conversión del grupo hidroxi hacia un halógeno mediante la reacción de halogenación que se lleva a cabo utilizando, por ejemplo , tratamiento con $PO(Hal)_3$, en donde Hal preferiblemente es cloro.

En general, los compuestos iniciales de fórmula (XXIII) son compuestos conocidos o se pueden preparar de conformidad con los métodos conocidos en la literatura.

El procedimiento del esquema 2 es particularmente conveniente para la preparación de los compuestos de fórmula general (IV), (V), (VI).

Los compuestos de fórmula general (XXIV), (XXIVb), (XXVI), (XXVII), (XXVIII), (XXIX) son intermediarios novedosos útiles para la preparación de los antagonistas del CRF objetivo de la presente invención u otros antagonistas del CRF, los cuales se pueden preparar convenientemente utilizando dichos intermediarios. Los antagonistas representativos del CRF que se pueden preparar utilizando los intermediarios anteriormente mencionados incluyen, pero no se limitan a, aquellos descritos en las Solicitudes de Patente anteriormente mencionadas: WO 95/10506, WO 95/33750, WO 02/08895 y WO 03/008412. Las publicaciones anteriormente mencionadas, incluyendo pero no limitadas a patentes y solicitudes de patente, se incorporan en la presente invención como referencia como si cada publicación individual estuvieran específica e individualmente indicadas para

ser incorporadas como referencias en la presente invención como se estableció.

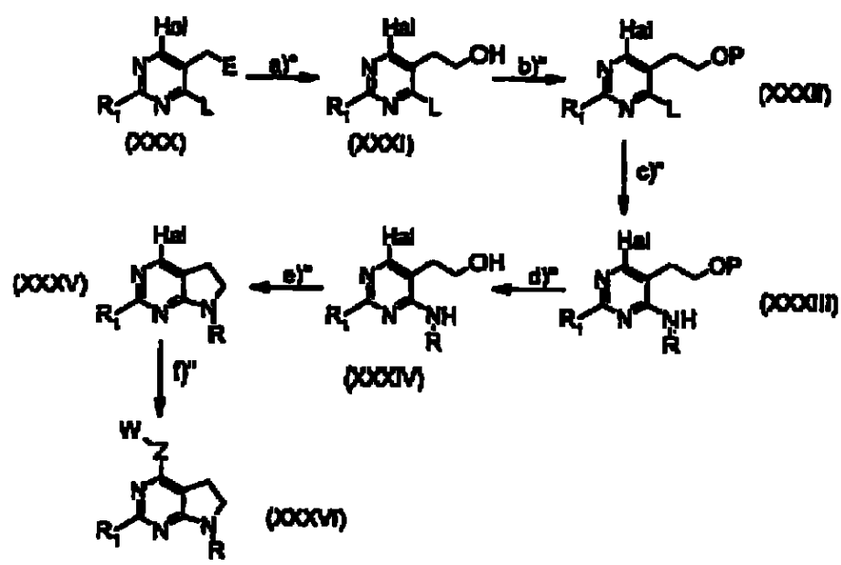
En particular, los compuestos de fórmula (XXVIA), que corresponden a los compuestos de fórmula (XXVI) cuando Y corresponde a un átomo de carbono, pueden existir en la forma tautomérica (XXVIB).



(XXVIA) (XXVIB)

Los compuestos de fórmula general (IIt) se pueden preparar de manera alternativa de conformidad con el método descrito en la Solicitud de Patente Internacional WO 02/088095, como se ilustra en el siguiente esquema 3.

ESQUEMA 3



en el cual

el paso a" se establece para la reducción del éster con un agente reductor adecuado (tal como DIBAl-H) para producir los compuestos (XXXI);

el paso b" se establece para la conversión del grupo hidroxi en el grupo protector adecuado de los compuestos (XXXII) (tal como TBS: ter-butildimetilsililo);

el paso c" se establece para una reacción de desplazamiento nucleófilo con la amina adecuada RNH_2 para producir los compuestos de fórmula (XXXIII);

el paso d" se establece para la reacción de desprotección para producir el grupo hidroxi de los compuestos (XXXIV);

el paso e" se establece para la formación en ciclo intramolecular después de la conversión del grupo hidroxi de los compuestos (XXXIV) hacia un grupo residual adecuado (tal como mesilato, mediante la reacción con Et_3N y CH_3SO_2Cl) para producir los compuestos en forma de ciclo (XXXV);

el paso f" se establece para una reacción de acoplamiento mediada por metal con un derivado Z-W adecuado para producir los compuestos

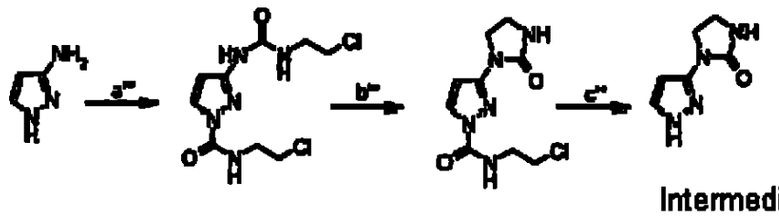
La materia inicial ya se conoce en la literatura, como un derivado ácido (véase Snider, Barry B.; Ahn, Yong; Foxman, Bruce M. Synthesis of the

tricyclic triamine core of martinelline y martinellic acid. Tetrahedron Letters (1999), 40(17), 3339-3342).

Cuando la porción -Z-W de los compuestos de fórmula (I) no es un compuesto conocido ya descrito en la literatura, ésta se puede preparar en analogía con los siguientes esquemas. Los esquemas representan la preparación de derivados específicos de las porciones -Z-W, algunas veces sin la presencia de sustituyentes adicionales como se definió anteriormente, con el objetivo de simplificar el entendimiento de los procesos químicos. Esto no limita toda la disponibilidad de dichos procesos para las preparaciones de derivados que contienen más sustituyentes o que están asociados con diferentes porciones. Los ejemplos de las siguientes preparaciones se pueden encontrar en la sección experimental.

Esquema para la síntesis de un derivado adecuado para la preparación de los compuestos de fórmula (II) en la cual Z corresponde a un derivado de pirazolilo y W es un derivado de W2, por ejemplo 1-(1H-pirazol-3-il)imidazolidin-2-ona (intermediario 8):

ESQUEMA 4



Intermediario 8

178

en el cual

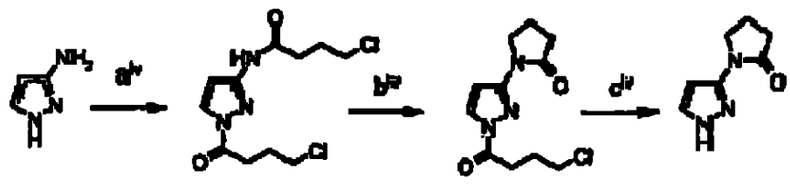
el paso a''' se establece para la reacción del 3-aminopirazol con isocianato de cloroetilo en DMF a 0°C;

el paso b''' se establece para la reacción de formación en ciclo con KOt-Bu en THF a temperatura ambiente;

el paso c''' se establece para la reacción de desprotección mediante LiOH en $MeOH/H_2O$ a 80°C.

Esquema para la síntesis de un derivado adecuado para la preparación de los compuestos de fórmula (II) en la cual Z corresponde a un derivado de pirazolilo y W es un derivado de W9, por ejemplo de 1-(1H-pirazol-3-il)pirrolidin-2-ona (intermediario 10):

ESQUEMA 5



Intermediario 10

en el cual

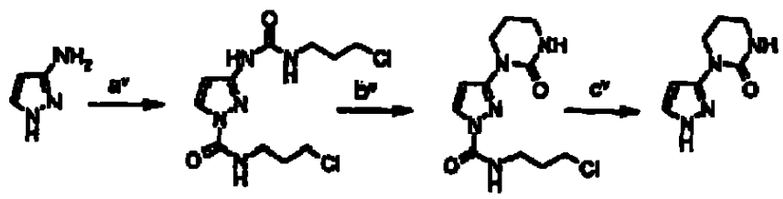
el paso a^{iv} se establece para la reacción del 3-aminopirazol con cloruro de 4-cloro butirilo en la presencia de K_2HPO_4, y en CH_2Cl_2;

el paso b^{iv} se establece para la reacción de formación de ciclo con NaH, en DMF, a temperatura ambiente;

el paso c^{iv} se establece para la reacción de desprotección mediante MeONa/MeOH, a temperatura ambiente.

Esquema para la síntesis de un derivado adecuado para la preparación de los compuestos de fórmula (II), en la cual Z corresponde a un derivado de pirazolilo y W es un derivado de W3, por ejemplo de la 1-(1H-pirazol-3-il)tetrahidropirimidin-2(1H)-ona (intermediario 13)

ESQUEMA 6



Intermediario 13

en el cual

el paso a^{v} se establece para la reacción de 3-aminopirazol con isocianato de cloropropilo, en DMF, a 0°C;

el paso b^{v} se establece para la reacción de formación en ciclo con KOt-Bu, en THF, a temperatura ambiente;

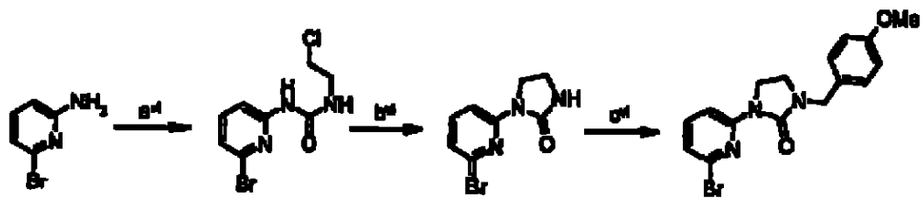
el paso c^{v} se establece para la reacción de desprotección mediante LiOH, en $MeOH/H_2O$, a 80°C.

Esquema para la síntesis de un derivado adecuado para la preparación de los compuestos de fórmula (II), en la cual Z corresponde a un

180

derivado de piridilo y W es un derivado de W2, por ejemplo , 1-(6-bromo-2-piridinil)-2-imidazolidinona protegida (intermediario 96).

ESQUEMA 7



Intermediario 96

en el cual

el paso a^{vi} se establece para la condensación del 1-cloro-2-isocianatoetano con 6-bromo-2-piridinamina para producir la urea;

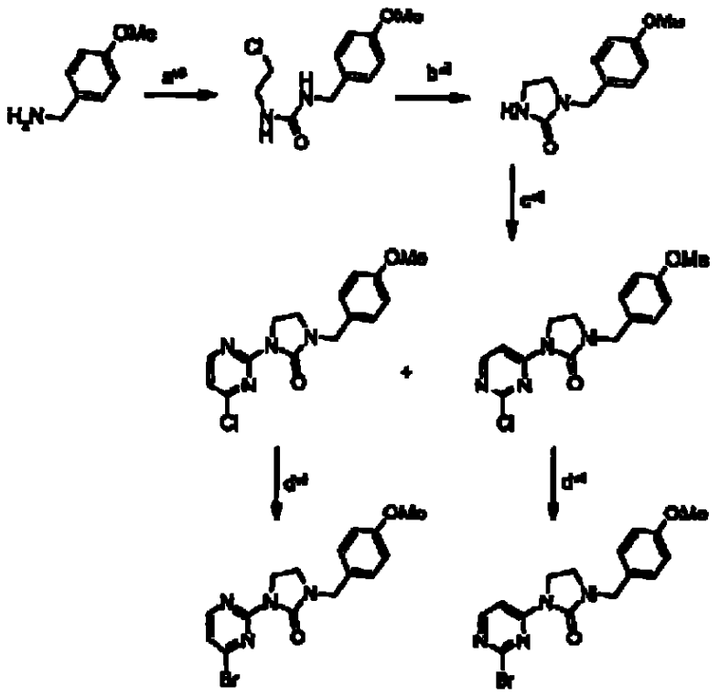
el paso b^{vi} se establece para la reacción de formación en ciclo en condiciones básicas (t-BuOK en THF);

el paso c^{vi} se establece para la protección del grupo NH de la urea con un grupo protector adecuado (tal como un grupo para-metoxibencilo).

Esquema para la síntesis de derivados adecuados para la preparación de los compuestos de fórmula (II), en el cual Z corresponde a un derivado de pirimidinilo y W es un derivado de W2, por ejemplo, 1-(4-bromo-2-pirimidinil)-2-imidazolidinona protegida (intermediario 102) y 1-(2-bromo-4-pirimidinil)-2-imidazolidinona protegida (intermediario 104).

181

ESQUEMA 8



Intermediario 102 Intermediario 104

en el cual

el paso a^{vii} se establece para la condensación del 1-cloro-2-isocianatoetano con 4- metoxibencil amina para producir el derivado de urea;

el paso b^{vii} se establece para la reacción de formación de ciclo en condiciones básicas (t-BuOK en THF);

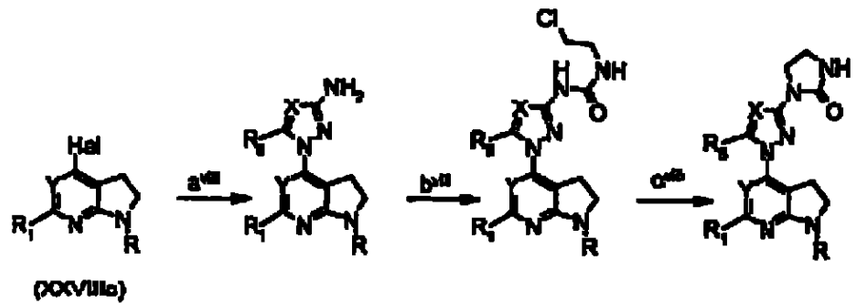
el paso c^{vii} se establece para la sustitución nucleófila de la urea cíclica sobre 2,4-dicloropirimidina en condiciones básicas (tal como NaH en DMF);

182

el paso d^{vii} se establece para el intercambio del grupo cloruro hacia un grupo bromuro mediante la reacción con TMSBr (bromuro de trimetilsililo).

Esquema para la síntesis de los compuestos de fórmula (II), en la cual Z es un derivado del triazolilo o pirazolilo. En particular la síntesis de los compuestos (IIr) en la cual Z es un derivado de triazolilo o pirazolilo y W es un derivado de W2, 1-(1H-1,2,4-triazol-3-il)-2-imidazolidinona sustituyente (R_5=H, X=N) y 1-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-2-imidazo-lidinona sustituyente (R_5=Me, X= C)

ESQUEMA 9



(XXVIIIa)

en el cual

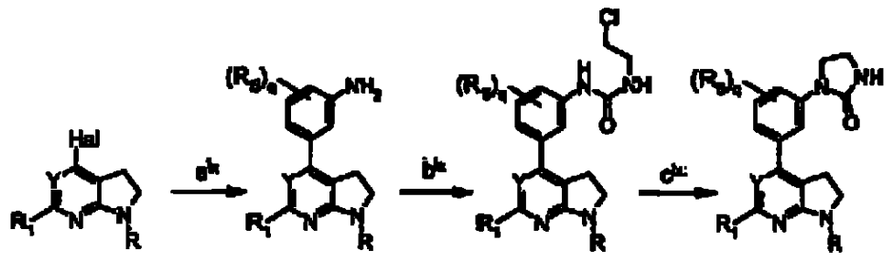
el paso a^{viii} se establece para la reacción de arilación con un 3-aminoheterociclo mediante un procedimiento de reacción de acoplamiento catalizado por metal (por ejemplo una reacción de Buchwald);

el paso b^{viii} se establece para la condensación del 1-cloro-2-isocianatoetano con el amino heterociclo para producir la urea;

el paso c^{viii} se establece para la reacción de formación en ciclo en condiciones básicas (t-BuOK en THF).

Esquema para la síntesis de un derivado adecuado para la preparación de los compuestos de fórmula (II), en la cual Z corresponde a un derivado de fenilo y W es un derivado de W2, por ejemplo, 1-fenil-2-imidazolidinona sustituyente.

ESQUEMA 10



en el cual

el paso a^{ix} se establece para el paso f)' como se define en el esquema 2 (acoplamiento de Suzuki con derivado de ácido borónico);

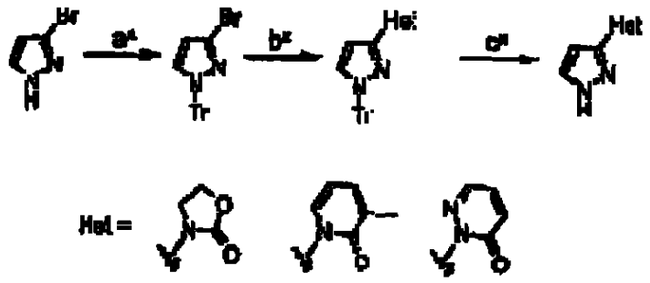
el paso b^{ix} se establece para la condensación del 1-cloro-2-isocianatoetano con 6-bromo-2-piridinamina para producir la urea;

el paso c^{ix} se establece para la reacción de formación en ciclo en condiciones básicas (t-BuOK en THF).

Esquema para la síntesis de un derivado adecuado para la preparación de los compuestos de fórmula (II), en la cual Z corresponde a un derivado de pirazolilo y W es un derivado W11, W13, o un derivado W14, por

ejemplo, 3-(1H-pirazol-3-il)-1,3-oxazolidin-2-ona (intermediario 16), 3-metil-1-(1H-pirazol-3-il)-2(1H)-piridinona (intermediario 26) y 2-(1H-pirazol-3-il)- 3(2H)-piridazinona (intermediario 28).

ESQUEMA 11



Intermediarios 16, 26 y 28

en el cual

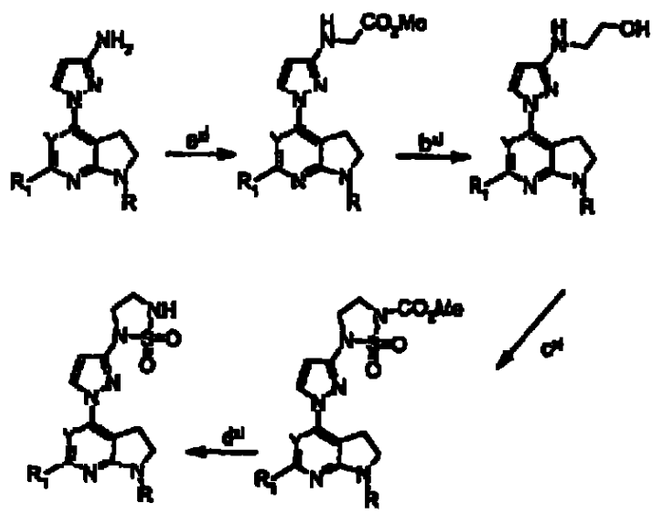
el paso a^x se establece para la protección del 3-bromopirazol con un grupo protector adecuado (tal como un grupo tritilo);

el paso b^x se establece para la reacción de acoplamiento catalizada por cobre entre el bromopirazol protegido y 1,3-oxazolidin-2-ona, 3-metil-2(1H)-piridinona y 3(2H)-piridazinona, respectivamente;

el paso c^x se establece para la reacción de desprotección para producir el derivado bicíclico deseado.

Esquema para la síntesis de un derivado adecuado para la preparación de los compuestos de fórmula (IIr), en la cual Z corresponde a un derivado de pirazolilo y W es un derivado W10, por ejemplo, 1,1-dióxido de 2-(1H-pirazol-3-il)-1,2,5-tiadiazolidina sustituyente.

ESQUEMA 12



en el cual

el paso a^{xi} se establece para la alquilación del grupo amino utilizando etil 2-bromoacetato como un agente alquilante;

el paso b^{xi} se establece para la reducción del grupo éster hacia el alcohol, utilizando un agente reductor adecuado (tal como $LiAlH_4$);

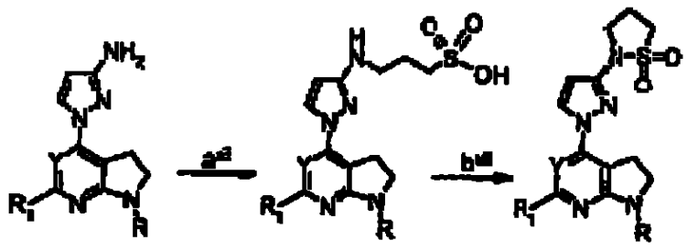
el paso c^{xi} se establece para la formación en ciclo del amino alcohol utilizando el reactivo de Burgess (sal interna de hidróxido de (metoxicarbonilsulfamoil)trietilamonio) para producir la sulfonilurea cíclica;

el paso d^{xi} se establece para la desprotección de la sulfonilurea utilizando condiciones básicas (tal como NaOH en una mezcla de CH_2Cl_2/MeOH).

186

Esquema para la síntesis de un derivado adecuado para la preparación de los compuestos de fórmula (II), en la cual Z corresponde a un derivado de pirazolilo y W es un derivado de W12, por ejemplo, 1,1-dióxido de 2-(1H-pirazol-3-il)isotiazolidina sustituyente.

ESQUEMA 13



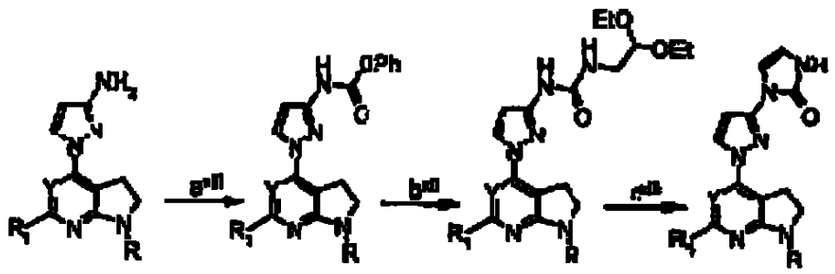
en el cual

el paso a^{xii} se establece para la alquilación del grupo amino utilizando 2,2-dióxido de 1,2-oxatiolano como un agente alquilatante;

el paso b^{xii} se establece para el paso de formación en ciclo mediada por la adición de $POCl_3$.

Esquema para la síntesis de un derivado adecuado para la preparación de los compuestos de fórmula (IIr), en la cual Z corresponde a un derivado de pirazolilo y W es un derivado de W1, por ejemplo, 1-(1H-pirazol-3-il)-1,3-dihidro-2H-imidazol-2-ona sustituyente.

ESQUEMA 14



en el cual

el paso a^{xiii} se establece para la preparación del carbamato de fenilo utilizando cloroformato de fenilo;

el paso b^{xiii} se establece para la adición de aminoacetaldehído dimetil acetal al grupo carbamato activado;

el paso c^{xiii} se establece para la reacción de formación de ciclo en la presencia de un ácido (tal como HCl) para producir la 2H-imidazol-2-ona sustituyente.

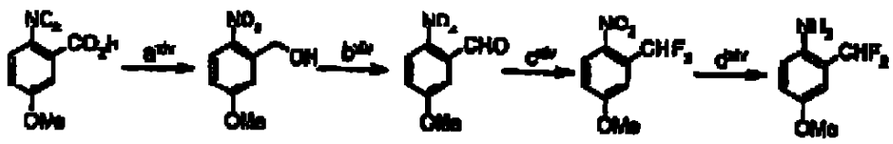
El grupo R presente en los compuestos de fórmula (I) generalmente es un compuesto conocido. Cuando dicho grupo R no es un compuesto ya descrito en la literatura, éste se puede preparar en analogía a los siguientes esquemas. Los esquemas representan la preparación de derivados específicos de los grupos R, algunas veces sin la presencia de sustituyentes J adicionales como se definió anteriormente, con el objeto de simplificar el entendimiento de los procedimientos químicos.

Esto no limita la disponibilidad de dichos procedimientos para las preparaciones de los grupos R que contienen más sustituyentes J. Los

ejemplos de las siguientes preparaciones se pueden encontrar en la sección experimental.

Esquema para la síntesis de la 2-(difluorometil)-4-(metiloxi)anilina.

ESQUEMA 15



Intermediario 87

en el cual

el paso a^{xiv} se establece para la reducción del grupo ácido con un agente reductor adecuado (tal como cloruro cianúrico/NMM/$NaBH_4$);

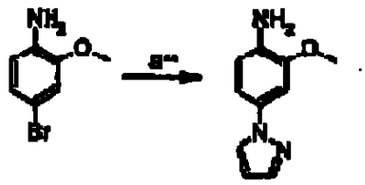
el paso b^{xiv} se establece para la oxidación alcohol hacia el aldehído con un agente oxidante adecuado (tal como peryodinano de Dess-Martin);

el paso c^{xiv} se establece para la difluorinación del aldehído utilizando un agente fluorinante adecuado (tal como DAST: trifluoruro de (dietilamino)azufre);

el paso d^{xiv} se establece para la reducción del grupo nitro con un agente reductor adecuado (tal como H_2, catalizada con paladio sobre carbón activado).

Esquema para la preparación de la 2-(Metiloxi)-4-(1H-pirazol-1-il)anilina (intermediario 88).

ESQUEMA 16



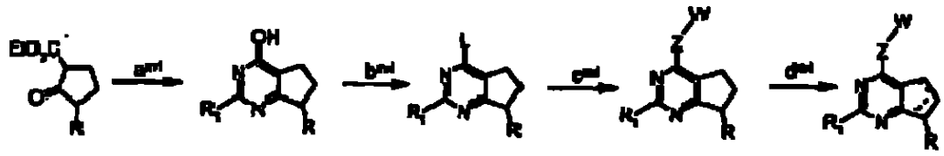
Intermediarin AR

en el cual

el paso a^{xv} se establece para la reacción de acoplamiento catalizada por cobre entre 4-bromo-2-(metiloxi) anilina y pirazol.

Los compuestos de fórmula (IIn) se pueden preparar convenientemente de conformidad con los siguientes esquema 4 y en donde el material inicial se prepara de conformidad con WO 02/088095 A1

ESQUEMA 17



(XXIVb) (XXVIb) (XXVIIb) (XXVIIIb) (IIn)

en el cual

el paso a^{xvi} se establece para la formación en ciclo del β-cetoéster de fórmula (XXIVb) con una sal (por ejemplo clorhidrato) de una amidina sustituida (tal como clorhidrato de acetamidina);

el paso b^{xvi} se establece para la transformación del grupo hidroxi de fórmula (XXVIb) hacia un grupo residual adecuado, seleccionado a partir de un grupo que consiste de: halógeno o residuo reactivo de ácido sulfónico (por ejemplo mesilato, tosilato), preferiblemente cloruro;

el paso c^{xvi} se establece para la conversión de grupo residual L hacia los compuestos (XXVIIIb), mediante la reacción con el derivado de -Z-W adecuado;

el paso d^{xvi} corresponde al paso previo o en el esquema 1.

En particular, cuando J es un grupo $-OCHF_2$, éste se puede introducir directamente en el grupo R mediante métodos ya conocidos en la literatura o, eventualmente, el grupo $-OCH_3$ se puede desproteger utilizando uno de los métodos listados en la referencia de Greene anteriormente mencionado. Posteriormente, el grupo hidroxilo puede ser alquilatado mediante el grupo de un agente fluoroalquilatante adecuado, tal como CF_2Br_2, como se ejemplificó por el intermediario 125.

Aquellos expertos en la técnica apreciarán que en la preparación del compuesto de la invención o un solvato del mismo puede ser necesario y/o deseable proteger uno o más grupos sensibles en la molécula para prevenir reacciones laterales no deseables. Los grupos protectores adecuados para uso de conformidad con la presente invención se conocen bien por aquellos expertos en la técnica y se pueden utilizar de manera convencional. Véase, por ejemplo, "Protective grupos in organic synthesis" por T. W. Greene y P. G.

M. Wuts (John Wiley & sons 1991) o "Protecting grupos" por P. J. Kocienski (Georg Thieme Verlag 1994). Los ejemplos de los grupos protectores de amino adecuados incluyen grupos protectores tipo acili (por ejemplo formilo, trifluoroacetilo, acetilo), grupos protectores tipo uretano aromático (por ejemplo benciloxicarbonil (Cbz) y Cbz sustituido), grupos protectores tipo uretano alifático (por ejemplo 9-fluorenilmetoxicarbonilo (Fmoc), t-butiloxicarbonilo (Boc), isopropiloxicarbonilo, ciclohexiloxicarbonilo) y grupos protectores tipo alquilo (por ejemplo bencilo, tritilo, clorotritilo). Los ejemplos de los grupos protectores de oxígeno adecuados pueden incluir por ejemplo grupos de alquilsililo, tales como trimetilsililo o ter-butildimetilsililo; éteres de alquilo tales como tetrahidropiranilo o ter-butilo; o ésteres tales como acetato

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

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

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

La presente invención también incluye compuestos isotópicamente marcados, los cuales son idénticos a aquellos mencionados en la fórmula (I) y siguientes, pero por el hecho de que uno o más átomos sean reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o número de masa diferente a partir de la masa atómica o número de masa usualmente encontrado en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que se pueden incorporar en los compuestos de la invención y sales farmacéuticas aceptables de los mismos incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor, yodo, y cloro, tales como ^{2}H, ^{3}H, ^{11}C, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{17}O, ^{18}O, ^{31}P, ^{32}P, ^{35}S, ^{18}F, ^{36}Cl, ^{123}I y ^{125}I).

Los compuestos de la presente invención y sales farmacéuticas aceptables de dichos compuestos que contienen los isótopos anteriormente mencionados y/o otros isótopos de otros átomos se encuentran dentro del alcance de la presente invención. Los compuestos isotópicamente marcados de la presente invención, por ejemplo aquellos en los cuales se incorporan los isótopos radioactivos tales como ^{3}H, ^{14}C, son útiles en los ensayos de distribución del fármaco y/o de distribución en el tejido sustrato. Los isótopos tritiados, por ejemplo, ^{3}H, y carbono-14, por ejemplo, ^{14}C, son particularmente preferidos por su facilidad de preparación y de detección. Los isótopos ^{11}C y ^{18}F son particularmente útiles en PET (tomografía por emisión de positrón), y los isótopos $^{125}1$ son particularmente útiles en SPECT (tomografía computarizada por emisión de fotón particular), son todos útiles en la formación de imágenes cerebrales. Además, la sustitución de los isótopos

más pesados tales como deuterio, por ejemplo, ^{2}H, puede producir ciertas ventajas terapéuticas que resultan a partir de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo vida media incrementada in vivo o requerimientos de dosis reducidas y, por lo tanto, se puede preferir en ciertas circunstancias. Los compuestos isotópicamente marcados de fórmula I y siguientes de esta invención se pueden preparar generalmente mediante la realización de procedimientos descritos en los esquemas y/o en los ejemplos a continuación, mediante la sustitución de un reactivo isotópicamente marcado ya disponible para un reactivo no isotópicamente marcado.

Los antagonistas del receptor del CRF de la presente invención demuestren actividad en el sitio del receptor del CRF y se pueden utilizar en el tratamiento de condiciones mediadas por el CRF o receptores del CRF.

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

El ensayo de unión a los receptores del CRF se llevó a cabo mediante el uso de técnicas homogéneas de centelleo por proximidad (SPA).

La unión del ligando a la preparación de membrana recombinante que expresa a los receptores del CRF los cuales a su vez se unen a lechos de SPA revestidos con aglutinina de germen de trigo. En la parte experimental se describirán los detalles de los experimentos.

Con referencia a las afinidades de unión del receptor del CRF, los antagonistas del receptor del CRF de esta invención tienen una Ki menor de 10 μm.

Los compuestos de la invención son útiles en el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central en donde los receptores del CRF están implicados. En particular en el tratamiento o prevención de los trastornos depresivos principales incluyendo depresión bipolar, depresión unipolar, episodios depresivos principales particulares o recurrentes con o sin características sicóticas, características catatónicas, características melancólicas, características atípicas o de inicio en postparto, el tratamiento de la ansiedad y el tratamiento de trastornos de pánico. Otros trastornos en el humor que se abarcan dentro del término de trastornos depresivos principales incluyen trastorno distímico con inicio temprano o tardío y con o sin características atípicas, depresión neurótica, trastornos de estrés post traumático, estrés post operativo y fobia social; demencia del tipo de Alzheimer, con inicio temprano o tardío, con humor deprimido; demencia vascular con humor deprimido; trastornos en el humor inducidos por alcohol, anfetaminas, cocaína, alucinógenos, inhalantes, opioides, fenciclidina, sedantes, hipnóticos, ansiolíticos y otras sustancias; trastornos

esquizoafectivos del tipo deprimido; y trastorno de ajuste con humor deprimido. Los trastornos depresivos principales también se pueden producir a partir de una consición médica general incluyendo, pero no limitadas a, infarto del miocardio, diabetes, interrupción natural del embarazo, o aborto provocado, etc.

Los compuestos de la invención también son útiles en el tratamiento o prevención de los trastornos esquizofrénicos incluyendo esquizofrenia paranoide, esquizofrenia desorganizada, esquizofrenia catatónica, esquizofrenia no diferenciada, esquizofrenia residual.

Los compuestos de la invención son útiles como analgésicos. En particular éstos son útiles en el tratamiento de dolor traumático tales como dolor postoperativo; dolor por avulsión traumática tales como plexus branquial; dolor crónico tales como dolor artrítico tales como dolor que se presenta en la osteo artritis, artritis reumatoide o artritis psoriática; dolor neuropático tales como neuralgia post-herpética, neuralgia trigeminal, neuralgia segmental o intercostal, fibromialgia, causalgia, neuropatía periférica, neuropatía diabética, neuropatía inducida por quimioterapia, neuropatía relacionada con SIDA, neuralgia occipital, neuralgia geniculada , neuralgia glosofaríngea, distrofia de reflejo simpático, dolor de extremidad fantasma; diversas formas de dolor de cabeza tales como migraña, dolor de cabeza agudo o crónico por tensión, dolor temporomandibular, dolor del seno maxilar, dolor de cabeza en agrupamiento; odontalgia; dolor por cáncer; dolor de origen visceral; dolor gastrointestinal; dolor por atrapamiento de nervio; dolor por lesión por deporte;

dismenorrea; dolor menstrual; meningitis; aracnoiditis; dolor musculoesquelético; dolor de espalda baja por ejemplo stenosis espinal; disco prolapsado; sciática; angina; espondilitis anquilosante; gota; quemaduras; dolor por cicatriz; escozor; y dolor talámico tales como dolor talámico post choque.

Los compuestos de la invención también son útiles para el tratamiento de la disfunción del apetito y de la ingesta de alimento y en circunstancias tales como anorexia, anorexia nervosa y bulimia.

Los compuestos de la invención también son útiles en el tratamiento de trastornos del sueño incluyendo disomnia, insomnia, apnea del sueño, narcolepsia, y trastornos circadianos rítmicos.

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

Además los compuestos de la invención también son útiles como mejoradores de la memoria y/o de la cognición en humanos saludables con déficit no cognitivo y/o de memoria.

Los compuestos de la invención también son útiles en el tratamiento de la tolerancia y dependiente de numerosas sustancias. Por ejemplo, son útiles en el tratamiento de la dependencia de nicotina, alcohol, cafeína, fenciclidina (compuestos similares a fenciclidina), o el tratamiento de la tolerancia a y dependencia de opioides (por ejemplo cannabis, heroina,

morfina) o benzodiacepinas; en el tratamiento de adicción a la cocaína, sedantes hipnóticos, amfetamina o fármacos relacionados con amfetamina (por ejemplo dextroamfetamina, metilamfetamina) o una combinación de los mismos.

Los compuestos de la invención también son útiles como agentes anti-inflamatorios. En particular son útiles en el tratamiento de la inflamación en asma, influenza, bronquitis crónica y artritis reumatoide; en el tratamiento de enfermedades inflamatorias del tracto gastrointestinal tales como enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, ileo gástrico postoperativo (POI), enfermedad de intestino inflamatorio (IBD) y daño inducido por fármaco anti- inflamatorio non- esteroideo; enfermedades inflamatorias de la piel tales como herpes y eczema; enfermedades inflamatorias de la vejiga tales como cistitis y incontinencia apremiante; e inflamación ocular y dental.

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

Los compuestos de la invención también son útiles en el tratamiento de emesis, por ejemplo náusea, síntomas de náusea y vómito. La emesis incluye emesis aguda, emesis retrasada y emesis anticipada. Los compuestos de la invención son útiles en el tratamiento de la emesis ya sea inducida. por ejemplo , la emesis se puede inducir por fármacos tales como agentes quimioterapéuticos para cáncer tales como agentes alquilatantes, por ejemplo ciclofosfamida, carmustina, lomustina y clororambucil; antibióticos

148

citotóxicos, por ejemplo dactinomicina, doxorubicina, mitomicina-C y bleomicina; anti-metabolitos, por ejemplo citarabina, metotrexato y 5-fluorouracilo; alcaloide vinca, por ejemplo etopósido, vinblastina y vincristina; y otros tales como cisplatina, dacarbazina, procarbazina y hidroxiurea; y combinaciones de los mismos; enfermedad por radiación; terapia por radiación, por ejemplo irradiación del tórax o del abdomen, tales como en el tratamiento del cáncer; venenos; toxinas tales como toxinas ocasionadas por trastornos metabólicos o por infección, por ejemplo gastritis, o liberados durante la infección gastrointestinal bacteriana o viral; preñez; trastornos vestibulares, tales como enfermedad por movimiento, vértigo, desvanecimiento y enfermedad de Meniere; enfermedad post-operativa; obstrucción gastrointestinal; motilidad gastrointestinal reducida; dolor visceral, por ejemplo infarto del miocardio o peritonitis; migraña; presión intercraneal incrementada; presión intercraneal disminuida (por ejemplo enfermedad por altitud); analgésicos opioides, tales como morfina; y enfermedad por reflujo gastro-esofágico, indigestión ácida, sobre-indulgencia de alimento o de bebida, estómago ácido, estómago agrio, pirosis/regurgitación, acidez, tales como heartburn episódico, acidez nocturno, y heartburn inducido por comida y dispepsia.

Los compuestos de la invención son de uso particular en el tratamiento de los trastornos gastrointestinales tales como síndrome de intestino irritable (IBS); trastornos de la piel tales como psoriasis, pruritis y quemaduras solares; enfermedades vasoespásticas tales como angina, dolor

de cabeza vascular y enfermedad de Reynaud; isquemia cerebral tales como vasoespasmo cerebral siguiendo a la hemorragia subaracnoidea; enfermedades fibrosantes y colágena tales como esclerodema y fascioliasis eosinofílicos; trastornos relacionados con la mejoría o supresión inmune tales como lupus sistémico eritematoso y enfermedades reumáticas tales como fibrositis; y tos.

Los compuestos de la invención son útiles para el tratamiento de la lesión neurotóxica la cual sigue al choque cerebral, choque tromboembólico, choque hemorrágico, isquemia cerebral, vasoespamo cerebral, hipoglicemia, hipoxia, anoxia, asfixia perinatal por paro cardiaco.

Por lo tanto la invención provee un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato de la misma para uso en terapia, en particular en medicina humana.

También se provee como un aspecto adicional de la invención el uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato de la misma en la preparación de un medicamento para uso en el tratamiento de condiciones mediadas por el CRF.

En un aspecto alternativo o adicional se provee un método para el tratamiento de un mamífero, incluyendo humano, en particular en el tratamiento de la condición mediada por el CRF, que comprende la administración de una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo.

Aunque es posible que, para uso en terapia, un compuesto de la presente invención se puede administrar como el químico solo, se prefiere presentar el ingrediente activo como una formulación farmacéutica por ejemplo cuando el agente se encuentra en mezcla con un excipiente, diluyente o vehículo farmacéutico adecuado seleccionado con respecto a la ruta pretendida de administración y a la práctica farmacéutica estándar.

En un aspecto adicional, la invención provee una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de la invención o un derivado del mismo farmacéuticamente aceptable en asociación con un vehículo farmacéutico aceptable y/o excipiente. El vehículo y/o excipiente debe ser "aceptable" en el sentido de que es compatible con los otros ingredientes de la formulación y no es deletéreo al recipiente del mismo.

Por consiguiente, la presente invención provee adicionalmente una formulación farmacéutica que comprende al menos un compuesto de la invención o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, en asociación con un vehículo farmacéutico aceptable y/o excipiente. El vehículo y/o excipiente debe ser "aceptable" en el sentido de que es compatible con los otros ingredientes de la formulación y no es deletéreo al recipiente del mismo.

Se provee adicionalmente por la presente invención un procedimiento para preparar una composición farmacéutica, dicho procedimiento comprende la mezcla de al menos un compuesto de la invención o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable y/o excipiente.

Las composiciones farmacéuticas pueden ser para uso en humanos o en animales en medicina humana o medicina veterinaria y típicamente comprenderán cualesquiera uno más de un diluyente, vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable. Los vehículos o diluyentes aceptables para uso terapéutico se conocen bien en la técnica farmacéutica, y se describen, por ejemplo, en Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co. (A. R. Gennaro edit. 1985). La elección del vehículo, excipiente o diluyente farmacéutico se puede seleccionar con respecto a la ruta de administración pretendida y a la práctica farmacéutica estándar. Las composiciones farmacéuticas pueden comprender como -o en adición a- el vehículo, excipiente o diluyente cualquier aglutinante(s) adecuado, lubricante(s), agente(s) para suspensión, agente(s) para revestimiento, agente(s) solubilizante(s).

Los conservadores, estabilizantes, colorantes y agentes saborizantes se pueden proveer en la composición farmacéutica. Los ejemplos de conservadores incluyen benzoato de sodio, ácido sórbico y ésteres del ácido p-hidroxibenzóico. Los antioxidantes y agentes para suspensión también se pueden utilizar.

Pueden existir diferentes requerimientos de la composición/formulación dependiendo de los diferentes sistemas de administración. A manera de ejemplo, la composición farmacéutica de la presente invención se puede formular para que se administre utilizando una mini-bomba o mediante una ruta mucosal, por ejemplo, como una aspersión

nasal o aerosol para inhalación o solución ingerible, o parenteralmente en la cual la composición se formula como una forma inyectable, para administración, mediante, por ejemplo, una ruta intravenosa, intramuscular o subcutánea. Alternativamente, la formulación se puede diseñar para que sea administrada por ambas rutas.

En donde el agente se va a administrar mucosalmente a través de la mucosa gastrointestinal, éste debe ser capaz de permanecer estable durante el tránsito a través del tracto gastrointestinal; por ejemplo, debe ser resistente a la degradación proteolítica, estable al pH ácido y resistente a los efectos detergentes de la bilis.

En donde sea apropiado, las composiciones farmacéuticas se pueden administrar mediante inhalación, en la forma de un supositorio o pesario, tópicamente en la forma de una loción, solución, crema, ungüento o polvo fino, mediante el uso de un parche para la piel, oralmente en la forma de tabletas que contienen excipiente tales como almidón o lactosa, o en cápsulas u óvulos ya sea solos o en mezcla con excipientes, o en la forma de elíxires, soluciones o suspensiones que contienen agentes saborizantes o colorantes, o se puede inyectar parenteralmente, por ejemplo intravenosamente, intramuscularmente o subcutáneamente. Para la administración parenteral, las composiciones se pueden utilizar mejor en la forma de una solución acuosa estéril la puede contener otras sustancias, por ejemplo suficientes sales o monosacáridos para hacer a la solución isotónica con la sangre. Para administración bucal o sublingual las composiciones se pueden administrar en

la forma de tabletas o pastillas las cuales se pueden formular de manera convencional.

Para algunas modalidades, los agentes de la presente invención también se pueden utilizar en combinación con una ciclodextrina. Las ciclodextrinas se conocen para formar complejos de inclusión y no-inclusión con moléculas tipo profármaco. La formación de un complejo de fármaco-ciclodextrina puede modificar la solubilidad, velocidad de disolución, biodisponibilidad y/o propiedad de estabilidad de una molécula del fármaco. Los complejos del fármaco-ciclodextrina generalmente se utilizan para más formas de dosis y rutas de administración. Como una alternativa a la formación de complejo directo con el fármaco la ciclodextrina se puede utilizar como un aditivo auxiliar, por ejemplo como un vehículo, diluyente o solubilizante. Las ciclodextrinas alfa-, beta y gamma son las más comúnmente utilizadas y se describen ejemplos adecuados en WO-A-91/11172, WO-A-94/02518 y WO-A-98/55148.

En una modalidad preferida, los agentes de la presente invención se administran sistémicamente (tales como oralmente, bucalmente, sublingualmente), más preferiblemente oralmente.

Por lo tanto, preferiblemente el agente se encuentra en una forma que es adecuada para administración oral.

Se debe entender que no todos los compuestos necesitan ser administrados por la misma ruta. De manera similar, si la composición

comprende más de un componente activo, entonces esos componentes se pueden administrar por rutas diferentes.

Los compuestos de la invención pueden ser molidos utilizando procedimientos para molido conocidos, tales como molido en húmedo para obtener un tamaño de partícula apropiado para la formación de tabletas y para otros tipos de formulación. Las preparaciones finamente divididas (nanopartículas) de los compuestos de la invención se pueden preparar mediante procedimientos conocidos en la técnica, por ejemplo véase la Solicitud de Patente Internacional No. WO 02/00196 (SmithKline Beecham).

Para administración oral, las composiciones farmacéuticas pueden tomar la forma de, por ejemplo, tabletas o cápsulas preparadas mediante métodos convencionales con excipiente farmacéuticos aceptables tales como agentes aglutinantes (por ejemplo almidón de maíz pregelatinizado, polivinilpirrolidona o hidroxipropil metilcelulosa); llenadores (por ejemplo lactosa, celulosa microcristalina o fosfato ácido de calcio); lubricantes (por ejemplo estearato de magnesio, talco o sílice); desintegrantes (por ejemplo almidón de patata o glicolato de almidón sódico); o agentes humectantes (por ejemplo lauril sulfato de sodio). Las tabletas se pueden revestir mediante métodos bien conocidos en la técnica. Las preparaciones líquidas para administración oral pueden tomar la forma de, por ejemplo, soluciones, jarabes o suspensiones, o se pueden presentar como un producto seco para constitución con agua u otro vehículo adecuado antes de su uso. Dichas preparaciones líquidas se pueden preparar mediante métodos

convencionales con aditivos farmacéuticamente aceptables tales como agentes para suspensión (por ejemplo jarabe de sorbitol, derivados de celulosa o grasas comestibles hidrogenadas); agentes emulsificantes (por ejemplo lecitina o acacia); vehículos no- acuosos (por ejemplo aceite de almendra, ésteres oleosos, etil alcohol o aceites vegetales fraccionados); y conservadores (por ejemplo metil o propil-p-hidroxibenzoatos o ácido sórbico). Las preparaciones también pueden contener sales para reguladores de pH, agentes saborizantes, colorantes y edulcorantes como sea apropiado.

Las preparaciones para administración oral se pueden formular de manera adecuada para producir liberación controlada del compuesto activo.

Para la administración bucal la composición puede tomar la forma de tabletas o se puede formular de manera convencional.

Los compuestos de la invención se pueden formular para administración parenteral mediante inyección de bolo o infusión continua. Las formulaciones para inyección se pueden presentar en formas de dosis unitarias por ejemplo en ampolletas o en contenedores de dosis múltiple, con un conservador añadido. Las composiciones pueden tomar tales formas como suspensiones, soluciones o emisiones en vehículos oleosos o acuosos, y pueden contener agentes para formulación tales como agentes para suspensión, la estabilización y/o la dispersión. Alternativamente, el ingrediente activo puede estar en forma de polvo para la constitución con un vehículo adecuado, por ejemplo agua estéril libre de pirógeno, antes de su uso.

Los compuestos de la invención se pueden formular para administración tópica en la forma de ungüentos, cremas, geles, lociones, pesarios, aerosoles o gotas (por ejemplo gotas para los ojos, oído o nariz). Los ungüentos y cremas pueden ser formulados, por ejemplo, con una base acuosa u oleosa con la adición de agentes espesantes y/o gelificantes adecuados. Los ungüentos para administración al ojo se pueden elaborar de manera estéril utilizando componentes estériles.

Las lociones se pueden formular con una base acuosa u oleosa y también contendrán manera general uno o más agentes emulsificantes, agentes estabilizantes, agentes para dispersión, agentes para suspensión, agentes espesantes, o agentes colorantes. Las gotas se pueden formular con una base acuosa o no acuosa que también comprende uno o más agentes dispersantes, agentes estabilizantes, agentes solubilizantes o agentes para suspensión. Estos también pueden comprender un conservador.

Los compuestos de la invención también se pueden formular en composiciones rectales tales como supositorios o enemas de retención, por ejemplo que contienen bases convencionales para supositorios tales como mantequilla de cocoa u otros glicéridos.

Los compuestos de la invención también se pueden formular como preparaciones para depósito. Dichos formulaciones que actúan a largo plazo se pueden administrar mediante implante (por ejemplo subcutáneamente o intramuscularmente) o mediante inyección intramuscular. Por lo tanto, por ejemplo, los compuestos de la invención se pueden formular

207

con materiales poliméricos y hidrófobos adecuados (por ejemplo como una emulsión en un aceite aceptable I) o resinas de intercambio iónico, o como derivados escasamente solubles, por ejemplo, como una sal escasamente soluble.

Para la administración intranasal, los compuestos de la invención se pueden formular como soluciones para administración vía un dispositivo dosis medida o de dosis unitaria adecuado o alternativamente como una mezcla en polvo de un vehículo adecuado para administración utilizando un dispositivo para administración adecuada.

Una dosis propuesta de los compuestos de la invención es de 1 a aproximadamente 1000 mg por día. Se apreciará que puede ser necesario hacer variaciones de rutina a la dosis, dependiendo de la edad y condición del paciente y la dosis precisa finalmente será a discreción del médico o veterinario. La dosis también dependerá de la ruta de administración y el compuesto particular seleccionado. Por lo tanto para la administración parenteral una dosis diaria típicamente estará en el intervalo de 1 a aproximadamente 100 mg, preferiblemente 1 a 80 mg por día. Para la administración oral una dosis diaria típicamente estará en el intervalo de 1 a 300 mg por ejemplo de 1 a 100 mg.

EJEMPLOS

En los intermedianos y ejemplos a menos que se establezca de otra manera:

Todas las temperaturas se refieren a °C. Los espectros infrarrojos se midieron en un instrumento FT-IR. Los compuestos se analizaron mediante infusión directa de la muestra disuelta en acetonitrilo en un espectro de masas operado en un modo de ionización por electro aspersión positiva (ES^+). Los espectros de Resonancia Magnética de Protones (^{1}H-RMN) se registraron a 400 MHz, los cambios químicos se reportan en ppm en campo bajo (d) a partir de Me_4Si, se utilizó como un estándar interno, y fueron asignados como singuletes (s), singuletes amplios (bs), dobletes (d), dobletes de dobletes (dd), tripletes (t), cuartetos (q) o multipletes (m). Una estrategia comprende la correlación NOE (Efecto Overhauser Nuclear) y/o las mediciones de correlación escalar a intervalo largo 1H, 15N han sido implementadas con el objeto de permitir la elucidación de estructuras de posibles regio-isómeros de los compuestos de la presente invención. Las estructuras propuestas se verificaron mediante mediciones en la vecindad del espacio de los hidrógenos clave, por lo tanto los espectros de diferencia Overhauser Nuclear 1D se utilizaron para medir correlaciones dipolo-dipolo 1H,1H.

En los casos en donde las mediciones NOE no fueron conclusivas, se midieron correlaciones en intervalo largo de escala 1H,15N vía

experimentos 1H,15N-HMBC. Un retraso que corresponde a un acoplamiento en intervalo largo de escala promedio 2,3J(1H, 15N) de 6Hz se estableció para un resultado óptimo. Se llevó a cabo la cromatografía en columna sobre gel de sílice (Merck AG Darmstaadt, Alemania). Las siguientes abreviaturas se utilizan en el texto: EtOAc = acetato de etilo, cHex = ciclohexano, CH_2Cl_2 = diclorometano, Et_2O = dietil éter, DMF = N,N'- dimetilformamida, DIPEA = N,N-diisopropiletilamina, DME = etilen glicol dimetil éter, MeOH = metanol, Et_3N = trietilamina, TFA = ácido trifluoroacético, THF = tetrahidrofurano, DIBAI-H = hidruro de diisobutilaluminio, DMAP = dimetilaminopiridina, LHMDS =litiohexametildisilazano, KOtBu = ter-butóxido de potasio, NMP = M-metil-2-pirrolidinona, MTBE = metil-ter-butil éter, IPA = isopropanol, DAST = trifluoruro de (dietilamino)azufre, TMSBr = bromuro de trimetilsililo , DDQ = 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona, SCX = intercambiador de catión fuerte, Tlc se refiere a cromatografía en capa fina sobre placas de sílice, y secado se refiere a una solución que se secó sobre sulfato de sodio anhidro, temperatura ambiente (RT) se refiere a temperatura ambiente.

Intermediario 1

1-(4-Metoxi-2-metilfenil)pirrolidin-2-ona

A una solución de Et_3N (156 mL, 1 equivalente) y 4-metoxi-2-metilanilina (150 g, 1.09 moles) en THF anhidro (2.4 L), en un recipiente para reacción de 10 L, a 0°C, bajo N_2, se le añadió gota a gota una solución de cloruro de 4-clorobutirilo (126 mL, 1 equivalentes) en THF anhidro (480 mL).

210

La temperatura interna se mantuvo a cerca de 10°C y la mezcla de reacción se agitó por 1.5 horas. Esta se enfrió a 0°C y se añadió KOt-Bu 1M/THF (2.64 L, 2.4 equivalentes) gota a gota durante un periodo de 1.5 horas, manteniendo la temperatura interna <10°C. La mezcla de reacción se agitó a esa temperatura por 30 minutos. Luego se añadió agua (1.5 L) lentamente (20 minutos) y las fases se separaron. La capa orgánica se trató con HCl concentrado (250 mL) y agua (1.26 L) y las fases se separaron. Las capas acuosas combinadas se extrajeron con EtOAc (2.6 L) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 L). El solvente se evaporó y el residuo se purificó mediante cromatografía instantánea (Biotage 150, EtOAc/cHex 8:2) para producir el compuesto del título como un sólido color café claro (206 g, 92%).

RMN (^{1}H, $CDCl_3$): δ 7.05 (d, 1H), 6.79-6.72 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.64 (t, 2H), 2.18 (s, 6H).

EM (m/z): 206 $[MH]^+$.

Intermediario 2

Etil 3-{[1-(4-metoxi-2-metilfenil)pirrolidin-2-iliden]amino}but-2-enoato

A una solución del intermediario 1 (8.3 g, 40.49 milimoles) en 1,2-dicloroetano anhidro (100 mL), a temperatura ambiente, bajo N_2, se le añadió $POCl_3$ (7.5 mL, 2 equivalentes) gota a gota seguido por etil 3-aminocrotonato (5.17 mL, 1 equivalentes). La mezcla de reacción se calentó a

60°C por 3.5 horas. Luego ésta se enfrió a temperatura ambiente y se neutralizó a pH 7 mediante la adición cuidadosa de $NaHCO_3$ acuoso saturado. La solución neutralizada se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 50 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaCl acuoso saturado y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Los sólidos se filtraron y el solvente se evaporó. El producto son purificar se utilizó como tal en el siguiente paso (17.8 g).

Alternativamente, a una solución del intermediario 91 (3 g, 14.7 milimoles) en THF anhidro (18 mL), a temperatura ambiente, bajo N_2, se le añadió etil-2-butinoato (2.23 mL, 1.3 equivalentes). La mezcla de reacción se calentó a reflujo por 14 horas y luego se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se evaporó hasta secarla. El aceite sin purificar se utilizó como tal en el siguiente paso (5.05 g).

EM (m/z): 317 $[MH]^+$.

Intermediario 3

1-(4-Metoxi-2-metilfenil)-6-metil-1,2,3,7-tetrahidro-4H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ona

Una solución del intermediario 2 (17.8 g, 55 milimoles) en DMF anhidro (50 mL) se añadió gota a gota a una suspensión de NaH al 60%/aceite (4.5 g, 2 equivalentes) en DMF anhidro. La mezcla de reacción se calentó a 100°C por 8 horas. Se añadió más NaH al 60%/aceite (2.25 g, 1 equivalente) y la mezcla de reacción se calentó por 4 horas adicionales. Se enfrió a temperatura ambiente y se vertió cuidadosamente en NH_4Cl acuoso

saturado. La solución acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (5 x 50 mL) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Los sólidos se filtraron y el solvente se evaporó. El compuesto sin purificar se purificó mediante cromatografía instantánea (Biotage 75, CH_2Cl_2/MeOH 95:5 → 80:20). El compuesto del título se obtuvo como un aceite color café (952 mg, 9%, dos pasos)

Alternativamente, a una solución del intermediario 2 (2.46 g, 7.77 milimoles) en THF anhidro (10 mL), a temperatura ambiente, bajo N_2, se le añadió t-BuOK 1M/THF (15.6 mL, 2 equivalentes). La mezcla de reacción se calentó a reflujo y se agitó por 6 horas. La solución se dejó enfriar a temperatura ambiente, se evaporó a cerca de 10 mL y se diluyó con MTBE (10 mL). La capa orgánica se extrajo con agua (10 mL), la fase orgánica se desechó mientras que la fase acuosa se diluyó con NH_4Cl acuoso saturado (10 mL). La capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (10 mL). Los extractos orgánicos combinados se evaporaron hasta secarlos y el producto sin purificar así obtenido se utilizó como tal en el siguiente paso (1.32 g).

RMN (^{1}H, DMSO-d_6): δ 9.8 (b, 1H), 7.08 (d, 1H), 6.80 (d, 1H), 6.75 (dd, 1H), 5.92 (s, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.68 (t, 2H), 2.89 (t, 2H), 2.12 (s, 3H), 2.02 (s, 3H).

EM (m/z): 271 $[MH]^+$.

Intermediario 4

1-(4-Metoxi-2-metilfenil)-6-metil-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il trifluorometansulfonato

A una solución del intermediario 3 (9.0 g, 33.3 milimoles) en CH_2Cl_2 anhidro (64 mL), a temperatura ambiente, bajo N_2, se le añadió piridina (5.08 mL, 1.8 equivalentes). La solución se enfrió a -20°C y se añadió anhídrido tríflico (5.9 mL, 1.1 equivalentes) gota a gota durante 50 minutos. La temperatura nunca excedió los -10°C. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó por 30 minutos. Se añadió $NaHCO_3$ acuoso saturado (31.2 mL) y las fases se separaron. La capa orgánica se lavó adicionalmente con agua (31.2 mL) y se concentró hasta un aceite, el cual se pasó a través de una almohadilla de gel de sílice (12.7 g, EtOAc/cHex 1/9). El producto sin purificar así obtenido se diluyó con MTBE (38.1 mL) y se lavó dos veces con 10% de HCl (63.5 mL). Las capas acuosas combinadas se trataron con NH_4OH concentrado (38.1 mL) y se extrajeron con CH_2Cl_2 (25.4 mL). La capa orgánica se lavó adicionalmente con 10% de NaCl (12.7 mL) y se evaporó hasta un aceite. El aceite se disolvió con IPA (38.1 mL) y se sembró con el intermediario 4 auténtico (0.02 g). La suspensión se agitó por 30 minutos. Se añadió agua (38 mL) durante 30 minutos y la mezcla se dejó reposar por 1.5 horas. La suspensión se filtró, el concentrado se lavó con una mezcla 1:1 de IPA/agua (12.7 mL), se recolectó y se secó en el horno a 40°C bajo alto vacío por 14 horas. El compuesto del título se obtuvo como un sólido color amarillo claro (3.8 g, 42%).

RMN (^{1}H, DMSO-d_6): δ 7.17 (d, 1H), 6.85 (d, 1H), 6.77 (dd, 1H), 6.40 (s, 1H), 3.89 (t, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.16 (t, 2H), 2.17-2.11 (2s, 6H)

EM (m/z): 403 $[MH]^+$

Intermediario 5

4-Iodo-6-metil-1-[2-metil-4-(metiloxi)fenil]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina

A una solución del intermediario 4 (913 mg, 2.27 milimoles) en NMP anhidro (7 mL) se le añadió KI (1.13 g, 3 equivalentes) y la mezcla de reacción se agitó a 150°C por 18 horas. Luego ésta se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó en agua/NaCl acuoso saturado. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 30 mL) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Los sólidos se filtraron y el solvente se evaporó. El producto sin purificar se purificó mediante cromatografía instantánea (gel de sílice, cHex/EtOAc 9:1) para producir el compuesto del título como un aceite color claro, el cual se solidificó después de dejarlo reposar (681 mg, 79%).

RMN (^{1}H, $CDCl_3$): δ 7.14 (d, 1H), 6.81-6.74 (m, 2H), 6.70 (s, 1H), 3.84 (t, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.03 (t, 2H), 2.22 (s, 6H).

EM (m/z): 381 $[MH]^+$.

Intermediario 6

N-(2-Cloroetil)-3-({[(2-cloroetil)amino]carbonil}amino)-1H-pirazol-1-carboxamida

A una solución de 3-aminopirazol (500 mg, 6 milimoles) en DMF anhidro (3 mL), a 0°C, bajo N_2, se le añadió isocianato de 3-cloroetilo (1.53 mL, 3 equivalentes) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 2 horas, después de lo cual el solvente se evaporó. El producto sin purificar se purificó mediante cromatografía instantánea (gel de sílice, cHex/EtOAc 1:1) para producir el compuesto del título (1.593 g, 89%).

RMN (^{1}H, DMSO): δ 9.20 (s, 1H), 8.26 (m, 1H), 8.10 (d, 1H), 7.25 (bs, 1H), 6.37 (d, 1H), 3.74 (m, 2H), 3.66 (m, 2H), 3.58 (m, 2H), 3.46 (m, 2H).

EM (m/z): 296 $[MH]^+$.

Intermediario 7

N-(2-Cloroetil)-3-(2-oxoimidazolidin-1-il)-1H-pirazol-1-carboxamida

A una solución del intermediario 6 (100 mg, 0.34 milimoles) en THF anhidro (4 mL), a temperatura ambiente, bajo N_2, se le añadió KOt-Bu (42 mg, 1.1 equivalentes) y la mezcla de reacción se agitó por 2 horas. Se añadió agua (0.5 mL) y el solvente se evaporó. La fase acuosa se diluyó con H_2O y se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Los sólidos se filtraron y el solvente se evaporó. El producto sin purificar se purificó mediante cromatografía

instantánea (gel de sílice, EtOAc/cHex 8:2, luego 9:1) para producir el compuesto del título como un sólido blanco (39 mg, 44%)

RMN (^{1}H, DMSO): δ 8.18 (bt, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.14 (bs, 1H), 6.75 (d, 1H), 3.89 (m, 2H), 3.73 (m, 2H), 3.56 (m, 2H), 3.40 (m, 2H).

EM (m/z): 258 $[MH]^+$.

Intermediario 8

1-(1H-Pirazol-3-il)imidazolidin-2-ona

A una solución del intermediario 7 (190 mg, 0.74 milimoles) en una mezcla 2:1 de MeOH/H_2O (15 mL), a temperatura ambiente, bajo N_2, se le añadió LiOH (177 mg, 10 equivalentes) y la mezcla de reacción se calentó a 80°C por 3 horas. Se enfrió a temperatura ambiente y se neutralizó a pH 7 con HCl 2M. Luego se añadió gel de sílice y los solventes se evaporaron. El producto sin purificar adsorbido se purificó mediante cromatografía instantánea (gel de sílice, EtOAc/MeOH 9:1) para producir el compuesto del título como un sólido blanco (80 mg, 71%)

RMN (^{1}H, DMSO): δ 12.10 (bs, 1H), 7.6 (s, 1H), 6.7 (s, 1H), 6.4 (s, 1H), 3.8 (t, 2H), 3.4 (t, 2H).

EM (m/z): 152 $[MH]^+$.

Intermediario 9

4-Cloro-N-[1-(4-clorobutanoil)-1H-pirazol-3-il]butanamida

A una solución de 3-aminopirazol (300 mg, 3.61 milimoles) en CH_2Cl_2 anhidro (6 mL), a temperatura ambiente, bajo N_2, se le añadió K_2HPO_4 (1.26 g, 2 equivalentes) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 15 minutos. Luego se añadió cloruro de 4-cloro-butirilo (406 µL, 3.6 milimoles) y la mezcla de reacción se agitó por 24 horas. Luego ésta se vertió en agua y las fases se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2x20 mL) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Los sólidos se filtraron y el solvente se evaporó. El producto sin purificar se purificó mediante cromatografía instantánea (gel de sílice, cHex/EtOAc 7:3) para producir el compuesto del título como un sólido color blanco (354 mg, 34%)

RMN (^1H, $CDCl_3$): δ 8.09 (d, 1H), 7.83 (bs, 1H), 6.98 (s, 1H), 3.64 (m, 2H), 3.17 (m, 1H), 2.57 (m, 1H), 2.21 (m, 2H).

EM (m/z): 292 $[M]^+$.

Intermediario 10

1-(1H-Pirazol-3-il)pirrolidin-2-ona

A una suspensión de NaH al 80%/aceite (31 mg, 1.1 equivalentes) en DMF anhidro (1.5 mL), a temperatura ambiente, bajo N_2, se añadió una solución del intermediario 9 (340 mg, 1.16 milimoles) en DMF anhidro (1 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 1

hora, después de lo cual ésta se detuvo cuidadosamente con agua. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3x20 mL) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaCl acuoso saturado y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Los sólidos se filtraron y el solvente se evaporó. El producto sin purificar (70 mg, 0.27 milimoles) se disolvió en MeOH anhidro (3 mL), a temperatura ambiente, bajo N_2, y se le añadió MeONa 1M/MeOH hasta que se alcanzó el pH 9. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 30 minutos y se le añadió agua. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3x20 mL) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaCl acuoso saturado y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Los sólidos se filtraron y el solvente se evaporó. El producto sin purificar se purificó mediante cromatografía instantánea (gel de sílice, cHex/EtOAc 7:3) para producir el compuesto del título como un sólido color blanco (35 mg, 20%).

RMN (^{1}H, $CDCl_3$): δ 7.46 (s, 1H), 6.55 (s, 1H), 3.90 (t, 2H), 2.59 (t, 2H), 2.18 (m, 2H).

EM (m/z): 152 $[M]^+$.

Intermediario 11

N-(3-Cloropropil)-3-({[(3-cloropropil)amino]carbonil}amino)-1H-pirazol-1-carboxamida

A una solución de 3-aminopirazol (500 mg, 6 milimoles), en DMF anhidro (10 mL), a temperatura ambiente, bajo N_2, se le añadió isocianato de 3-cloropropilo (1.2 mL, 2 equivalentes) y la reacción se agitó por 24 horas. La

reacción no estuvo completa y se le añadió más isocianato (1.2 mL, 2 equivalentes). La mezcla de reacción se agitó por 48 horas adicionales. Luego ésta se vertió en CH_2Cl_2/NaCl acuoso saturado y las fases se separaron. La capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (2x20 mL) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Los sólidos se filtraron y el solvente se evaporó. El producto sin purificar se purificó mediante cromatografía instantánea (Biotage 40, cHex/EtOAc 7:3) para producir el compuesto del título como un sólido color blanco (620 mg, 32%).

RMN (^{1}H, DMSO): δ 9.05 (s, 1H), 8.25 (t, 1H), 8.08 (d, 1H), 7.17 (t, 1H), 6.30 (d, 1H), 4.7-4.6 (m, 4H), 3.37 (q, 2H), 3.26 (q, 2H), 2.05-1.87 (m, 4H).

EM (m/z): 322 $[MH]^+$.

Intermediario 12

N-(3-Cloropropil)-3-(2-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-1H-pirazol-1-carboxamida

A una solución del intermediario 11 (620 mg, 1.93 milimoles) en THF anhidro (20 mL), a temperatura ambiente, bajo N_2, se le añadió KOt-Bu (237 mg, 1.1 equivalentes). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 2 horas. Luego se añadió agua y el solvente se evaporó. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3x20 mL) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Los sólidos se filtraron y el solvente se evaporó. El producto sin purificar se purificó mediante cromatografía

instantánea (Flash Master, 10 g de SiO_2, cHex/EtOAc 7:3, luego 100% de EtOAc) para producir el compuesto del título como un sólido color blanco (200 mg, 37%)

RMN (^{1}H, DMSO): δ 8.23 (t, 1H), 8.06 (d, 1H), 6.93 (bs, 1H), 6.82 (d, 1H), 3.86 (t, 2H), 3.57 (t, 2H), 3.34 (m, 2H), 3.19 (m, 2H), 1.98 (m, 2H), 1.91 (m, 2H).

EM (m/z): 286 $[MH]^+$.

Intermediario 13

1-(1H-Pirazol-3-il)tetrahidropirimidin-2(1H)-ona

Una solución de intermediario 12 (180 mg, 0.63 milimoles) y LiOH (265 mg, 10 equivalentes) en una mezcla 2:1 de MeOH/H_2O (7.5 mL), en un vial sellado, se sometió a irradiación de microondas (80°C) por 10 minutos. Luego la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y el solvente se evaporó hasta secarlo. El residuo se purificó sobre un cartucho SCX (EtOAc/MeOH 8:2, luego 100% de MeOH) para producir el compuesto del título como un sólido color blanco (102 mg, 98%)

RMN (^{1}H, DMSO): δ 12.13 (bs, 1H), 7.50 (s, 1H), 6.60 (bs, 1H), 6.46 (s, 1H), 3.73 (m, 2H), 3.15 (m, 2H), 1.88 (m, 2H).

EM (m/z): 167 $[MH]^+$.

221

Intermediario 14

3-Bromo-1-(trifenilmetil)-1H-pirazol

A una solución de 3-bromo-pirazol (2.0 g, 13.6 milimoles) en CH_2Cl_2 anhidro (40 mL), a temperatura ambiente, bajo N_2, se le añadieron cloruro de trifenilmetilo (4.17 g, 1.1 equivalentes) y Et_3N (2.1 mL, 1.1 equivalentes). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 4 horas. Esta se vertió en agua/CH_2Cl_2. Las fases se separaron y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con CH_2Cl_2 (2x30 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, los sólidos se filtraron y el solvente se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea (gel de sílice, 100% de CH_2Cl_2) para producir el compuesto del título como un sólido blanco (3.39 g, 64%).

RMN (^{1}H, DMSO-d_6): δ 7.34 (m, 10H), 7.01 (m, 6H), 6.45 (d, 1H).

EM (m/z): 412 $[M+Na]^+$.

Intermediario 15

3-[1-(Trifenilmetil)-1H-pirazol-3-il]-1,3-oxazolidin-2-ona

Una mezcla del intermediario 14 (389 mg, 1 milimol), 1,3-oxazolidin-2-ona (87 mg, 1 milimol), CuI (20 mg, 10 moles %), (1R,2R)-diaminometilciclohexano (43 mg, 30 moles %) y K_2CO_3 (414 mg, 3 milimoles) en NMP anhidro (2 mL) en un vial sellado se agitó a 130°C por 4 horas. Esta se vertió en agua/EtOAc. Las fases se separaron y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (2x10 mL). Los extractos orgánicos combinados se

secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, los sólidos se filtraron y el solvente se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea (gel de sílice, EtOAc/cHex 2:8) para producir el compuesto del título como un sólido color blanco (210 mg, 53%).

RMN (^{1}H, $CDCl_3$): δ 7.28 (m, 9H), 7.21 (d, 1H), 7.13 (m, 6H), 6.64 (d, 1H), 4.40 (t, 2H), 3.98 (t, 2H).

EM (m/z): 418 $[M+Na]^+$.

Intermediario 16

3-(1H-Pirazol-3-il)-1,3-oxazolidin-2-ona

A una solución del intermediario 15 (210 mg, 0.53 milimoles) en MeOH anhidro (4 mL), bajo N_2, se le añadió ácido trifluoroacético (0.2 mL, 2.66 milimoles). La mezcla de reacción se sometió a irradiación de microondas (100°C) por 15 minutos. El solvente se evaporó y el residuo se purificó sobre un cartucho SCX (100% de CH_2Cl_2, luego NH_3 0.5M/MeOH) para producir el compuesto del título como un sólido blanco (30 mg, 37%).

RMN (^{1}H, DMSO-d_6): δ 7.64 (d, 1H), 6.40 (d, 1H), 4.41 (t, 2H), 3.97 (t, 2H).

EM (m/z): 155 $[MH]^+$.

Intermediario 17

N-1H-Pirazol-3-ilacetamida

A una solución de 3-aminopirazol (20 g, 0.24 moles) en H_2O (36 mL), a 5-10°C, se le añadió lentamente $NaHCO_3$ (9.1 g, mol, 3 equivalentes) y luego Ac_2O (6.79 ml, 2 equivalentes). La mezcla de reacción se sometió a reflujo por 8 horas. Esta se enfrió a temperatura ambiente y se dejó reposar a esta temperatura por 12 horas para permitir la cristalización. El sólido color blanco se filtró (12.9 g) y se redujo el volumen del líquido madre. Se obtuvo un segundo lote del sólido color blanco (3.4 g) después de la cristalización. Los dos lotes se combinaron para producir el compuesto del título (16.3 g, 54%).

RMN (^1H, DMSO-d_6): δ 12.22 (bs, 1H), 10.28 (bs, 1H), 7.53 (bs, 1H), 6.43 (bs, 1H), 1.96 (s, 1H).

EM (m/z): 126 $[MH]^+$, 148 $[M+Na]^+$.

Intermediario 18

N-(1-(6-Metil-1-[2-metil-4-(metiloxi)fenil]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-3-il)acetamida

Una mezcla del intermediario 5 (500 mg, 1.32 milimoles), intermediario 17 (329 mg, 2 equivalentes), CuI (50 mg, 0.2 equivalentes), K_2CO_3 (382 mg, 2.1 equivalentes), dodecano (60 µL, 0.2 equivalentes) y (+/-)-trans-1,2-diaminociclohexano (45 µL, 0.3 equivalentes) en NMP anhidro (5 mL), en un vial sellado, se calentó a 150°C por 4 horas. Se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en NH_4Cl acuoso saturado. Se añadió

EtOAc y las fases se separaron. La capa acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (2x10 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, los sólidos se filtraron y el solvente se evaporó. El residuo se purificó sobre un cartucho SCX (gel de sílice, CH_2Cl_2, luego MeOH, luego NH_4OH concentrado en MeOH, 25:75) y luego mediante cromatografía instantánea (cHex/EtOAc 7:3) para producir el compuesto del título como un sólido blanco (358 mg, 72%).

RMN (^1H, DMSO-d_6): δ 10.62 (bs, 1H), 8.24 (d, 1H), 7.15 (d, 1H), 6.84 (d, 1H), 6.78-6.73 (m, 3H), 3.83 (t, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.4 (t, 2H), 2.16 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.04 (s, 3H).

EM (m/z): 378 $[MH]^+$.

Intermediario 19

1-(6-Metil-1-[2-metil-4-(metiloxi)fenil]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-3-amina

A una dispersión del intermediario 18 (358 mg, 0.95 milimoles) en EtOH (7 mL), a temperatura ambiente, se le añadió 25% de NaOH (2.5 mL) y la mezcla de reacción se sometió a irradiación de microondas (130°C) por 20 minutos. El EtOH se evaporó y el producto sin purificar se particionó entre EtOAc y NaCl acuoso saturado. Las fases se separaron y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (2x10 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, los sólidos se filtraron y el

solvente se evaporó para producir el compuesto del título (282 mg, 89%) el cual se utilizó en el siguiente paso sin ninguna purificación adicional.

RMN (^{1}H, DMSO-d_6): δ 7.98 (d, 1H), 7.12 (d, 1H), 6.83 (d, 1H), 6.75 (dd, 1H), 6.67 (s, 1H), 5.77 (d, 1H), 5.10 (bs, 2H), 3.78 (t, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.35 (t, 2H), 2.13 (s, 3H), 2.12 (s, 3H).

EM (m/z): 336 $[MH]^+$.

Intermediario 20

Etil N-(1-[6-metil-1-[2-metil-4-(metiloxi)fenil]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]-piridin-4-il]-1H-pirazol-3-il)glicinato

A una solución del intermediario 19 (200 mg, 0.6 milimoles) en DMF anhidro (5 mL), a temperatura ambiente, bajo N_2, se le añadió NaH al 60%/aceite (26 mg, 1.1 equivalentes). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 20 minutos, luego se añadió etil 2-bromoacetato (73 µL, 1.1 equivalentes) gota a gota y la mezcla de reacción se calentó a 80°C. Las adiciones continuas del bromuro de alquilo se realizaron a 80°C durante un periodo de 7.2 horas (5 x 36 µl, 5 x 0.55 equivalentes). La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en H_2O. El EtOAc se añadió y las fases se separaron. La capa acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (2 x 10 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, los sólidos se filtraron y el solvente se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea (gel de sílice, cHex/EtOAc 7:3) para producir el compuesto del título como un aceite amarillo (155 mg, 62%).

RMN (^{1}H, DMSO-d_6): δ 8.09 (d, 1H), 7.13 (d, 1H), 6.83 (d, 1H), 6.76 (dd, 1H), 6.37 (s, 1H), 6.17 (t, 1H), 5.86 (d, 1H), 5.73 (s, 1H), 4.09 (q, 2H), 3.89 (d, 2H), 3.77 (t, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.36 (t, 2H), 2.13 (bs, 6H), 1.17 (t, 3H).

EM (m/z): 422 $[MH]^+$.

Intermediario 21

2-[(1-(6-Metil-1-[2-metil-4-(metiloxi)fenil]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-3-il)amino]etanol

A una solución fría (-78°C) de $LiAlH_4$ 1N/THF (0.5 mL, 2.7 equivalentes), bajo N_2, se le añadió gota a gota una solución del intermediario 20 (77.5 mg, 0.184 milimoles) en THF anhidro (5 mL). La mezcla de reacción se agitó a -78°C por 20 minutos. Las adiciones continuas de $LiAlH_4$ 1N/THF se realizaron a esta temperatura durante un periodo de 40 minutos (3 x 200 µL, 3 x 1.09 equivalentes). A la mezcla de reacción se le añadió agua (42 µL), NaOH 1N (42 µL) y agua (125 µL) y se formó un precipitado. El sólido se filtró y se lavó con EtOAc (2x) y CH_2Cl_2 (2x). Los extractos orgánicos combinados se concentraron y el residuo se purificó mediante cromatografía instantánea (gel de sílice, cHex/EtOAc 7:3) para producir el compuesto del título como un sólido amarillo (25 mg, 36%).

RMN (^{1}H, DMSO-d_6): δ 8.04 (d, 1H), 7.13 (d, 1H), 6.83 (d, 1H), 6.76 (dd, 1H), 6.66 (s, 1H), 5.82 (d, 1H), 5.58 (t, 1H), 4.59 (t, 1H), 3.78 (t, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.55 (q, 2H), 3.40 (t, 2H), 3.20 (q, 2H), 2.13 (bs, 6H).

EM (m/z): 380 $[MH]^+$.

Intermediario 22

Acido 3-[(1-[6-Metil-1-[2-metil-4-(metiloxi)fenil]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1H-pirazol-3-il)amino]-1-propansulfónico

A una suspensión del intermediario 19 (25 mg, 0.0746 milimoles) en n-BuOH (1 mL), a temperatura ambiente, bajo N_2, se le añadió 2,2-dióxido de 1,2-oxatiolano (30 µL, 3 equivalentes). La mezcla de reacción se sometió a irradiación por microondas (20+60+60 minutos, T=150/180°C). El solvente se evaporó y el residuo se purificó mediante cromatografía instantánea (gel de sílice, 100% de EtOAc→7:3 EtOAc/solución de NH_3 en MeOH (0.5 M)) y el cartucho SCX (Eluyentes: MeOH y una solución de NH_3 en MeOH (0.5 M)) para producir el compuesto del título como un aceite color amarillo (10 mg, 30%).

RMN (^1H, $CDCl_3$): δ 7.54 (bs, 1H), 7.05 (d, 1H), 6.72 (m, 1H), 6.66 (m, 1H), 6.48 (bs, 1H), 5.78 (bs, 1H), 3.72 (m, 5H), 3.3 (m, 4H), 2.97 (m, 2H), 2.03-2.2 (m, 8H).

EM (m/z): 458 $[MH]^+$.

Intermediario 23

Fenil (1-[6-metil-1-[2-metil-4-(metiloxi)fenil]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3- b]piridin-4-il]-1H-pirazol-3-il)carbamato

A una suspensión del intermediario 19 (391 mg, 1.17 milimoles) en CH_2Cl_2 anhidro (8 mL), a 0°C, bajo N_2, se le añadieron piridina (103 µL, 1.1

equivalentes) y cloroformato de fenilo (161 µL, 1.1 equivalentes). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 1 hora. El solvente se evaporó in vacuo, luego se añadió NaCl acuoso saturado (50 mL) y la solución se extrajo con EtOAc (3x15 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, los sólidos se filtraron y los solventes se evaporaron in vacuo. El compuesto sin purificar así obtenido se purificó mediante cromatrografía instantánea (gel de sílice, solución de MeOH-Amoniaco en MeOH 0.5 M) para producir 284 mg (53%) del compuesto del título como un sólido color blanco.

RMN (^1H, $CDCl_3$): δ 10.8 (bs, 1H) 8.28 (d, 1H), 7.39 (m, 2H), 7.18 (m, 4H), 6.73 (dd, 1H), 6.64 (s, 1H), 3.81 (t, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.32 (t, 2H), 2.14 (s, 3H), 2.12 (s, 3H).

EM (m/z): 456 $[MH]^+$.

Intermediario 24

Fenil (1-(6-metil-1-[2-metil-4-(metiloxi)fenil]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-3-il)carbamato

Una mezcla del intermediario 23 (284 mg, 0.62 milimoles), piridina (50 µL, 1.2 equivalentes) y 2,2-bis(etiloxi)etanamina (108 µL, 1.2 equivalentes) se calentó por 3 horas a 60°C. Luego se añadió H_2O (50 mL) y la solución se extrajo con CH_2Cl_2 (3x15 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, los sólidos se filtraron y el solvente se evaporó in vacuo. El compuesto sin purificar así obtenido se

purificó mediante cromatrografía instantánea (gel de sílice, cHex/EtOAc 1:1) para producir 214 mg (84%) del compuesto del título como un sólido color blanco.

RMN (^{1}H, $CDCl_3$): δ 9.21 (s, 1H), 8.24 (d, 1H), 7.15 (d, 1H), 6.95 (bs, 1H), 6.95 (d, 1H), 6.78 (dd, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.42 (s, 1H), 4.5 (m, 1H), 3.82 (t, 2H), 3.60 (m, 1H), 3.48 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.3 (s, 6H), 3.23 (t, 2H), 3.16 (s, 3H), 2.14 (s, 3H).

EM (m/z): 495 $[MH]^+$.

Intermediario 25

3-Metil-1-[1-(trifenilmetil)-1H-pirazol-3-il]-2(1H)-piridinona

Una solución de intermediario 14 (300 mg, 0.77 milimoles), 3-metilpiridinona (168 mg, 1 equivalentes), CuI (146 mg, 1 equivalentes), K_2CO_3 (223 mg, 2.1 equivalentes), N-N'-dimetil trans-ciclohexandiamina (109 mg, 0.5 equivalentes) en NMP anhidro (4 mL) se calentó a 150°C por 24 horas. Luego se añadió NH_4Cl acuoso saturado (100 mL) y la mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 (250 mL). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, los sólidos se filtraron y el solvente se evaporó in vacuo. El compuesto sin purificar así obtenido se purificó mediante cromatrografía instantánea (gel de sílice, cHex/EtOAc 95:5) para producir 80 mg (25%) del compuesto del título como un sólido color blanco.

RMN (^{1}H, $CDCl_3$): δ 7.76 (d, 1H), 7.30 (m, 11H), 7.15 (m, 6H), 6.98 (d, 1H), 6.06 (t, 1H), 2.15 (s, 3H).

EM (m/z): 440 [M+Na].

Intermediario 26

3-Metil-1-(1H-pirazol-3-il)-2(1H)-piridinona

Se añadió CF_3COOH (3 mL) a una solución del intermediario 25 (80 mg, 0.19 milimoles) en una mezcla anhidra de $MeOH/CH_2Cl_2$ 2:1 (3 mL) a temperatura ambiente, bajo N_2. La solución se calentó a 80°C por 18 horas. Los solventes se evaporaron in vacuo. El compuesto sin purificar así obtenido se purificó sobre un cartucho SCX (1 g, preacondicionado con CH_2Cl_2) para producir 13 mg (39%) del compuesto del título como un sólido color blanco.

RMN (^1H, $CDCl_3$): δ 7.61 (d, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.24 (m, 1H), 7.1 (d, 1H), 6.76 (d, 1H), 6.16 (t, 1H), 2.15 (s, 3H).

EM (m/z): 176 $[MH]^+$.

Intermediario 27

2-[1-(Trifenilmetil)-1H-pirazol-3-il]-3(2H)-piridazinona

Una solución de intermediario 14 (200 mg, 0.52 milimoles), piridazinona (50 mg, 1 equivalentes), CuI (100 mg, 1 equivalentes), K_2CO_3, (148 mg, 2 equivalentes) y se calentó N-N'-dimetil trans-ciclohexandiamina (73 mg, 0.5 equivalentes) en NMP anhidro (4 mL) a 150°C por 8 horas. Luego se añadió NH_4Cl acuoso saturado (100 mL) y la solución se extrajo con CH_2Cl_2 (250 mL). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, los sólidos se filtraron y los solventes se evaporaron in vacuo. El compuesto sin purificar así

obtenido se purificó mediante cromatrografía instantánea (gel de sílice, cHex/EtOAc 1:9) para producir una solución del compuesto del título en NMP, el cual se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional.

EM (m/z): 443 [M+K], 427 [M+Na].

Intermediario 28

2-(1H-Pirazol-3-il)-3(2H)-piridazinona

La solución del intermediario 27 anteriormente obtenido se disolvió en una mezcla de MeOH/CH_2Cl_2 2:1 (3 mL) y se le añadió CF_3COOH (2.5 mL), a temperatura ambiente, bajo N_2. La mezcla de reacción se calentó a 80°C por 4 horas. Los solventes se evaporaron in vacuo. El compuesto sin purificar así obtenido se purificó sobre un cartucho SCX (1 g, preacondicionado con CH_2Cl_2) para producir 20 mg (24%, dos pasos) del compuesto del título como un sólido color blanco.

RMN (^1H, $CDCl_3$): 7.91 (d, 1H), 7.59 (m, 1H), 7.24 (m, 1H), 7.07 (m, 1H), 6.76 (d, 1H).

EM (m/z): 163 $[MH]^+$.

Intermediario 29

1-Acetil-3-{1-[1-(4-hidroxi-2-metilfenil)-6-metil-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1H-pirazol-3-il}-2-imidazolidinona

A una solución del ejemplo 1-6 (80 mg, 0.179 milimoles) en CH_2Cl_2 anhidro (1.8 mL), a temperatura ambiente, bajo N_2, se le añadió BBr_3

1.0 M/CH_2Cl_2 (0.72 mL, 5 equivalentes) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 90 minutos. Se añadió MeOH (1 mL) y el solvente se evaporó. El residuo se tomó en EtOAc/$NaHCO_3$ acuoso saturado y las fases se separaron. La capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (2x10 mL) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Los sólidos se filtraron y el solvente se evaporó. El compuesto sin purificar se purificó adicionalmente mediante cromatografía instantánea (gel de sílice, 100% de EtOAc 5% de MeOH/EtOAc) para producir el compuesto del título como un sólido blanco (29 mg, 37%).

RMN (^1H, DMSO-d_6): δ 9.3 (s, 1H), 8.40 (d, 1H), 7.00 (d, 1H), 6.85 (d, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.65 (d, 1H), 6.60 (dd, 1H), 4.00-3.70 (m, 6H), 3.40 (t, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.05 (s, 3H).

EM (m/z): 433 $[MH]^+$.

Intermediario 30

1-Acetil-3-(1-[1-[4-(etiloxi)-2-metilfenil]-6-metil-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1H-pirazol-3-il)-2-imidazolidinona

A una solución del intermediario 29 (13.6 mg, 0.0315 milimoles) en DMF anhidro (1 mL), a temperatura ambiente, bajo N_2, se le añadió NaH al 60%/aceite (2.5 mg, 2 equivalentes) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 20 minutos. Se añadió iodoetano (10 µl, 4 equivalentes) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 1 hora. Esta se vertió en EtOAc/NaCl acuoso saturado y las fases se separaron.

La capa orgánica se lavó con NaCl acuoso saturado (2x10 mL) y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. Los sólidos se filtraron y el solvente se evaporó. El compuesto sin purificar se purificó mediante cromatografía instantánea (gel de sílice, cHex/EtOAc 1:1). Las fracciones mezcladas se re-purificaron mediante cromatrografía instantánea (gel de sílice, cHex/EtOAc 7:3). El compuesto del título se obtuvo como un sólido color blanco (5 mg, 34%)

RMN ($^1H_1$): δ 7.87 (d, 1H), 7.13 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 6.79 (d, 1H), 6.74 (d, 1H), 6.53 (s, 1H), 4.11-3.97 (m, 6H), 3.86 (t, 2H), 3.43 (t, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 1.39 (t, 3H).

EM (m/z): 461 $[MH]^+$.

Intermediario 31

1-Acetil-3-[1-(6-metil-1-[2-metil-4-[(1-metiletil)oxi]fenil]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-3-il]-2-imidazolidinona

A una solución del intermediario 29 (14 mg, 0.032 milimoles) en DMF anhidro (1 mL), a temperatura ambiente, bajo N_2, se le añadió NaH al 60%/aceite (3 mg, 2 equivalentes) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 20 minutos. Se añadió 2-Iodopropano (13 μL, 4 equivalentes) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 1 hora. Esta se vertió en EtOAc/NaCl acuoso saturado y las fases se separaron. La capa orgánica se lavó con NaCl acuoso saturado (2x10 mL) y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. Los sólidos se filtraron y el solvente se evaporó. El compuesto sin purificar se purificó mediante cromatografía instantánea (gel de

sílice, cHex/EtOAc 2:8). El compuesto del título se obtuvo como un aceite color claro (11 mg, 79%) en una mezcla 2:1 inseparable con 1-(1-metiletil)-3-[1-(6-metil-1-{2-metil-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-3-il]-2-imidazolidinona.

EM (m/z): 475 $[MH]^+$.

Intermediario 32

1-(2,4-Diclorofenil)-2-pirrolidinona

Como en el intermediario 1, excepto que la 2,4-dicloroanilina se utilizó en lugar de la 4-metoxi-2-metilanilina.

RMN (^1H, $CDCl_3$): δ 7.18-7.35 (m, 3H), 3.72 (t, 2H), 2.53 (t, 2H), 2.22 (t, 2H).

EM (m/z): 230 $[MH]^+$.

Intermediario 33

Etil 1-(2,4-diclorofenil)-2-oxo-3-pirrolidincarboxilato

A una solución del intermediario 32 (3.6 g, 15.65 milimoles) en $(EtO)_2CO$ (25.2 mL, 13.2 equivalentes), a temperatura ambiente, bajo N_2, se le añadió t-BuOK 1M/THF (47 mL, 3 equivalentes) gota a gota. La mezcla de reacción en agitación se calentó a 80°C por 2 horas, luego se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en hielo. Luego la mezcla se acidificó con HCl 6N, se extrajo con CH_2Cl_2 (300 mL), se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado (100 mL), NaCl acuoso saturado (100 mL) y agua (100 mL). La capa

orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, los sólidos se filtraron y el solvente se evaporó. El producto sin purificar se purificó mediante cromatografía instantánea (gel de sílice, cHex/EtOAc 6:4) para producir el compuesto del título como un aceite color amarillo (3.2 g, 67%).

RMN (^{1}H, DMSO-d_6): δ 7.61 (s, 1H), 7.44 (m, 2H), 4.16 (q, 2H), 3.80 (m, 2H), 3.61 (t, 1H), 2.51 (m, 2H), 1.24 (t, 3H).

EM (m/z): 302 $[MH]^+$.

Intermediario 34

Etil 1-(2,4-diclorofenil)-2-{[3-(etiloxi)-1-metil-3-oxo-1-propen-1-il]imino}-3-pirrolidincarboxilato

A una mezcla del intermediario 33 (0.5 g, 1 equivalente) y etil (2Z)-3-amino-2-butenoato (0.43 g, 2 equivalentes), se le añadió $POCl_3$ (4 mL, 26 equivalentes) y la mezcla de reacción resultante se agitó a 100°C por 4 horas. Luego la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se evaporó, se vertió en hielo, se neutralizó con $NaHCO_3$ acuoso saturado y se extrajo con EtOAc (200 mL). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, los sólidos se filtraron y el solvente se evaporó. El producto sin purificar se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional.

EM (m/z): 413 $[M]^+$.

Intermediario 35

1-(2,4-Diclorofenil)-6-metil-1,2,3,7-tetrahidro-4H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ona

Una solución del intermediario 34 sin purificar en DMF anhidro (10 mL) se añadió a una suspensión de NaH al 60%/aceite (111 mg, 2 equivalentes) en DMF anhidro (10 mL), a temperatura ambiente, bajo N_2. La mezcla de reacción se calentó a 100°C por 6 horas. Luego la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y el pH se ajustó a 5 con NH_4Cl acuoso saturado. Luego la mezcla de reacción se particionó entre EtOAc/NH_4Cl acuoso saturado (200 mL/100 mL). Las fases se separaron y la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, los sólidos se filtraron, el solvente se evaporó y el producto sin purificar se purificó mediante cromatografía instantánea (gel de sílice, cHex/EtOAc 1:1⟶EtOAc/MeOH 1:1) para producir el compuesto del título como un aceite color café (0.038 g, 7%, dos pasos).

RMN (^1H, $CDCl_3$): δ 7.33 (m, 2H), 7.17 (m, 1H), 6.00 (s, 1H), 2.88 (t, 2H), 2.98 (t, 2H), 2.22 (s, 3H).

EM (m/z): 295 $[M]^+$.

Intermediario 36

1-(2,4-Diclorofenil)-6-metil-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il trifluorometansulfonato

Como en el intermediario 4.

RMN (^{1}H, $CDCl_3$): δ 7.48 (s, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.26 (d, 1H), 6.35 (s, 1H), 4.01 (t, 2H), 3.25 (t, 2H), 2.32 (s, 3H).

EM (m/z): 427 $[M]^+$.

Intermediario 37

1-(2,4-Diclorofenil)-4-iodo-6-metil-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina

Como en el intermediario 5.

RMN (^{1}H, $CDCl_3$): δ 7.42 (m, 3H), 6.81 (s, 1H), 3.96 (t, 2H), 3.04 (t, 2H), 2.24 (s, 3H).

EM (m/z): 405 $[M]^+$.

Intermediario 38

Etil 2-cloro-6-metil-4-[3-(2-oxoimidazolidin-1-il)-1H-pirazol-1-il] nicotinato

A una solución del intermediario 8 (9.73 g, 1.5 equivalentes) en DMF anhidro (150 mL), a temperatura ambiente, bajo N_2, se le añadió NaH al 60%/aceite (1.7 g, 1 equivalente) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 20 minutos. Luego se añadió una solución de etil 2,4-dicloro-6-metil-3-piridincarboxilato (10 g, 42.9 milimoles) gota a gota y la mezcla de reacción se agitó a 80°C por 4 horas. Luego ésta se enfrió a temperatura ambiente y se detuvo con agua enfriada con hielo. La adición de EtOAc ocasionó que se formara un precipitado. El sólido color blanco se

recolectó mediante filtración, se lavó con agua y se secó in vacuo (5.2 g). El filtrado se transfirió dentro de un embudo de separación y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2x100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl acuoso saturado, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, los sólidos se filtraron y el solvente se evaporó. El producto sin purificar se trató con EtOAc y se dejó a temperatura ambiente durante toda la noche. El precipitado se filtró, se secó in vacuo y se combinó con el lote previo para producir el compuesto del título como un sólido blanco (7.2 g, 48%).

RMN (^{1}H, DMSO-d_6): δ 8.53 (d, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.18 (bs, 1H), 6.89 (d, 1H), 4.32 (q, 2H), 3.75 (t, 2H), 3.42 (t, 2H), 3.31 (s, 3H), 1.26 (t, 3H).

EM (m/z): 350 $[MH]^+$.

Intermediario 39

1-1-[2-Cloro-3-(hidroximetil)-6-metil-4-piridinil-1H-pirazol-3-il)-2-imidazolidinona

A una suspensión del intermediario 38 (7.2 g, 20.6 milimoles) en CH_2Cl_2 anhidro (120 mL), a 0°C, bajo N_2, se le añadió DIBAl-H 1M/CH_2Cl_2 gota a gota, (41.2 mL, 2 equivalentes). Al término de la adición, la solución resultante se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó por 2 horas. Se añadió más DIBAl-H hasta que la reacción se completó (3x20.5 mL), cada vez enfriando a 0°C y luego agitando a temperatura ambiente por 1 hora. Luego la mezcla de reacción se enfrió a 0°C, se detuvo mediante la adición lenta de una solución salina de Roschelle (50 mL) y se agitó a temperatura ambiente

durante toda la noche. La estructura cristalina color blanco se trató con 4 L de solución salina de Roschell y 3 L de CH_2Cl_2 y se agitó a temperatura ambiente por 20 horas. Las dos fases se separaron y la capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (5x500 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaCl acuoso saturado, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, los sólidos se filtraron y el solvente se evaporó para producir el compuesto del título como un sólido color blanco (4 g, 63%).

RMN (^{1}H, DMSO-d_6): δ 8.36 (d, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.12 (bs, 1H), 6.86 (d, 1H), 5.47 (t, 1H), 4.61 (d, 2H), 3.88 (t, 2H), 3.44 (t, 2H), 3.30 (s, 3H).

EM (m/z): 308 $[MH]^+$.

Intermediario 40

1-{1-[2-Cloro-3-(hidroximetil)-6-metil-4-piridinil]-1H-pirazol-3-il}-3-{[4-(metiloxi)fenil]metil}-2-imidazolidinona

A una suspensión del intermediario 39 (100 mg, 0.325 milimoles) en DMF anhidro (6.5 mL), a temperatura ambiente, bajo N_2, se le añadió NaH al 60%/aceite (13 mg, 1 equivalente). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que se obtuvo una solución color amarillo claro (cerca de 10 minutos). Después del enfriamiento a 0°C, se añadió 1-(clorometil)-4-(metiloxi)benceno (44 μL, 1 equivalente) y la mezcla de reacción se agitó por 1.5 horas. Esta se particionó entre EtOAc/NaCl acuoso saturado, las fases se separaron y la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. Los sólidos se filtraron y el solvente se evaporó. El producto sin purificar se

purificó mediante cromatografía instantánea (gel de sílice, EtOAc/cHex 6:4 → 7:3) para producir el compuesto del título como un sólido blanco (45.5 mg, 33%).

RMN (^{1}H, $CDCl_3$): δ 7.85 (d, 1H), 7.20 (dd, 2H), 7.15 (d, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.89 (dd, 2H), 4.85 (s, 2H), 4.40 (s, 2H), 3.84 (t, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.43 (t, 2H), 2.6 (s, 3H).

EM (m/z): 428 $[MH]^+$, 450 $[M+23]^+$

Intermediario 41

2-Cloro-6-metil-4-[3-(3-([4-(metiloxi)fenil]metil)-2-oxo-1-imidazolidinil)-1H pirazol-1-il]-3-piridinacarbaldehído

A una solución del intermediario 40 (925 mg, 2.16 milimoles) en CH_2Cl_2 (90 mL), se le añadió peryodinano de Dess-Martin (1.38 g, 1.5 equivalentes) en tres porciones y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 2 horas. Se añadió más peryodinano de Dess-Martin (750 mg, 0.2 equivalentes) y la mezcla de reacción se agitó por 30 minutos adicionales. Se añadió $Na_2S_2O_3$ (5 equivalentes) en $NaHCO_3$ acuoso saturado (100 mL) y las fases se separaron. La capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (3x50 mL) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, los sólidos se filtraron y el solvente se evaporó. El producto sin purificar se purificó mediante cromatografía instantánea (gel de sílice, EtOAc/cHex 6:4 → 7:3) para producir el compuesto del título como un sólido color blanco (520 mg, 57%).

241

RMN (^{1}H, $CDCl_3$): δ 10.26 (s, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.23 (dd, 2H), 7.20 (s, 1H), 7.13 (d, 1H), 6.89 (dd, 2H), 4.41 (s, 2H), 3.84 (t, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.39 (t, 2H), 2.6 (s, 3H).

EM (m/z): 426 $[MH]^+$.

Intermediario 42

1-(1-[2-Cloro-6-metil-3-[(E)-2-(metiloxi)etenil]-4-piridinil}-1H-pirazol-3-il)-3-{[4-(metiloxi)fenil]metil}-2-imidazolidinona

Se añadió n-BuLi 1.6 M/hexano (0.44 mL, 3 equivalentes) gota a gota a una suspensión de cloruro de (metoximetil)-trifenilfosfonio (224 mg, 3 equivalentes) en THF (5 mL) a 0°C, bajo N_2. Al término de la adición la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó por 20 minutos. Se añadió una solución del intermediario 41 (100 mg, 0.235 milimoles) en THF (8 mL) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 1.5 horas adicionales. La mezcla se trató con agua, se añadió EtOAc y las fases se separaron. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, los sólidos se filtraron y el solvente se evaporó in vacuo hasta un residuo el cual se purificó sobre un cartucho SCX (100% de cHex → cHex/EtOAc 7:3) para producir el compuesto del título como un sólido color blanco (68 mg, 63%) como una mezcla 7:3 de isómeros trans:cis.

RMN (^{1}H, $CDCl_3$): δ 7.36 (d, 1H), 7.24 (m, 3H), 6.99 (d, 1H), 6.87 (d, 2H), 6.58 (d, 2H), 5.59 (d, 2H), 4.40 (s, 2H), 3.89 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 3.37 (m, 2H), 2.50 (s, 3H).

EM (m/z): 454 $[MH]^+$.

Intermediario 43

{2-Cloro-6-metil-4-[3-(3-{[4-(metiloxi)fenil]metil}-2-oxo-1-imidazolidinil)-1H-pirazol-1-il]-3-piridinil}acetaldehído

A una solución del intermediario 42 (5.5 g, 12.5 milimoles) en THF (120 mL), a temperatura ambiente, se le añadió HCl 6.0 M (60 mL, 28.4 equivalentes) y la mezcla de reacción se agitó por 18 horas. La mezcla de reacción se detuvo con $NaHCO_3$ acuoso saturado hasta pH neutral, el solvente se removió parcialmente y la mezcla sin purificar se particionó entre EtOAc/agua. Las fases se separaron y la capa orgánica se lavó con NaCl acuoso saturado (2x10 mL). Se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, los sólidos se filtraron y el solvente se evaporó. El producto sin purificar se purificó mediante cromatografía instantánea (gel de sílice, cHex/EtOAc 4:6) para producir el compuesto del título como un sólido color blanco (4.6 g, 86%).

RMN (^1H, $CDCl_3$): δ 9.73 (s, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.23 (d, 2H), 7.06 (m, 2H), 6.88 (d, 2H), 4.40 (s, 2H), 4.01 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.76 (t, 2H), 3.37 (t, 2H), 2.58 (s, 3H).

EM (m/z): 440 $[MH]^+$.

Intermediario 44

1-(1-[2-Cloro-3-(2-hidroxietil)-6-metil-4-piridinil]-1H-pirazol-3-il)-3-{[4-(metiloxi)fenil]metil}-2-imidazolidinona

A una solución del intermediario 43 (4.4 g, 9.96 milimoles) en MeOH anhidro (100 mL) a 0°C, bajo N_2, se le añadió $NaBH_4$ (397 mg, 1.0 equivalentes) en porciones pequeñas y la mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó por 30 minutos. La mezcla de reacción se detuvo con agua, el solvente se removió parcialmente y se particionó entre EtOAc/agua. Las fases se separaron y la capa orgánica se lavó con NaCl acuoso saturado (2x10 mL). Se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, los sólidos se filtraron y el solvente se evaporó. El producto sin purificar se purificó mediante cromatografía instantánea (gel de sílice, cHex/EtOAc 1:1) para producir el compuesto del título como un sólido color blanco (4.26 g, 96%).

RMN (^1H, $CDCl_3$): δ 7.65 (d, 1H), 7.24 (d, 2H), 7.09 (d, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.89 (d, 2H), 4.45 (s, 2H), 3.96 (m, 4H), 3.83 (s, 3H), 3.41 (t, 2H), 3.14 (t, 2H), 2.55 (s, 3H).

EM (m/z): 442 $[MH]^+$.

Intermediario 45

1-{1-[2-Cloro-3-(2-{[(1,1-dimetiletil)(dimetil)silil]oxi}etil)-6-metil-4-piridinil]-1H-pirazol-3-il}-3-{[4-(metiloxi)fenil]metil}-2-imidazolidinona

A una solución del intermediario 44 (4.26 g, 7.66 milimoles) en DMF anhidro (100 mL), a 0°C, bajo N_2, se le añadió imidazol (7.19 g, 11

equivalentes), DMAP (122 mg, 0.1 equivalentes), TBDMSCl (4.07 g, 2.8 equivalentes) y la mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó por 1 hora. Luego ésta se particionó entre EtOAc/NH_4Cl acuoso saturado. Las fases se separaron y la capa orgánica se lavó con NaCl acuoso saturado (2x10 mL). Se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, los sólidos se filtraron y el solvente se evaporó. El producto sin purificar se purificó mediante cromatografía instantánea (gel de sílice, cHex/EtOAc 7:3) para producir el compuesto del título como un aceite color amarillo (4.92 g, 92%).

RMN (^1H, $CDCl_3$): δ 8.05 (d, 1H), 7.28 (d, 2H), 7.15 (s, 1H), 7.05 (d, 1H), 6.91 (d, 2H), 4.45 (s, 2H), 3.96 (m, 4H), 3.83 (s, 3H), 3.40 (t, 2H), 3.14 (t, 2H), 2.55 (s, 3H), 0.83 (s, 9H), 0.00 (s, 6H).

EM (m/z): 556 $[MH]^+$.

Intermediario 46

1-{1-[3-(2-{[(1,1-Dimetiletil)(dimetil)silil]oxi}etil)-6-metil-2-({2-metil-4-[(trifluorometil)oxi]fenil}amino)-4-piridinil]-1H-pirazol-3-il}-3-{[4-(metiloxi)fenil]metil}-2-imidazolidinona

A una solución del intermediario 45 (500 mg, 0.703 milimoles) en DME anhidro (10 mL), a temperatura ambiente, bajo N_2, se le añadió $Pd_2(dba)_3$ (82 mg, 0.1 equivalentes), diciclohexil(2'-metil-2-bifenilil)fosfano (98 mg, 0.3 equivalentes), K_3PO_4 (573 mg, 3 equivalentes) y 2-metil-4-[(trifluorometil)oxi]anilina (258 mg, 1.5 equivalentes) y la mezcla de reacción se agitó y se calentó a reflujo por 3 horas. Luego ésta se particionó entre

EtOAc/NH_4Cl acuoso saturado. Las fases se separaron y la capa orgánica se lavó con NaCl acuoso saturado (2x10 mL). Se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, los sólidos se filtraron y el solvente se evaporó. El producto sin purificar se purificó mediante cromatografía instantánea (gel de sílice, cHex/EtOAc 7:3) para producir el compuesto del título como un sólido color blanco (555 mg, 86%).

RMN (^1H, $CDCl_3$): δ 7.97 (m, 1H), 7.63 (m, 2H), 7.44 (m, 1H), 7.28 (d, 2H), 7.01 (m, 2H), 6.91 (m, 2H), 6.62 (s, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.18 (t, 2H), 3.88 (t, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.41 (t, 2H), 2.87 (t, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 0.84 (s, 9H), 0.00 (s, 6H).

EM (m/z): 711 $[MH]^+$.

Intermediario 47

1-{1-[3-(2-Hidroxietil)-6-metil-2-({2-metil-4-[(trifluorometil)oxi]fenil}amino)-4-piridinil]-1H-pirazol-3-il)-3-{[4-(metiloxi)fenil]metil}-2-imidazolidinona

A una solución del intermediario 46 (555 mg, 0.930 milimoles) en THF anhidro (5 mL), a temperatura ambiente, bajo N_2, se le añadió $Et_3N{\cdot}3HF$ (637 µL, 5 equivalentes) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 18 horas. Luego ésta se particionó entre EtOAc/agua. Las fases se separaron y la capa orgánica se lavó con NaCl acuoso saturado (2x10 mL). Se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, los sólidos se filtraron y el solvente se evaporó. El producto sin purificar se purificó mediante cromatografía

instantánea (gel de sílice, cHex/EtOAc 1:1) para producir el compuesto del título como un sólido color blanco (281 mg, 60%).

RMN (^{1}H, $CDCl_3$): δ 7.92 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.25 (d, 2H), 7.01 (m, 2H), 6.89 (d, 2H), 6.58 (s, 1H), 4.41 (s, 2H), 4.14 (m, 2H), 3.86 (t, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.38 (t, 2H), 2.88 (t, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.28 (s, 3H).

EM (m/z): 597 $[MH]^+$.

Intermediario 48

1-[1-(6-Metil-1-[2-metil-4-[(trifluorometil)-oxi]fenil]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-3-il]-3-[[4-(metiloxi)fenil]metil]-2-imidazolidinona

A una solución del intermediario 47 (281 mg, 0.486 milimoles) en CH_2Cl_2 (10 mL), bajo N_2, se le añadieron 12 (240 mg, 2 equivalentes), PPh_3 (247 mg, 2 equivalentes) y Et_3N (131 μL, 2 equivalentes) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 2 horas. Luego el solvente se evaporó y el producto sin purificar se purificó sobre un cartucho SCX (100% de CH_2Cl_2 → Et_3N 2.0 M en MeOH) y cromatografía instantánea (gel de sílice, cHex/EtOAc 1:1) para producir el compuesto del título como un sólido color blanco (168 mg, 62%).

RMN (^{1}H, $CDCl_3$): δ 7.84 (d, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.26 (d, 2H), 7.08 (m, 3H), 6.89 (d, 2H), 6.62 (s, 1H), 4.42 (s, 2H), 3.91 (m, 4H), 3.81 (s, 3H), 3.48 (t, 2H), 3.40 (t, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.29 (s, 3H).

EM (m/z): 579 $[MH]^+$.

Intermediario 49

4-({3-(2-{[(1,1-Dimetiletil)(dimetil)silil]oxi}etil)-6-metil-4-[3-(3-{[4-(metiloxi)fenil]metil}-2-oxo-1-imidazolidinil)-1H-pirazol-1-il]-2-piridinil}amino)-3-metilbenzonitrilo

Como en el intermediario 46, excepto que se utilizó 4-amino-3-metilbenzonitrilo en lugar de la 2-metil-4-[(trifluorometil)oxi]anilina.

RMN (^{1}H, $CDCl_3$): δ 8.21 (d, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.6 (d, 1H), 7.42 (dd, 1H), 7.36 (bs, 1H), 7.23 (d, 2H), 6.99 (d, 1H), 6.87 (d, 2H), 6.71 (s, 1H), 4.41 (s, 2H), 4.19 (m, 2H), 4.04 (amplio, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.36 (t, 2H), 2.85 (t, 2H), 2.5 (s, 3H), 2.3 (s, 3H), 0.77 (s, 9H), -0.08 (s, 6H).

EM (m/z): 652 $[MH]^+$.

Intermediario 50

4-({3-(2-Hidroxietil)-6-metil-4-[3-(3-{[4-(metiloxi)fenil]metil}-2-oxo-1-imidazolidinil)-1H-pirazol-1-il]-2-piridinil}amino)-3-metilbenzonitrilo

Como en el intermediario 47.

RMN (^{1}H, $CDCl_3$): δ 8.14 (d, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.46 (dd, 1H), 7.4 (bs, 1H), 7.23 (d, 2H), 7.02 (d, 1H), 6.87 (d, 2H), 6.69 (s, 1H), 4.4 (s, 2H), 4.2 (m, 2H), 3.84 (t, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.37 (t, 2H), 3.15 (bs, 1H), 2.86 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.28 (s, 3H).

EM (m/z): 538 $[MH]^+$.

Intermediario 51

3-Metil-4-{6-metil-4-[3-(3-{[4-(metiloxi)fenil]metil}-2-oxo-1-imidazolidinil)-1H-pirazol-1-il]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il}benzonitrilo

Como en el intermediario 48.

RMN (^{1}H, $CDCl_3$): δ 7.83 (d, 1H), 7.54 (bs, 1H), 7.48 (dd, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.23 (d, 2H), 7.02 (d, 1H), 6.87 (d, 2H), 6.67 (s, 1H), 4.41 (s, 2H), 3.94 (m, 4H), 3.79 (s, 3H), 3.48 (t, 2H), 3.38 (t, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.29 (s, 3H).

EM (m/z): 520 $[MH]^+$.

Intermediario 52

1-[1-(3-(2-{[(1,1-Dimetiletil)(dimetil)silil]oxi}etil}etil)-6-metil-2-{[2-metil-4-(1H-pirazol-1-il)fenil]amino}-4-piridinil)-1H-pirazol-3-il]-3-{[4-(metiloxi)fenil]metil}-2-imidazolidinona

Como en el intermediario 46, excepto que el intermediario 83 (2-metil-4-(1H-pirazol-1-il)anilina) se utilizó en lugar de la 2-metil-4-[(trifluorometil) oxi]anilina.

RMN (^{1}H, $CDCl_3$): δ 8.07 (d, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.57 (m, 3H), 7.46 (dd, 1H), 7.25 (d, 2H), 7.03 (d, 1H), 6.91 (d, 2H), 6.60 (s, 1H), 6.45 (t, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.18 (t, 2H), 3.92 (t, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.40 (s, 2H), 2.87 (t, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.36 (s, 3), 0.84 (s, 9H), 0.00 (s, 6H).

EM (m/z): 693 $[MH]^+$.

Intermediario 53

1-[1-(3-(2-Hidroxietil)-6-metil-2-{[2-metil-4-(1H-pirazol-1-il)fenil]amino}-4-piridinil)-1H-pirazol-3-il]-3-{[4-(metiloxi)fenil]metil}-2-imidazolidinona

Como en el intermediario 47.

RMN (^{1}H, $CDCl_3$): δ 7.94 (d, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.57 (m, 2H), 7.48 (d, 1H), 7.38 (dd, 1H), 7.22 (d, 2H), 6.97 (d, 1H), 6.86 (d, 2H), 6.54 (s, 1H), 6.37 (t, 1H), 4.38 (t, 2H), 4.10 (m, 2H), 3.82 (t, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.32 (t, 2H), 2.83 (t, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.27 (s, 3H).

EM (m/z): 579 $[MH]^+$.

Intermediario 54

1-(1-{6-Metil-1-[2-metil-4-(1H-pirazol-1-il)fenil]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il}-1H-pirazol-3-il)-3-{[4-(metiloxi)fenil]metil}-2-imidazolidinona

Como en el intermediario 48.

RMN (^{1}H, $CDCl_3$): δ 7.90 (d, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.71 (m, 1H), 7.67 (m, 1H), 7.63 (m, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.24 (d, 2H), 7.03 (d, 1H), 6.90 (d, 2H), 6.62 (s, 1H), 6.45 (t, 1H), 4.43 (s, 2H), 3.96 (m, 4H), 3.81 (s, 3H), 3.49 (t, 2H), 3.40 (t, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.29 (s, 6H).

EM (m/z): 561 $[MH]^+$.

Intermediario 55

4-({3-(2-{[(1,1-Dimetiletil)(dimetil)silil]oxi}etil)-6-metil-4-[3-(3-{[4-(metiloxi)fenil]metil}-2-oxo-1-imidazolidinil)-1H-pirazol-1-il]-2-piridinil}amino)-3-(trifluorometil)benzonitrilo

Como en el intermediario 46, excepto que se utilizó 4-amino-3-(trifluorometil)benzonitrilo en lugar de la 2-metil-4-[(trifluorometil)oxi]anilina.

RMN (^{1}H, $CDCl_3$): δ 8.41 (d, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.74 (m, 2H), 7.35 (m, 3H), 7.12 (d, 1H), 6.96 (d, 2H), 4.52 (s, 2H), 4.18 (t, 2H), 4.00 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.48 (t, 2H), 3.21 (t, 2H), 2.63 (s, 3H), 0.91 (s, 9H), 0.07 (s, 6H).

EM (m/z): 706 $[MH]^+$.

Intermediario 56

4-({3-(2-Hidroxietil)-6-metil-4-[3-(3-{[4-(metiloxi)fenil]metil}-2-oxo-1-imidazolidinil)-1H-pirazol-1-il]-2-piridinil}amino)-3-(trifluorometil)benzonitrilo

Como en el intermediario 47.

RMN (^{1}H, $CDCl_3$): δ 8.28 (d, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.61 (dd, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.16 (d, 2H), 6.98 (d, 1H), 6.81 (d, 2H), 6.72 (s, 1H), 6.14 (t, 1H), 4.35 (s, 2H), 4.06 (t, 2H), 3.78 (t, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.32 (t, 2H), 2.84 (t, 2H), 2.43 (s, 3H).

EM (m/z): 592 $[MH]^+$.

Intermediario 57

4-{6-Metil-4-[3-(3-{[4-(metiloxi)fenil]metil}-2-oxo-1-imidazolidinil)-1H-pirazol-1-il]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il}-3-(trifluorometil)benzonitrilo

Como en el intermediario 48.

RMN (^{1}H, $CDCl_3$): δ 8.00 (d, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.81 (dd, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.25 (d, 2H), 7.05 (d, 1H), 6.89 (d, 2H), 6.75 (s, 1H), 4.42 (s, 2H), 3.93 (m, 4H), 3.52 (t, 2H), 3.48 (s, 3H), 3.40 (t, 2H), 2.35 (s, 3H).

EM (m/z): 574 $[MH]^+$.

Intermediario 58

1-{1-[2-{[2-(Difluorometil)-4-(metiloxi)fenil]amino}-3-(2-{[(1,1-dimetiletil)(dimetil)silil]oxi}etil)-6-metil-4-piridinil]-1H-pirazol-3-il}-3-{[4-(metiloxi)fenil]metil}-2-imidazolidinona

Como en el intermediario 46, excepto que se utilizó el intermediario 87 (2-(difluorometil)-4-(metiloxi)anilina) en lugar de la 2-metil-4-[(trifluorometil)oxi]anilina.

RMN (^{1}H, $CDCl_3$): δ 7.62 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.26 (d, 2H), 7.13 (d, 1H), 7.01-6.98 (m, 2H), 6.87-6.92 (m, 2H), 6.73 (t, 1H, $J_{(H-F)}$= 56.1 Hz), 6.55 (s, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.11 (t, 2H), 3.86 (t, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.39 (t, 2H), 2.84 (t, 2H), 2.35 (s, 3H), 0.82 (s, 9H), 0.00 (s, 6H).

EM (m/z): 693 $[MH]^+$.

252

Intermediario 59

1-(1-[2-[[2-(Difluorometil)-4-(metiloxi)fenil]amino}-3-(2-hidroxietil)-6-metil-4-piridinil]-1H-pirazol-3-il}-3-[[4-(metiloxi)fenil]metil}-2-imidazolidinona

Como en el intermediario 47.

RMN (^{1}H, DMSO-d_6): δ 8.32 (bs, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.34-7.30 (m, 1H), 7.21 (d, 2H), 7.05-7.07 (m, 2H), 6.9 (d, 2H), 6.86 (t, 1H, J_{H-F}= 54.9 Hz), 6.76 (d, 1H), 6.63 (s, 1H), 5.29 (t, 1H), 4.31 (s, 2H), 3.73-3.84 (m, 10H), 3.34 (t, 2H), 2.77 (t, 2H), 2.19 (s, 3H).

EM (m/z): 579 $[MH]^+$.

Intermediario 60

1-(1-{1-[2-(Difluorometil)-4-(metiloxi)fenil]-6-metil-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il}-1H-pirazol-3-il)-3-[[4-(metiloxi)fenil]metil}-2-imidazolidinona

Como en el intermediario 48.

RMN (^{1}H, $CDCl_3$): δ 7.84 (d, 1H), 7.21-7.26 (m, 4H), 7.02-7.06 (m, 2H), 6.87-6.89 (m, 2H), 6.87 (t, 1H, $J_{(H-F)}$= 55.5 Hz), 6.64 (s, 1H), 4.23 (s, 2H), 3.81-3.97 (m, 10H), 3.37-3.49 (m, 4H), 2.32 (s, 3H).

EM (m/z): 561 $[MH]^+$.

Intermediario 61

4-({3-(2-[[(1,1-Dimetiletil)(dimetil)silil]oxi}etil)-6-metil-4-[3-(3-[[4-(metiloxi)fenil]metil}-2-oxo-1-imidazolidinil)-1H-pirazol-1-il]-2-piridinil}amino)-3-[(trifluorometil)oxi]benzonitrilo

Como en el intermediario 46, excepto que se utilizó el 4-amino-3-[(trifluorometil)oxi]benzonitrilo en lugar de la 2-metil-4-[(trifluorometil)oxi]anilina.

EM (m/z): 722 $[MH]^+$.

Intermediario 62

4-({3-(2-Hidroxietil)-6-metil-4-[3-(3-[[4-(metiloxi)fenil]metil}-2-oxo-1-imidazolidinil)-1H-pirazol-1-il]-2-piridinil}amino)-3-[(trifluorometil)oxi]benzonitrilo

Como en el intermediario 47.

RMN (^1H, $CDCl_3$): δ 8.84 (d, 1H), 8.56 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.5 (dd, 1H), 7.48 (bs, 1H), 7.23 (d, 2H), 7.02 (d, 1H), 6.87 (d, 2H), 6.87 (d, 2H), 6.74 (s, 1H), 4.4 (s, 2H), 4.2 (m, 2H), 3.84 (t, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.37 (t, 2H), 3.1 (bs, 1H), 2.86 (m, 2H), 2.5 (s, 3H).

EM (m/z): 608 $[MH]^+$.

Intermediario 63

4-[6-Metil-4-[3-(3-[[4-(metiloxi)fenil]metil]-2-oxo-1-imidazolidinil)-1H-pirazol-1-il]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il]-3-[(trifluorometil)oxi]benzonitrilo

Como en el intermediario 48.

RMN (^{1}H, $CDCl_3$): δ 8.05 (d, 1H), 7.84 (m, 1H), 7.54 (bs, 1H), 7.5 (m, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.03 (m, 1H), 6.87 (d, 2H), 6.78 (s, 1H), 4.41 (s, 2H), 4.11 (m, 2H), 3.91 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.5 (t, 2H), 3.38 (t, 2H), 2.41 (s, 3H).

EM (m/z): 590 $[MH]^+$.

Intermediario 64

4-({3-(2-[[(1,1-Dimetiletil)(dimetil)silil]oxi}etil)-6-metil-4-[3-(3-[[4-(metiloxi)fenil]metil}-2-oxo-1-imidazolidinil)-1H-pirazol-1-il]-2-piridinil}amino)-3-etilbenzonitrilo

Como en el intermediario 46, excepto que se utilizó 4-amino-3-etilbenzonitrilo en lugar de la 2-metil-4-[(trifluorometil)oxi]anilina.

EM (m/z): 666 $[MH]^+$.

Intermediario 65

3-Etil-4-({3-(2-hidroxietil)-6-metil-4-[3-(3-[[4-(metiloxi)fenil]metil}-2-oxo-1-imidazolidinil)-1H-pirazol-1-il]-2-piridinil}amino)benzonitrilo

Como en el intermediario 47.

RMN (^{1}H, $CDCl_3$): δ 8.11 (d, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.43 (dd, 1H), 7.42 (bs, 1H), 7.23 (d, 2H), 7.01 (d, 1H), 6.87 (d, 2H), 6.69 (s, 1H), 4.41 (s, 2H), 4.19 (m, 2H), 3.84 (t, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.37 (t, 2H), 3.2 (bs, 1H), 2.86 (m, 2H), 2.64 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 1.27 (t, 3H).

EM (m/z): 552 $[MH]^+$.

Intermediario 66

3-Etil-4-{6-metil-4-[3-(3-{[4-(metiloxi)fenil]metil}-2-oxo-1-imidazolidinil)-1H-pirazol-1-il]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il}benzonitrilo

Como en el intermediario 48.

RMN (^{1}H, $CDCl_3$): δ 7.83 (d, 1H), 7.6 (bs, 1H), 7.48 (dd, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.23 (d, 2H), 7.02 (d, 1H), 6.87 (d, 2H), 6.65 (s, 1H), 4.41 (s, 2H), 3.92 (m, 4H), 3.79 (s, 3H), 3.48 (t, 2H), 3.38 (t, 2H), 2.66 (q, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.22 (t, 3H).

EM (m/z): 534 $[MH]^+$.

Intermediario 67

1-[1-(3-(2-[[(1,1-Dimetiletil)(dimetil)silil]oxi]etil)-6-metil-2-{[2-(metiloxi)-4-(1H-pirazol-1-il)fenil]amino}-4-piridinil)-1H-pirazol-3-il]-3-[(4-(metiloxi)fenil]metil}-2-imidazolidinona

Como en el intermediario 46, excepto que se utilizó el intermediario 88 (2-(metiloxi)-4-(1H-pirazol-1-il)anilina) en lugar de la 2-metil-4-[(trifluorometil)oxi]anilina.

RMN (^{1}H, $CDCl_3$): δ 7.88 (d, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.5 (bs, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.21 (m, 3H), 7.16 (dd, 1H), 7.02 (d, 1H), 6.88 (d, 2H), 6.69 (d, 1H), 6.54 (s, 1H), 6.44 (t, 1H), 4.41 (s, 2H), 4.11 (t, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.86 (t, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.36 (t, 2H), 2.85 (t, 2H), 2.51 (s, 3H), 0.79 (s, 9H), 0.07 (s, 6H).

EM (m/z): 709 $[MH]^+$

Intermediario 68

1-[1-(3-(2-hidroxietil-6-metil-2-{[2-(metiloxi)-4-(1H-pirazol-1-il)fenil]amino}-4-piridinil)-1H-pirazol-3-il]-3-[(4-(metiloxi)fenil]metil}-2-imidazolidinona

Como en el intermediario 47.

RMN (^{1}H, $CDCl_3$): δ 8.66 (m, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.5 (bs, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.21 (m, 3H), 7.16 (dd, 1H), 7.02 (d, 1H), 6.88 (d, 2H), 6.54 (s, 1H), 6.44 (t, 1H), 4.41 (s, 2H), 4.11 (t, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.9 (t, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.40 (t, 2H), 2.9 (t, 2H), 2.49 (s, 3H).

EM (m/z): 595 $[MH]^+$.

Intermediario 69

1-(1-[6-Metil-1-[2-(metiloxi)-4-(1H-pirazol-1-il)fenil]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il}-1H-pirazol-3-il)-3-{[4-(metiloxi)fenil]metil}-2-imidazolidinona

Como en el intermediario 48.

RMN (^{1}H, $CDCl_3$): δ 7.88 (d, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.22 (m, 3H), 7.00 (d, 1H), 6.88 (d, 2H), 6.63 (s, 1H), 6.43 (t, 1H), 4.41 (s, 2H), 3.98 (m, 4H), 3.90 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.40 (m, 4H), 2.34 (s, 3H).

Intermediario 70

1-(1-{3-(2-{[(1,1-Dimetiletil)(dimetil)silil]oxi}etil)-6-metil-2-[(6-metil-1,3-benzodioxol-5-il)amino]-4-piridinil}-1H-pirazol-3-il)-3-{[4-(metiloxi)fenil]metil}-2-imidazolidinona

Como en el intermediario 46, excepto que se utilizó el intermediario 89 (6-metil-1,3-benzodioxol-5-amina) en lugar de la 2-metil-4-[(trifluorometil)oxi]anilina.

RMN (^{1}H, $CDCl_3$): δ 7.57 (d, 1H), 7.43 (bs, 1H), 7.25 (bs, 1H), 7.21 (d, 2H), 6.94 (d, 1H), 6.86 (d, 2H), 6.64 (d, 1H), 6.48 (bs, 1H), 5.88 (s, 2H), 4.40 (s, 2H), 4.08 (m, 2H), 3.83 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.35 (t, 2H), 2.78 (t, 2H), 2.38 (bs, 3H), 2.16 (s, 3H), 0.80 (s, 9H), -0.04 (s, 6H).

EM (m/z): 671 $[MH]^+$.

Intermediario 71

1-(1-[3-(2-Hidroxietil)-6-metil-2-[(6-metil-1,3-benzodioxol-5-il)amino]-4-piridinil}-1H-pirazol-3-il)-3-{[4-(metiloxi)fenil]metil}-2-imidazolidinona

Como en el intermediario 47.

RMN (^1H, $CDCl_3$): δ 7.59 (d, 1H), 7.39 (bs, 1H), 7.24 (m, 2H), 7.21, 6.99 (d, 1H), 6.87 (d, 2H), 6.70 (bs, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.48 (s, 1H), 5.89 (s, 2H), 4.40 (s, 2H), 4.33 (t, 1H), 4.08 (m, 2H), 3.85 (t, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.36 (t, 2H), 2.85 (t, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.17 (s, 3H).

EM (m/z): 557 $[MH]^+$.

Intermediario 72

1-{1-[6-Metil-1-(6-metil-1,3-benzodioxol-5-il)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1H-pirazol-3-il}-3-{[4-(metiloxi)fenil]metil}-2-imidazolidinona

Como en el intermediario 48.

RMN (^1H, $CDCl_3$): δ 7.81 (d, 1H), 7.23 (m, 2H), 6.99 (d, 1H), 6.87 (d, 2H), 6.73 (d, 2H), 6.56 (s, 1H), 5.90 (s, 2H), 4.40 (s, 2H), 3.92 (t, 2H), 3.78 (m, 5H), 3.39 (m, 4H), 2.31 (s, 3H), 2.15 (s, 3H).

EM (m/z): 539 $[MH]^+$.

Intermediario 73

1-[1-(3-(2-[[(1,1-Dimetiletil)(dimetil)silil]oxi]etil)-6-metil-2-{[2,4,6-tris(metiloxi)fenil]amino}-4-piridinil)-1H-pirazol-3-il]-3-[[4-(metiloxi)fenil]metil]-2-imidazolidinona

Como en el intermediario 46, excepto que se utilizó 2,4,6-tris(metiloxi)anilina en lugar de la 2-metil-4-[(trifluorometil)oxi]anilina.

EM (m/z): 703 $[MH]^+$.

Intermediario 74

1-[1-(3-(2-hidroxietil)-6-metil-2-([2,4,6-tris(metiloxi)fenil]amino)-4-piridinil)-1H-pirazol-3-il]-3-[[4-(metiloxi)fenil]metil]-2-imidazolidinona

Como en el intermediario 47.

EM (m/z): 589 $[MH]^+$.

Intermediario 75

1-([4-(Metiloxi)fenil]metil)-3-(1-[6-metil-1-[2,4,6-tris(metiloxi)fenil]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1H-pirazol-3-il)-2-imidazolidinona

Como en el intermediario 48.

RMN (^1H, DMSO-d_6): δ 8.84 (d, 1H), 7.24 (bs, 2H), 7.01 (bs, 1H), 6.88-6.83 (d-d, 2H), 6.54 (s, 1H), 6.20 (d, 1H), 6.18 (s, 1H), 4.44 (s, 2H), 3.92-3.84 (m, 2H), 3.81-3.72 (m, 14H), 3.48-3.36 (m, 4H), 2.40 (bs, 3H).

EM (m/z): 451 $[MH]^+$.

Intermediario 76

1-(1-{3-(2-[[(1,1-Dimetiletil)(dimetil)silil]oxi}etil)-6-metil-2-[(4-metil-1,3-benzodioxol-5-il)amino]-4-piridinil}-1H-pirazol-3-il)-3-[[4-(metiloxi)fenil]metil}-2- imidazolidinona

Como en el intermediario 46, excepto que se utilizó la 4-metil-1,3-benzodioxol-5-amina (preparado como se describió en la Patente de E.U.A. 5965595 A) en lugar de la 2-metil-4-[(trifluorometil)oxi]anilina.

RMN (^{1}H, $CDCl_3$): δ 7.57 (d, 1H), 7.41 (bs, 1H), 7.21 (m, 3H), 7.00 (d, 1H), 6.95 (d, 2H), 6.87 (d, 1H), 6.47 (s, 1H), 5.92 (s, 2H), 4.40 (s, 2H), 4.11 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.35 (t, 2H), 2.79 (t, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 0.79 (s, 9H), -0.04 (s, 6H).

EM (m/z): 671 $[MH]^+$.

Intermediario 77

1-(1-{3-(2-hidroxietil)-6-metil-2-[(6-metil-1,3-benzodioxol-5-il)amino]-4-piridinil}-1H-pirazol-3-il)-3-[[4-(metiloxi)fenil]metil}-2-imidazolidinona

Como en el intermediario 47.

RMN (^{1}H, $CDCl_3$): δ 7.59 (d, 1H), 7.20 (m, 3H), 7.10 (d, 1H), 6.99 (d, 1H), 6.87 (d, 2H), 6.70 (d, 1H), 6.47 (s, 1H), 5.93 (s, 2H), 4.40 (s, 2H), 4.08 (m, 2H), 3.85 (t, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.36 (t, 2H), 2.85 (t, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.09 (s, 3H).

EM (m/z): 557 $[MH]^+$.

961

Intermediario 78

1-{1-[6-Metil-1-(6-metil-1,3-benzodioxol-5-il)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1H-pirazol-3-il}-3-{[4-(metiloxi)fenil]metil}-2-imidazolidinona

Como en el intermediario 48.

RMN (^{1}H, $CDCl_3$): δ 7. 81 (d, 1H), 7.23 (m, 2H), 6.99 (d, 1H), 6.88 (d, 2H), 6.72 (dd, 2H), 6.56 (s, 1H), 5.95 (s, 2H), 4.40 (s, 2H), 3.92 (t, 2H), 3.81 (t, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.39 (m, 4H), 2.31 (s, 3H), 2.08 (s, 3H).

EM (m/z): 539 $[MH]^+$

Intermediario 79

1-{1-[2-{[2,4-Bis(trifluorometil)fenil]amino}-3-(2-{[(1,1-dimetiletil)(dimetil)silil]oxi}etil)-6-metil-4-piridinil]-1H-pirazol-3-il}-3-{[4-(metiloxi)fenil]metil}-2-imidazolidinona

Como en el intermediario 46, excepto que se utilizó la 2,4-bis(trifluorometil)anilina en lugar de la 2-metil-4-[(trifluorometil)oxi]anilina.

RMN (^{1}H, $CDCl_3$): δ 8.33 (d, 1H), 7.99 (bs, 1H), 7.78 (bs, 1H), 7.63 (m, 2H), 7.24 (m, 2H), 6.99 (m, 1H) 6.85 (d, 2H), 6.77 (bs, 1H), 4.40 (s, 2H), 4.05 (m, 2H), 3.83 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.36 (t, 2H), 2.90 (t, 2H), 2.49 (s, 3H), 0.73 (s, 9H), -0.11 (s, 6H).

EM (m/z): 749 $[MH]^+$.

Intermediario 80

1-{1-[2-{[2,4-Bis(trifluorometil)fenil]amino}-3-(2-hidroxietil)-6-metil-4-piridinil]-1H-pirazol-3-il}-3-{[4-(metiloxi)fenil]metil}-2-imidazolidinona

Como en el intermediario 47.

RMN (^{1}H, $CDCl_3$): δ 8.37 (d, 1H), 7.90 (bs, 1H), 7.79 (bs, 1H), 7.67 (m, 2H), 7.61 (d, 1H), 7.51 (m, 1H) 7.03 (bs, 1H), 6.88 (d, 2H), 6.72 (s, 1H), 4.40 (s, 2H), 4.20 (t, 2H), 4.05 (bs, 1H), 3.85 (t, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.37 (t, 2H), 2.89 (t, 2H), 2.47 (s, 3H).

EM (m/z): 635 $[MH]^+$.

Intermediario 81

1-(1-{1-[2,4-Bis(trifluorometil)fenil]-6-metil-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il}-1H-pirazol-3-il)-3-{[4-(metiloxi)fenil]metil}-2-imidazolidinona

Como en el intermediario 48.

RMN (^{1}H, $CDCl_3$): δ 7.96 (s, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.79 (bs, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.22 (d, 2H), 7.02 (d, 1H), 6.88 (d, 2H) 6.70 (s, 1H), 4.41 (s, 2H), 3.92 (m, 4H), 3.79 (s, 3H), 3.49 (t, 2H), 3.37 (t, 2H), 2.31 (s, 3H).

EM (m/z): 617 $[MH]^+$.

Intermediario 82

1,1-Dimetiletil (4-bromo-2-metilfenil)carbamato

A una solución de 4-bromo-2-metilanilina (1 g, 5.37 milimoles) en 1,4-dioxano (11 mL) y H_2O (4 mL), a temperatura ambiente, se le añadió Et_3N (2.7 mL, 1.2 equivalentes) y BOC_2O (4.2 g, 1.2 equivalentes). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 96 horas. Se le añadieron NH_4Cl acuoso saturado y EtOAc (20 mL) y las fases se separaron. La capa acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (2x20 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, los sólidos se filtraron y el solvente se evaporó. El residuo se purificó sobre un cartucho SCX (CH_2Cl_2, MeOH y NH_3 (0.5 M en MeOH)) para producir el compuesto del título como un sólido blanco (1.22 g, 79%).

RMN (^1H, DMSO-d_6): δ 8.55 (s, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.28 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.44 (s, 9H).

EM (m/z): 230 $[MH\text{-}tBu]^+$, 186 $[MH\text{-}BOC]^+$.

Intermediario 83

2-Metil-4-(1H-pirazol-1-il)anilina

Una solución del intermediario 82 (200 mg, 0.7 milimoles), 1H-pirazol (95 mg, 2 equivalentes), CuI (133 mg, 1 equivalentes), K_2CO_3 (290 mg, 2.1 equivalentes) y (1R, 2R)-diaminometilciclohexano (100 mg, 1 equivalentes) en NMP anhidro (1 mL), bajo N_2, se calentó a 150°C por 6 horas. Se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en agua. Se añadió EtOAc

y las fases se separaron. La capa acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (2x10 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, los sólidos se filtraron y el solvente se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea (gel de sílice, cHex/EtOAc 8:2) para producir el compuesto del título como un sólido color blanco (85.6 mg, 70%).

RMN (^{1}H, $CDCl_3$): δ 7.77 (dd, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.29 (dd, 1H), 6.72 (d, 1H), 6.40 (t, 1H), 2.85 (bs, 1H).

EM (m/z): 174 $[MH]^+$.

Intermediario 84

(5-Metoxi-2-nitro-fenil)-metanol

A una suspensión de cloruro cianúrico (1.84 g, 1 equivalentes) en DME anhidro (60 mL) a temperatura ambiente, bajo N_2, se le añadió NMM (1.1 mL, 1 equivalentes). La mezcla de reacción se agitó por 2 minutos y se formó un precipitado. Se añadió una solución del ácido 5-(metiloxi)-2-nitrobenzóico (2.0 g, 10 milimoles) en DME anhidro (20 mL) y la mezcla de reacción se agitó por 4 horas. La suspensión se filtró y se añadió una solución de $NaBH_4$ (0.57 g, 1.5 equivalentes) en agua (30 mL) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó por 20 minutos a 0°C. Luego ésta se diluyó con Et_2O (10 mL) y se acidificó a pH 5 mediante la adición de NH_4Cl acuoso saturado. Las fases se separaron y la capa acuosa se extrajo con Et_2O (2x100 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con Na_2CO_3 acuoso saturado y se

secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Los sólidos se filtraron y el solvente se evaporó hasta secarlo. El producto sin purificar se purificó mediante cromatografía instantánea (gel de sílice, cHex/EtOAc 8:2) para producir el compuesto del título (958 mg, 53%).

RMN (^1H, $CDCl_3$): δ 8.15 (d, 1H), 7.19 (m, 1H), 6.85 (dd, 1H), 4.95 (d, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.5 (t, 1H).

Intermediario 85

5-(Metiloxi)-2-nitrobenzaldehído

A una solución del intermediario 84 (1.44 g, 7.9 milimoles) en CH_2Cl_2 anhidro (40 mL) a temperatura ambiente, bajo N_2, se le añadió peryodinano de Dess-Martin (3.68 g, 1.1 equivalentes). La mezcla de reacción se agitó por 3 horas a temperatura ambiente, luego se le añadieron $Na_2S_2O_3$ acuoso saturado (5 mL) y $NaHCO_3$ acuoso saturado (20 mL). Las fases se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2x100 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, los sólidos se filtraron y el solvente se evaporó hasta secarlo para producir 1.45 g (100%) del compuesto del título.

RMN (^1H, $CDCl_3$): δ 10.47 (s, 1H), 8.14 (d, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.13 (dd, 1H), 3.94 (s, 3H).

166

Intermediario 86

2-(Difluorometil)-4-(metiloxi)-1-nitrobenceno

A una solución del intermediario 85 (250 mg, 1.38 milimoles) en CH_2Cl_2 anhidro (10 mL), a -78°C, bajo N_2, se le añadió lentamente DAST (2x0.4 mL, 2.2 equivalentes). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 1.5 horas, después de lo cual se añadió NaCl acuoso saturado. Las fases se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3x20 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, los sólidos se filtraron y el solvente se evaporó hasta secarlo. El producto sin purificar se purificó mediante cromatografía instantánea (gel de sílice, cHex/EtOAc 8:2) para producir el compuesto del título (176 mg, 63%) como un aceite color amarillo.

RMN (^1H, $CDCl_3$): δ 8.21 (d, 1H), 7.43 (t, 1H, $J_{(H-F)}$ = 54.9 Hz), 7.33 (d, 1H), 7.06 (dd, 1H), 3.95 (s, 3H).

Intermediario 87

2-(Difluorometil)-4-(metiloxi) anilina

A una solución del intermediario 86 (176 mg, 0.87 milimoles) en MeOH anhidro (8.7 mL), a temperatura ambiente, bajo N_2, se le añadió Pd/C al 10% (88 mg, 5% en peso). La mezcla de reacción se colocó bajo una atmósfera de H_2 por 5 horas. El catalizador se filtró y la solución obtenida se evaporó hasta secarla. El producto sin purificar se purificó mediante

cromatografía instantánea (gel de sílice, cHex/EtOAc 9:1) para producir el compuesto del título (27 mg, 20%) como un aceite color amarillo.

RMN (^{1}H, $CDCl_3$): δ 6.88-6.80 (m, 2H), 6.7-6.67 (m, 1H), 6.62 (t, 1H, $J_{(H-F)}$ = 55.6 Hz), 3.8-3.5 (bs, 2H), 3.76 (s, 3H) EM (m/z): 174 $[MH]^+$.

Intermediario 88

2-(Metiloxi)-4-(1H-pirazol-1-il)anilina

A una solución de 4-bromo-2-(metiloxi)anilina (400 mg, 1.979 milimoles) en NMP anhidro (4 mL), a temperatura ambiente, bajo N_2, se le añadieron pirazol (269 mg, 2 equivalentes), K_2CO_3 (819 mg, 3 equivalentes), CuI (377 mg, 1 equivalente) y (1R,2R)-diaminometilciclohexano (281 mg, 1 equivalente). La mezcla de reacción se agitó a 150°C por 3 horas. Esta se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en EtOAc/NaCl acuoso saturado. Las fases se separaron y la capa orgánica se lavó con NH_4Cl acuoso saturado (20 mL) y NaCl acuoso saturado (20 mL). Las capas acuosas combinadas se extrajeron de nuevo con EtOAc (20 mL) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Los sólidos se filtraron y el solvente se evaporó. El producto sin purificar se purificó mediante cromatografía instantánea (gel de sílice, cHex/EtOAc 7:3) para producir el compuesto del título como un aceite color café (336 mg, 90%)

RMN (^{1}H, $CDCl_3$): δ 7.78 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.21 (d, 1H), 6.97 (dd, 1H), 6.73 (d, 1H), 6.40 (m, 1H), 4.05 (bs, 2H), 3.87 (s, 3H).

EM (m/z): 190 $[MH]^+$.

Intermediario 89

6-Metil-1,3-benzodioxol-5-amina

Una mezcla del 5-metil-6-nitro-benzo(1,3)dioxol (50 mg, 0.28 milimoles), Fe (54 mg, 3.5 equivalentes) y cloruro de amonio (51.2 mg, 3.5 equivalentes) en una mezcla 1:1 de MeOH/H_2O (2.8 mL) se sometió a irradiación de microondas (60W, P= 7.3 kg/cm^2) a 80°C por cuatro periodos de 10 minutos. La solución color café se dejó enfriar a temperatura ambiente y se le añadieron más Fe (3.5 equivalentes) y cloruro de amonio (3.5 equivalentes). La mezcla se sometió a irradiación de microondas (60W, P= 7.3 kg/cm^2) a 80°C por 10 minutos adicionales. Se filtró el Fe y se evaporó el solvente. El producto sin purificar se purificó sobre un cartucho SCX (cHex/EtOAc 9:1) para producir el compuesto del título como un sólido color café (40 mg, 93%).

RMN (^{1}H, $CDCl_3$): δ 6.54 (s, 1H), 6.27 (s, 1H), 5.80 (s, 2H), 2.27 (bs, 2H), 2.07 (s, 3H).

EM (m/z): 152 $[MH]^+$.

Intermediario 90

4-{[2-Metil-4-(metiloxi)fenil]amino}butan-nitrilo

Una solución de DIPEA (39 mL, 1 equivalentes) y 4-metoxi-2-metilanilina (30 g, 0.22 moles) en DMF anhidro (90 mL), bajo N_2, se calentó a 100°C. Se añadió 4-Bromobutanonitrilo (21 mL, 1 equivalente) gota a gota. La temperatura interna se elevó hasta 110°C y la mezcla de reacción se agitó por 2 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con MTBE

(240 mL). Se añadió agua (270 mL) y las fases se separaron. La capa orgánica se lavó adicionalmente con agua (150 mL) y se evaporó hasta 150 mL. Se añadió MTBE recientemente preparado (150 mL) y la mezcla se evaporó de nuevo hasta 150 mL. La mezcla se trató con cHex (540 mL) durante 20 minutos y la suspensión resultante se dejó a temperatura ambiente por 1.5 horas. La suspensión se filtró y el concentrado se lavó con una mezcla de MTBE (30 mL)/cHex (90 mL). El compuesto del título se recolectó como un sólido color violeta (23.8 g, 53%).

RMN (^{1}H, DMSO-d_6): δ 6.65 (d, 1H), 6.63 (dd, 1H), 6.47 (d, 1H), 4.49 (bt, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.10 (q, 2H), 2.59 (t, 2H), 2.09 (s, 3H), 1.86 (m, 2H).

EM (m/z): 205 $[MH]^+$.

Intermediario 91

1-[2-Metil-4-(metiloxi)fenil]-2-pirrolidinimina

A una suspensión del intermediario 90 (35.0 g, 0.173 moles) en IPA anhidro (280 mL), a temperatura ambiente, bajo N_2, se le añadió HCl 6N/IPA (51.45 mL, 1.5 equivalentes). La mezcla se calentó hasta reflujo por 4 horas, se dejó enfriar a temperatura ambiente y se evaporó a 140 mL. Se le añadió agua (350 mL), la solución color claro se evaporó de nuevo a 140 mL y se trató con 10% de NaOH (140 mL). La mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 (350 mL) y la capa orgánica se lavó adicionalmente con 10% de NaCl (140 mL). La capa orgánica se evaporó hasta secarla. El producto sin purificar se utilizó como tal en el siguiente paso (36.4 g, 100%)

RMN (^{1}H, DMSO-d_6): δ 7.09 (d, 1H), 6.87 (d, 1H), 6.80 (dd, 1H), 5.8-5.4 (b, 1H), 3.75 (s, 1H), 3.54 (t, 2H), 2.51 (t, 2H), 2.11 (s, 3H), 2.01 (m, 2H).

EM (m/z): 205 $[MH]^+$.

Intermediario 92

4-Bromo-6-metil-1-[2-metil-4-(metiloxi)fenil]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina

A una solución del intermediario 4 (50.0 g, 0.15 mol) en DMF anhidro (175 mL), a temperatura ambiente, bajo N_2, se le añadió CH_3SO_3H (58.1 mL, 1.2 equivalentes) seguido por NaBr (19.18 g, 1.5 equivalentes) y la mezcla resultante se calentó a 85°C por 2 horas. Luego ésta se diluyó con MTBE (250 mL) y se lavó con NaOH 1N (250 mL). La fase acuosa se extrajo con MTBE (150 mL) y los extractos orgánicos combinados se lavaron dos veces con agua (250 mL), luego se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Los sólidos se filtraron y el solvente se evaporó para producir el compuesto del título (38 g, 76%) como un sólido color amarillo.

RMN (^{1}H, DMSO-d_6): δ 7.17 (d, 1H), 6.87 (d, 1H), 6.80 (dd, 1H), 6.56 (s, 1H), 3.86 (t, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.06 (t, 2H), 2.15-2.14 (2s, 6H).

EM (m/z): 333/335 $[MH]^+$.

Intermediario 93

Acido {6-Metil-1-[2-metil-4-(metiloxi)fenil]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il}borónico

A una mezcla de borato de triisopropilo (185 L, 3 equivalentes) y del intermediario 5 (100 mg, 1 equivalente) en una mezcla anhidra 1:4 de THF/tolueno (0.5 mL), a -70°C, bajo N_2, se le añadió n-BuLi (329 µL, 2 equivalentes) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a -70°C por 2.5 horas. Esta se calentó hasta -20°C y se detuvo con HCl 1M (0.5 mL, 2 equivalentes). La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se observó la precipitación del ácido borónico. El sólido se filtró y se lavó con CH_3CN. El compuesto del título se obtuvo como un sólido color blanco (70 mg, 89%).

RMN (^1H, $CDCl_3$): δ 7.21 (d, 1H), 6.91 (d, 1H), 6.84 (dd, 1H), 6.61 (d, 1H), 4.02 (bt, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.29 (bt, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.15 (s, 3H).

EM (m/z): 299 $[MH]^+$.

Intermediario 94

N-(6-Bromo-2-piridinil)-N'-(2-cloroetil)urea

A una solución de 6-bromo-2-piridinamina (1 g, 5.78 milimoles) en THF anhidro (25 mL), a temperatura ambiente, bajo N_2, se le añadió 1-cloro-2-isocianatoetano (1.2 mL, 2.5 equivalentes) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 18 horas. La mezcla sin purificar se particionó entre CH_2Cl_2 y agua. Las fases se separaron y la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. Los sólidos se filtraron y el solvente se evaporó

para producir el compuesto del título (1.06 g, 66%) el cual se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional.

RMN (^{1}H, DMSO-d_6): δ 9.56 (bs, 1H), 7.75 (m, 2H), 7.32 (t, 1H), 7.14 (t, 1H), 3.65 (t, 2H), 3.46 (m, 2H)

Intermediario 95

1-(6-Bromo-2-piridinil)-2-imidazolidinona

A una solución del intermediario 94 (1.06 g, 3.82 milimoles) en THF anhidro (25 mL), a 0°C, bajo N_2, se le añadió t-BuOK (644 mg, 1.5 equivalentes) y la mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente. Después de 1 hora a temperatura ambiente la mezcla de reacción se particionó entre CH_2Cl_2 y agua. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, los sólidos se filtraron y el solvente se evaporó para producir el compuesto del título (0.988 g, cuantitativo) el cual se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional.

RMN (^{1}H, DMSO-d_6): δ 8.14 (d, 1H), 7.61 (t, 1H), 7.33 (bs, 1H), 7.19 (d, 1H), 3.95 (t, 2H), 3.40 (t, 2H)

Intermediario 96

1-(6-Bromo-2-piridinil)-3-[[4-(metiloxi)fenil]metil]-2-imidazolidinona

A una solución del intermediario 95 (0.5 g, 2.06 milimoles) en DMF anhidro (25 mL), a temperatura ambiente, bajo N_2, se le añadió NaH al

60%/aceite (82 mg, 1 equivalentes) y cloruro de p-metoxibencilo (280 µL, 1 equivalente) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 2 horas. Luego ésta se particionó entre CH_2Cl_2 y agua. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, los sólidos se filtraron y el solvente se evaporó. El producto sin purificar resultante se purificó mediante cromatrografía instantánea (gel de sílice, CH_2Cl_2/MeOH 9:1) para producir el compuesto del título (0.635 g, 85%).

RMN (^1H, $CDCl_3$): δ 8.33 (d, 1H), 7.71 (t, 1H), 7.29 (d, 2H), 7.10 (d, 1H), 6.85 (d, 2H), 4.43 (s, 2H), 4.00 (t, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.55 (t, 2H)

Intermediario 97

1-(6-{6-Metil-1-[2-metil-4-(metiloxi)fenil]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il}-2-piridinil)-3-{[4-(metiloxi)fenil]metil}-2-imidazolidinona

A una solución del intermediario 93 (50 mg, 1 equivalente) y el intermediario 96 (121 mg, 2 equivalentes) en una mezcla 1:1 de tolueno/EtOH (5 mL), a temperatura ambiente, bajo N_2, se le añadieron Na_2CO_3 2M (168 µL), $Pd(PPh_3)_4$ (19 mg, 0.1 equivalentes) y bromuro de tetra-n-butilamonio (9 mg, 0.1 equivalentes). La mezcla de reacción se agitó a 90°C por 2 horas en un vial sellado. Esta se particionó entre EtOAc y agua. Las fases se separaron y la capa orgánica se lavó con NaCl acuoso saturado. Se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, los sólidos se filtraron y el solvente se evaporó. El producto sin purificar se purificó mediante cromatografía instantánea (gel de sílice, cHex/EtOAc 8:2) para producir el compuesto del título como un sólido color blanco (35 mg, 39%).

RMN (^{1}H, $CDCl_3$): δ 8.32 (d, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.30-6.71 (m, 9H), 4.43 (s, 2H), 4.09 (t, 2H), 3.84-3.78 (m, 8H), 3.43-3.33 (m, 4H), 2.33 (s, 3H), 2.24 (s, 3H).

EM (m/z): 536 $[MH]^+$.

Intermediario 98

N-[[3,4-Bis(metiloxi)fenil]metil]-N'-(2-cloroetil)urea

A una solución de 3,4-dimetoxibencilamina (2 g, 12 milimoles) en THF anhidro (25 mL), a temperatura ambiente, bajo N_2, se le añadió isocianato de 2-cloroetilo (1.02 mL, 1 equivalente). La reacción se completó después de la adición. Esta se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía instantánea (gel de sílice, cHex/EtOAc 1:1 → 7:3 EtOAc/NH_3 (0.5 en MeOH)) para producir el compuesto del título como un sólido color blanco (2.9 g, 89%).

RMN (^{1}H, DMSO-d_6): δ 6.85 (d, 1H), 6.82 (d, 1H), 6.73 (dd, 1H), 6.41 (t, 1H), 6.16 (t, 1H), 4.10 (d, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.56 (t, 2H), 3.31 (m, 2H).

EM (m/z): 273 $[MH]^+$.

Intermediario 99

1-[[3,4-Bis(metiloxi)fenil]metil]-2-imidazolidinona

A una suspensión del intermediario 98 (1 g, 3.68 milimoles) en THF anhidro (30 mL), a 0°C, bajo N_2, se añadió t-BuOK (500 mg, 1.2

equivalentes). El baño con hielo se removió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 1 hora. Se añadió NH_4Cl acuoso saturado y los solventes se evaporaron hasta secarlos. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea (gel de sílice, 100% de EtOAc → EtOAc/MeOH 8:2) para producir el compuesto del título como un sólido color blanco (555 mg, 64%).

RMN (^1H, DMSO-d_6): δ 6.88 (d, 1H), 6.79 (d, 1H), 6.73 (dd, 1H), 6.33 (s, 1H), 4.12 (s, 2H), 3.70 (s, 6H), 3.16 (m, 4H).

EM (m/z): 237 $[MH]^+$.

Intermediario 100

1-{[3,4-Bis(metiloxi)fenil]metil}-3-(4-cloro-2-pirimidinil)-2-imidazolidinona y el intermediario 101 1-{[3,4-bis(metiloxi)fenil]metil}-3-(2-cloro-4-pirimidinil)-2-imidazolidinona

A una solución de 2,4-dicloropirimidina (600 mg, 2.54 milimoles, 1 equivalente) y el intermediario 99 (100 mg, 0.42 milimoles) en DMF anhidro (27 mL), a temperatura ambiente, bajo N_2, se le añadió NaH al 60%/aceite (112 mg, 1.1 equivalentes). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 1 hora. Se le añadieron agua y EtOAc y las dos fases se separaron. La capa acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (3x20 mL). Los extractos orgánicos combinados se concentraron y el residuo se purificó mediante cromatografía instantánea (gel de sílice, cHex/EtOAc 7:3) para producir el intermediario 100 como un sólido color blanco (377 mg, 42%). El

otro regioisómero se recolectó en mezcla con el intermediario 99 que no reaccionó. Esta mezcla sin purificar se repurificó mediante cromatografía instantánea (gel de sílice, CH_2Cl_2/NH_3 (0.5 en MeOH) 95:5) para producir el intermediario 101 como un sólido color blanco (193.1 mg, 22%).

Intermediario 100:

RMN (^1H, $CDCl_3$): δ 8.36 (d, 1H), 8.28 (d, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.86 (d, 2H), 4.46 (s, 2H), 4.05 (dd, 2H), 3.91 (s, 6H), 3.43 (dd, 2H).

EM (m/z): 349 $[MH]^+$.

Intermediario 101:

RMN (^1H, DMSO): δ 8.55 (d, 1H), 7.19 (d, 1H), 6.88 (d, 1H), 6.83 (d, 1H), 6.78 (dd, 1H), 4.29 (s, 2H), 3.88 (dd, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.28 (dd, 2H).

EM (m/z): 349 $[MH]^+$.

Intermediario 102

1-[[3,4-Bis(metiloxi)fenil]metil]-3-(4-bromo-2-pirimidinil)-2-imidazolidinona

A una suspensión del intermediario 100 (50 mg, 0.144 milimoles) en propionitrilo (2 mL), a temperatura ambiente, bajo N_2, se le añadió TMSBr (38 μL, 2 equivalentes). La mezcla de reacción se sometió a irradiación de microondas (2x10 minutos, T=100°C). A la mezcla de reacción se le añadieron

NaOH 2N y EtOAc y las dos fases se separaron. La capa acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (3x10 mL) y los extractos orgánicos combinados se concentraron in vacuo. El residuo se purificó sobre un cartucho SCX (100% de CH_2Cl_2 → NH_3 (0.5 en MeOH)) para producir el compuesto del título como un sólido color blanco (43 mg, 76%).

RMN (^1H, $CDCl_3$): δ 8.27 (m, 2H), 6.81-6.83 (m, 3H), 4.24 (s, 2H), 4.01 (t, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.40 (t, 2H).

EM (m/z): 393 $[MH]^+$.

Intermediario 103

1-{[3,4-Bis(metiloxi)fenil]metil}-3-(4-{6-metil-1-[2-metil-4-(metiloxi)fenil]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il}-2-pirimidinil)-2-imidazolidinona

A una solución del intermediario 102 (43 mg, 0.112 milimoles) y el intermediario 93 (50 mg, 1.5 equivalentes) en una mezcla 1:1 de EtOH/tolueno (4 mL), a temperatura ambiente, bajo N_2, se le añadieron $Pd(PPh_3)_4$ (13 mg, 0.1 equivalentes), bromuro de tetra-n-butilamonio (4 mg, 0.1 equivalentes) y Na_2CO_3 2N (1.6 ml, 28.5 equivalentes). La mezcla de reacción se calentó a 100°C por 2 horas. Se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en agua. Se añadió EtOAc y las fases se separaron. La capa acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (2x10 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, los sólidos se filtraron y el solvente se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía

instantánea (gel de sílice, cHex/EtOAc 9:1) para producir el compuesto del título como un sólido amarillo (71 mg, cuantitativo).

RMN (^{1}H, $CDCl_3$): δ 8.61 (dd, 1H), 8.24 (dd, 1H), 7.18-7.26 (m, 4H), 6.76-6.85 (m, 3H), 4.46 (s, 2H), 4.13 (t, 2H), 3.80-3.88 (m, 11H), 3.59 (t, 2H), 3.44 (t, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.25 (s, 3H).

EM (m/z): 567 $[MH]^+$.

Intermediario 104

1-[[3,4-Bis(metiloxi)fenil]metil]-3-(2-bromo-4-pirimidinil)-2-imidazolidinona

A una suspensión del intermediario 101 (188 mg, 0.54 milimoles) en propionitrilo (2 mL), a temperatura ambiente, bajo N_2, se le añadió TMSBr (143 µL, 2 equivalentes). La mezcla de reacción se sometió a irradiación de microondas (10 minutos, P= 155 W, T=100 C, p= 4.2 kg/cm^2). Se le añadió NaOH 2N y la mezcla de reacción se concentró in vacuo. El residuo se purificó sobre un cartucho de sílice para elución MEGA Bond (CH_2Cl_2/MeOH 95:5) para producir el compuesto del título como un sólido color amarillo (33 mg, 16%).

RMN (^{1}H, DMSO-d_6): δ 8.44 (d, 1H), 7.35 (d, 1H), 6.80-6.90 (m, 3H), 4.31 (s, 2H), 3.90 (t, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.22-3.34 (m, 2H).

EM (m/z): 393 $[MH]^+$.

Intermediario 105

1-{[3,4-Bis(metiloxi)fenil]metil}-3-(2-{6-metil-1-[2-metil-4-(metiloxi)fenil]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il}-4-pirimidinil)-2-imidazolidinona

A una solución del intermediario 104 (33 mg, 0.084 milimoles) y del intermediario 93 (37 mg, 1.5 equivalentes) en una mezcla 1:1 de EtOH/tolueno (3 mL) se le añadieron $Pd(PPh_3)_4$ (10 mg, 0.1 equivalentes), bromuro de tetra-n-butilamonio (3 mg, 0.1 equivalentes) y Na_2CO_3 2N (1.2 mL, 28.5 equivalentes). La mezcla de reacción se calentó a 100°C por 2.5 horas. Se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en agua. Se le añadió EtOAc y las fases se separaron. La capa acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (2x10 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, los sólidos se filtraron y el solvente se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea (silicagel, CH_2Cl_2/MeOH 95:5) y sobre un cartucho de sílice desactivado Strata NH_2 (cHex/EtOAc 1:0 → cHex/EtOAc 0:1) para producir 13 mg del compuesto del título aún contaminado por sub-productos no identificados. Esta mezcla sin purificar se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional.

RMN (^{1}H, $CDCl_3$): δ 8.73 (d, 1H), 7.43-7.69 (m, 4H), 7.17 (d, 1H), 6.75-6.92 (m, 2H), 6.70 (s, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.06-4.15 (m, 2H), 3.80-3.91 (m, 8H), 3.80 (s, 3H), 3.55-3.63 (m, 2H), 3.40 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.24 (s, 3H).

EM (m/z): 567 $[MH]^+$.

Intermediario 106

1-[6-Metil-1-[2-metil-4-(metiloxi)fenil]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il}-1H-1,2,4-triazol-3-amina

Una suspensión del intermediario 5 (50 mg, 0.13 milimoles), 1H-1,2,4-triazol-3-amina (22 mg, 2 equivalentes), CuI (145 mg, 6 equivalentes), K_2CO_3 (37 mg, 2.1 equivalentes) y 1-2-N,N'dimetilciclohexandiamina (106 mg, 6 equivalentes) en NMP anhidro (5 mL) a temperatura ambiente, bajo N_2, se sometió a irradiación de microondas (3x45 minutos,150°C). Luego se añadió NaCl acuoso saturado (15 mL) y la mezcla de reacción se extrajo con CH_2Cl_2 (2x15 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, los sólidos se filtraron y los solventes se evaporaron in vacuo. El compuesto sin purificar así obtenido se purificó sobre un cartucho SCX (cHex/EtOAc 1:1 → EtOAc/MeOH 9:1) para producir el compuesto del título como un sólido color blanco (20 mg, 46%).

RMN (^1H, $CDCl_3$): δ 8.7 (s, 1H), 7.2 (d, 1H), 6.8 (d, 1H), 6.7 (dd, 2H), 6.67 (s, 1H), 5.75 (bs, 2H), 3.75 (t, 2H), 3.7 (s, 3H), 3.4 (t, 2H), 2.2 (s, 3H), 2.2 (s, 3H).

EM (m/z): 337 $[MH]^+$.

Intermediario 107

N-(2-Clororoetil)-N'-(1-(6-metil-1-[2-metil-4-(metiloxi)fenil]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-1,2,4-triazol-3-il)urea

A una solución del intermediario 106 (20 mg, 0.06 milimoles) en DMF anhidro (2 mL), a 0°C, bajo N_2, se le añadió isocianato de 3-clororoetilo (0.5 mL, exceso) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 6 días. Luego se añadió H_2O (15 mL) y la mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 (2x15 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, los sólidos se filtraron y los solventes se evaporaron in vacuo. El producto sin purificar se purificó sobre un cartucho de sílice para elusión MEGA Bond (cHex/EtOAc 3:7 → 7:3) para producir el compuesto del título como un sólido blanco (30 mg, 100%).

EM (m/z): 442 $[MH]^+$.

Intermediario 108

1-{1-[2-Cloro-3-(2-hidroxipropil)-6-metil-4-piridinil]-1H-pirazol-3-il}-3-{[4-(metiloxi)fenil]metil}-2-imidazolidinona

A una solución color claro del intermediario 43 (160 mg, 0.36 milimoles) en THF anhidro (2 mL), se enfrió a 0°C, se le añadió MeMgBr 3.0 M/Et_2O (0.18 mL, 1.5 equivalentes). La mezcla de reacción se agitó a 0°C por 1 hora y luego se calentó lentamente a temperatura ambiente. Después de 1 hora, la reacción se completó. Se le añadieron EtOAc y NH_4Cl acuoso saturado y las fases se separaron. La capa orgánica se lavó con NaCl acuoso

saturado y se seco sobre Na_2SO_4 anhidro, los sólidos se filtraron y el solvente se evaporó. El producto sin purificar se purificó mediante cromatografía instantánea (gel de sílice, EtOAc/cHex 1:1 → 6:4) para producir el compuesto del título como un sólido color blanco (138 mg, 84%).

RMN (1H, $CDCl_3$): δ 7.85 (bs, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.21 (d, 2H), 7.1 (d, 1H), 6.88 (d, 2H), 4.45 (q, 1H), 4.3 (m, 1H), 3.9 (t, 2H), 3.7 (s, 3H), 3.4 (t, 2H), 2.95 (d, 2H), 2.5 (s, 3H), 1.25 (d, 3H).

EM (m/z): 456 $[MH]^+$.

Intermediario 109

1-{1-[2-Cloro-3-(2-{[(1,1-dimetiletil)(dimetil)silil]oxi}propil)-6-metil-4-piridinil]-1H-pirazol-3-il}-3-{[4-(metiloxi)fenil]metil}-2-imidazolidinona

A una solución de color claro del intermediario 108 (135 mg, 0.3 milimoles) en CH_2Cl_2 anhidro (2 mL), a 0°C, bajo N_2, se le añadieron 2,6-lutidina (77 µL, 2.2 equivalentes) y triflato de ter-butildimetilsililo (100 µL, 1.5 equivalentes). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 4 horas. Se le añadió NH_4Cl acuoso saturado, las fases se separaron y la capa orgánica se lavó con NaCl acuoso saturado y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. Los sólidos se filtraron y el solvente se evaporó. El producto sin purificar se purificó mediante cromatografía instantánea (gel de sílice, EtOAc/cHex 1:1) para producir el compuesto del título como un sólido color blanco (130 mg, 76%).

RMN (^{1}H, $CDCl_3$): δ 8.35 (bs, 1H), 7.19 (m, 3H), 7.00 (bs, 1H), 6.87 (d, 2H), 4.40 (s, 2H), 4.36 (m, 1H), 3.89 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.36 (t, 2H), 2.96 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 1.23 (d, 3H), 0.70 (s, 9H), -0.06 (s, 3H), -0.33 (s, 3H).

EM (m/z): 570 $[MH]^+$.

Intermediario 110

1-[1-(3-(2-[[(1,1-Dimetiletil)(dimetil)silil]oxi}propil)-6-metil-2-{[2-metil-4-(metiloxi)fenil]amino}-4-piridinil)-1H-pirazol-3-il]-3-{[4-(metiloxi)fenil]metil}-2-imidazolidinona

A una mezcla de intermediario 109 (130 mg, 0.227 milimoles), $Pd_2(DBA)_3$ (20.8 mg, 10% mol), K_3PO_4 (145 mg, 3 equivalentes), 2-(Diciclohexilfosfino)-2'-metilbifenilo (24.8 mg, 30% mol) y 4-metoxi-2-metilanilina (47 mg, 1.5 equivalentes), a temperatura ambiente, bajo N_2, se le añadió DME anhidro (2 mL). La mezcla de reacción se agitó a 90°C por 3 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se le añadieron más $Pd_2(DBA)_3$ (20.8 mg, 10% mol) y 2-(Diciclohexilfosfino)-2'-metilbifenilo (24.8 mg, 30% mol). La reacción se calentó a 90°C por 2 horas adicionales y se dejó durante toda la noche a temperatura ambiente. Después de una adición de $Pd_2(DBA)_3$ (20.8 mg, 10% mol) y 2-(Diciclohexilfosfino)-2'-metilbifenilo (24.8 mg, 30% mol), la mezcla de reacción se calentó por 2 horas adicionales a 90°C. Luego se enfrió a temperatura ambiente, se trató con agua y EtOAc, y las fases se separaron. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, los

sólidos se filtraron y el solvente se concentró in vacuo. El producto sin purificar se purificó mediante cromatografía instantánea (gel de sílice, cHex/EtOAc 8:2 o 7:3) para producir el compuesto del título como un aceite color amarillo (84 mg), aún contaminado con la anilina que no reaccionó. La mezcla se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional.

EM (m/z): 671 $[MH]^+$.

Intermediario 111

1-[1-(3-(2-hidroxipropil)-6-metil-2-([2-metil-4-(metiloxi)fenil]amino)-4-piridinil)-1H-pirazol-3-il]-3-[[4-(metiloxi)fenil]metil]-2-imidazolidinona

A una solución del intermediario 110 (80 mg, 0.12 milimoles) en THF anhidro (2.5 mL), a temperatura ambiente, bajo N_2, se añadió $Et_3N{\cdot}3HF$ (156 µL, 8 equivalentes) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 18 horas. Se le añadieron EtOAc y agua, las fases se separaron y la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. Los sólidos se filtraron y el solvente se evaporó. El producto sin purificar se purificó mediante cromatografía instantánea (gel de sílice, cHex/EtOAc 1:1) para producir el compuesto del título como un sólido color amarillo claro (23 mg, 18%, dos pasos).

RMN (^1H, $CDCl_3$): δ 7.63 (d, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.21 (d, 2H), 7.00 (d, 1H), 6.87 (d, 2H), 6.74 (s, 1H), 6.72 (m, 2H), 6.44 (s, 1H), 4.74 (m, 1H),

4.40 (s, 2H), 4.35 (m, 1H), 3.87 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.36 (t, 2H), 2.81 (d, 1H), 2.78 (d, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 1.33 (d, 3H).

EM (m/z): 557 $[MH]^+$.

Intermediario 112

1-(1-[2,6-Dimetil-1-[2-metil-4-(metiloxi)fenil]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1H-pirazol-3-il)-3-[[4-(metiloxi)fenil]metil]-2-imidazolidinona

A una solución color claro del intermediario 111 (23 mg, 0.04 milimoles) en CH_2Cl_2 anhidro (1 mL), a temperatura ambiente, bajo N_2, se le añadieron Et_3N (10 µL, 2 equivalentes), trifenilfosfina (21.7 mg, 2 equivalentes) e I_2 (21 mg, 2 equivalentes) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 2 horas. Se le añadieron CH_2Cl_2 y agua, las fases se separaron, la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, los sólidos se filtraron y el solvente se evaporó. El producto sin purificar se purificó mediante cromatografía instantánea (cHex/EtOAc 1:1) para producir el compuesto del título como un sólido color blanco (10 mg, 46%).

RMN (^1H, $CDCl_3$): δ 7.80 (d, 1H), 7.21 (d, 2H), 7.09 (d, 1H), 6.99 (d, 1H), 6.88 (d, 2H), 6.81 (d, 1H), 6.76 (dd, 1H), 6.53 (s, 1H), 4.41 (s, 2H), 4.35 (m, 1H), 3.91 (t, 2H), 3.79 (s, 6H), 3.63 (dd, 1H), 3.42 (t, 2H), 2.96 (dd, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.18 (d, 3H).

EM (m/z): 539 $[MH]^+$.

Intermediario 113

Metil (4,6-dicloro-2-metil-5-pirimidinil)acetato

Se añadió sodio (1.74 g, 3 equivalentes) porción a porción a MeOH anhidro (60 mL), a 0°C, bajo N_2. Después del consumo del sodio metálico, se le añadió clorhidrato de acetamidita (7.06 g, 3 equivalentes). Después de 20 minutos de agitación se filtró el NaCl precipitado. Se añadió una solución de dietil éster del ácido 2-etoxicarbonil-succínico (6.04 g, 24.5 milimoles) en CH_3OH anhidro (20 mL) a la solución de acetamidina libre y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 2 días. La mezcla de reacción se concentró hasta secarla in vacuo y luego la espuma color amarillo (8.69 g) obtenida se mezcló con $POCl_3$ (6 equivalentes) y CH_3CN (80 mL) y se calentó a reflujo por 18 horas. La solución resultante se enfrió a temperatura ambiente y se vertió lentamente en hielo/agua y NH_4OH concentrado con agitación vigorosa. El producto se extrajo con EtOAc (3x50 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron in vacuo. El aceite sin purificar se purificó mediante cromatrografía instantánea (gel de sílice, cHex/EtOAc 8:2). El compuesto del título se obtuvo como un sólido color amarillo (98% en dos pasos)

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

EM (m/z): 202 $[M]^+$ (2Cl).

Intermediario 114

2-(4,6-Dicloro-2-metil-5-pirimidinil)etanol

A una solución del intermediario 113 (4.0 g, 0.017 moles) en THF anhidro (60 mL), a -78°C, bajo N_2, se le añadió DIBAl-H 1M/THF (52.5 mL, 3 equivalentes) gota a gota. Después de que la adición se completó, la mezcla de reacción se agitó a -30°C por 3 horas. Luego se le añadió una solución salina de Rochelle a 0°C y las fases se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2x50 mL) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Los sólidos se filtraron y el solvente se evaporó. El compuesto del título se obtuvo como un aceite color claro (3.1 gr, 89%) y se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional.

RMN (^1H, $CDCl_3$): δ 4.90 (t, 2H), 3.15 (t, 2H), 2.64 (s, 3H), 1.70 (bs, 1H).

EM (m/z): 207 $[MH]^+$

Intermediario 115

4,6-Diclororo-5-(2-{[(1,1-dimetiletil)(dimetil)silil]oxi}etil)-2-metilpirimidina

A una solución del intermediario 114 (3.1 g, 0.015 moles) en DMF anhidro (100 mL), a 0°C, bajo N_2, se le añadió imidazol (17 g, 17 equivalentes), cloruro de t-butildimetilsililo (6.35 gr, 2.8 equivalentes) y DMAP (cantidad catalítica). La solución se agitó a temperatura ambiente por 18 horas. Se añadieron EtOAc (100 mL) y NH_4Cl acuoso saturado (50 mL) y las

fases se separaron. La capa orgánica se lavó con NaCl acuoso saturado (2x100 mL) y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. Los sólidos se filtraron y el solvente se evaporó. El compuesto sin purificar se purificó mediante cromatografía instantánea (gel de sílice, cHex/EtOAc 9:1) para producir el compuesto del título como un aceite color claro (4.6 g, 95%).

RMN (^1H, $CDCl_3$): δ 3.86 (t, 2H), 3.12 (t, 2H), 2.66 (s, 3H), 0.85 (s, 9H), 0.01 (s, 6H).

EM (m/z): 321 $[MH]^+$

Intermediario 116

N-[2,4-Bis(trifluorometil)fenil]-6-cloro-5-(2-[[(1,1-dimetiletil)(dimetil)-silil]oxi]etil)-2-metil-4-pirimidinamina

A una solución de 2,4-bis-trifluorometil-anilina (984 µL, 1 equivalente) en DMF anhidro (15 mL), a 0°C, bajo N_2, se le añadió NaH al 80%/aceite (400 mg, 2.2 equivalentes). La mezcla de reacción se agitó a 0°C por 30 minutos y luego se le añadió a una solución del intermediario 115 (2 g, 6 milimoles) en DMF anhidro (15 mL) a temperatura ambiente, bajo N_2. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 30 minutos. El exceso de NaH se destruyó cuidadosamente con NaCl acuoso saturado y la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc. Las fases se separaron, la capa orgánica se lavó con NaCl acuoso saturado (2x30 mL) y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. Los sólidos se filtraron y el solvente se evaporó. El compuesto sin purificar se purificó mediante cromatografía instantánea (gel de

sílice, cHex/EtOAc 95:5 → 90:10). El compuesto del título se obtuvo como un aceite color claro (1.84 g, 56%).

RMN (^{1}H, $CDCl_3$): δ 8.61 (d, 1H), 8.04 (bs, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.79 (d, 1H), 4.95 (t, 2H), 3.95 (t, 2H), 2.53 (s, 3H), 0.73 (s, 9H), -0.90 (s, 6H).

EM (m/z): 514 $[MH]^+$

Intermediario 117

2-(4-[[2,4-Bis(trifluorometil)fenil]amino)-6-cloro-2-metil-5-pirimidinil)etanol

A una solución del intermediario 116 (1.84 g, 3.58 milimoles) en DMF anhidro (30 mL), a temperatura ambiente, bajo N_2, se le añadió $Et_3N{\cdot}3HF$ (2.4 mL, 3 equivalentes). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 18 horas. Luego ésta se diluyó con NaCl acuoso saturado frío (50 mL) y se extrajo con EtOAc (3x50 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Los sólidos se filtraron y el solvente se evaporó. El compuesto del título se obtuvo como un aceite color claro (1.4 gr, 98%) y se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional.

RMN (^{1}H, $CDCl_3$): δ 8.59 (bs, 1H), 8.22 (d, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.75 (d, 1H), 4.06 (t, 2H), 3.01 (t, 2H), 2.50 (s, 3H)

EM (m/z): 400 $[MH]^+$

290

Intermediario 118

7-[2,4-Bis(trifluorometil)fenil]-4-cloro-2-metil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina

A una solución del intermediario 117 (514 mg, 1.29 milimoles) en CH_2Cl_2 anhidro (20 mL), a 0°C, bajo N_2, se le añadieron Et_3N (712 µL, 4 equivalentes) y cloruro de metansulfonilo (197 µL, 2 equivalentes) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 18 horas. Luego se añadió agua (20 mL) y las fases se separaron. La capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (2x20 mL) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Los sólidos se filtraron y el solvente se evaporó. El producto sin purificar se purificó mediante cromatografía instantánea (gel de sílice, cHex/EtOAc 8:2) para producir el compuesto del título como un sólido blanco (430 mg, 87%).

RMN (^1H, $CDCl_3$): δ 8.04 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.53 (d, 1H), 4.00 (t, 2H), 3.24 (t, 2H), 2.42 (s, 3H).

EM (m/z): 381 $[MH]^+$.

Intermediario 119

2-[4-cloro-6-[(2,4-diclororofenil)amino]-2-metil-5-pirimidinil]etanol

El intermediario 114 (1.34 g, 6.47 milimoles) y la 2,4-dicloroanilina (1.06 g, 1 equivalente) se calentaron en un vial sellado, a 100°C, bajo N_2, por 18 horas. Se añadió una mezcla 1:1 de H_2O/MeOH y se formó un

291

precipitado color blanco. Los sólidos se filtraron y se secaron para producir el compuesto del título como un sólido blanco (960 mg, 44%).

EM (m/z): 332 $[M]^+$.

Intermediario 120

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

A una solución del intermediario 119 (960 mg, 2.87 milimoles) en CH_2Cl_2 anhidro (10 mL), a 0°C, bajo N_2, se le añadieron Et_3N (1.21 mL, 3 equivalentes) y MsCl (0.5 ml, 2.3 equivalentes). La mezcla de reacción se mantuvo a temperatura ambiente por 4 horas. Luego se le añadió Et_3N (0.6 mL, 2 equivalentes) y la mezcla se sometió a reflujo por 3 horas. La mezcla de reacción se diluyó con CH_2Cl_2 y se lavó con 10% de HCl (15 mL). Las fases orgánicas se separaron y se lavaron con NaCl acuoso saturado. Se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, los sólidos se filtraron y el solvente se evaporó. El compuesto del título se obtuvo como un sólido color blanco (900 mg, rendimiento cuantitativo) y se utilizó como tal en el siguiente paso sin purificación adicional.

RMN (^1H, $CDCl_3$): δ 7.45 (d, 1H), 7.3 (d, 2H), 4.05 (t, 2H), 3.16 (t, 2H), 2.45 (s, 3H).

EM (m/z): 315 $[MH]^+$.

Intermediario 121

3-(6-Metil-1-[2-metil-4-(metiloxi)fenil]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il}anilina

Una suspensión del intermediario 5 (100 mg, 0.263 milimoles), ácido 3-aminofenilborónico (61 mg, 1.5 equivalentes), $Pd(PPh_3)_4$ (30 mg, 0.1 equivalentes), TBAB (8 mg, 0.1 equivalentes) y Na_2CO_3 2N (3.7 ml, 28.5 equivalentes), a temperatura ambiente, bajo N_2, en una mezcla 1:1 de EtOH anhidro/tolueno (10 mL) se calentó a 100°C por 2.5 horas. Se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en agua. Se añadió EtOAc y las fases se separaron. La capa acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (2x10 mL).

Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, los sólidos se filtraron y el solvente se evaporó. El solvente se purificó sobre un cartucho SCX (100% de CH_2Cl_2 → NH_3 (0.5 en MeOH)) y sobre un cartucho de sílice para elusión MEGA Bond (CH_2Cl_2/MeOH 95:5) para producir el compuesto del título como un sólido color blanco (91 mg, rendimiento cuantitativo).

RMN (^1H, DMSO-d_6): δ 7.18 (d, 1H), 7.09 (t, 1H), 6.87 (d, 1H), 6.81 (dd, 1H), 6.76 (d, 1H), 6.69 (d, 2H), 6.61 (d, 2H), 6.41 (s, 1H), 5.18 (bs, 2H), 3.8 (m, 5H), 3.15 (t, 2H), 2.2 (s, 6H).

EM (m/z): 346 $[MH]^+$.

Intermediario 122

N-(2-Cloroetil)-N'-(3-{6-metil-1-[2-metil-4-(metiloxi)fenil]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il}fenil)urea

A una solución del intermediario 121 (91 mg, 0.26 milimoles) en THF anhidro (3 mL), a temperatura ambiente, bajo N_2, se le añadió isocianato de 2-clororoetilo (51 µL, 2 equivalentes). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 2 horas. Esta se evaporó hasta secarla y el residuo se purificó mediante cromatografía instantánea (gel de sílice, cHex/EtOAc 7:3 → EtOAc/Et_3N 1:0.02) para producir el compuesto del título como un sólido blanco (113.4 mg, 97 %).

RMN (^1H, DMSO-d_6): δ 8.76 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.28 (m, 2H), 7.14 (d, 1H), 7.05 (t, 1H), 8.23 (d, 1H), 6.74 (dd, 1H), 6.4 (m, 2H), 3.75 (m, 5H), 3.6 (m, 2H), 3.4 (m, 2H), 3.1 (t, 2H), 2.15 (s, 3H), 2.15 (s, 3H).

EM (m/z): 451 $[MH]^+$.

Intermediario 123

5-Metil-1-{6-metil-1-[2-metil-4-(metiloxi)fenil]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il}-1H-pirazol-3-amina

Una solución del intermediario 5 (200 mg, 0.52 milimoles), 5-metil-3-aminopirazol (200 mg, 2 equivalentes), CuI (285 mg, 3 equivalentes), K_2CO_3 (150 mg, 2.1 equivalentes), N-N'-dimetiltransciclohexandiamina (213 mg, 3 equivalentes) en NMP anhidro (1 mL), se calentó a 150°C por 36 horas. Luego se añadió H_2O (50 mL) y la solución se extrajo con CH_2Cl_2 (3x25 mL).

La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, los sólidos se filtraron y los solventes se evaporaron in vacuo. El compuesto sin purificar así obtenido se purificó mediante cromatrografía instantánea (gel de sílice, cHex/EtOAc 9:1 → 3:7) para producir el compuesto del título como un sólido blanco (60 mg, 33%).

RMN (^1H, $CDCl_3$): 7.15 (d, 1H); 6.85 (d, 1H); 6.75 (m, 1H); 6.45 (s, 1H); 5.48 (s, 1H); 4.74 (s, 2H); 3.71 (s, 3H); 3.23 (t, 2H); 3.12 (t, 2H); 2.20 (s, 3H), 2.11 (s, 6H) δ.

EM (m/z): 350 $[MH]^+$.

Intermediario 124

N-(2-Cloroetil)-N'-(1-{6-metil-1-[2-metil-4-(metiloxi)fenil]-2,3-dihidro-1H- pirrolo[2,3-b]piridin-4-il}-1H-1,2,4-triazol-3-il)urea

A una solución del intermediario 123 (60 mg, 0.17 milimoles) en DMF anhidro (2 mL), a 0°C, bajo N_2, se le añadió isocianato de 2-cloroetilo (0.2 mL, exceso) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 16 horas. Luego se añadió H_2O (10 mL) y la solución se extrajo con CH_2Cl_2 (2x10 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, los sólidos se filtraron y los solventes se evaporaron in vacuo. El producto sin purificar se purificó sobre un cartucho SCX (CH_2Cl_2, luego NH_3 0.05M/MeOH) para producir el compuesto del título como un sólido blanco (30 mg, 40%).

EM (m/z): 455 $[MH]^+$.

Intermediario 125

1-Acetil-3-[1-(1-{4-[(difluorometil)oxi]-2-metilfenil}-6-metil-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-3-il]-2-imidazolidinona

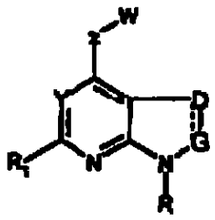
A una solución del intermediario 29 (2.87 g, 4.63 milimoles) en DMF anhidro (80 mL), bajo N_2, a temperatura ambiente, se le añadió NaH al 60%/aceite (0.240 g, 1.2 equivalentes). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 10 minutos, luego la botella se selló con una separaci+ón de goma. Se añadió CF_2Br_2 (2.5 mL, 6 equivalentes) y la mezcla se calentó a 60°C por 3 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se detuvo con $NaHCO_3$ acuoso saturado y se extrajo con CH_2Cl_2 (1x50 mL). La capa orgánica se lavó con NaCl acuoso saturado y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. Los sólidos se filtraron y el solvente se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea dos veces (gel de sílice, 2.5% de MeOH/CH_2Cl_2) para producir 554 mg de un compuesto sin purificar aún contaminado por subproductos. Este se re-purificó mediante cromatografía lynx de fraccionamiento (M+H= 483) y las fracciones resultantes (174 mg), aún contaminadas, se re-purificaron mediante cromatrografía instantánea (gel de sílice, 2% de MeOH/CH_2Cl_2) para producir el compuesto del título (76 mg, 3.4%) como un sólido color blanco.

RMN (1H, $CDCl_3$): δ 7.93 (d, 1H), 7.23 (dd, 1H), 7.1-7.0 (m, 3H), 6.63 (s, 1H), 6.54 (t, 1H), 4.07 (m, 4H), 4.03 (t, 2H), 3.53 (t, 2H), 2.63 (s, 3H), 2.40 (bs, 3H), 2.31 (s, 3H).

296

EJEMPLO 1

Síntesis de los compuestos de fórmula general (II),

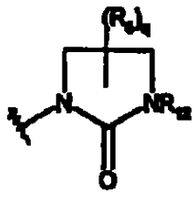


(II)

en la cual

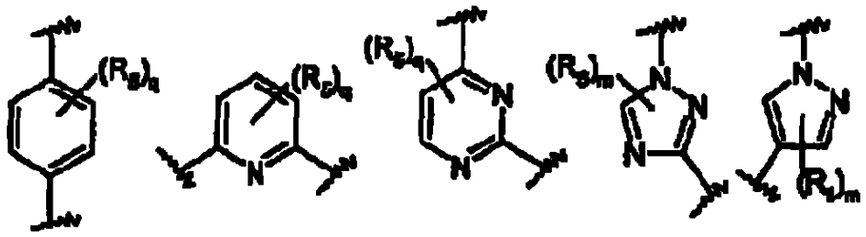
y es $-CR_7$;

W es un derivado de W2:



W2

Z es un pirazolilo, fenilo, piridilo, pirimidinilo, trazolilo, derivado y



m es un entero de 0 a 2;

q es un entero de 0 a 4.

EJEMPLO 1-1

1-{1-[1-(4-Metoxi-2-metilfenil)-6-metil-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1H-pirazol-3-il}imidazolidin-2-ona

En un vial sellado, a temperatura ambiente, bajo N_2, se mezclan juntos el intermediario 5 (60 mg, 0.158 milimoles), CuI (6 mg, 0.2 equivalentes) y K_2CO_3 (4.5 mg, 2.5 equivalentes). Se añadió una solución de dodecano (14.3 µL, 0.4 equivalentes), trans-ciclohexanodiamina (14 µL, 0.6 equivalentes) y el intermediario 8 (48 mg, 2 equivalentes) en NMP anhidro (5 mL) y la mezcla de reacción se agitó a 130°C por 3.5 horas. Luego ésta se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en EtOAc/H_2O. Las fases se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2x10 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, los sólidos se filtraron y el solvente se evaporó. El producto sin purificar se purificó mediante cromatografía instantánea (EtOAc/cHex 6:4, luego 1:1, luego 3:7) seguido por un cartucho SCX (100% de MeOH, luego NH_3 2M/MeOH) para producir el compuesto del título como un sólido color blanco (34 mg, 53%).

Alternativamente, a una suspensión de CuI (8 mg, 0.02 equivalentes) en DMF anhidro (1.8 mL), a temperatura ambiente, bajo N_2, se le añadió (1R,2R)-N,N'-dimetil-1,2-ciclohexanodiamina (90 mg, 0.3 equivalentes) y la solución color azul obtenida se agitó a temperatura ambiente por 1.5 horas. Se le añadieron el intermediario 8 (0.80 g, 2.5 equivalentes) y K_2CO_3 (0.87 g, 3.0 equivalentes) seguido por el intermediario

92 (0.7 g, 21 milimoles) en DMF anhidro (1.8 mL). La mezcla resultante se calentó a 125°C por 30 horas. La mezcla se enfrió a 60°C y se añadió agua (10 mL) gota a gota. La suspensión se agitó a temperatura ambiente por 1 hora y el precipitado color blanco se filtró y se lavó una vez con una mezcla 1:2 de DMF/agua (10 mL), luego dos veces con agua (10 mL). Los sólidos recolectados se secaron a 80°C por 24 horas. El sólido sin purificar así obtenido se disolvió a temperatura ambiente en una mezcla 9:1 de CH_2Cl_2/MeOH (10 mL). La solución se filtró a través de una almohadilla de carbono y el concentrado se lavó con el mismo solvente (10 mL). Se añadió heptano (20 mL) gota a gota a temperatura ambiente, la suspensión resultante se dejó reposar por 2 horas, se filtró y se lavó con MeOH. Los sólidos recolectados se secaron a 80°C por 24 horas para obtener el compuesto del título (410 mg, 48%) como un sólido color blanco.

EJEMPLO 1-2

1-{1-[1-(4-Metoxi-2-metilfenil)-6-metil-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1H-pirazol-3-il}-3-metilimidazolidin-2-ona

A una solución del ejemplo 1 (20 mg, 0.05 milimoles) en THF anhidro (1 mL), a temperatura ambiente, bajo N_2, se añadió KOt-Bu (5 mg, 1 equivalentes) y la mezcla de reacción se agitó por 15 minutos. Luego se añadió yoduro de metilo (6 µL, 2 equivalentes) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 3 horas. Luego ésta se vertió en EtOAc/H_2O

y las fases se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2x20 mL) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Los sólidos se filtraron y el solvente se evaporó. El producto sin purificar se purificó mediante cromatografía instantánea (gel de sílice, cHex/EtOAc 1:1) para producir el compuesto del título como un sólido color amarillo (6 mg, 29%).

EJEMPLO 1-3

1-{1-[1-(2,4-Diclorofenil)-6-metil-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1H-pirazol-3-il}imidazolidin-2-ona

A una solución del intermediario 37 (25 mg, 0.062 milimoles) y 1-(1H-pirazol-3-il)-2-imidazolidinona (18.8 mg, 2 equivalentes) en NMP anhidro (2 mL), a temperatura ambiente, bajo N_2, se le añadieron K_2CO_3 (26 mg, 3 equivalentes), CuI (1.2 mg, 0.1 equivalentes) y (1R,2R)-diaminoetilciclohexano (2.9 mg, 0.3 equivalentes) y la mezcla de reacción se agitó a 100°C por 1 hora, a 120°C por 1 hora, a 150°C por 1 hora y a 180°C por 2 horas. Luego la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, luego se particionó entre EtOAc/NaCl acuoso saturado (100 ml/50 mL). Las fases se separaron y la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, los sólidos se filtraron, el solvente se evaporó y el producto sin purificar se purificó mediante cromatografía instantánea (gel de sílice, cHex/EtOAc 2:8) para producir el compuesto del título como un sólido color blanco (2 mg, 7%).

EJEMPLO 1-4

1-{1-[1-[2,4-Bis(trifluorometil)fenil]-6-metil-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-3-il)-2-imidazolidinona

A una solución del intermediario 81 (120 mg, 0.19 milimoles) en TFA (12 mL), a temperatura ambiente, bajo N_2, se le añadió anisol (61 µL, 3 equivalentes) y la mezcla de reacción se agitó a 80°C por 2 horas. La solución se concentró in vacuo. El residuo se diluyó con CH_2Cl_2 y se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, los sólidos se filtraron y el solvente se evaporó. El producto sin purificar se purificó mediante cromatografía instantánea (CH_2Cl_2 → CH_2Cl_2/MeOH 95:5) para producir el compuesto del título como un sólido color blanco (80 mg, 84%).

EJEMPLO 1-5

1-{1-[1-(4-hidroxi-2-metilfenil)-6-metil-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1H-pirazol-3-il}-2-imidazolidinona

A una solución del ejemplo 1 (131 mg, 0.324 milimoles) en CH_2Cl_2 anhidro (6.5 mL), a 0°C, bajo N_2, se le añadió BBr_3 1M/CH_2Cl_2 (1.6 mL, 5 equivalentes) y la mezcla de reacción se agitó a 0°C por 3 horas. Se le añadió MeOH (5 mL) lentamente y los solventes se evaporaron. El residuo se tomó en CH_2Cl_2 y la capa orgánica se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado (2x20 mL) y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. Los sólidos se filtraron y el

solvente se evaporó. El compuesto sin purificar se purificó mediante cromatografía instantánea (gel de sílice, 100% de EtOAc 5% de MeOH/EtOAc) para producir el compuesto del título como un sólido color amarillo (65 mg, 51%).

EJEMPLO 1-6

1-Acetil-3-(1-[6-metil-1-[2-metil-4-(metiloxi)fenil]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-3-il)-2-imidazolidinona

A una solución del ejemplo 1 (205 mg, 0.507 milimoles) en DMF anhidro (10 mL), a temperatura ambiente, bajo N_2, se le añadió NaH al 60%/aceite (24 mg, 1.2 equivalentes). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 20 minutos. Luego ésta se enfrió a 0°C y se añadió cloruro de acetilo (72 µL, 2 equivalentes) lentamente. La mezcla de reacción se agitó a 0°C por 15 minutos (se formó un precipitado color blanco) y a temperatura ambiente por 30 minutos. Luego ésta se vertió en EtOAc/NaCl acuoso saturado y las fases se separaron. La capa orgánica se lavó con NaCl acuoso saturado (2x20 mL) y las fases acuosas combinadas se extrajeron de nuevo con CH_2Cl_2 (2x20 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, los sólidos se filtraron y el solvente se evaporó. El compuesto sin purificar se purificó mediante cromatografía instantánea (gel de sílice, 2.5% de MeOH/CH_2Cl_2). El compuesto del título se obtuvo como un sólido color amarillo (190 mg, 84%)

EJEMPLO 1-7

1-(1-(1-[4-(Etiloxi)-2-metilfenil]-6-metil-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-3-il)-2-imidazolidinona

A una solución del intermediario 30 (5 mg, 0.011 milimoles) en una mezcla anhidra 3:1 de $MeOH/CH_2Cl_2$ (1 mL), a temperatura ambiente, bajo N_2, se le añadió Cs_2CO_3 (18 mg, 5 equivalentes) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 1 hora. El solvente se evaporó y el residuo se purificó mediante cromatografía instantánea (MEGA-Bond Elut, 500 mg, cHex/EtOAc 1:1) para producir el compuesto del título (2.3 mg, 50%) como un sólido color blanco.

EJEMPLO 1-8

1-[1-(6-Metil-1-(2-metil-4-[(1-metiletil)oxi]fenil)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-3-il]-2-imidazolidinona

A una solución del intermediario 31 (11 mg, 0.023 milimoles) en una mezcla anhidra 3:1 de $MeOH/CH_2Cl_2$ (1 mL), a temperatura ambiente, bajo N_2, se le añadió Cs_2CO_3 (38 mg, 5 equivalentes) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 2 horas. El solvente se evaporó y el residuo se purificó mediante cromatografía instantánea (MEGA-Bond Elut, 1 gr, cHex/EtOAc 1:1) para producir el compuesto del título (2.1 mg, 21%) como un sólido color blanco.

EJEMPL 1-9

1-[1-(6-Metil-1-{2-metil-4-[(trifluorometil)oxi]fenil}-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-3-il]-2-imidazolidinona

A una solución del intermediario 48 (140 mg, 0.242 milimoles) en TFA (3.0 mL), bajo N_2, se añadió anisol (263 µL, 10 equivalentes) y la mezcla de reacción se agitó y se calentó a 80°C por 2 horas. Luego ésta se enfrió a temperatura ambiente, se evaporó el TFA y la mezcla de reacción se particionó entre CH_2Cl_2/$NaHCO_3$ acuoso saturado. Las fases se separaron y la capa orgánica se lavó con NaCl acuoso saturado (2x10 mL). Se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, los sólidos se filtraron y el solvente se evaporó. El producto sin purificar se purificó mediante cromatografía instantánea (gel de sílice, CH_2Cl_2/MeOH 95:5) para producir el compuesto del título como un sólido color blanco (110 mg, 99%).

EJEMPLO 1-10

3-Metil-4-{6-metil-4-[3-(2-oxo-1-imidazolidinil)-1H-pirazol-1-il]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il}benzonitrilo

A una solución del intermediario 51 (120 mg, 0.23 milimoles) en TFA (15 mL), a temperatura ambiente, bajo N_2, se le añadió anisol (75 µL, 3 equivalentes) y la mezcla de reacción se agitó a 80°C por 1.5 horas. La solución se concentró in vacuo. El residuo se diluyó con CH_2Cl_2 y se lavó con

$NaHCO_3$ acuoso saturado. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, los sólidos se filtraron y el solvente se evaporó. El producto sin purificar se purificó sobre un cartucho SCX (CH_2Cl_2 → CH_2Cl_2/MeOH 95:5) para producir el compuesto del título como un sólido color blanco (58 mg, 63%).

EJEMPLO 1-11

1-(1-(6-Metil-1-[2-metil-4-(1H-pirazol-1-il)fenil]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-3-il)-2-imidazolidinona

A una solución del intermediario 54 (95 mg, 0.169 milimoles) en TFA (2.0 mL), bajo N_2, se le añadió anisol (184 µl, 10 equivalentes) y la mezcla de reacción se agitó y se calentó a 80°C por 2 horas. Luego ésta se enfrió a temperatura ambiente, se evaporó el TFA y la mezcla de reacción se particionó entre CH_2Cl_2/$NaHCO_3$ acuoso saturado. Las fases se separaron y la capa orgánica se lavó con NaCl acuoso saturado (2x10 mL). Se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, los sólidos se filtraron y el solvente se evaporó. El producto sin purificar se purificó mediante cromatografía instantánea (gel de sílice, CH_2Cl_2/MeOH 95:5) para producir el compuesto del título como un sólido blanco (77 mg, 99%).

EJEMPLO 1-12

4-[6-Metil-4-[3-(2-oxo-1-imidazolidinil)-1H-pirazol-1-il]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il]-3-benzonitrilo

A una solución del intermediario 57 (70 mg, 0.122 milimoles) en TFA (2.0 mL), bajo N_2, se le añadió anisol (133 µL, 10 equivalentes) y la mezcla de reacción se agitó y se calentó a 80°C por 2 horas. Luego ésta se enfrió a temperatura ambiente, se evaporó el TFA y el producto sin purificar se purificó directamente sobre un cartucho SCX (100% de CH_2Cl_2 → CH_2Cl_2/MeOH y luego Et_3N 2.0M/MeOH) para producir el compuesto del título como un sólido color blanco (55 mg, 99%).

EJEMPLO 1-13

1-[1-[1-[2-(Difluorometil)-4-(metiloxi)fenil]-6-metil-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1H-pirazol-3-il]-2-imidazolidinona

A una solución del intermediario 60 (19.6 mg, 0.035 milimoles) en TFA (4 mL), a temperatura ambiente, bajo N_2, se le añadió anisol (12 µl, 0.003 equivalentes). La mezcla de reacción se agitó por 2 horas. Se añadió $NaHCO_3$ acuoso saturado hasta pH neutro y la mezcla se evaporó hasta secarla. El solvente se purificó sobre un cartucho SCX (NH_3 0.5M/MeOH) para producir el compuesto del título como una espuma color blanco (7.2 mg, 47%).

EJEMPLO 1-14

4-[6-Metil-4-[3-(2-oxo-1-imidazolidinil)-1H-pirazol-1-il]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il}-3-[(trifluorometil)oxi]benzonitrilo

A una solución del intermediario 63 (115 mg, 0.19 milimoles) en TFA (12 mL), a temperatura ambiente, bajo N_2, se le añadió anisol (61 µL, 3 equivalentes) y la mezcla de reacción se agitó a 80°C por 1.5 horas. La solución se concentró in vacuo. El residuo se diluyó con CH_2Cl_2 y se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, los sólidos se filtraron y el solvente se evaporó. El producto sin purificar se purificó sobre un cartucho SCX (CH_2Cl_2 → CH_2Cl_2/MeOH 95:5) para producir el compuesto del título como un sólido color blanco (52.9 mg, 59%).

EJEMPLO 1-15

3-Etil-4-{6-metil-4-[3-(2-oxo-1-imidazolidinil)-1H-pirazol-1-il]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il}benzonitrilo

A una solución del intermediario 66 (70 mg, 0.13 milimoles) en TFA (9 mL), a temperatura ambiente, bajo N_2, se le añadió anisol (42 µl, 3 equivalentes) y la mezcla de reacción se agitó a 80°C por 1 hora. La solución se concentró in vacuo. El residuo se diluyó con CH_2Cl_2 y se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, los sólidos se filtraron y el solvente se evaporó. El producto sin purificar se purificó sobre

un cartucho SCX (100% de CH_2Cl_2 → CH_2Cl_2/MeOH 95:5) para producir el compuesto del título como un sólido color blanco (29 mg, 54%).

EJEMPLO 1-16

1-(1-[6-Metil-1-[2-(metiloxi)-4-(1H-pirazol-1-il)fenil]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il}-1H-pirazol-3-il)-2-imidazolidinona

A una solución del intermediario 69 (72 mg, 0.12 milimoles) en TFA (7.5 mL), a temperatura ambiente, bajo N_2, se le añadió anisol (41 µl, 3 equivalentes) y la mezcla de reacción se agitó a 80°C por 1.5 horas. La solución se concentró in vacuo. El residuo se diluyó con CH_2Cl_2 y se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, los sólidos se filtraron y el solvente se evaporó. El producto sin purificar se purificó sobre un cartucho SCX (CH_2Cl_2/NH_3 0.5M/MeOH 95:5) para producir el compuesto del título como un sólido color blanco (35 mg, 64%).

EJEMPLO 1-17

1-[1-[6-Metil-1-(6-metil-1,3-benzodioxol-5-il)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1H-pirazol-3-il}-2-imidazolidinona

A una solución del intermediario 72 (41 mg, 0.076 milimoles) en TFA (4.7 mL), a temperatura ambiente, bajo N_2, se le añadió anisol (25 µL, 3 equivalentes) y la mezcla de reacción se agitó a 80°C por 1.5 horas. La

solución se concentró in vacuo. El residuo se diluyó con CH_2Cl_2 y se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, los sólidos se filtraron y el solvente se evaporó. El producto sin purificar se purificó sobre un cartucho SCX (100% de CH_2Cl_2 → CH_2Cl_2/MeOH 98:2) para producir el compuesto del título como un sólido color blanco (25 mg, 79%).

EJEMPLO 1-18

1-(1-[6-Metil-1-[2,4,6-tris(metiloxi)fenil]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il}-1H-pirazol-3-il)-2-imidazolidinona

Al intermediario 75 (16 mg, 0.028 milimoles) se le añadieron TFA (1 mL) y anisol (10 µL, 3 equivalentes). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 3 horas, y el solvente se evaporó bajo presión reducida. La mezcla sin purificar se particionó entre CH_2Cl_2/$NaHCO_3$ acuoso saturado. Las fases se separaron y la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, los sólidos se filtraron y el solvente se evaporó. El producto sin purificar se purificó mediante cromatografía instantánea (gel de sílice, 100% de CH_2Cl_2 → CH_2Cl_2/MeOH 97:3) seguido por una purificación adicional en un cartucho SCX SPE (100% de CH_2Cl_2 a CH_2Cl_2/MeOH/NH_3 2M en MeOH 80:19:1) para producir el compuesto del título como un sólido color blanco (9.5 mg, 71%).

EJEMPLO 1-19

1-{1-[6-Metil-1-(6-metil-1,3-benzodioxol-5-il)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1H-pirazol-3-il}-2-imidazolidinona

A una solución del intermediario 78 (20 mg, 0.037 milimoles) en TFA (2.3 mL), a temperatura ambiente, bajo N_2, se le añadió anisol (12 µL, 3 equivalentes) y la mezcla de reacción se agitó a 80°C por 2 horas. La solución se concentró in vacuo. El residuo se diluyó con CH_2Cl_2 y se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, los sólidos se filtraron y el solvente se evaporó. El producto sin purificar se purificó sobre un cartucho SCX (CH_2Cl_2 → CH_2Cl_2/MeOH 98:2) para producir el compuesto del título como un sólido color blanco (12.4 mg, 76%).

EJEMPLO 1-20

1-(6-{6-Metil-1-[2-metil-4-(metiloxi)fenil]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il}-2-piridinil)-2-imidazolidinona

A una solución del intermediario 97 (30 mg, 1 equivalente) en TFA (0.75 ml), a temperatura ambiente, bajo N_2, se le añadieron Anisol (18.3 µL, 3 equivalentes) y una gota de H_2SO_4. La mezcla de reacción se sometió a reflujo por 3 horas. Se concentró y luego se particionó entre EtOAc y $NaHCO_3$ss. Las fases se separaron y la capa orgánica se lavó con NaCl acuoso saturado. Se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, los sólidos se filtraron y el

solvente se evaporó. El compuesto se obtuvo como un sólido color blanco (22 mg, 98%).

EJEMPLO 1-21

1-(4-[6-Metil-1-[2-metil-4-(metiloxi)fenil]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-2-pirimidinil)-2-imidazolidinona

A una solución del intermediario 103 (71 mg, 0.125 milimoles) en TFA (1 mL), a temperatura ambiente, bajo N_2, se le añadió anisol (50 µL, 3.7 equivalentes). La mezcla de reacción se sometió a reflujo por 3 horas. No se detectaron trazas del producto deseado mediante análisis de EM. A la mezcla de reacción enfriada se le añadió H_2SO_4 concentrado (2 gotas). La mezcla de reacción se sometió a reflujo por 75 minutos, se enfrió a temperatura ambiente y se neutralizó con Na_2CO_3 sólido. Los solventes se evaporaron y el residuo se purificó sobre un cartucho de sílice MEGA Bond Elut (CH_2Cl_2/Et_2O/EtOAc 1:1:2 → CH_2Cl_2/MeOH/Et_3N 1:1:0.02) para producir el compuesto del título como un sólido color amarillo (24.2 mg, 47%).

311

EJEMPLO 1-22

1-(2-(6-Metil-1-[2-metil-4-(metiloxi)fenil]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il}-4-pirimidinil)-2-imidazolidinona

A una solución del intermediario 105 (13 mg, 0.023 milimoles) en TFA (1 mL), a temperatura ambiente, bajo N_2, se le añadió anisol (10 µL, 4 equivalentes) y H_2SO_4 concentrado (2 gotas). La mezcla de reacción se sometió a reflujo por 2 horas y se neutralizó con $NaHCO_3$ sólido. La mezcla de reacción se particionó entre EtOAc y agua. La capa acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (3x10 mL) y los extractos orgánicos combinados se concentraron in vacuo. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea (gel de sílice, 100% de CH_2Cl_2 → CH_2Cl_2/MeOH 95:5) y sobre un cartucho SCX (100% de CH_2Cl_2 → NH_3 (0.5 en MeOH)) para producir el compuesto del título como un sólido color blanco (2.8 mg, 10%, 2 pasos).

EJEMPLO 1-23

1-(1-(6-Metil-1-[2-metil-4-(metiloxi)fenil]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il}-1H-pirazol-3-il)-2-imidazolidinona

A una solución del intermediario 107 (30 mg, 0.06 milimoles) en THF anhidro (2 mL), a temperatura ambiente, bajo N_2, se le añadió KOt-Bu (9 mg, 1.2 equivalentes) y la mezcla de reacción se agitó por 1 hora. Se añadió agua (0.5 mL) y el solvente se evaporó. La fase acuosa se diluyó con H_2O y

se extrajo con CH_2Cl_2 (3x20 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Los sólidos se filtraron y el solvente se evaporó. El producto sin purificar se purificó sobre un cartucho de sílice MEGA Bond Elut (100% de EtOAc → EtOAc/MeOH 9:1) para producir el compuesto del título como un sólido color blanco (6 mg, 25%).

EJEMPLO 1-24

1-(1-{2,6-Dimetil-1-[2-metil-4-(metiloxi)fenil]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il}-1H-pirazol-3-il)-2-imidazolidinona

A una solución del intermediario 112 (10 mg, 0.018 milimoles) en TFA (1.1 mL), a temperatura ambiente, bajo N_2, se le añadió anisol (10 µL, 5 equivalentes) y la mezcla de reacción se agitó a 80°C por 1.5 horas. Luego la solución se concentró in vacuo. El residuo se diluyó con CH_2Cl_2, se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado y las fases se separaron. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, los sólidos se filtraron y el solvente se evaporó. El producto sin purificar se purificó sobre un cartucho de sílice MEGA Bond Elut (100% de CH_2Cl_2 → CH_2Cl_2/MeOH 98:2) para producir el compuesto del título (racemato) como un sólido color blanco (6 mg, 80%).

313

EJEMPLO 1-25

1-(3-{6-Metil-1-[2-metil-4-(metiloxi)fenil]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il}fenil)-2-imidazolidinona

A una suspensión del intermediario 122 (60 mg, 0.13 milimoles) en THF anhidro (3 mL), a temperatura ambiente, bajo N_2, se le añadió t-BuOK (18 mg, 1.2 equivalentes). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 3 horas. Se le añadieron NH_4Cl acuoso saturado y EtOAc y las fases se separaron. La capa acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (2x10 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, los sólidos se filtraron y el solvente se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea (gel de sílice, cHex/EtOAc 8:2 → 100% de EtOAc) para producir el compuesto deseado aún contaminado con impurezas alifáticas. Este producto sin purificar se purificó adicionalmente mediante CLAR preparativa (Columna: X Terra MS C18 5 mm, 30 x 75 mm, Fase móvil: A: H_2O + 0.1% de TFA, B: CH3CN + 0.1% de TFA, Gradiente: 10% (B) por 1 minuto, de 10% (B) a 90% (B) en 12 minutos, Velocidad de flujo (ml/min): 43, Intervalo de longitud de onda UV (nm): 200-400 Intervalo de masa (amu): 100-900, Ionización: ES+) para producir el compuesto del título como un sólido color blanco (31.3 mg, 58 %).

EJEMPLO 1-26

1-(5-Metil-1-(6-metil-1-[2-metil-4-(metiloxi)fenil]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-3-il)-2-imidazolidinona

A una solución del intermediario 124 (35 mg, 0.072 milimoles) en THF anhidro (2 mL), a temperatura ambiente, bajo N_2, se le añadió t-BuOK (9.8 mg, 1.2 equivalentes) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 18 horas. Se añadió agua (0.5 mL) y el solvente se evaporó. La fase acuosa se diluyó con H_2O y se extrajo con CH_2Cl_2 (3x10 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Los sólidos se filtraron y el solvente se evaporó. El producto sin purificar se purificó sobre un cartucho de sílice MEGA Bond Elut (EtOAc/cHex 2:8 → 3:7) para producir el compuesto del título como un sólido color blanco (12 mg, 39%).

EJEMPLO 1-27

1-[1-(1-{4-[(difluorometil)oxi]-2-metilfenil}-6-metil-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-3-il]-2-imidazolidinona

A una suspensión del intermediario 125 (76 mg, 0.156 milimoles) en una mezcla 3:1 de MeOH/CH_2Cl_2 (10 mL), a temperatura ambiente, se le añadió Cs_2CO_3 (0.257 g, 5 equivalentes). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 1 hora. El solvente se evaporó y el residuo se purificó mediante

cromatografía instantánea (gel de sílice, 2% de $MeOH/CH_2Cl_2$) para producir el compuesto del título (45 mg, 71%) como un sólido color blanco.

Todos los datos analíticos se establecen en el siguiente Cuadro 1-1 y en el cual:

R_1 es $-CH_3$;

R_5 es hidrógeno;

R_6 es hidrógeno,

R_7 es hidrógeno;

D corresponde a $-CR_8R_9$;

G corresponde a $-CR_{10}R_{11}$;

R_8, R_9, R_{10}, R_{11} son todos hidrógeno, excepto por el ejemplo 1-24 en donde R_{10} es un grupo metilo.

Compuesto No.	R	R_{12}	Z	Datos analíticos
1-1	2-metil-4-metoxi-fenil	H		RMN (^1H, $CDCl_3$): δ 8.29 (d, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.85 (d, 1H), 6.79-6.74 (m, 3H), 3.91 (t, 2H), 3.82 (t, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.44 (t, 4H), 2.17 (s, 3H), 2.15 (s, 3H) Estructura confirmada por el experimento NOE EM: 405 $[MH]^+$

316

Compuesto No.	R	R_{12}	Z	Datos analíticos
1-2	2-metil-4-metoxi-fenil	CH_3		RMN: (^{1}H, $CDCl_3$): δ 7.76 (d, 1H), 7.15 (d, 1H), 6.93 (d, 1H), 6.77 (d, 1H), 6.75 (dd, 1H), 6.52 (s, 1H), 3.96 (t, 2H), 3.84 (t, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.50 (t, 2H), 3.42 (t, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.20 (s, 3H) EM: 419 $[MH]^+$
1-3	2,4-dicloro-fenilo	H		RMN (^{1}H, $CDCl_3$): δ 7.825 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.66 (s, 1H), 4,57 (bs, 1H), 4.09 (t, 1H), 3.96 (t, 1H), 3.61 (t, 1H), 3.48 (t, 1H), 2.34 (s, 3H). Estructura confirmada por el experimento NOE EM (m/z): 429 $[M]^+$
1-4	2,4-bis-trifluorometilo	H		RMN (^{1}H, $CDCl_3$): δ 7.96 (s, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.80 (bs, 1H), 7.61 (d, 1H), 6.97 (d, 1H), 6.70 (s, 1H), 4.66 (bs, 1H), 4.08 (t, 2H), 3.91 (t, 2H), 3.61 (t, 2H), 3.50 (t, 2H), 2.31 (s, 3H). EM (m/z): 497 $[MH]^+$

Compuesto No.	R	R_{12}	Z	Datos analíticos
1-5	2-metil-4-hidroxi-fenil	H		RMN (^{1}H, DMSO-d_6): δ 9.31 (bs, 1H), 8.31 (d, 1H), 7.07 (bs, 1H), 7.04 (d, 1H), 6.78 (d, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.68 (d, 1H), 6.62 (dd, 1H), 3.93 (t, 2H), 3.81 (t, 2H), 3.46 (m, 4H), 3.18 (s, 3H), 2.10 (s, 3H). EM (m/z): 391 $[MH]^+$.
1-6	2-metil-4-metoxi-fenilo	Ac		RMN (^{1}H, $CDCl_3$): δ 7.85 (d, 1H), 7.15 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 6.80 (d, 1H), 6.75 (dd, 1H), 6.55 (s, 1H), 4.00 (m, 4H), 3.85 (t, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.45 (t, 2H), 2.60 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.20 (s, 3H). EM (m/z): 447 $[MH]^+$.
1-7	2-metil-4-etoxi-fenilo	H		RMN (^{1}H,): 7.82 (d, 1H), 7.15 (d, 1H), 6.90 (d, 1H), 6.78 (d, 1H), 6.75 (dd, 1H), 6.70 (dd, 1H), 4.70 (bs, 1H), 4.2-4.0 (m, 4H), 3.80 (t, 2H), 3.60 (t, 2H), 3.40 (t, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.25 (s, 2H), 1.45 (t, 3H). Estructura confirmada por el experimento NOE EM: 419 $[MH]^+$.

318

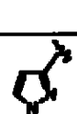
Compuesto No.	R	R_{12}	Z	Datos analíticos
1-8	2-metil-4-isopropoxi-fenilo	H		RMN (^{1}H,): 7.90 (d, 1H), 7.10 (d, 1H), 6.90 (d, 1H), 6.8-6.7 (m, 2H), 6.55 (s, 1H), 4.60 (bs, 1H), 4.50 (m, 1H), 4.10 (t, 2H), 3.90 (t, 2H), 3.60 (t, 2H), 3.45 (t, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.26 (d, 6H). EM (m/z): 475 $[MH]^+$.
1-9	2-metil-4-trifluorometiloxi-fenilo	H		RMN: (^{1}H, $CDCl_3$): δ 7.84 (d, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.09 (d, 1H), 6.98 (d, 1H), 6.63 (s, 1H), 4.68 (s, 1H), 4.10 (t, 2H), 3.91 (t, 2H), 3.63 (t, 2H), 3.50 (t, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.29 (s, 3H). EM (m/s): 459 $[MH]^+$
1-10	2-metil-4-ciano-fenilo	H		RMN (^{1}H, $CDCl_3$): δ 7.82 (d, 1H), 7.54 (bs, 1H), 7.48 (dd, 1H), 7.36 (d, 1H), 6.96 (d, 1H), 6.67 (s, 1H), 4.55 (bs, 1H), 4.11 (t, 2H), 3.95 (t, 2H), 3.62 (t, 2H), 3.49 (t, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.29 (s, 3H). EM (m/z): 400 $[MH]^+$.

Compuesto No.	R	R_{12}	Z	Datos analíticos
1-11	2-metil-4-(pirazol-1-il)-fenilo	H		RMN (^{1}H, $CDCl_3$): δ 7.90 (d, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.64 (m, 1H), 7.37 (d, 1H), 6.97 (d, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.45 (t, 1H), 4.77 (s, 1H), 4.11 (t, 2H), 3.94 (t, 2H), 3.63 (t, 2H), 3.50 (t, 2H), 2.34 (s, 6H). EM: 441 $[MH]^+$.
1-12	2-trifluorometil-4-ciano-fenilo	H		RMN: (^{1}H, $CDCl_3$): δ 8.01 (d, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.84 (dd, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.00 (d, 1H), 6.75 (s, 1H), 4.65 (s, 1H), 4.10 (t, 2H), 3.98 (t, 2H), 3.64 (t, 2H), 3.51 (t, 2H), 2.36 (s, 3H). EM (m/z): 454 $[MH]^+$.
1-13	2-difluorometil-4-metoxi	H		RMN: (^{1}H, $CDCl_3$): δ 7.84 (d, 1H), 7.21 (m, 2H), 7.02 (dd, 1H), 6.87 (t, 1H, $J_{(H-F)}$ = 57 Hz), 6.97 (d, 1H), 6.64 (s, 1H), 4.84 (bs, 1H), 4.13 (t, 2H), 3.93 (t, 2H), 3.9 (s, 3H), 3.66 (t, 2H), 3.53 (t, 2H), 2.33 (s, 3H). EM (m/z): 441 $[MH]^+$.

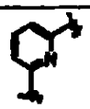
320

Compuesto No.	R	R_{12}	Z	Datos analíticos
1-14	2-trifluorometiloxi-4-ciano-fenilo	H		RMN (^{1}H, $CDCl_3$): δ 8.05 (d, 1H), 7.84 (m, 1H), 7.54 (bs, 1H), 7.5 (m, 1H), 6.98 (m, 1H), 6.78 (s, 1H), 4.63 (bs, 1H), 4.11 (m, 4H), 3.62 (t, 2H), 3.48 (t, 2H), 2.41 (s, 3H). EM (m/z): 470 $[MH]^+$.
1-15	2-etil-4-ciano-fenilo	H		RMN (^{1}H, $CDCl_3$): δ 7.82 (d, 1H), 7.6 (bs, 1H), 7.49 (m, 1H), 7.34 (m, 1H), 6.96 (d, 1H), 6.65 (s, 1H), 4.7 (bs, 1H), 4.11 (t, 2H), 3.92 (t, 2H), 3.62 (t, 2H), 3.49 (t, 2H), 2.66 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 1.22 (t, 3H). EM (m/z): 414 $[MH]^+$.
1-16	2-metoxi-4-(pirazol-1-il)-fenilo	H		RMN (^{1}H, $CDCl_3$): δ 7.89 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.16 (dd, 1H), 6.94 (d, 1H),

321

Compuesto No.	R	R_{12}	Z	Datos analíticos
				6.62 (s, 1H), 6.44 (t, 1H), 4.68 (bs, 1H), 4.13-3.66 (t/t, 4H), 3.89 (s, 3H), 3.93-3.53 (t/t, 4H), 2.34 (s, 3H). EM (m/z): 457 $[MH]^+$.
1-17	2-metil-4,5-benzodioxolilo	H		RMN (^{1}H, $CDCl_3$): δ (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 6.8 (s/s, 2H), 6.5 (s, 1H), 5.95 (s, 2H), 4.5 (bs, 1H), 4.1-3.5 (t/t, 4H), 3.8-3.6 (t/t, 4H), 2.2 (s, 3H), 2.1 (s, 3H). MS (m/z): 419 $[MH]^+$.
1-18	2,4,6-trimetoxi-fenilo	H		RMN (^{1}H, $CDCl_3$): δ 8.26 (bs, 1H), 7.04 (bs, 1H), 6.76 (bs, 1H), 6.65 (bs, 1H), 6.29 (bs, 1H); 3.92-3.46 (t,t, 4H), 3.81-3.46 (t,t, 4H), 3.79 (s, 3H), 3.69 (s, 6H), 2.13 (s, 3H). EM (m/z): 451 $[MH]^+$.
1-19	2-metil-3,4-benzodioxolilo	H		RMN (^{1}H, $CDCl_3$): δ 7.81 (d, H), 6.94 (d, 1H), 6.75 (dd, 2H), 6.56 (s, 1H), 5.95 (s, 2H), 4.61 (bs, 1H), 4.09 (t, 2H), 3.84 (t, 2H), 3.60 (t, 2H), 3.43 (t, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.08 (s, 3H). EM (m/z): 419 $[MH]^+$

328

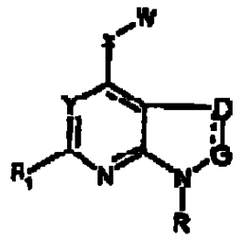
Compuesto No.	R	R_{12}	Z	Datos analíticos
1-20	2-metil-4-metoxi-fenilo	H		RMN (^{1}H, $CDCl_3$): 8.15 (d, 1H), 7.77 (t, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.14 (d, 1H), 6.86 (d, 1H), 6.8 (m, 1H), 6.79 (s, 1H), 4.22 (t, 2H), 3.84 (t, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.51 (m, 4H), 2.26 (s, 3H), 2.21 (s, 3H) δ. EM (m/z): 416 $[MH]^+$.
1-21	2-metil-4-metoxi-fenilo	H		RMN (^{1}H, DMSO-d_6): δ 8.62 (d, 1H), 8.1 (d, 1H), 7.65 (bs, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.18 (d, 1H), 6.86 (d, 1H), 6.79 (d, 1H), 4.13 (t, 2H), 3.85 (t, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.57 (t, 2H), 3.47 (t, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.16 (s, 3H). Estructura confirmada por el experimento NOE EM (m/z): 417 $[MH]^+$
1-22	2-metil-4-metoxi-fenil	H		RMN (^{1}H, $CDCl_3$): δ 8.77 (d, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.2 (d, 1H), 6.83 (d, 1H), 6.76 (dd, 1H), 6.71 (s, 1H), 4.95 (bs, 1H), 4.28 (t, 2H), 3.93 (t, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.61 (t, 2H), 3.58 (t, 2H), 2.37 (s, 3H),

Compuesto No.	R	R_{12}	Z	Datos analíticos
				2.25 (s, 3H). Estructura confirmada por el experimento NOE EM: 417 $[MH]^+$.
1-23	2-metil-4-metoxi-fenilo	H		RMN (^{1}H, $CDCl_3$): δ 8.98 (s, 1H), 7.14 (d, 1H), 7.05 (S, 1H), 6.83 (d, 1H), 6.76 (m, 2H), 3.89 (t, 2H), 3.37 (t, 2H), 3.82 (t, 2H), 3.41 (t, 2H), 3.71 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.11 (s, 3H). Estructura confirmada por el experimento NOE EM (m/z): 406 $[MH]^+$.
1-24	2-metil-4-metoxi-fenilo	H		RMN (^{1}H, $CDCl_3$): δ 7.80 (d, 1H), 7.09 (d, 1H), 6.93 (d, 1H), 6.81 (d, 1H), 6.77 (dd, 1H), 6.53 (s, 1H), 4.56 (bs, 1H), 4.25 (m, 1H), 4.10 (t, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.61 (m, 3H), 2.97 (dd, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.21 (d, 3H). EM (m/z) 419 $[MH]^+$.
1-25	2-metil-4-metoxi-fenilo			RMN (^{1}H, DMSO-d_6): δ 7.79 (s, 1H), 7.6 (d, 1H), 7.43 (t, 1H), 7.2 (d, 2H), 7.02 (bs, 1H), 6.89

Compuesto No.	R	R_{12}	Z	Datos analíticos
				(d, 1H), 6.83 (dd, 1H), 6.49 (s, 1H), 3.85 (t, 2H), 3.8 (t, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.4 (t, 2H), 3.2 (t, 2H), 2.21 (s, 6H). EM (m/z): 415 $[MH]^+$.
1-26	2-metil-4-metoxi-fenil	H		RMN (^{1}H, $CDCl_3$): δ 7.18 (d, 1H), 6.9 (d, 1H); 7.85 (d, 1H), 6.77 (m, 1H); 6.53 (s, 2H); 6.43 (s, 1H), 3.80 (t, ·2H); 3.75 (s, 3H); 3.41 (t, 2H); 3.3 (s, 3H); 3.15 (t, 2H); 2.34 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.17 (s, 3H). EM (m/z): 418.2 $[MH]^+$.
1-27	2-metil-4-difluoro-metiloxifenilo	H		RMN (^{1}H, $CDCl_3$): δ 7.87 (d, 1H), 7.30 (dd, 1H), 7.08 (d, 1H), 7.01 (dd, 1H), 7.00 (d, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.53 (t, 1H), 4.66 (s, 1H), 4.14 (t, 2H), 3.92 (t, 2H), 3.66 (t, (2H), 3.51 (t, 2H), 2.38 (bs, 3H), 2.31 (s, 3H). EM (m/z): 441 [MH]+

EJEMPLO 2

Síntesis de los compuestos de fórmula general (II)

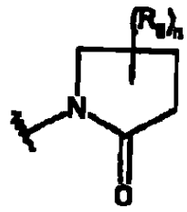


(II)

en la cual

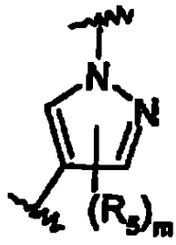
Y es $-CR_7$;

W es un derivado de W9:



W9

Z es un derivado de pirazolilo



m es un entero de 0 a 2;

n es un entero de 0 a 6.

EJEMPLO 2-1

1-{1-[1-(4-Metoxi-2-metilfenil)-6-metil-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1H-pirazol-3-il}pirrolidin-2-ona

En un vial sellado, a temperatura ambiente, bajo N_2, se mezclan juntos el intermediario 5 (50 mg, 0.16 milimoles), CuI (6 mg, 0.2 equivalentes) y K_2CO_3 (46 mg, 2.1 equivalentes). Se añadió una solución de dodecano (14.5 µL, 0.4 equivalentes), trans-ciclohexanodiamina (11.5 µL, 0.6 equivalentes) y el intermediario 10 (30 mg, 1.2 equivalentes) en NMP anhidro (1.5 mL) y la mezcla de reacción se sometió a irradiación de microondas (150°C) por tres ciclos (5 minutos, 10 minutos, 15 minutos). Luego ésta se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en EtOAc/H_2O. Las fases se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2x10 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, los sólidos se filtraron y el solvente se evaporó. El producto sin purificar se purificó sobre un primer cartucho SCX (cHex/EtOAc 9:1), un segundo cartucho SCX (CH_2Cl_2/MeOH 9:1) y finalmente CLAR preparativa (Columna: X Terra MS C18 5 um, 50 x 4.6 mm, Fase móvil: A: H_2O + 0.1% de TFA.; B: CH_3CN + 0.1% de TFA, Gradiente: 10% (B) por 1 minuto, de 10% (B) a 90% (B) en 12 minutos, Velocidad de flujo: 1 ml/min, Intervalo de longitud de onda UV: 200-400 nm, Intervalo de masa: 150-900 amu, Ionización: ES+) para producir el compuesto del título como un sólido color amarillo claro (21 mg, 35%)

Todos los datos analíticos se establecen en el siguiente Cuadro 2-1 y en el cual:

R_1 es $-CH_3$;

R_5 es hidrógeno;

R_6 es hidrógeno,

R_7 es hidrógeno;

D corresponde a $-CR_8R_9$;

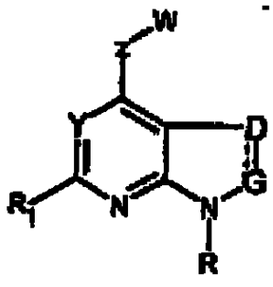
G corresponde a $-CR_{10}R_{11}$;

R_8, R_9, R_{10}, R_{11} todos son hidrógeno.

Compuesto No.	R	Datos analíticos
2-1	2-metil-4-metoxi-fenilo	RMN (^{1}H, DMSO): δ 8.35 (d, 1H), 7.20 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 6.85 (d, 1H), 6.75 (m, 2H), 3.90 (m, 4H), 3.70 (s, 3H), 3.45 (t, 2H), 2.50 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 2.10 (m, 2H), 2.10 (s, 3H). EM (m/z): 404 $MH]^+$

EJEMPLO 3

Síntesis de los compuestos de fórmula general (II),

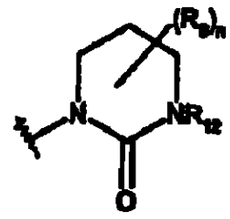


(II)

en la cual

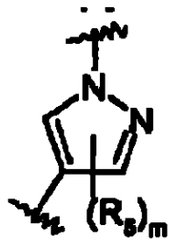
Y es $-CR_7$;

W es un derivado de W3:



W3

Z es un derivado de pirazolilo



m es un entero de 0 a 2;

n es un entero de 0 a 6.

EJEMPLO 3-1

1-{1-[1-(4-Metoxi-2-metilfenil)-6-metil-2,3-dihidro-1H-pirolo[2,3-b]piridin-4-il]-1H-pirazol-3-il}tetrahidropirimidin-2-(1H)-ona

En un vial sellado, a temperatura ambiente, bajo N_2, se mezclan juntos el intermediario 5 (15 mg, 0.04 milimoles), CuI (1.5 mg, 0.2 equivalentes) y K_2CO_3 (11.6 mg, 2.1 equivalentes). Se añadió una solución de dodecano (2 µL, 0.2 equivalentes), trans-ciclohexanodiamina (2 µL, 0.3

equivalentes) y el intermediario 13 (8 mg, 1 equivalentes) en NMP anhidro (2 mL) y la mezcla de reacción se agitó a 130°C por 6 horas. Luego ésta se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en EtOAc/H_2O. Las fases se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2x10 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, los sólidos se filtraron y el solvente se evaporó. El producto sin purificar se purificó sobre un cartucho SCX (EtOAc/cHex 6:4, luego 100% de EtOAc, luego, 5% de MeOH/EtOAc) para producir el compuesto del título como un sólido color blanco (5.1 mg, 25%)

Todos los datos analíticos se establecen en el siguiente Cuadro 3-1 y en el cual:

R_1 es -CH_3;

R_5 es hidrógeno;

R_6 es hidrógeno,

R_7 es hidrógeno;

R_{12} es hidrógeno;

D corresponde a -CR_8R_9;

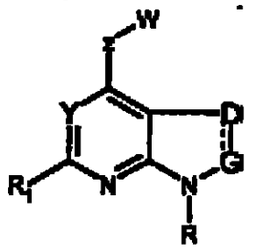
G corresponde a -$CR_{10}R_{11}$;

R_8, R_9, R_{10}, R_{11} todos son hidrógeno.

Compuesto No.	R	Datos analíticos
3-1	2-metil-4-metoxi-fenilo	RMN (^{1}H, $CDCl_3$): δ 7.80 (d, 1H), 7.2 (d, 1H), 7.0 (d, 1H), 6.80 (d, 1H), 6.75 (dd, 1H), 6.60 (s, 1H), 4.95 (bs, 1H), 4.05 (dd, 2H), 3.90 (t, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.45 (t, 2H), 3.40 (bm, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.05 (m, 2H). EM (m/z): 419 $[MH]^+$

EJEMPLO 4

Síntesis de los compuestos de fórmula general (II),

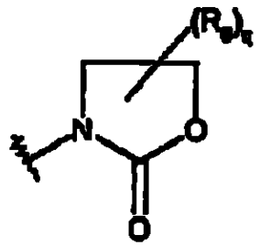


(II)

en la cual

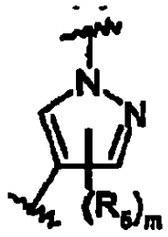
Y es $-CR_7$;

W es un derivado de W11:



W11

Z es un derivado de pirazolilo



m es un entero de 0 a 2;

q es un entero de 0 a 4.

EJEMPLO 4-1

3-(1-[6-Metil-1-[2-metil-4-(metiloxi)fenil]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il}-1H-pirazol-3-il)-1,3-oxazolidin-2-ona

A un vial bajo N_2 se le añadieron el intermediario 5 (38 mg, 0.1 milimoles), el intermediario 16 (15 mg, 0.1 milimoles), CuI (1.9 mg, 0.1 equivalentes), (1R,2R)-diaminometilciclohexano (4.3 mg, 0.3 equivalentes), K_2CO_3 (41 mg, 0.3 milimoles) y NMP anhidro (1 mL). El vial se selló y la mezcla de reacción se agitó a 130°C por 4 horas. Esta se vertió en agua/EtOAc. Las fases se separaron y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (2x10 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, los sólidos se filtraron y el solvente se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea (gel de sílice, EtOAc/cHex 1:1) para producir el compuesto del título como un sólido color blanco (20 mg, 49%).

332

Todos los datos analíticos se establecen en el siguiente Cuadro 4-1 y en el cual:

R_1 es $-CH_3$;

R_5 es hidrógeno;

R_6 es hidrógeno,

R_7 es hidrógeno;

D corresponde a $-CR_8R_9$;

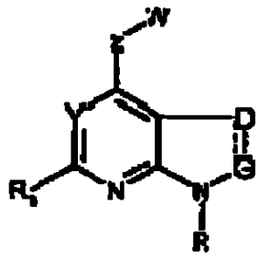
G corresponde a $-CR_{10}R_{11}$;

R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, todos son hidrógeno.

Compuesto No.	R	Datos analíticos
4-1	2-metil-4-metoxi-fenilo	RMN (^{1}H, $CDCl_3$): δ 7.85 (d, 1H), 7.16 (d, 1H), 6.93 (d, 1H), 6.81 (d, 1H), 6.77 (dd, 1H), 6.55 (s, 1H), 4.54 (t, 2H), 4.2 (t, 2H), 3.87 (t, 2H), 3.8 (s, 3H), 3.44 (t, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.24 (s, 3H). EM (m/z): 406 $[MH]^+$.

EJEMPLO 5

Síntesis de los compuestos de fórmula general (II),

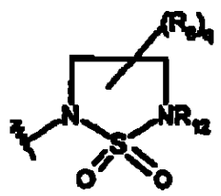


(II)

en la cual

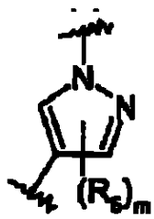
Y es $-CR_7$;

W es un derivado de W10:



W10

Z es un derivado de pirazolilo



m es un entero de 0 a 2;

q es un entero de 0 a 4.

EJEMPLO 5-1

Metil 5-(1-[6-metil-1-[2-metil-4-(metiloxi)fenil]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il}-1H-pirazol-3-il)-1,2,5-tiadiazolidin-2-carboxilato 1,1-dióxido)

A un vial bajo N_2 se le añadieron el intermediario 21 (20 mg, 0.052 milimoles), sal interna de hidróxido de (metoxicarbonilsulfamoil)trietilamonio (40 mg, 3.2 equivalentes) y THF anhidro (1 mL). La mezcla de reacción se sometió a reflujo por 1 hora. Se enfrió a

temperatura ambiente y se diluyó con CH_2Cl_2. Se añadió HCl 1N y las fases se separaron. La capa acuosa se extrajo adicionalmente con CH_2Cl_2 (3x10 mL). Los extractos orgánicos combinados se concentraron y el residuo se purificó mediante cromatografía instantánea (gel de sílice, cHex/EtOAc 7:3) para producir el compuesto del título como un sólido color blanco (8.2 mg, 32%).

EJEMPLO 5-2

4-[3-(1,1-Dióxido-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-1H-pirazol-1-il]-6-metil-1-[2-metil-4-(metiloxi)fenil]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina

A una solución del ejemplo 5-1 (7.2 mg, 0.0144 milimoles) en MeOH anhidro (1 mL) y CH_2Cl_2 anhidro (2 mL), a temperatura ambiente, bajo N_2, se le añadió 25% de NaOH (40 µL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 30 minutos. Luego ésta se vertió en $NaHCO_3$ acuoso saturado y se le añadió CH_2Cl_2. Las fases se separaron y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con CH_2Cl_2 (2x10 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, los sólidos se filtraron y el solvente se evaporó para producir el compuesto del título (6.4 mg, rendimiento cuantitativo) como un sólido color blanco.

Todos los datos analíticos se establecen en el siguiente Cuadro 5-1 y en el cual:

R_1 es $-CH_3$;

R_5 es hidrógeno;

R_6 es hidrógeno,

R_7 es hidrógeno;

D corresponde a $-CR_8R_9$;

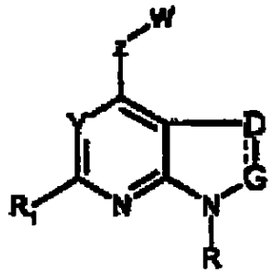
G corresponde a $-CR_{10}R_{11}$;

R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, todos son hidrógeno.

Compuesto No.	R	R_{12}	Datos analíticos
5-1	2-metil-4-metoxi-fenilo	CO_2Me	RMN (^1H, $CDCl_3$): δ 7.88 (d, 1H), 7.17 (d, 1H), 6.82 (d, 1H), 6.77 (dd, 1H), 6.51 (s, 1H), 6.5 (d, 1H), 4.1 (bst, 4H), 3.95 (s, 3H), 3.87 (t, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.46 (t, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.24 (s, 3H). EM m/z: 499 $[MH]^+$
5-2	2-metil-4-metoxi-fenil	H	RMN (^1H, DMSO-d_6): δ 8.37 (d, 1H), 7.71 (bs, 1H), 7.15 (d, 1H), 6.84 (d, 1H), 6.76 (dd, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.31 (d, 1H), 3.93 (t, 2H), 3.82 (t, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.50 (t, 2H), 3.42 (t, 2H), 2.16 (s, 3H), 2.13 (s, 3H). EM m/z: 441 [MH]+

EJEMPL 6

Síntesis de los compuestos de fórmula general (III),

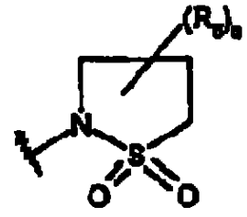


(III)

en la cual

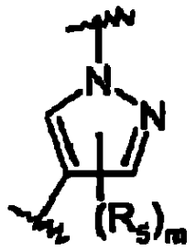
Y es $-CR_7$;

W es un derivado de W12:



W12

Z es un derivado de pirazolilo



m es un entero de 0 a 2;

n es un entero de 0 a 6.

EJEMPL 6-1

4-[3-(1,1-Dióxido-2-isotiazolidinil)-1H-pirazol-1-il]-6-metil-1-[2-metil-4-(metiloxi)fenil]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina

El intermediario 22 (10 mg, 0.022 milimoles) y $POCl_3$ (1 mL) se mezclaron juntos en un vial bajo N_2. La mezcla de reacción se sometió a reflujo por 1 hora. Se añadió $NaHCO_3$ acuoso saturado hasta pH neutro y la mezcla se particionó entre agua y EtOAc. Las dos fases se separaron y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (3x10 mL). Los extractos orgánicos combinados se concentraron y el residuo se purificó mediante cromatografía instantánea (gel de sílice, cHex/EtOAc 1:1 → EtOAc /solución de NH_3 en MeOH (0.5 M) 7:3) para producir el compuesto del título como un sólido blanco (4.2 mg, 50%).

Todos los datos analíticos se establecen en el siguiente Cuadro 6-1 y en el cual:

R_1 es $-CH_3$;

R_5 es hidrógeno;

R_6 es hidrógeno,

R_7 es hidrógeno;

D corresponde a $-CR_8R_9$;

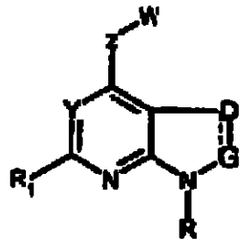
G corresponde a $-CR_{10}R_{11}$;

R_8, R_9, R_{10}, R_{11} todos son hidrógeno.

Compuesto No.	R	Datos analíticos
6-1	2-metil-4-metoxi-fenilo	RMN (^{1}H, $CDCl_3$): δ 7.84 (d, 1H), 7.16 (d, 1H), 6.82 (d, 1H), 6.77 (dd, 1H), 6.52 (s, 1H), 6.51 (d, 1H), 3.98 (t, 2H), 3.87 (t, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.46 (m, 2H), 3.37 (t, 2H), 2.57 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.23 (s, 3H). IR (película, cm^{-1}): EM m/z: 439 $[M]^+$.

EJEMPLO 7

Síntesis de los compuestos de fórmula general (II),

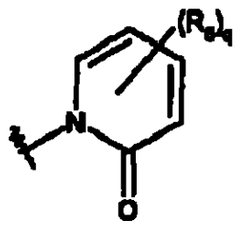


(II)

en la cual

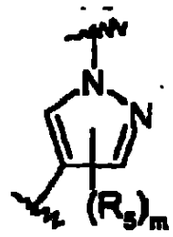
Y es $-CR_7$;

W es un derivado de W13:



W13

z es un derivado de pirazolilo



m es un entero de 0 a 2;

q es un entero de 0 a 4.

EJEMPLO 7-1

3-Metil-1-(1-[6-metil-1-[2-metil-4-(metiloxi)fenil]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-3-il)-2 (1H)-piridinona

Una solución del intermediario 5 (20 mg, 0.05 milimoles), el intermediario 26 (14 mg, 2 equivalentes), CuI (10 mg, 1 equivalente), K_2CO_3 (15 mg, 2.1 equivalentes) y N-N'-dimetil trans-ciclohexanodiamina (9 mg, 1 equivalente) en NMP anhidro (1 mL) a temperatura ambiente, se calentó a 150°C por 18 horas. Luego se añadió NH_4Cl acuoso saturado (10 mL) y la solución se extrajo con CH_2Cl_2 (25 mL). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, los sólidos se filtraron y los solventes se evaporaron in vacuo El compuesto sin purificar así obtenido se purificó mediante cromatrografía instantánea (gel de sílice, cHex/EtOAc 1:9) para producir 5.5 mg (44%) del compuesto del título como un sólido color blanco.

340

Todos los datos analíticos se establecen en el siguiente Cuadro 7-1 y en el cual:

R_1 es $-CH_3$;

R_5 es hidrógeno;

R_6 es hidrógeno,

R_7 es hidrógeno;

D corresponde a $-CR_8R_9$;

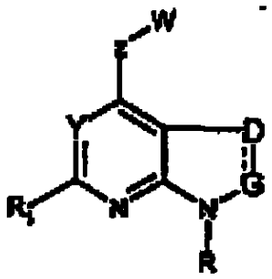
G corresponde a $-CR_{10}R_{11}$;

R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, todos son hidrógeno.

Compuesto No.	R	Datos analíticos
7-1	2-metil-4-metoxi-fenilo	RMN (^{1}H, $CDCl_3$): δ 8.00 (dd, 1H), 7.9 (d, 1H), 7.3 (m, 2H), 7.25 (d, 1H), 6.8 (m, 2H), 6.7 (s, 1H), 6.2 (t, 1H), 3.9 (t, 2H), 3.4 (t, 2H), 3.7 (s, 3H), 2.4 (s, 3H), 2.3 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), EM (m/z): 428 $[MH]^+$.

EJEMPLO 8

Síntesis de los compuestos de fórmula general (II).

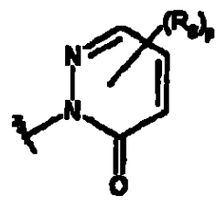


(II)

en la cual

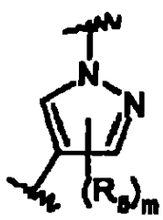
Y es $-CR_7$;

W es un derivado de W14:



W14

Z es un derivado de pirazolilo



m es un entero de 0 a 2;

p es un entero de 0 a 3.

EJEMPLO 8-1

2-(1-(6-Metil-1-[2-metil-4-(metiloxi)fenil]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-3-il)-3(2H)-piridazinona

Una solución del intermediario 5 (25 mg, 0.06 milimoles), intermediario 28 (20 mg, 2 equivalentes), CuI (10 mg, 1 equivalente), K_2CO_3 (15 mg, 2.1 equivalente) y N-N'-dimetil trans-ciclohexanodiamina (9 mg, 1 equivalente) en NMP anhidro (1 mL) se calentó a 150°C por 3 días. Luego se

añadió NH_4Cl acuoso saturado (10 mL) y la solución se extrajo con CH_2Cl_2 (25 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, los sólidos se filtraron y los solventes se evaporaron in vacuo. El compuesto sin purificar así obtenido se purificó mediante cromatrografía instantánea (gel de sílice, cHex/EtOAc 1:9) para producir 6 mg (24%) del compuesto del título como un sólido color blanco.

Todos los datos analíticos se establecen en el siguiente Cuadro 8-1 y en el cual:

R_1 es $-CH_3$;

R_5 es hidrógeno;

R_6 es hidrógeno,

R_7 es hidrógeno;

D corresponde a $-CR_8R_9$;

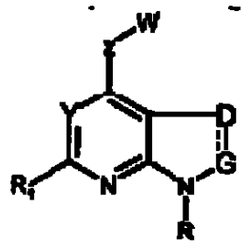
G corresponde a $-CR_{10}R_{11}$;

R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, todos son hidrógeno.

Compuesto No.	R	Datos analíticos
8-1	2-metil-4-metoxi-fenilo	RMN (^1H, $CDCl_3$): δ 7.96 (dd-d, 2H), 7.27 (dd, 1H), 7.16 (d, 1H), 6.98 (d, 1H), 6.82 (d, 1H), 6.77 (dd, 1H), 6.64 (s, 1H), 3.88 (t, 2H), 3.8 (s, 3H), 3.46 (t, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.23 (s, 3H). EM (m/z) : 415 $[MH]^+$.

EJEMPLO 9

Síntesis de los compuestos de fórmula general (II),

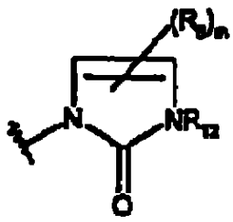


(II)

en el cual

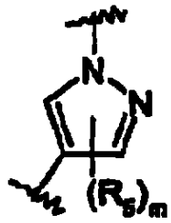
Y es $-CR_7$;

W es un derivado de W1:



W1

Z es un derivado de pirazolilo



m es un entero de 0 a 2.

EJEMPLO 9-1

1-(1-[6-Metil-1-[2-metil-4-(metiloxi)fenil]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il}-1H-pirazol-3-il)-1 3-dihidro-2H-Imidazol-2-ona

A una solución del intermediario 24 (50 mg, 0.1 milimoles), en CH_2Cl_2 anhidro (2 mL) se añadió HCl 6N (200 pL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 45 minutos. Luego ésta se neutralizó con $NaHCO_3$ 1M (1 mL) y los solventes se evaporaron in vacuo. El compuesto sin purificar así obtenido se purificó mediante cromatografía instantánea (gel de sílice, cHex/EtOAc 1:1) para producir 18 mg (45%) del compuesto del título como un sólido color blanco.

Todos los datos analíticos se establecen en el siguiente Cuadro 9-1 y en el cual:

R_1 es $-CH_3$;

R_5 es hidrógeno;

R_6 es hidrógeno,

R_7 es hidrógeno;

R_{12} es hidrógeno;

D corresponde a $-CR_8R_9$;

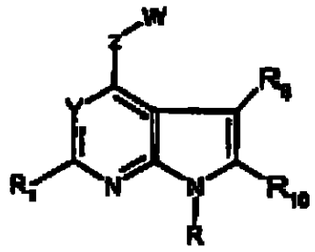
G corresponde a $-CR_{10}R_{11}$;

R_8, R_9, R_{10}, R_{11} todos son hidrógeno.

Compuesto No.	R	Datos analíticos
9-1	2-metil-4-metoxi-fenilo	RMN (^{1}H, $CDCl_3$): δ 7.85 (d, 1H), 7.79 (bs, 1H), 7.12 (d, 1H), 7.03 (d, 1H), 6.96 (m, 1H), 6.76 (d, 1H), 6.72 (dd, 1H), 6.52 (s, 1H), 6.33 (m, 1H), 3.82 (t, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.41 (t, 2H), 3.27 (s, 3H), 2.18 (s, 3H). EM (m/z) : 403 $MH]^+$.

EJEMPLO 10

Síntesis de los compuestos de fórmula general (II),

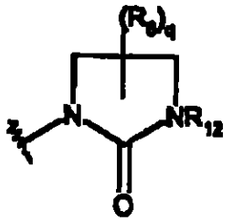


(II)

en la cual

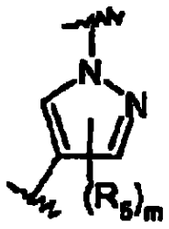
Y es $-CR_7$;

W es un derivado de W2;



W2

Z es un derivado de pirazolilo:



m es un entero de 0 a 2;

q es un entero de 0 a 4.

EJEMPLO 10-1

1-(1-(6-Metil-1-[2-metil-4-(metiloxi)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-3-il)-2-imidazolidinona

A una solución del ejemplo 1 (90 mg, 0.223 milimoles) en CH_2Cl_2 anhidro (6 mL) a temperatura ambiente, bajo N_2, se le añadió DDQ (56 mg, 5 equivalentes). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 24 horas. El solvente se evaporó in vacuo. El compuesto sin purificar así obtenido se purificó mediante cromatrografía instantánea (gel de sílice, cHex/EtOAc 1:1) para producir 14.8 mg de un sólido color blanco, el cual se purificó adicionalmente mediante Autopreparación Directa de Masa (Fraction Lynks), obteniendo el compuesto del título como un sólido color blanco (9 mg, 10%).

Todos los datos analíticos se establecen en el siguiente Cuadro 10-1 y en el cual:

R_1 es $-CH_3$;

R_5 es hidrógeno;

R_6 es hidrógeno,

R_7 es hidrógeno;

R_{12} es hidrógeno;

D corresponde a $-CR_8$;

G corresponde a $-CR_{10}$;

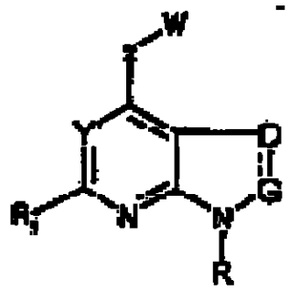
D y G son enlaces dobles;

R_8, R_{10} todos son hidrógeno.

Compuesto No.	R	Datos analíticos
10-1	2-metil-4-metoxi-fenilo	RMN (^{1}H, $CDCl_3$): δ 8.57 (d, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.09 (bs, 1H), 6.97 (d, 1H), 6.89 (dd, 1H), 4.00 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.48 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 1.95 (s, 3H) 8. EM (m/z): 403 [MH]+.

EJEMPLO 11

Síntesis de los compuestos de fórmula general (II), en el cual y W



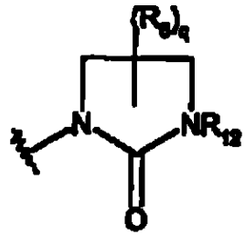
(II)

348

En la cual

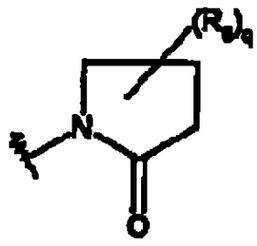
Y es nitrógeno;

W es un derivado de W2 por ejemplo 11-1:



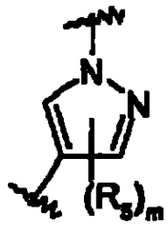
W2

es un derivado de W11 por ejemplo 11-2



W9

es un derivado de pirazolilo



m es un entero de 0 a 2;

q es un entero de 0 a 4.

EJEMPL 11-1

1-(1-[7-[2,4-bis(trifluorometil)fenil]-2-metil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4il}-1H-pirazol-3-il)-2-imidazolidinona

A una solución del intermediario 8 (7 mg, 2 equivalentes) en DMF anhidro (3.5 mL), a temperatura ambiente, bajo N_2, se le añadió NaH al 60%/aceite (2 mg, 2 equivalentes). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 20 minutos. Una solución del intermediario 118 (8 mg, 0.021 milimoles) en DMF anhidro (3 mL) se añadió a la mezcla de reacción y se calentó a 80°C por 5 horas. Se le añadieron agua y EtOAc y las fases se separaron. La capa acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (2x10mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, los sólidos se filtraron y el solvente se evaporó. El residuo se purificó sobre un cartucho de sílice MEGA Bond Elut (100% de cHex → 100% de EtOAc) para producir el compuesto del título como un sólido blanco (1.2 mg, 12%).

EJEMPLO 11-2

1-{1-[7-(2,4-Diclorofenil)-2-metil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-1H-pirazol-3-il}-2-pirrolidinona

A una suspensión de NaH al 60%/aceite (5 mg, 3.0 equivalentes) en DMF anhidro (1 mL) a temperatura ambiente, bajo N_2, se añadió

intermediario 10 (30 mg, 3 equivalentes). La mezcla de reacción se agitó a 80°C por 30 minutos. Luego se añadió el intermediario 120 (20 mg, 0.064 milimoles) y la mezcla de reacción se calentó a 100°C por 5 horas. Luego ésta se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en EtOAc, se lavó con NaCl acuoso saturado (3x10 mL) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. El sólido se filtró y el solvente se evaporó. El producto sin purificar se purificó mediante cromatografía instantánea (gel de sílice, cHex/EtOAc 7:3) para producir el compuesto del título como un sólido color blanco (10 mg, 35%).

Todos los datos analíticos se establecen en el siguiente Cuadro 11-1 y en el cual:

R_1 es $-CH_3$;

R_5 es hidrógeno;

R_6 es hidrógeno,

R_{12} es hidrógeno;

D corresponde a $-CR_8R_9$;

G corresponde a $-CR_{10}R_{11}$;

R_8, R_9, R_{10}, R_{11} todos son hidrógeno.

Compuesto No.	R	W	Datos analíticos
11-1	2,4-bis-trifluorometil-fenilo		RMN (^{1}H, $CDCl_3$): δ 8.43 (d, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.83 (dd, 1H), 7.45 (d, 1H), 6.88 (d, 1H), 4.05 (t, 2H), 3.89 (t, 2H), 3.85 (t, 2H), 3.85 (t, 2H), 2.35 (s, 3H). EM (m/z) : 498 $[MH]^+$.
11-2	2,4-dicloro-fenilo		RMN (^{1}H, $CDCl_3$): δ 8.50 (d, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.29 (dd, 1H), 7.08 (d, 1H), 4.08 (m, 4H), 3.60 (t, 4H), 2.60 (t, 2H), 2.42 (s, 2H), 2.19 (t, 2H). EM (m/z): 429 $[MH]^+$.

EJEMPLO ANALITICO 12

Actividad de unión del CRF

La actividad de unión del CRF se determinó in vitro por la capacidad de los compuestos para desplazar ^{125}I-oCRF y ^{125}I-Sauvagine por CRF1 y CRF2 SPA, respectivamente, a partir de los receptores del CRF recombinantes de humano expresados en membranas de células de ovario de hámster chino (CHO). Para la preparación de la membrana, se recolectan células CHO a partir de botellas T confluentes en regulador de pH SPA (HEPES/KOH 50 mM, EDTA 2mM, $MgCl_2$ 10 mM, pH 7.4.) en tubos para centrífuga de 50 mL, homogeneizadas con un Poltron y centrifugadas (50'000g por 5 minutos a 4°C: centrífuga Beckman con rotor JA20). El

concentrado se resuspendió, homogeneizó y centrifugó como se mencionó anteriormente.

El experimento SPA se llevó a cabo en Optiplate mediante la adición de 100 µL de la mezcla del reactivo a 1 µL de la dilución del compuesto (solución de DMSO al 100%) por pozo. La mezcla de ensayo se preparó mediante la mezcla del regulador de pH SPA, lechos WGA SPA (2.5 mg/mL), BSA (1 mg/mL) y membranas (50 y 5 µg de proteína/mL por CRF1 y CRF2 respectivamente) y 50 pM del radioligando.

La placa se incubó durante toda la noche (> 18 horas) a temperatura ambiente y se leyó en el Packard Topcount con un protocolo de conteo WGA-SPA ^{125}1.

EJEMPLO 13

Ensayo funcional del CRF

Los compuestos de la invención se caracterizaron en ensayo funcional para la determinación de su efecto inhibidor. Las células CRF-CHO de humano se estimularon con CRF y se evaluó la activación del receptor mediante la medición de la acumulación del AMPc. Las células CHO a partir de una botella T confluente se suspendieron con medio para cultivo sin G418 y se dispensaron en una placa de 96 pozos, 25'000 células/pozo, 100 µL/pozo y se incubaron durante toda la noche. Después de la incubación en medio se reemplazó con 100 µL de regulador del pH AMPc IBMX calentado a 37°C (KCl

5 mM, $NaHCO_3$ 5 mM, NaCl 154 mM, HEPES 5 mM, $CaCl_2$ 2.3 mM, $MgCl_2$ 1 mM, 1g/L de glucosa, pH 7.4 adicionado con 1 mg/mL de BSA e IBMX 1 mM) y 1 µL de la dilución del antagonista en DMSO puro. Después de 10 minutos adicionales de incubación a 37°C en una placa de la incubadora sin CO_2, se le añadió 1 µL de la dilución del agonista en DMSO puro. Como se mencionó anteriormente, la placa se incubó por 10 minutos y luego se midió el contenido celular de AMPc mediante el uso del equipo Amersham RPA538.

Todas las publicaciones, incluidas pero no limitadas a las patentes y solicitudes de patente, citadas en esta especificación se incorporan en la presente invención como referencia como si cada publicación individual estuviera específica e individualmente indicada para ser incorporada como referencia en la presente invención como se estableció anteriormente.

Debe entenderse que la presente invención abarca todas las combinaciones de grupos particulares y preferidos descritos anteriormente en la presente invención.

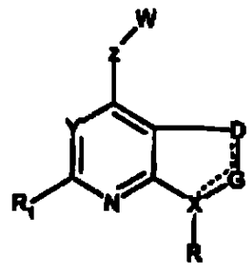
La aplicación de dicha descripción y reivindicaciones que forman parte puede ser utilizada como una base para prioridad con respecto a cualquier solicitud subsecuente. Las reivindicaciones de dicha aplicación subsecuente se pueden dirigir a cualquier característica o combinaciones de características descritas en la presente invención. Estos pueden tomar la forma del producto, composición, procedimiento, o uso de reivindicaciones y pueden incluir, a manera de ejemplo y sin limitación, las siguientes reivindicaciones.

384

NOVEDAD DE LA INVENCI N

REIVINDICACIONES

1.- Compuestos de fórmula (I) incluyendo estereoisómeros, profármacos y sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos

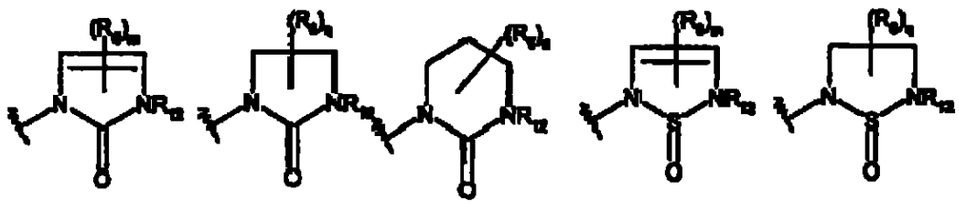


(I)

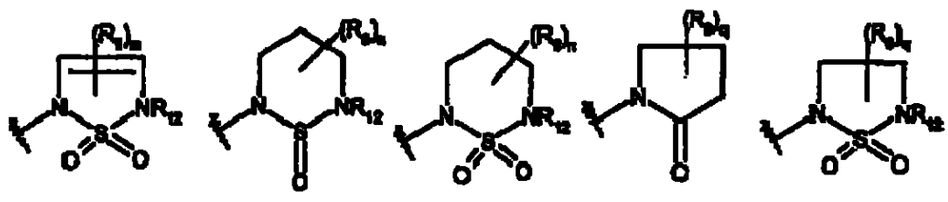
en donde la línea punteada puede representar un enlace doble; R es arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales se puede sustituir por 1 a 4 grupos J seleccionados a partir del: halógeno, alquilo de C1-C6, alcoxi de C1-C6, haloalquilo de C1-C6, alquenilo de C2-C6, alquinilo de C2-C6, haloalcoxi de C1-C6, $-C(O)R_2$, nitro, hidroxi, $-NR_3R_4$, ciano o un grupo Z; R_1 es hidrógeno, cicloalquilo de C3-C7, alquilo de C1-C6, alcoxi de C1-C6, tioalquilo de C1-C6, alquenilo de C2-C6, alquinilo de C2-C6, haloalquilo de C1-C6, haloalcoxi de C1-C6 , halógeno, NR_3R_4 o ciano; R_2 es un alquilo de C1-C4, $-OR_3$ o $-NR_3R_4$; R_3 es hidrógeno o alquilo de C1-C6 ; R_4 es hidrógeno o alquilo de C1-C6; R_5 es un alquilo de C1-C6, haloalquilo de C1-C6, alcoxi de C1-C6, haloalcoxi de C1-C6, cicloalquilo de C3-C7, hidroxi, halógeno, nitro, ciano, $-NR_3R_4$; $-C(O)R_2$; R_6 es un alquilo de C1-C6, haloalquilo de C1-C6, alcoxi de C1-C6, haloalcoxi de C1-C6, cicloalquilo de C3-C7, hidroxi, halógeno, nitro, ciano, $-NR_3R_4$; -

$C(O)R_2$; R_7 es hidrógeno, alquilo de C1-C6, halógeno o haloalquilo de C1-C6 ; R_8 es hidrógeno, cicloalquilo de C3-C7, alquilo de C1-C6, alquenilo de C2-C6, alquinilo de C2-C6, NR_3R_4 o ciano; R_9 es hidrógeno, cicloalquilo de C3-C7, alquilo de C1-C6, alquenilo de C2-C6, alquinilo de C2-C6, NR_3R_4 o ciano; R_{10} es hidrógeno, cicloalquilo de C3-C7, alquilo de C1-C6, alquenilo de C2-C6, alquinilo de C2-C6, NR_3R_4 o ciano ; R_{11} es hidrógeno, cicloalquilo de C3-C7, alquilo de C1-C6, alquenilo de C2-C6, alquinilo de C2-C6, NR_3R_4 o ciano; R_{12} es R_3 o $-C(O)R_2$; D es CR_8R_9 o es CR_8 cuando está unido con un enlace doble con G; G es $CR_{10}R_{11}$ o es CR_{10} cuando está unido con un enlace doble con D o es CR_{10} cuando está unido con un enlace doble con X cuando X es carbono; X es carbono o nitrógeno; Y es nitrógeno o $-CR_7$; W es un anillo de 4-8 miembros, el cual puede estar saturado o puede contener de uno a tres enlaces dobles, y en el cual: -un átomo de carbono se reemplaza por un carbonilo o $S(O)_m$; y -de uno a cuatro átomos de carbono se pueden reemplazar por oxígeno, nitrógeno o NR_{12}, $S(O)_m$, carbonilo, y dicho anillo puede estar adicionalmente sustituido por 1 a 8 grupos R_6; Z es un heterociclo de 5-6 miembros, el cual se puede sustituir por 1 a 8 grupos R_5 o un anillo fenilo, el cual se puede sustituir por 1 a 4 grupos R_5; m es un entero de 0 a 2.

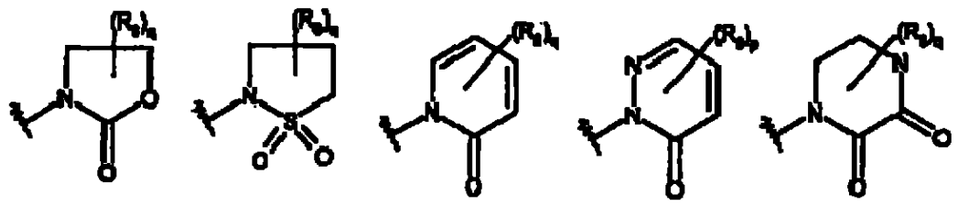
2.- Los compuestos de conformidad con la reivindicación 1, caracterizados además porque W se selecciona entre los siguientes grupos:



W1 W2 W3 W4 W5



W6 W7 W8 W9 W10

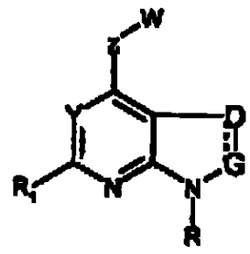


W11 W12 W13 W14 W15

en los cuales: W1 representa un derivado de 1,3-dihidro-2H-imidazol-2-ona; W2 representa un derivado de imidazolidin-2-ona ; W3 representa un derivado de tetrahidropirimidin-2(1H)-ona ; W4 representa un derivado de 1-óxido de 2,5-dihidro-1,2,5-tiadiazol; W5 representa un derivado de 1-óxido de 1,2,5-tiadiazolidina; W6 representa un derivado de 1,1-dióxido de 2,5-dihidro-1,2,5-tiadiazol; W7 representa un derivado de 1-óxido de 1,2,6-tiadiazinano; W8 representa un derivado de 1,1-dióxido de 1,2,6-tiadiazinano; W9 representa un derivado de pirrolidin-2-ona; W10 representa un derivado de 1,1-dióxido de 2,5-dihidro-1,2,5-tiadiazolidina; W11 representa un derivado de 1,3-oxazolidin-2-ona; W12 representa un derivado de 1,1-dióxido isotiazolidina; W13

representa un derivado de 2(1H)-piridinona; W14 representa un 3(2H)-piridazinona; W15 representa un derivado de 2,3-piperazinediona; y q es un entero de 0 a 4, n es un entero de 0 a 6, p es un entero de 0 a 3 y m, R_6 y R_{12} se definen como en la reivindicación 1.

3.- Los compuestos de conformidad con la reivindicación 1, caracterizados además porque tienen la fórmula (II)



(II)

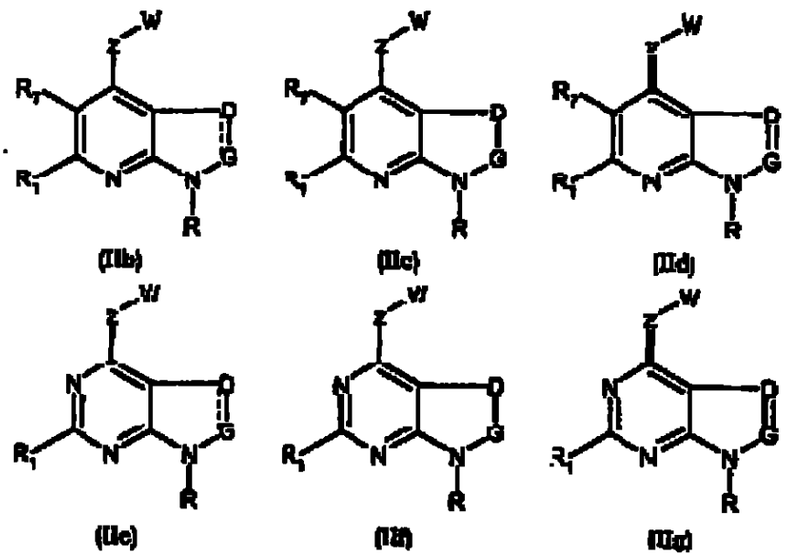
en el cual X es nitrógeno o carbono y R, R_1, Y, Z, W, D, y G tienen los significados como se definió en la reivindicación 1.

4.- Los compuestos de conformidad con la reivindicación 3, de fórmula (II), caracterizados además porque W se selecciona en el grupo que consiste de: W1, W2, W3, W9, W10, W11, W12, W13, y W14.

5.- Los compuestos de conformidad con la reivindicación 3 de fórmula (II), caracterizados además porque Z se selecciona a partir de los siguientes grupos: pirimidina, piridina, tiazol, pirazol, triazola y fenilo.

6.- Los compuestos de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones 2 a 3 de fórmula (II), caracterizados además porque W se selecciona a partir del grupo que consiste de: W1, W2, W3, W9, W10, W11, W12, W13 y W14 y en el cual Z se selecciona a partir del los siguientes grupos heterocíclicos: pirimidina, piridina, tiazol, pirazol, triazol y fenilo.

7.- Los compuestos de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a la reivindicación 6 de fórmula (IIb), (IIc), (IId), (IIe), (IIf), y (IIg) (IIe) (IIg)



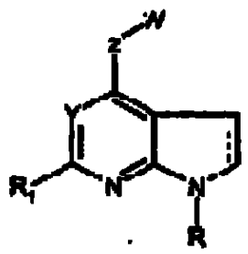
caracterizados además porque R, R_1, R_7, Z, W, D, y G tienen los significados como se definieron en la reivindicación 1.

8.- Los compuestos de conformidad con la reivindicación 7 de fórmula (IIb), (IIc), (IId), (IIe), (IIf) y (IIg), caracterizados además porque W se selecciona a partir del grupo que consiste de: W1, W2, W3, W9, W10, W11, W12, W13 y W14.

9.- Los compuestos de conformidad con las reivindicaciones 7 y 8 de fórmula (IIb), (IIc), (IId), (IIe), (IIf) y (IIg), caracterizados además porque Z se selecciona a partir del grupo que consiste de: pirimidina, piridina, tiazol, pirazol, triazol y fenilo.

10.- Los compuestos de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones de 7 a 9 de fórmula (IIb), (IIc), (IId), (IIe), (IIf) y (IIg), caracterizados además porque W se selecciona a partir del grupo que consiste de: W1, W2, W3, W9, W10, W11, W12, W13 y W14 y en la cual Z es un derivado de los siguientes grupos heterocíclicos: pirimidina, piridina, tiazol, pirazol, triazol y fenilo.

11. Los compuestos de conformidad con la reivindicación 7 de fórmula (IIr), caracterizados además porque corresponden a los compuestos de fórmula (II), en donde D y G son $-CH_2-$.



(IIr)

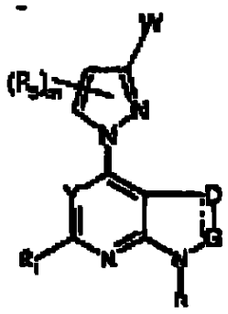
12.- Los compuestos de conformidad con la reivindicación 11 de fórmula (IIr), caracterizados además porque W se selecciona en el grupo que consiste de: W1, W2, W3, W9, W10, W11, W12, W13 y W14.

13.- Los compuestos de conformidad con las reivindicaciones 11 y 12 de fórmula (IIr), caracterizados además porque Z se selecciona a partir del grupo que consiste de: pirimidina, piridina, tiazol, pirazol, triazol y fenilo.

14.- Los compuestos de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones de 11 a 13 de fórmula (IIr), caracterizados además porque W se selecciona a partir del grupo que consiste de: W1, W2, W3, W9, W10, W11,

W12, W13 y W14 y en la cual Z se selecciona a partir del grupo que consiste de: pirimidina, piridina, tiazol, pirazol, triazol y fenilo.

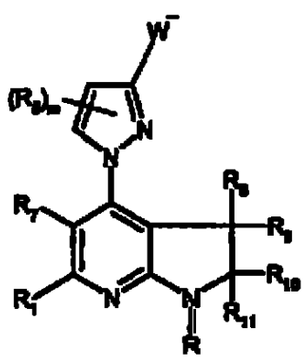
15.- Los compuestos de conformidad con la reivindicación 3, de la fórmula (III),



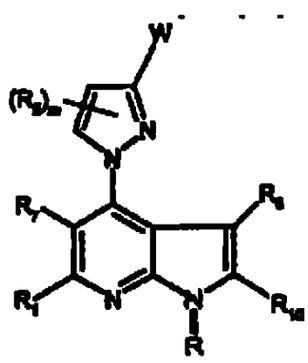
(III)

caracterizados además porque Z es un derivado de pirazolilo y R, R_1, R_5, Y, W, D, m y G tienen los significados como se definieron en la reivindicación 1 y la línea punteada puede representar un enlace doble.

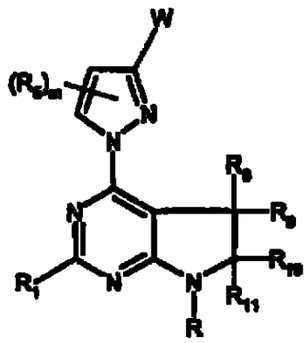
16.- Los compuestos de conformidad con la reivindicación 15 de fórmula (IIIa), (IIIb), (IIIc) y (IIId)



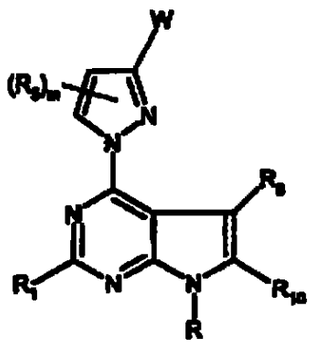
(IIIa)



(IIIb)



(IIIc)

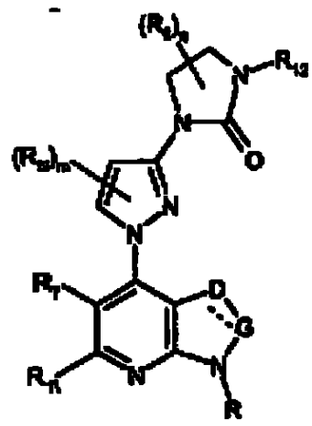


(IIId)

caracterizados además porque R, R_1, R_5, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, W, D, m y G tienen los significados como se definieron en la reivindicación 1.

17.- Los compuestos de conformidad con la reivindicación 16 de fórmula (IIIa), (IIIb), (IIIc) y (IIId), caracterizados además porque W se selecciona a partir del grupo que consiste de: W1, W2, W3, W9, W10, W11, W12, W13, W14 y R, R_1, R_5, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, y m tienen los significados como se definieron en la reivindicación 1.

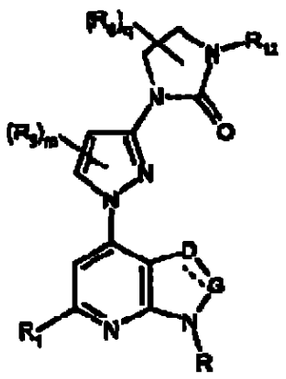
18. Los compuestos de conformidad con la reivindicación 15 de fórmula (IV),



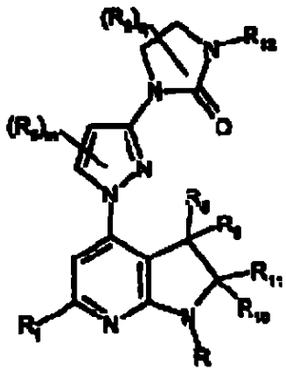
(IV)

caracterizados además porque R, R_1, R_5, R_8, R_7, R_{12}, m, q, D y G tienen los significados como se definieron en la reivindicación 1 y 2 y la línea punteada puede representar un enlace doble.

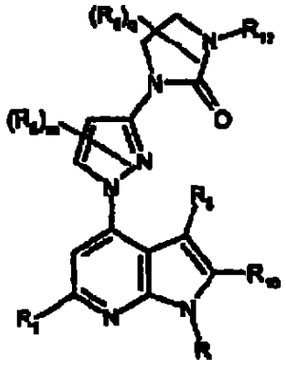
19.- Los compuestos de conformidad con la reivindicación 18 de fórmula (IVa), (IVb) y (IVc),



(IVa)



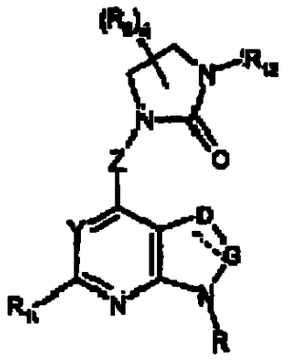
(IVb)



(IVc)

caracterizados además porque R, R_1, R_5, R_8, R_7, R_{12}, m, q, D y G tienen los significados como se definieron en la reivindicación 1 y la línea punteada puede representar un enlace doble.

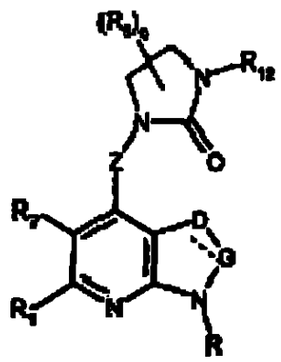
20.- Los compuestos de conformidad con la reivindicación 3 de fórmula (V),



(V)

caracterizados además porque Z, R, R_1, R_6, q, Y, W, D y G tienen los significados como se definieron en la reivindicación 1 y 2, y la línea punteada puede representar un enlace doble.

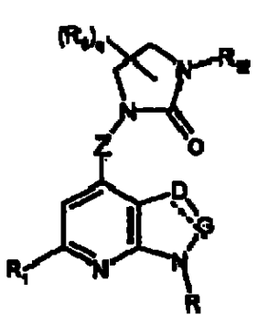
21.- Los compuestos de conformidad con la reivindicación 20 de fórmula (VI),



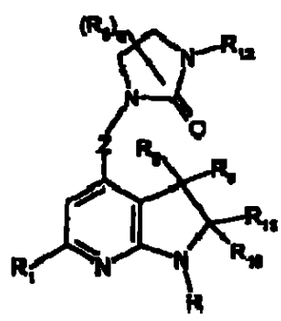
(VI)

caracterizados además porque Z, R, R_1, R_6, R_7, q, Y, W, D y G tienen los significados como se definieron en la reivindicación 1 y 2, y la línea punteada puede representar un enlace doble.

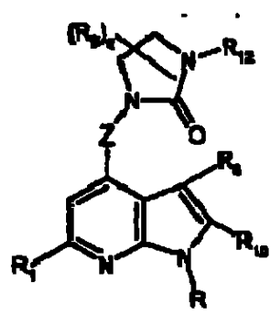
22.- Los compuestos de conformidad con la reivindicación 21 de fórmula (VIa), (VIb) y (VIc),



(VIa)



(VIb)



(VIc)

caracterizados además porque R, R_1, R_6, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, q, D y G tienen los significados como se definieron en la reivindicación 1 y 2 y la línea punteada puede representar un enlace doble.

23.- Los compuestos de conformidad con la reivindicación 22 de fórmula (VIa), (VIb) y (VIc), caracterizados además porque Z se selecciona a partir del grupo que consiste de: pirimidina, piridina, tiazol, pirazol, triazol y fenilo y R, R_1, R_6, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, q, D y G tienen los significados como se definieron en la reivindicación 1 y 2.

24.- Los compuestos de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones de 1 a 23 de fórmula (I), (IIb), (IIc), (IId), (IIe), (IIf), (IIg), (IIr), (III), (IIIa), (IIIb), (IIIc), (IIId), (IV), (IVa), (IVb), (IVc), (V), (VI), (VIa), (VIb), (VIc), caracterizados además porque: R_1 es un grupo alquilo de C1-C3 o grupo haloalquilo de C1-C3 , R_7 es hidrógeno; R_6, (R_9), R_{10}, (R_{11}) son hidrógeno; R es un grupo arilo seleccionado a partir del: 2,4-diclorofenilo, 2-cloro-4-metilfenilo, 2-cloro-4-trifluorometilfenilo, 2-cloro-4-metoxifenilo, 2,4,5-trimetilfenilo, 2,4-dimetilfenilo, 2-metil-4-metoxifenilo, 2-metil-4-etoxifenilo, 2-metil-4-isopropoxifenilo, 2-metil-4-hidroxifenilo, 2-metil-4-clorofenilo, 2-metil-4-trifluorometilfenilo, 2,4-di-metoxifenilo, 2-metoxi-4-trifluorometilfenilo, 2-metoxi-4-cloro-fenilo, 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-bis-trifluorometilfenilo, 2-trifluorometil-4-metilfenilo, 2-trifluoro-metil-4-metoxifenilo, 2-difluorometil-4-metoxifenilo, 2-bromo-4-isopropilfenilo, 2-metil-4-cianofenilo, 2-cloro-4-

cianofenilo, 2- trifluorometil-4-cianofenilo, 2-trifluorometoxi-4-cianofenilo, 2-etil-4-cianofenilo, 2-metil-4-trifluorometoxifenilo, 4-metil-6-dimetil-aminopiridin-3-ilo, 2,6-bismetoxi-piridin-3-ilo, 2-metil-6-metoxi-piridin-3-ilo, 2-trifluorometil-6-metoxi-piridin-3-ilo, 3-cloro-5-triclorometil-piridin-2-ilo, 2-metil-4-(pirazol-1-il)-fenilo, 2-metoxi-4-(pirazol-1-il)-fenilo, 2,4,6-trimetoxifenilo, 2-metil-4,5-benzodioxolilo, 2-metil-3,4-benzo-dioxolilo.

25.- Los compuestos de fórmula (I), (IIb), (IIc), (IId), (IIe), (IIf), (IIg), (III), (IIIa), (IIIb), (IIIc), (IIId), (IV), (IVa), (IVb), (IVc), (V), (VI), (VIa), (VIb), (VIc), de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones 1 a 24, caracterizados además porque son seleccionados a partir del grupo que consiste de: 1-{1-[1-(4-Metoxi-2-metilfenil)-6-metil-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1H-pirazol-3-il}imidazolidin-2-ona (compuesto 1-1); 1-{1-[1-(4-Metoxi-2-metilfenil)-6-metil-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1H-pirazol-3-il}-3-metilimidazolidin-2-ona (compuesto 1-2); 1-{1-[1-(2,4-Diclorofenil)-6-metil-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1H-pirazol-3-il}imidazolidin-2-ona (compuesto 1-3); 1-(1-{1-[2,4-Bis(trifluorometil)fenil]-6-metil-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il}-1H-pirazol-3-il)-2-imidazolidinona (compuesto 1-4); 1-{1-[1-(4-hidroxi-2-metilfenil)-6-metil-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1H-pirazol-3-il}-2-imidazolidinona (compuesto 1-5); 1-Acetil-3-(1-{6-metil-1-[2-metil-4-(metiloxi)fenil}-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il}-1H-pirazol-3-il)-2-imidazolidinona (compuesto 1-5); 1-Acetil-3-(1-{6-metil-1-[2-metil-4-(metiloxi)fenil]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il}-1H-pirazol-3-il)-2-imidazolidinona (compuesto 1-6); 1-(1-{1-[4-(etiloxi)-2-metilfenil]-6-metil-2,3-

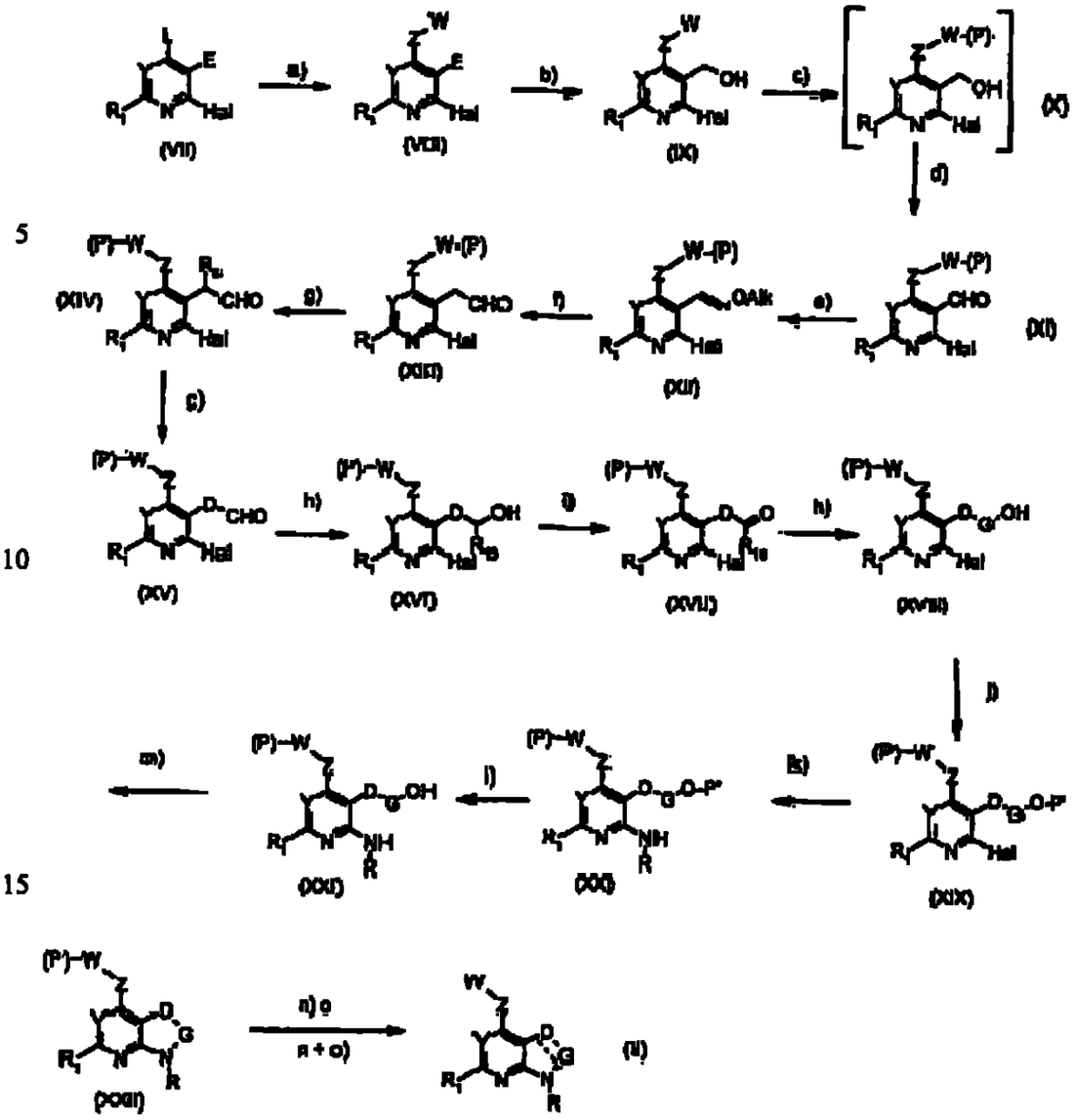
dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il}-1H-pirazol-3-il)-2-imidazolidinona (compuesto 1-7); 1-[1-(6-Metil-1-{2-metil-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3- b]piridin-4-il)-1H-pirazol-3-il]-2-imidazolidinona (compuesto 1-8); 1-[1-(6-Metil-1-{2-metil-4-[(trifluorometil)oxi]fenil}-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-3-il]-2-imidazolidinona (compuesto 1-9); 3-Metil-4-{6-metil-4-[3-(2-oxo-1-imidazolidinil)-1H-pirazol-1-il]-2,3-dihidro-1H- pirrolo[2,3-b]piridin-1-il}benzonitrilo (compuesto 1-10); 1-(1-{6-Metil-1-[2-metil-4-(1H-pirazol-1-il)fenil]-2,3-dihidro-1H-pirolo [2,3- b]piridin-4-il}-1H-pirazol-3-il)-2-imidazolidinona (compuesto 1-11); 4-{6-Metil-4-[3-(2-oxo-1-imidazolidinil)-1H-pirazol-1-il]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il}-3-(trifluorometil)benzonitrilo (compuesto 1-12); 1-(1-{1-[2-(Difluorometil)-4-(metiloxi)fenil]-6-metil-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il}-1H-pirazol-3-il)-2-imidazolidinona (compuesto 1-13); 4-{6-Metil-4-[3-(2-oxo-1-imidazolidinil)-1H-pirazol-1-il]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il}-3-[(trifluorometil)oxi]benzonitrilo (compuesto 1-14); 3-Etil-4-{6-metil-4-[3-(2-oxo-1-imiazolidinil)-1H-pirazol-1-il]-2,3-dihidro-1H- pirrolo[2,3-b]piridin-1-il}benzonitrilo (compuesto 1-15); 1-(1-{6-Metil-1-[2-(metiloxi)-4-(1H-pirazol-1-il)-fenil]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il}-1H-pirazol-3-il)-2-imidazolidinona (compuesto 1-16); 1-{1-[6-Metil-1-(6-metil-1,3-benzodioxol-5-il)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1H-pirazol-3-il}-2-imidazolidinona (compuesto 1-17); 1-(1-{6-Metil-1-[2,4,6-tris(metiloxi)fenil]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il}-1H-pirazol-3-il)-2-imidazolidinona (compuesto 1-18); 1-{1-[6-Metil-1-(6-metil-1,3-benzodioxol-5-il)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1H-pirazol-3-il}-2-imidazolidinona (compuesto 1-19); 1-

(6-{6-Metil-1-[2-metil-4-(metiloxi)fenil]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il}-2-piridinil)-2-imidazolidinona (compuesto 1-20); 1-(4-{6-Metil-1-[2-metil-4-(metiloxi)fenil]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il}-2-pirimidinil)-2-imidazolidinona (compuesto 1-21); 1-(2-{6-Metil-1-[2-metil-4-(metiloxi)fenil]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il}-4-pirimidinil)-2-imidazolidinona (compuesto 1-22); 1-(1-{6-Metil-1-[2-metil-4-(metiloxi)fenil]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il}-1H-pirazol-3-il)-2-imidazolidinona (compuesto 1-23); 1-(1-{2,6-Dimetil-1-[2-metil-4-(metiloxi)fenil]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il}-1H-pirazol-3-il)-2-imidazolidinona (compuesto 1-24); 1-(3-{6-Metil-1-[2-metil-4-(metiloxi)fenil]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il}fenil)-2-imidazolidinona (compuesto 1-25); 1-(5-Metil-1-{6-metil-1-[2-metil-4-(metiloxi)fenil]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il}-1H-pirazol-3-il)-2-imidazolidinona (compuesto 1-26); 1-[1-(1-{4-[(difluorometil)oxi]-2-metilfenil}-6-metil-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-3-il]-2-imidazolidinona (compuesto 1-27); 1-1-[1-(4-Metoxi-2-metilfenil)-6-metil-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1H-pirazol-3-il} pirrolidin-2-ona (compuesto 2-1); 1-{1-[1-(4-Metoxi-2-metilfenil)-6-metil-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1H-pirazol-3-il} tetrahidropirimidin-2(1H)-ona (compuesto 3-1); 3-(1-{6-Metil-1-[2-metil-4-(metiloxi)fenil]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il}-1H-pirazol-3-il)-1,3-oxazolidin-2-ona (compuesto 4-1); 1,1-dióxido de Metil 5-(1-{6-metil-1-[2-metil-4-(metiloxi)fenil]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]-piridin-4-il}-1H-pirazol-3-il)-1,2,5-tiadiazolidin-2-carboxilato) (compuesto 5-1); 4-[3-(1,1-Dióxido-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-1H-pirazol-1-il]-6-metil-1-[2-metil-4-(metiloxi)fenil]-2,3-dihidro-

1H-pirrolo[2,3-b]piridina (compuesto 5-2); 4-[3-(1,1-Dióxido-2-isotiazolidinil)-1H-pirazol-1-il]-6-metil-1-[2-metil-4-(metiloxi)fenil]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (compuesto 6-1); 3-Metil-1-(1-{6-metil-1-[2-metil-4-(metiloxi)fenil]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il}-1H-pirazol-3-il)-2 (1H) -piridinona (compuesto 7-1); 2-(1-{6-Metil-1-[2-metil-4-(metiloxi)fenil]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il}-1H-pirazol-3-il)-3-(2H)-piridazinona (compuesto 8-1); 1-(1-{6-Metil-1-[2-metil-4-(metiloxi)fenil]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il}-1H-pirazol-3-il)-1,3-dihidro-2H-imidazol-2-ona (compuesto 9-1); 1-(1-{6-Metil-1-[2-metil-4-(metiloxi)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il}-1H-pirazol- 3-il)-2-imidazolidinona (compuesto 10-1); 1-(6-{6-Metil-1-[2-metil-4-(metiloxi)fenil]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il}-3-piridinil)-2-imidazolidinona (compuesto 11-1); 1-{1-[7-(2,4-Diclorofenil)-2-metil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-1H-pirazol-3-il}-2-pirrolidinona (compuesto 11-2).

26.- Un procedimiento para la preparación de los compuestos de fórmula (II), iniciando a partir de los compuestos de fórmula (VII), que comprende los siguientes pasos como en el esquema 1:

Esquema 1



en el cual, el paso a se establece para la conversión de grupo residual L, seleccionado en un grupo que consiste de: halógeno o residuo reactivo del ácido sulfónico (por ejemplo mesilate, tosilato), preferiblemente cloruro, en los compuestos (VIII), mediante reacciones con el derivado de Z-W adecuado; el

340

paso b se establece para la reducción del grupo éster (E) con un agente reductor adecuado (tal como DIBAl-H) hacia el grupo hidroxi de los compuestos (IX); el paso c se establece para la protección adecuada de un grupo NH grupo eventualmente presente en el grupo W con un grupo P, tales como un grupo p-metoxibencilo; el paso d se establece para la oxidación del grupo hidroxi con un agente oxidante adecuado (tales como peryodinano de Dess-Martin) hacia el grupo aldehído de los compuestos (XI); los pasos e + f se establecen para la formación del grupo aldehído de los compuestos (XIII) mediante reacción de Wittig en las condiciones usuales, a través de la formación del enol éter seguido por hidrólisis ácida (el paso f); el paso g se establece para la alquilación opcional de la posición del aldehído mediante la deprotonation con una base adecuada (tal como LiN $(SiMe_3)_2$), seguido por la adición de un agente alquilatante adecuado (tales como MeI) para formar el aldehído alquilatante de los compuestos (XIV), (XV); el paso h se establece para la conversión del grupo aldehído por un reactivo de Grignard reagent (tal como MeMgBr) hacia un grupo alcohol de los compuestos (XVI) y (XVIII); el paso i se establece para la oxidación del grupo hidroxi con un agente oxidante adecuado (tales como peryodinano de Dess-Martin) hacia el grupo cetona de los compuestos compuestos (XVII); el paso j se establece para la conversión del grupo hidroxi en el grupo protector adecuado de los compuestos (XIX) (tales como TBS: ter-butildimetilsililo); el paso k se establece para una reacción de acoplamiento de Buchwald con la amina adecuada RNH_2 para producir los compuestos de fórmula (XX); el paso l se establece para la

reacción de desprotección para producir el grupo hidroxi de los compuestos (XXI); el paso m se establece para la formación en ciclo intramolecular después de la conversión del grupo hidroxi de los compuestos (XXI) hacia un grupo residual adecuado (tal como bromuro, mediante la reacción con CBr_4 y PPh_3) para producir los compuestos en ciclo (XXII); el paso n se establece para la reacción de desprotección del grupo NH protegido eventualmente presente en el grupo W, para producir los compuestos finales (II); el paso o se establece para la oxidación mediante un agente oxidante adecuado (tal como DDQ) con el objeto de producir la formación del enlace doble de los compuestos (II), cuando D es CHR_8 y G es CHR_{10}.

27.- El uso de un compuesto como el que se describe en cualesquiera de las reivindicaciones 1 a 25, en la preparación de un medicamento para uso en el tratamiento de condiciones mediadas por el CRF (el factor liberador de corticotropina).

28.- El uso de un compuesto como el que se describe en la reivindicación 27, en la preparación de un medicamento para uso en el tratamiento de presión y ansiedad.

29.- El uso de un compuesto como el que se describe en la reivindicación 27, en la preparación de un medicamento para uso en el tratamiento de IBS (enfermedad de intestino irritable) y IBD (enfermedad de intestino inflamatorio).

30.- El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25, caracterizado además porque se utiliza en el

tratamiento de condiciones mediadas por el CRF (factor liberador de corticotropina).

31.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 30, caracterizado además porque se utiliza en el tratamiento de depresión y ansiedad.

32.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 30, caracterizado además porque se utiliza en el tratamiento de IBS (enfermedad de intestino irritable) e IBD (enfermedad de intestino inflamatorio).

33.- Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25, en mezcla con uno o más vehículos o excipientes fisiológicamente aceptables.

34.- Un método para el tratamiento de un mamífero, incluyendo el hombre, en particular en el tratamiento de condiciones mediadas por el CRF (factor liberador de corticotropina), que comprende la administración de una cantidad efectiva de un compuesto como el que se describe en cualesquiera de las reivindicaciones 1 a 25.

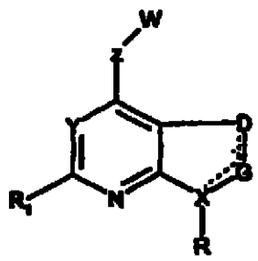
35.- El método de conformidad con la reivindicación 34, caracterizado además porque se utiliza en el tratamiento de la depresión y ansiedad, y comprende la administración de una cantidad efectiva de un compuesto como el que se describe en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25.

36.- El método de conformidad con la reivindicación 34, caracterizado además porque se utiliza en el tratamiento de IBS (enfermedad

de intestino irritable) e IBD (enfermedad de intestino inflamatorio), que comprende la administración de una cantidad efectiva de un compuesto como el que se describe en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25.

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención provee compuestos de fórmula (I) incluyendo estereoisómeros, profármacos y sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de las mismas (Fórmula (I))



(I)

en donde la línea punteada puede representar un enlace doble; R es arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales se puede sustituir por 1 a 4 grupos J seleccionados a partir del: halógeno, alquilo de C1-C6, alcoxi de C1-C6, haloalquilo de C1-C6, alquenilo de C2-C6, alquinilo de C2-C6, haloalcoxi de C1-C6, -C(O)R_2, nitro, hidroxi, -NR_3R_4, ciano y o un grupo Z; R_1 es hidrógeno, cicloalquilo de C3-C7, alquilo de C1-C6, alcoxi de C1-C6, tioalquilo de C1-C6, alquenilo de C2-C6, alquinilo de C2-C6, haloalquilo de C1-C6, halo C1-C6 alkoxi, halógeno, NR_3R_4 o ciano; D, G es -C- opcionalmente sustituido; X es carbono o nitrógeno; Y es nitrógeno o -C- opcionalmente sustituido; W es un anillo de 4-8 miembros, el cual puede estar saturado o puede contener de uno a tres enlaces dobles, y en el cual: -un átomo de carbono se reemplaza por un carbonilo o $S(O)_m$; y -de uno a cuatro átomos de carbono se pueden reemplazar por oxígeno, nitrógeno o NR_{12}, S(O)m, carbonilo, y dicho anillo

puede estar adicionalmente sustituido por 1 a 8 sustituyentes; Z es un heterociclo de 5-6 miembros, el cual se puede sustituir por 1 a 8 grupos R_5 o un anillo fenilo, el cual se puede sustituir por 1 a 4 sustituyentes; m es un entero de 0 a 2; a procedimientos para su preparación, a composiciones farmacéuticas que los contienen y a su uso en el tratamiento de condiciones mediadas por el factor liberador de corticotropina (CRF).

MA

P05/1617F

PATENT COOPERATI N TREATY

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

To:

MAURO, Marina
GLAXOSMITHKLINE
Corporate Intellectual Property
CN925.1
980 Great West Road
Brentford
Middlesex TW8 9GS
GRANDE BRETAGNE

Corporate IP
Received BRENTFORD
30 MAR 2005
IPM : N/A | ON | UPDATED ON:
ATTY CHECKED/FILE

PCT

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF THE INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(PCT Rule 71.1)

Date of mailing *(day/month/year)*	23.03.2005
Applicant's or agent's file reference: MM-VPB60162A	IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.	International filing date *(day/month/year)*	Priority date *(day/month/year)*
PCT/IB2004/001350	07.04.2004	09.04.2003

Applicant
SB PHARMCO PUERTO RICO INC et al.

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary report on patentability 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 report on patentability. 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:	Authorized Officer
European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Ullrich, J Tel. +49 89 2399-8048

Form PCT/IPEA/416 (January 2004)

PATENT C OPERATI N TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY
(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference MM-VPB60162A	FOR FURTHER ACTION	See Form PCT/IPEA/416
International application No. PCT/IB2004/001350	International filing date *(day/month/year)* 07.04.2004	Priority date *(day/month/year)* 09.04.2003
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07D471/04, C07D487/04		
Applicant SB PHARMCO PUERTO RICO INC et al.		

1. This report is the international preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 36.
2. This REPORT consists of a total of 6 sheets, including this cover sheet.
3. This report is also accompanied by ANNEXES, comprising:
   a. ☐ *sent to the applicant and to the International Bureau)* a total of sheets, as follows:
      ☐ sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis of this report and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions).
      ☐ sheets which supersede earlier sheets, but which this Authority considers contain an amendment that goes beyond the disclosure in the international application as filed, as indicated in item 4 of Box No. I and the Supplemental Box.
   b. ☐ *(sent to the International Bureau only)* a total of (indicate type and number of electronic carrier(s)) , containing a sequence listing and/or tables related thereto, in computer readable form only, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see Section 802 of the Administrative Instructions).

4. This report contains indications relating to the following items:
   - ☒ Box No. I Basis of the opinion
   - ☐ Box No. II Priority
   - ☒ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
   - ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
   - ☒ Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
   - ☐ Box No. VI Certain documents cited
   - ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
   - ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application

Date of submission of the demand	Date of completion of this report
09.02.2005	23.03.2005
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 Kyriakakou, G Telephone No. +49 89 2399-7835

INTERNATI NAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

International application no.
PCT/IB2004/001350

Box No. I Basis of the report

1. With regard to the language, this report is based on the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.

   ☐ This report is based on translations from the original language into the following language , which is the language of a translation furnished for the purposes of:
   - ☐ international search (under Rules 12.3 and 23.1(b))
   - ☐ publication of the international application (under Rule 12.4)
   - ☐ international preliminary examination (under Rules 55.2 and/or 55.3)

2. With regard to the elements* of the international application, this report is based on *(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)*:

   Description, Pages

   1-60 as originally filed

   Claims, Numbers

   1-36 as originally filed

   ☐ a sequence listing and/or any related table(s) - see Supplemental Box Relating to Sequence Listing

3. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:
   - ☐ the description, pages
   - ☐ the claims, Nos.
   - ☐ the drawings, sheets/figs
   - ☐ the sequence listing *(specify)*:
   - ☐ any table(s) related to sequence listing *(specify)*:

4. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).
   - ☐ the description, pages
   - ☐ the claims, Nos.
   - ☐ the drawings, sheets/figs
   - ☐ the sequence listing *(specify)*:
   - ☐ any table(s) related to sequence listing *(specify)*:

* *If item 4 applies, some or all of these sheets may be marked "superseded."*

Box No. 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. 34-36 in respect of industrial applicability

because:

☐ the said international application, or the said claims Nos. relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (specify):

☐ 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. -

☐ the nucleotide and/or amino acid sequence listing does not comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions in that:

the written form	☐	has not been furnished
	☐	does not comply with the standard
the computer readable form	☐	has not been furnished
	☐	does not comply with the standard

☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in computer readable form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-*bis* of the Administrative Instructions.

☐ See separate sheet for further details

Box No. 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	1-36
	No:	Claims	
Inventive step (IS)	Yes:	Claims	
	No:	Claims	1-36
Industrial applicability (IA)	Yes:	Claims	1-33
	No:	Claims	

2. Citations and explanations (Rule 70.7):

see separate sheet

Re item III

Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

Claims 34-36 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of these claims (Article 34(4)(a)(I) PCT).

Re item V

Reference is made to the following documents
D1: WO-A-03008412
D2: WO-A-02088095
D3: WO-A-02100863
D4: WO-A-9951599

2. Novelty(Art.33(2)PT)

The present application relates to substituted pyrrolo[2,3-b]pyridines or pyrimidines.The prior art documents D1-D4 disclose substituted pyrrolo[2,3-b]pyridines(D1,D4) or pyrimidines (D2,D3) which differ in the nature of the 4-substituent.
The subject matter of the present claims 1-36 can therefore be considered to be novel.

3. Inventive step(Art. 33(3)C)

3.1 The object ofthe present application is to provide compounds which are potent and specific antagonists of CRF receptors and are useful in treating disorders mediated by the said receptors. ,
3.2. The prior art documents D1 AND D2 diwhich disclose compounds coming structurally very close to the claimed ones and having the same pharmacological activity are considered to represent the closest state of the Art.
3.3 The application does not contain any pharmacological data for the alleged activity of the claimed compounds. Furthermore the prior art documents D1 and D2disclose compounds coming structurally very close and having the same pharmacological activity. In view of the close structural relationship to the compounds disclosed in the prior art documents, it is therefore considered as credible that the claimed compounds have the same pharmacological activity. Furthermore it is evident from the prior art compounds that variation of the 4-subetituens can change only quantitatively the pharmacological activity and yield more or less active derivatives. It has also to be pointed out that the claimed compounds are selection compounds from the D1, D2

compounds. An inventive step cannot therefore be acknowledged for the present clams 1-36.

3.4 In order to be able to acknowledge an inventive step the Applicant is kindly requested to submit relevant comparative tests with a representative number of prior art D1 and D2 compounds, which should demonstrate that the compounds of the present invention exhibit improved pharmacological activity compared to prior art compounds.

4. Miscellaneous

4.1The breadth of the claims should be such that all the compounds comprised should present the said properties and/ or advantages or they will be their obvious modifications. Everything falling within a valid claim has to be inventive otherwise the corresponding claim must be amended accordingly.

4.2 The following expressions "prodrugs", "aryl", "heteroaryl" have according to he Descriptiona specific meaning; this has to be incorporated in the corresponding claims. Furhermore the said expressions are vague and indefinite and as such render the scope of the corresponding claims unclear. The said expressions are non-limitative and cannot therefore be considered as obvious generalisation of the examples comprised in the description Additionally they render the said claims speculative in that their scope embraces subject matter not yet explored by the Applicant , the effect of which cannot be readily predetermined or assessed.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
T/IB2004/001350

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07D471/04 C07D487/04

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 C07D

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, CHEM ABS Data, WPI Data, PAJ

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 03/008412 A (GLAXO GROUP LTD ; ST-DENIS YVES (IT); DI FABIO ROMANO (IT); MICHELI FA) 30 January 2003 (2003-01-30) cited in the application page 31 - page 34; claims 1-22	1-36
Y	WO 02/088095 A (GLAXO GROUP LTD ; MARCHIONNI CHIARA (IT); ST-DENIS YVES (IT); FABIO RO) 7 November 2002 (2002-11-07) cited in the application page 75 - page 81; claims 1-25	1-36
Y	WO 02/100863 A (GLAXO GROUP LTD ; MARCHIONNI CHIARA (IT); ST-DENIS YVES (IT); DI FABIO) 19 December 2002 (2002-12-19) page 33 - page 35; claims 1-20	1-36

-/--

[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
17 September 2004	30/09/2004

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	Kyriakakou, G

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 2004)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

National Application No
I..T/IB2004/001350

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 99/51599 A (HORVATH RAYMOND F ; GE PING (US); NEUROGEN CORP (US); LOMBAERT STEPHAN) 14 October 1999 (1999-10-14) page 58 - page 64; claims 1-9	1-36

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (January 2004)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/IB2004/001350

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 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 34-36 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.

2. [ ] Claims Nos.:
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 III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 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

Information on patent family members

International Application No
..T/IB2004/001350

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 03008412	A	30-01-2003	BR	0211171 A	10-08-2004
			CA	2451530 A1	30-01-2003
			WO	03008412 A2	30-01-2003
			EP	1425280 A2	09-06-2004
			GB	2378702 A	19-02-2003
			US	2004171607 A1	02-09-2004
			US	2004174520 A1	09-09-2004
WO 02088095	A	07-11-2002	BR	0209267 A	15-06-2004
			CA	2446514 A1	07-11-2002
			CZ	20032946 A3	12-05-2004
			EP	1383747 A1	28-01-2004
			WO	02088095 A1	07-11-2002
			HU	0304054 A2	28-04-2004
			NO	20034836 A	29-10-2003
			US	2004176400 A1	09-09-2004
			EP	1395591 A1	10-03-2004
			WO	02100863 A1	19-12-2002
WO 02100863	A	19-12-2002	EP	1395591 A1	10-03-2004
			WO	02100863 A1	19-12-2002
			BR	0209267 A	15-06-2004
			CA	2446514 A1	07-11-2002
			CZ	20032946 A3	12-05-2004
			EP	1383747 A1	28-01-2004
			WO	02088095 A1	07-11-2002
			HU	0304054 A2	28-04-2004
			NO	20034836 A	29-10-2003
			US	2004176400 A1	09-09-2004
WO 9951599	A	14-10-1999	AU	3378799 A	25-10-1999
			CA	2326383 A1	14-10-1999
			EP	1068206 A1	17-01-2001
			JP	2002510687 T	09-04-2002
			WO	9951599 A1	14-10-1999
			US	6310063 B1	30-10-2001
			US	6436932 B1	20-08-2002

368

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO
Radicacion : 05108253 00000000 Folios: 386
Fecha (AMD): 2005-10-10 16:46:41
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE INICI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS ENACTIONES

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCIÓN pct MODELO DE UTILIDAD	( )	( )
- Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	( )	(X)
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	( )	(X)
- Descripción de la invención.	( )	(X)
- Dibujos de ser estos pertinentes.	( )	(X)
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas.		
COMPLETA (X) 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 o 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:

398

REPUBLICA DE COLOMBIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
OLARTE GARCIA CARLOS REINALDO
Apoderado(a) y/o Representante de
SB PHARMCO PUERTO RICO
NEUROCRINE BIOSCIENCES INC.

REFERENCIA	Radicación No.	5 103293
	Solicitud internacional	IB2004/001350
	Fecha inicio fase nacional	09/11/2005
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio No.	11475

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en 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:

1. 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 Unica No.10 de 2001.

ALIX CARMENZA [illegible]PEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 02 DIC. 2005
adpa11