



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PCT

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

07-39099

SOLICITUD DE PATENTE DE
INVENCION

**TITULO: DERIVADOS DE PIRAZOLO (1.5-ALFA)-PIIMIDINILO ÚTILES COMO
ANTAGONISTAS DE RECEPTORES DEL FACTOR LIBERADOR DE
CORTICOTROPINA (CRF)**

**SOLICITANTE: SB PHARMCO PUERTO RICO INC., y NEUPOCRINE
BIOSCIENCES INC.**

**DIRECCIÓN: BBV Toser, 8th Floor, 254 Munoz Rivera Avenue, San Juan,
Puerto Rico 00918. Puerto Rico; 12790 El Camino Real, San Diego, California
92130. E.U.A.**

**CLASIFICACION INTERNACIONAL: A61K31/519
A61P25/00**

APODERADO: J. IAN RAISBECK

BOGOTÁ 19 de Abril, 2007

P2007/000054

F.N. 17-05-2007

Caja

SS

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

1 **SOLICITUD DE:**

☒ Patente de Invención. ☐ Patente de Modelo de Utilidad.

☒ Capítulo I. ☐ Capítulo II.

2 **SOLICITANTE (71)**

Nombre: SB PHARMCO PUERTO RICO INC., y NEUROCRINE BIOSCIENCES INC.

Dirección: BBV Tower, 8th Floor, 254 Muñoz Rivera Avenue, San Juan, Puerto Rico 00918. Puerto Rico: 12790 El Camino Real, San Diego, California 92130. E.U.A.

Nacionalidad o Domicilio: Pto Rico; Estados Unidos

Lugar de Constitución: Pto Rico; Estados Unidos

Teléfono: _____ Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

3 **REPRESENTANTE O APODERADO**

Nombre: J. IAN RAISBECK

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. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 79.376.996 Bta TP 135.799

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

Nombre: VER LISTA ADJUNTA

Dirección: VER LISTA ADJUNTA

Nacionalidad o Domicilio: VER LISTA ADJUNTA

5 **PCT (86)**

Solicitud Internacional No. PCT/US2005/037576 Fecha Octubre 19, 2005

Publicación Internacional No. WO 2006/044958 Fecha Abril 27, 2006

6 **Título (54)** DERIVADOS DE PIRAZOLO (1,5-ALFA)-PIIMIDINILO ÚTILES COMO ANTAGONISTAS DE RECEPTORES DEL FACTOR LIBERADOR DE CORTICOTROPINA (CRF)

7 **Clasificación Internacional (51)** C07D 487/04; A61K 31/519; A61P 25/00

8 Prioridad	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
	SI ☒ N ☐	US GB	Octubre 19, 2004 Septiembre 30, 2005

9 **Comprobante de pago No.** 07- 29.611 **Fecha** Abril 13, 2007

10

ANEX S

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

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: J. IAN RAISBECK

FIRMA: 
C.C. 79.376.996 Btá T.P. 135.799

LISTA DE INVENTORES PCT/US2005/037576**1. JOHN EDWARD TELLEW**

12790 El Camino Real,
San Diego, California 92130
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense.

2. MARION LANIER

12790 El Camino Real,
San Diego, California 92130
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense.

3. MANISHA MOORJANI

12790 El Camino Real,
San Diego, California 92130
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Canadiense.

4. ZHIYONG LUO

12790 El Camino Real,
San Diego, California 92130
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense.

5. XIAOHU ZHANG

12790 El Camino Real,
San Diego, California 92130
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense.

6. JOHN P. WILLIAMS

12790 El Camino Real,
San Diego, California 92130
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense.

9

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-039099-00000-0000

Fecha: 2007-04-19 16:32:25 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eva: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 253

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 29,611
FECHA : ABRIL 13 DE 2007

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBEGR	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	56562732	12/04/2007	3,856,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. CONTABILITICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	482,000.00
	TOTAL :	\$ 482,000.00

SON: CUATROCIENTOS OCHENTA Y DOS MIL PESOS

RESPONSABLE : 

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Ref.: Nueva solicitud de patente de invención titulada: "DERIVADOS DE PIRAZOLO (1,5- ALFA)- PIRIMIDINILO ÚTILES COMO ANTAGONISTAS DE RECEPTORES DEL FACTOR LIBERADOR DE CORTICOTROPINA (CRF).
Solicitantes: SB PHARMACO PUERTO RICO INC y NEUROCRINE BIOSCIENCES INC

SUSTITUCIÓN DE PODER

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá D.C., identificado como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad de la referencia, respetuosamente me permito manifestar que **SUSTITUYO** el poder a mi conferido por la mencionada sociedad, en el doctor J. IAN RAISBECK LLINAS, mayor de edad, domiciliado en Bogotá D.C., identificado con la Cédula de Ciudadanía No. 79.376.996 de Bogotá y portador de la Tarjeta Profesional No. 135.799 del Consejo Superior de la Judicatura, para que sea él quien en adelante asuma el trámite de la presente acción.

El apoderado sustituto conserva las mismas facultades del principal.

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE
C.C. No. 79.782.747 de Bogotá
T.P. 74.295 del C. S. de la J.

**BILIGENCIA DE PRESENTACION PERSONAL Y
RECOGNOCIMIENTO DE CONSTRUCCION Y FIRMA.**

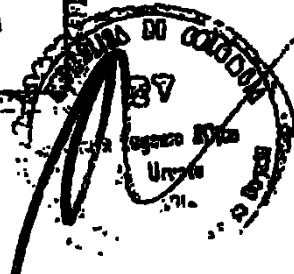
NOTES

IL SISTEMA ESISTENTE

E. S. S. PERSONALMENTE
 E. S. S. PERSONALMENTE
 E. S. S. PERSONALMENTE

20 SET 2006

MINISTERIO DE DEFENSA DE URUQUETA
COMANDO EN JEFE FUERZAS ARMADAS
PERU SUR DE COLOMBIA



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

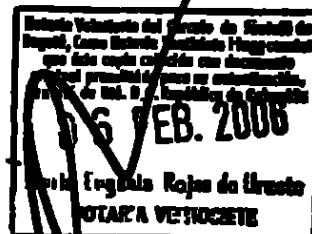
APOSTILLA

(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, con copia para confrontación. Bogotá, 19-12-03.

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

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

CERTIFICO:

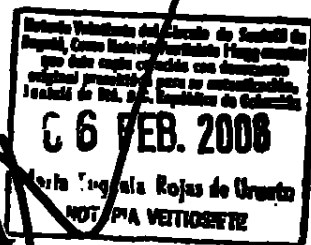
QUE es auténtica la firma suscrita al pie del adjunto Poder, por ser del puño y letra del Señor Don **PETER JOHN GIDDINGS**, cuya identidad me consta, Apoderado de la Sociedad denominada "**SB PHARMCO PUERTO RICO INC**", Sociedad legalmente constituida y existente de acuerdo con las leyes de Pensilvania, 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;

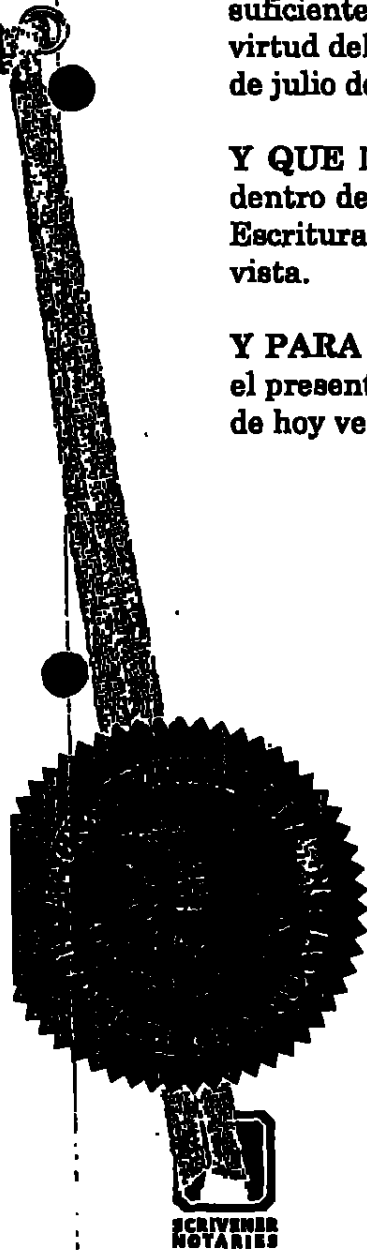
Y QUE los objetos para los cuales se otorgó dicho Poder se encuentran dentro de los objetos o actividades de la citada Sociedad, de acuerdo con la Escritura Constitutiva y los Estatutos Sociales, los cuales he tenido a la vista.

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.

[Handwritten signature of James Kerr Milligan]



JAMES KERR MILLIGAN
Notario Público de Londres, Inglaterra



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

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

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

This public document / Le présent acte public

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

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

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

Certified/Attesté

5. at London/à Londres

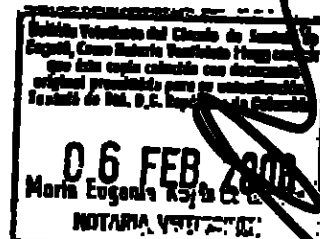
6. the/le 21 November 2003

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. Walt



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

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

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

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

www.olarteraisbeck.com

PI4826

Power of Attorney

The undersigned,

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.

El suscrito,

SB Pharmco Puerto Rico Inc

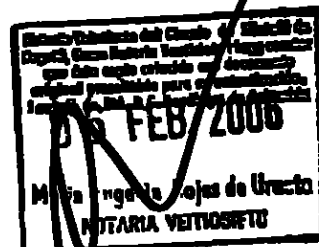
domiciliado en

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



OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

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

www.olarteraisbeck.com

Notarial Certification

On this date,

The undersigned Notary Public certifies:

1. That
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):

**LISTEN EACH DOCUMENT SEPARATELY
PROVIDING DATE OF EXECUTION AND ITS
ORIGIN OR SOURCE (e.g. Minutes of 02 July 2003
Board Meeting Amended Bylaws 01 February 1996)**

NOTARY PUBLIC (Signature):

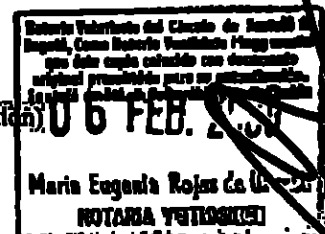
Name and Particulars (e.g. Notary, Name, Jurisdiction, Date of Licence Expiration)
SEAL (optional)

Certificación Notarial

En esta fecha,

el Notario Público suscrito certifica:

1. Que
Peter John GIDDINGS
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):



9

TRADUCCIÓN OFICIAL 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.

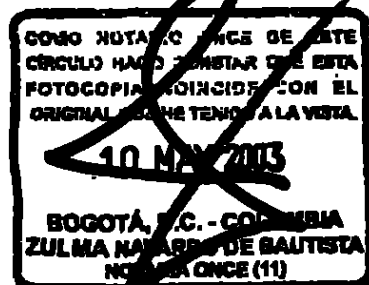
RECONOCIMIENTO

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.



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

10.

(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:

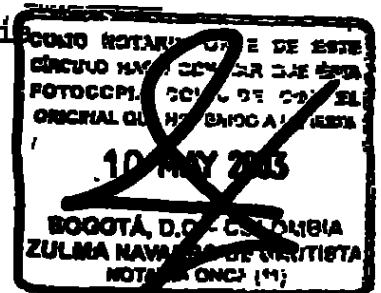
5. En Sacramento, California
6. El 15 de marzo de 2004
7. Por parte del Secretario de Estado Encargado de California
8. Bajo el Número 186724
9. Aparece Gran Sello del Estado de California
10. Kevin Shilley, Secretario de Estado.

Por: (Fdo.) Oatha

Es traducción fiel y completa efectuada por:



Sergio Rueda Iglesias
C.C. 80.424.773 de Bogotá



SERGIO ANDRES RUEDA IGLESIAS
C. C. 80.424.773
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLÉS / INGLÉS - ESPAÑOL
RESOLUCION No. 0138 DE FEBRERO 11, 2002
MINISTERIO DE JUSTICIA Y DEL DERECHO

PI4828

03/16

11

OLARTE RAISBECKOLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICESWORLD TRADE CENTER - TORRE C
CALLE 100 No. 8A-85 Piso 10
BOGOTÁ, COLOMBIA
TELEPHONE: +57-1 838-8200
FAX: +57-1 838-8201

www.olarteraisbeck.com

Power of Attorney**Poder**

The undersigned,

El suscrito,

domiciled in

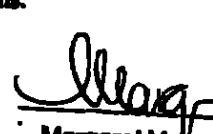
Neurocrina BioCiencias Int,

domiciliado en

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

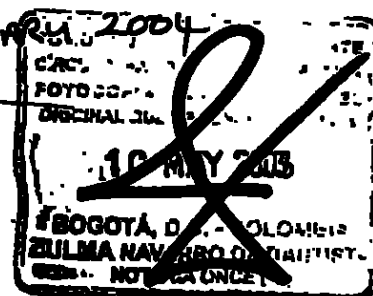
by means of these presents hereby grants to Carlos R. Olarte, and/or Ana María Frieri full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's Patents, Utility Models, Industrial Designs and Obtainer's Certificates in the Republic of Colombia,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

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 Obtener 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, declarar 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 presentaran, dándoles asimismo facultad para sustituir al presente y revocar dichas sustituciones.

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

Date/Fecha: DAY/MONTH (SPELL OUT YEAR) 28 JANUARY 2004

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



12

OLARTE RAISBECKOLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICESWORLD TRADE CENTER - TORRE C
CALLE 100 No. 5A-55 Piso 10
BOGOTÁ, COLOMBIA
TELEPHONE: +57-1 838-8200
FAX: +57-1 838-8201

www.olarteraisbeck.com

Notarial Certification**Certificación Notarial**

On this date,

DATE (SPELL OUT MONTH)

The undersigned Notary Public certifies:

En esta fecha,

el Notario Público suscrito certifica:

1. That

Margaret Valeur-Jensen
of legal age and domiciled in San Diego, CA 92121, USA
signed the foregoing document.

1. Que

Margaret Valeur-Jensen
suscribió el documento que antecede.

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

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

3. That

Neurocrine Biosciences Inc.
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. Que

Neurocrine Biosciences Inc.
con sede principal ubicada en
San Diego, USA

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

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

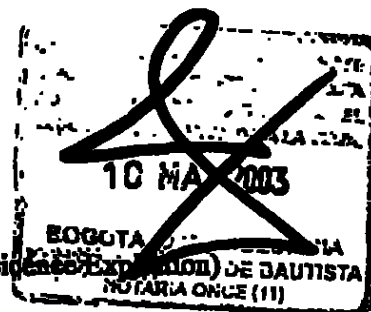
5. The foundation for my certifications contained in
points 2, 3 and 4 was the exhibition of the following
authentic document(s):

**LIST EACH DOCUMENT
SEPARATELY, PROVIDING DATE OF
EXHIBITION AND ITS ORIGIN OR
SOURCE. (e.g. Minutes of 02 July 2003
Board Meeting, amended Bylaws of
February 1996)**

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):

NOTARY PUBLIC (Signature):

Name and Particulars (e.g. Notary's name, Jurisdiction, Date of License/Expiration) DE NOTARIO
SEAL (optional)





SECRETARY OF STATE

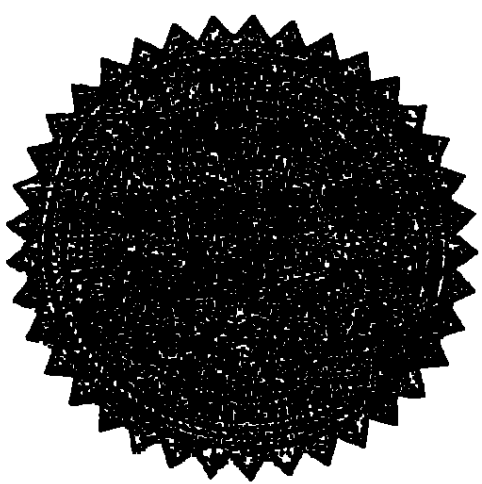
APOSTILLE

(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

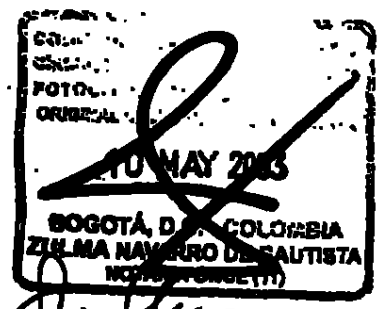
CERTIFIED

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

Kevin Shelley
KEVIN SHELLEY
Secretary of State



BY Oatha

1A

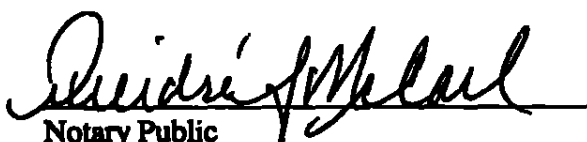
ACKNOWLEDGMENT

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.

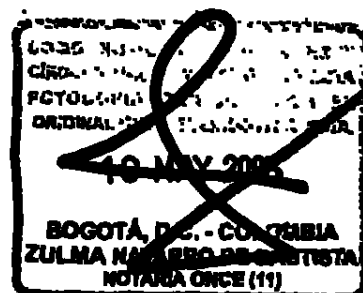
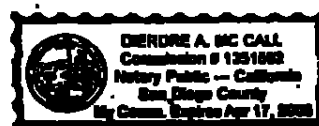
(Seal)



Notary Public

Printed Name: Dierdre A. McCall

My Commission Expires April 17, 2006



(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

PCT

(43) International Publication Date
27 April 2006 (27.04.2006)(10) International Publication Number
WO 2006/044958 A1(51) International Patent Classification:
C07D 487/04 (2006.01) A61P 25/00 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)(21) International Application Number:
PCT/US2005/037576

(22) International Filing Date: 19 October 2005 (19.10.2005)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/620,060 19 October 2004 (19.10.2004) US
0519957.5 30 September 2005 (30.09.2005) GB(71) Applicants (for all designated States except US): SB
PHARMCO PUERTO RICO INC.; The Prentice
Hall Corp System, c/o PGR Corporate Services, Inc.,
BBV Tower, 8th Floor, 254 Munoz Rivera Avenue, San
Juan Puerto Rico 00918 (PR). NEUROCRINE BIO-
SCIENCES INC. [US/US]; 2790 El Camino Real, San
Diego, CA 92130 (US).

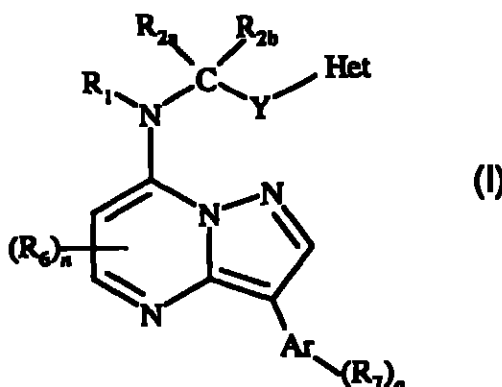
(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): LANIER, Mar-
lon [US/US]; c/o Neurocrine Biosciences Inc., 2790 El
Camino Real, San Diego, CA 92130 (US). LUO, Zhiy-
ong [CN/US]; c/o Neurocrine Biosciences Inc., 2790 El
Camino Real, San Diego, CA 92130 (US). MOORJANI,
Manisha [CA/US]; c/o Neurocrine Biosciences Inc., 2790
El Camino Real, San Diego, CA 92130 (US). TELLEW,
John, Edward [US/US]; c/o Neurocrine Biosciences
Inc., 2790 El Camino Real, San Diego, CA 92130 (US).
WILLIAMS, John, P. [US/US]; c/o Neurocrine Bio-
sciences Inc., 2790 El Camino Real, San Diego, CA92130 (US). ZHANG, Xiaohu [CN/US]; c/o Neurocrine
Biosciences Inc., 2790 El Camino Real, San Diego, CA
92130 (US).(74) Agents: MADDEN, Laura, K. et al.; GlaxoSmithKline,
Corporate Intellectual Property, UW2220, 709 Swedeland
Road, P.O.Box 1539, King of Prussia, PA 19406-0939
(US).(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AU, AG, AL, AM,
AT, AJ, 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, GI, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KI,
KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY,
MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO,
NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK,
SL, SM, 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, KI, LS, MW, MZ, NA, SD, SI, 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, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT,
RO, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,
GN, GQ, GW, ML, MR, NI, SN, TD, TG).

Published:

- with international search report
- before the expiration of the time limit for amending the
claims and to be republished in the event of receipt of
amendments

[Continued on next page]

(54) Title: PYRAZOLO [1,5-ALPHA] PYRIMIDINYL DERIVATIVES USEFUL AS CORTICOTROPIN-RELEASING FAC-
TOR (CRF) RECEPTOR ANTAGONISTS(57) Abstract: CRF receptor antagonists are disclosed which may have utility in the treatment of a variety of disorders, including the treatment of disorders manifesting hypersecretion of CRF in mammals. The CRF receptor antagonists of this invention have the following structure: (I); and pharmaceutically acceptable salts, esters, solvates, stereoisomers and prodrugs thereof, wherein R₁, R_{2a}, R_{2b}, Y, Het, n, o, R₆, Ar and R₇ are as defined herein. Compositions containing a CRF receptor antagonist in combination with a pharmaceutically acceptable carrier are also disclosed, as well as methods for use of the same.



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.

**PYRAZOLO (1,5-ALPHA) PYRIMIDINYL DERIVATIVES USEFUL AS CORTIC TROPIN-RELEASING
FACT R (CRF) RECEPTOR ANTAGONISTS**

CROSS REFERENCE TO RELATED APPLICATION

This application claims the benefit of U.S. Provisional Application No. 60/620,060 filed October 19, 2004 and GB 0519957.5 filed 30 September 2005, which is
5 hereby incorporated by reference in its entirety.

TECHNICAL FIELD

This invention relates generally to CRF receptor antagonists, and to methods of treating disorders by administration of such antagonists to a warm-blooded mammal in need thereof.

10 BACKGROUND OF THE INVENTION

The first corticotropin-releasing factor (CRF) was isolated from ovine hypothalamus and identified as a 41-amino acid peptide (Vale et al., *Science* 213:1394-1397, 1981). Subsequently, sequences of human and rat CRF were isolated and determined to be identical but different from ovine CRF in 7 of the 41 amino acid residues
15 (Rivier et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 80:4851, 1983; Shibahara et al., *EMBO J.* 2:775, 1983).

CRF has been found to produce profound alterations in endocrine, nervous and immune system function. CRF is believed to be the major physiological regulator of the basal and stress-release of adrenocorticotrophic hormone ("ACTH"), β -endorphin, and
20 other pro-opiomelanocortin ("POMC")-derived peptides from the anterior pituitary (Vale et al., *Science* 213:1394-1397, 1981). Briefly, CRF is believed to initiate its biological effects by binding to a plasma membrane receptor which has been found to be distributed throughout the brain (DeSouza et al., *Science* 224:1449-1451, 1984), pituitary (DeSouza et al., *Methods Enzymol.* 124:560, 1986; Wynn et al., *Biochem. Biophys. Res. Comm.*
25 110:602-608, 1983), adrenals (UdeIsman et al., *Nature* 319:147-150, 1986) and spleen (Webster, E.L., and E.B. DeSouza, *Endocrinology* 122:609-617, 1988). The CRF receptor is coupled to a GTP-binding protein (Perrin et al., *Endocrinology* 118:1171-1179, 1986) which mediates CRF-stimulated increase in intracellular production of cAMP (Bilezikjian, L.M., and W.W. Vale, *Endocrinology* 113:657-662, 1983). The receptor for CRF has now

been cloned from rat (Perrin et al., *Endo* 133(6):3058-3061, 1993), and human brain (Chen et al., *PNAS* 90(19):8967-8971, 1993; Vita et al., *FEBS* 335(1):1-5, 1993). This receptor is a 415 amino acid protein comprising seven membrane spanning domains. A comparison of identity between rat and human sequences shows a high degree of
5 homology (97%) at the amino acid level.

In addition to its role in stimulating the production of ACTH and POMC, CRF is also believed to coordinate many of the endocrine, autonomic, and behavioral responses to stress, and may be involved in the pathophysiology of affective disorders. Moreover, CRF is believed to be a key intermediary in communication between the
10 immune, central nervous, endocrine and cardiovascular systems (Crofford et al., *J. Clin. Invest.* 90:2555-2564, 1992; Sapolaky et al., *Science* 238:522-524, 1987; Tilders et al., *Regul. Peptides* 5:77-84, 1982). Overall, 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 a mammal exposed to a stressful environment. For example, intracerebroventricular injection of CRF results in behavioral activation (Sutton et al., *Nature* 297:331, 1982), persistent activation of the electroencephalogram (Ehlers et al., *Brain Res.* 278:332, 1983), stimulation of the
20 sympathoadrenomedullary pathway (Brown et al., *Endocrinology* 110:928, 1982), an increase of heart rate and blood pressure (Fisher et al., *Endocrinology* 110:2222, 1982), an increase in oxygen consumption (Brown et al., *Life Sciences* 30:207, 1982), alteration of gastrointestinal activity (Williams et al., *Am. J. Physiol.* 253:G582, 1987), suppression of food consumption (Levine et al., *Neuropharmacology* 22:337, 1983), modification of
25 sexual behavior (Sirinathsinghji et al., *Nature* 305:232, 1983), and immune function compromise (Irwin et al., *Am. J. Physiol.* 255:R744, 1988). Furthermore, clinical data suggests that CRF may be hypersecreted in the brain in depression, anxiety-related disorders, and anorexia nervosa. (DeSouza, *Ann. Reports in Med. Chem.* 25:215-223, 1990). Accordingly, clinical data suggests that CRF receptor antagonists may represent
30 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.

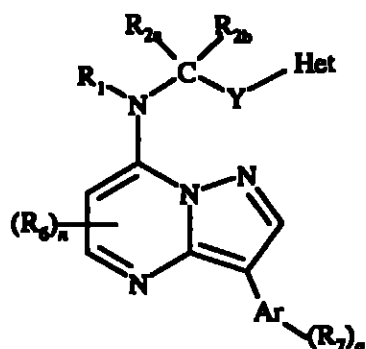
CRF antagonists comprising compounds having a pyrazolo-[1,5a]-pyrimidine core are disclosed in the following patents and published applications: WO9729109, US6313124, WO9803510, WO9938868, WO9808847, JP2000038350, EP1097709 and US6664261. Further, this core is disclosed in application WO9535298 for analgesics, in application JP10101672 for adenosine reinforcement agents, in application JP10101671 for nitrogen monooxide synthase inhibitors, in application WO2001023387 for neuropeptide Y1 antagonists, in application WO2000044754 for fat accumulation inhibitors, and in application WO2003101993 for hepatitis C virus replication inhibitors.

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 may be useful in the treatment of endocrine, psychiatric and neurological 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.

SUMMARY OF THE INVENTION

This invention is generally directed to CRF receptor antagonists, and more specifically to CRF receptor antagonists having the following general structure (I):



and pharmaceutically acceptable salts, esters, solvates, stereoisomers and prodrugs thereof,
wherein:

R_1 is hydrogen, alkyl, substituted alkyl, haloalkyl, substituted haloalkyl,
5 alkoxyalkyl, substituted alkoxyalkyl, arylalkyl, substituted arylalkyl, heterocyclealkyl, or
substituted heterocyclealkyl;

R_{2a} and R_{2b} are independently hydrogen, C_1 - C_6 alkyl, substituted C_1 - C_6
alkyl, C_1 - C_6 haloalkyl, substituted C_1 - C_6 haloalkyl, arylalkyl, substituted arylalkyl, C_1 - C_6
alkoxyalkyl, substituted C_1 - C_6 alkoxyalkyl, alkylsulfonylalkyl, aminoalkyl,
10 monoalkylaminoalkyl or dialkylaminoalkyl;

or

R_1 together with the nitrogen to which it is attached and either R_{2a} or R_{2b}
together with the carbon to which R_{2a} and R_{2b} are attached form a 4-7 membered
heterocyclic ring;

15 or

R_{2a} and R_{2b} together with the carbon atom to which they are attached form
a ring of 3-7 members optionally containing within the ring -O-, -S- or -N(R_3)-;

R_3 is alkyl, substituted alkyl, arylalkyl, substituted arylalkyl, acyl,
-C(O)OR₈, -C(O)NR₉R₁₀, or S(O)₂R₁₁;

20 Y at each occurrence is independently a direct bond or -C(R_{4a} R_{4b})_m-;

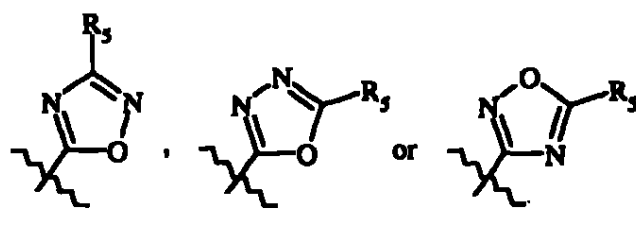
m is 1 or 2;

R_{4a} and R_{4b} are independently hydrogen, C_1 - C_6 alkyl, substituted C_1 - C_6
alkyl, arylalkyl, substituted arylalkyl, C_1 - C_6 alkoxyalkyl, substituted C_1 - C_6 alkoxyalkyl,
alkylsulfonylalkyl, aminoalkyl, monoalkylaminoalkyl or dialkylaminoalkyl;

25 or

R_{4a} and R_{4b} together with the carbon atom to which they are attached form
a ring of 3-7 members optionally containing within the ring -O-, -S- or -N(R_3)-;

Het is



R_5 is hydrogen, halogen, C_1 - C_6 alkyl, substituted C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkoxy, substituted C_1 - C_6 alkoxy, amino, alkylamino or dialkylamino;

5 R_6 at each occurrence is independently halogen, C_1 - C_6 alkyl or substituted C_1 - C_6 alkyl;

n is an integer from 0-3 inclusive;

Ar is phenyl or pyridyl;

10 R_7 at each occurrence is independently halogen, alkyl, substituted alkyl, C_1 - C_6 alkoxy, substituted C_1 - C_6 alkoxy, $-NR_9R_{10}$, alkylsulfonyl or substituted alkylsulfonyl;

o is an integer from 0-3 inclusive; and

each of R_8 , R_9 , R_{10} and R_{11} is hydrogen, C_1 - C_6 alkyl, substituted C_1 - C_6 alkyl, arylalkyl, substituted arylalkyl, C_1 - C_6 alkoxyalkyl, substituted C_1 - C_6 alkoxyalkyl, alkylsulfonylalkyl, aminoalkyl, monoalkylaminoalkyl or dialkylaminoalkyl.

15

These and other aspects of the invention will be apparent upon reference to the following detailed description. To this end, various references are set forth herein which describe in more detail certain procedures, compounds and/or compositions, and are hereby incorporated by reference in their entirety.

20 BRIEF DESCRIPTION OF THE FIGURES

Figure 1 shows X-Ray powder diffraction data obtained for polymorph Form 1 of [3-(4-Methoxy-2-methyl-phenyl)-2,5-dimethyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]-[(S)-1-(3-methyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-propyl]-amine as described before. Form 1 is characterised by having an XRPD pattern with signals substantially as listed in Table 1.

25 Figure 2 shows the Raman spectrum of polymorph Form 1 of [3-(4-Methoxy-2-methyl-phenyl)-2,5-dimethyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]-[(S)-1-(3-methyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-propyl]-amine.

Figure 3 shows a Differential Scanning Calorimetry (DSC) thermogram of polymorph Form 1 of [3-(4-Methoxy-2-methyl-phenyl)-2,5-dimethyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]-[(S)-1-(3-methyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-propyl]-amine.

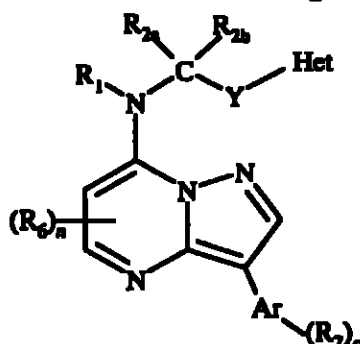
Figure 4 shows X-Ray powder diffraction data obtained for polymorph Form 2 of [3-(4-Methoxy-2-methyl-phenyl)-2,5-dimethyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]-[(S)-1-(3-methyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-propyl]-amine as described before. Form 1 is characterised by having an XRPD pattern with signals substantially as listed in Table 1.

Figure 5 shows the Raman spectrum of polymorph Form 2 of [3-(4-Methoxy-2-methyl-phenyl)-2,5-dimethyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]-[(S)-1-(3-methyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-propyl]-amine.

Figure 6 shows a Differential Scanning Calorimetry (DSC) thermogram of polymorph Form 2 of [3-(4-Methoxy-2-methyl-phenyl)-2,5-dimethyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]-[(S)-1-(3-methyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-propyl]-amine.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

The present invention is directed generally to compounds useful as corticotropin-releasing factor (CRF) receptor antagonists. In a first embodiment, the CRF receptor antagonists of this invention have the following structure (I):



and pharmaceutically acceptable salts, esters, solvates, stereoisomers and prodrugs thereof, wherein:

R₁ is hydrogen, alkyl, substituted alkyl, haloalkyl, substituted haloalkyl, alkoxyalkyl, substituted alkoxyalkyl, arylalkyl, substituted arylalkyl, heterocyclealkyl, or substituted heterocyclealkyl;

R_{2a} and R_{2b} are independently hydrogen, C₁-C₆ alkyl, substituted C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ haloalkyl, substituted C₁-C₆ haloalkyl, arylalkyl, substituted arylalkyl, C₁-C₆

alkoxyalkyl, substituted C₁-C₆ alkoxyalkyl, alkylsulfonylalkyl, aminoalkyl, monoalkylaminoalkyl or dialkylaminoalkyl;

or

R₁ together with the nitrogen to which it is attached and either R_{2a} or R_{2b} together with the carbon to which R_{2a} and R_{2b} are attached form a 4-7 membered heterocyclic ring;

or

R_{2a} and R_{2b} together with the carbon atom to which they are attached form a ring of 3-7 members optionally containing within the ring -O-, -S- or -N(R₃)-;

R₃ is alkyl, substituted alkyl, arylalkyl, substituted arylalkyl, acyl, -C(O)OR₉, -C(O)NR₉R₁₀, or S(O)₂R₁₁;

Y at each occurrence is independently a direct bond or -C(R_{4a}R_{4b})_m;

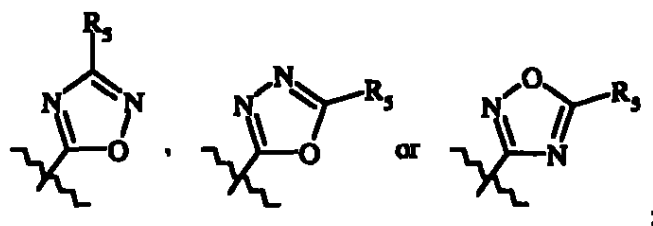
m is 1 or 2;

R_{4a} and R_{4b} are independently hydrogen, C₁-C₆ alkyl, substituted C₁-C₆ alkyl, arylalkyl, substituted arylalkyl, C₁-C₆ alkoxyalkyl, substituted C₁-C₆ alkoxyalkyl, alkylsulfonylalkyl, aminoalkyl, monoalkylaminoalkyl or dialkylaminoalkyl;

or

R_{4a} and R_{4b} together with the carbon atom to which they are attached form a ring of 3-7 members optionally containing within the ring -O-, -S- or -N(R₃)-;

Het is



R₅ is hydrogen, halogen, C₁-C₆ alkyl, substituted C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ alkoxy, substituted C₁-C₆ alkoxy, amino, alkylamino or dialkylamino;

R₆ at each occurrence is independently halogen, C₁-C₆ alkyl or substituted C₁-C₆ alkyl;

n is an integer from 0-3 inclusive;

Ar is phenyl or pyridyl;

R₇ at each occurrence is independently halogen, alkyl, substituted alkyl, C₁-C₆ alkoxy, substituted C₁-C₆ alkoxy, -NR₉R₁₀, alkylsulfonyl or substituted alkylsulfonyl;

o is an integer from 0-3 inclusive; and

each of R_8 , R_9 , R_{10} and R_{11} is hydrogen, C_1 - C_6 alkyl, substituted C_1 - C_6 alkyl, arylalkyl, substituted arylalkyl, C_1 - C_6 alkoxyalkyl, substituted C_1 - C_6 alkoxyalkyl, alkylsulfonylalkyl, aminoalkyl, monoalkylaminoalkyl or dialkylaminoalkyl.

5

The CRF receptor antagonists of this invention have utility over a wide range of therapeutic applications, and may be used to treat a variety of disorders or illnesses, including stress-related disorders. Such methods include administering an effective amount of a CRF receptor antagonist of this invention, preferably in the form of a pharmaceutical composition, to a mammal in need thereof. Accordingly, in another embodiment, pharmaceutical compositions are disclosed containing one or more CRF receptor antagonists of this invention in combination with a pharmaceutically acceptable carrier and/or diluent.

15

As used herein, the above terms have the following meaning:

"Alkyl" means a straight chain or branched, noncyclic or cyclic, unsaturated or saturated aliphatic hydrocarbon containing from 1 to 10 carbon atoms, while the terms "lower alkyl" and " C_1 - C_6 alkyl" have the same meaning as alkyl but contain 1 to 6 carbon atoms. Representative saturated straight chain alkyls include methyl, ethyl, *n*-propyl, *n*-butyl, *n*-pentyl, *n*-hexyl, and the like; while saturated branched alkyls include isopropyl, *sec*-butyl, isobutyl, *tert*-butyl, isopentyl, and the like. Representative saturated cyclic alkyls include cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, $-CH_2$ -cyclopropyl, $-CH_2$ -cyclobutyl, $-CH_2$ -cyclopentyl, $-CH_2$ -cyclohexyl, and the like; while unsaturated cyclic alkyls include cyclopentenyl and cyclohexenyl, and the like. Cyclic alkyls, also referred to as "homocyclic rings," include di- and poly-homocyclic rings such as decalin and adamantyl. Unsaturated alkyls contain at least one double or triple bond between adjacent carbon atoms (referred to as an "alkenyl" or "alkynyl", respectively). Representative straight chain and branched alkenyls include ethylenyl, propylenyl, 1-butenyl, 2-butenyl, isobutylenyl, 1-pentenyl, 2-pentenyl, 3-methyl-1-butenyl, 2-methyl-2-butenyl, 2,3-dimethyl-2-butenyl, and the like; while representative straight chain and

branched alkynyls include acetylenyl, propynyl, 1-butylnyl, 2-butylnyl, 1-pentylnyl, 2-pentylnyl, 3-methyl-1 butynyl, and the like.

"Aryl" means an aromatic carbocyclic moiety such as phenyl or naphthyl.

"Arylalkyl" means an alkyl having at least one alkyl hydrogen atom
5 replaced with an aryl moiety, such as benzyl (*i.e.*, -CH₂-phenyl), -CH₂-(1- or 2-naphthyl), -(CH₂)₂phenyl, -(CH₂)₃phenyl, -CH(phenyl)₂, and the like.

"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
10 heteroaryls include (but are not limited to) furyl, benzofuranyl, thiophenyl, benzothiophenyl, pyrrolyl, indolyl, isoindolyl, azaindolyl, pyridyl, quinoliny, isoquinoliny, oxazolyl, isooxazolyl, benzoxazolyl, pyrazolyl, imidazolyl, benzimidazolyl, thiazolyl, benzothiazolyl, isothiazolyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, triazinyl, cinnoliny, phthalazinyl, quinazolinyl and oxadiazolyl.

15 "Heteroarylalkyl" means an alkyl having at least one alkyl hydrogen atom replaced with a heteroaryl moiety, such as -CH₂-pyridinyl, -CH₂-pyrimidinyl, and the like.

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

"Heterocyclealkyl" means an alkyl having at least one alkyl hydrogen atom replaced with a heterocycle, such as -CH₂-morpholiny, and the like.

"Haloalkyl" means an alkyl group having at least one alkyl hydrogen atom replaced with a halogen, such as CH₂Cl, CHCl₂, CCl₃, CH₂F, CF₃, and the like. "C₁-C₆ haloalkyl" has the same definition as "haloalkyl" but contains 1 to 6 carbon atoms.

The term "substituted" as used herein means that at least one hydrogen atom on any of the groups described herein (e.g., alkyl, alkoxy, alkoxyalkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, heterocycle or heterocyclealkyl) is replaced with a substituent. In the case of an oxo substituent ("(=O)") two hydrogen atoms are replaced. "Substituents" within the context of this invention include halogen, hydroxy, cyano, nitro, amino, alkylamino, dialkylamino, alkyl, substituted alkyl, alkoxy, thioalkyl, haloalkyl, hydroxyalkyl, alkoxyalkyl, haloalkoxy, aryl, substituted aryl, arylalkyl, substituted arylalkyl, heteroaryl, substituted heteroaryl, heteroarylalkyl, substituted heteroarylalkyl, heterocycle, substituted heterocycle, heterocyclealkyl, substituted heterocyclealkyl, -NR_aR_b, -NR_aC(=O)R_b, -NR_aC(=O)NR_aR_b, -NR_aC(=O)OR_b, -NR_aSO₂R_b, -OR_a, -C(=O)R_a, -C(=O)OR_a, -C(=O)NR_aR_b, -OC(=O)NR_aR_b, -SH, -SR_a, -S(=O)R_a, -S(=O)₂R_a, -OS(=O)₂R_a, -S(=O)₂OR_a, wherein R_a and R_b are the same or different and independently hydrogen, alkyl, haloalkyl, substituted alkyl, aryl, substituted aryl, arylalkyl, substituted arylalkyl, heterocycle, substituted heterocycle, heterocyclealkyl or substituted heterocyclealkyl.

"Halogen" means fluoro, chloro, bromo or iodo.

"Alkoxy" means an alkyl moiety attached through an oxygen bridge (*i.e.*, -O-alkyl) such as -O-methyl, -O-ethyl, and the like. "C₁-C₆ alkoxy" has the same definition as alkoxy but contains 1 to 6 carbon atoms.

"Haloalkoxy" means an alkoxy having at least one hydrogen atom replaced with halogen, such as trifluoromethoxy and the like.

"Alkoxyalkyl" means an alkyl having at least one hydrogen atom replaced with alkoxy, such as methoxymethyl and the like. "C₁-C₆ alkoxyalkyl" has the same definition as "alkoxyalkyl" where the alkoxy group has 1 to 6 carbon atoms.

"Thioalkyl" means an alkyl moiety attached through a sulfur bridge (*i.e.*, -S-alkyl) such as -S-methyl, -S-ethyl, and the like.

"Alkylamino" and "dialkylamino" mean one or two alkyl moieties attached through a nitrogen bridge (*i.e.*, -NHalkyl or -N(alkyl)(alkyl)) such as methylamino, ethylamino, dimethylamino, diethylamino, and the like.

27

"Hydroxyalkyl" means an alkyl substituted with at least one hydroxyl group.

"Mono- or di(cycloalkyl)methyl" represents a methyl group substituted with one or two cycloalkyl groups, such as cyclopropylmethyl, dicyclopropylmethyl, and the like.

"Alkylcarbonylalkyl" represents an alkyl substituted with a $-C(=O)$ alkyl group.

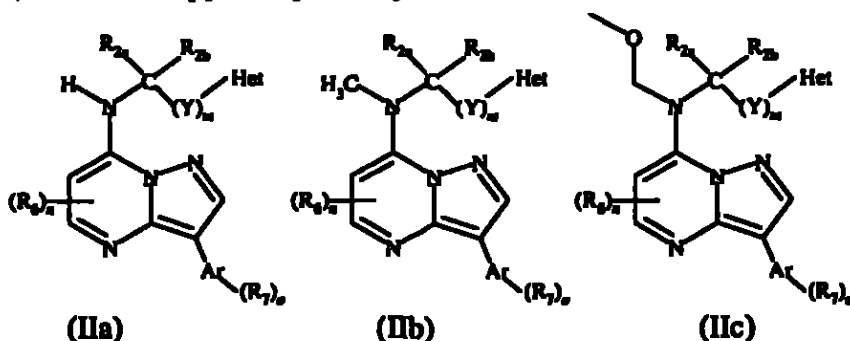
"Alkylcarbonyloxyalkyl" represents an alkyl substituted with a $-C(=O)O$ alkyl group or a $-OC(=O)$ alkyl group.

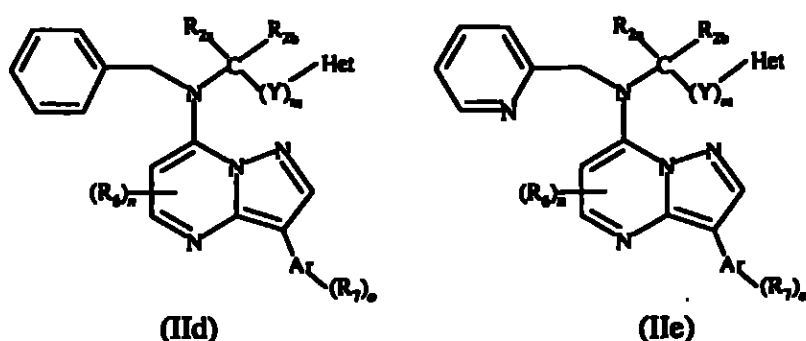
"Alkylthioalkyl" represents an alkyl substituted with a $-S$ -alkyl group.

"Mono- or di(alkyl)aminoalkyl" represents an alkyl substituted with a mono- or di(alkyl)amino.

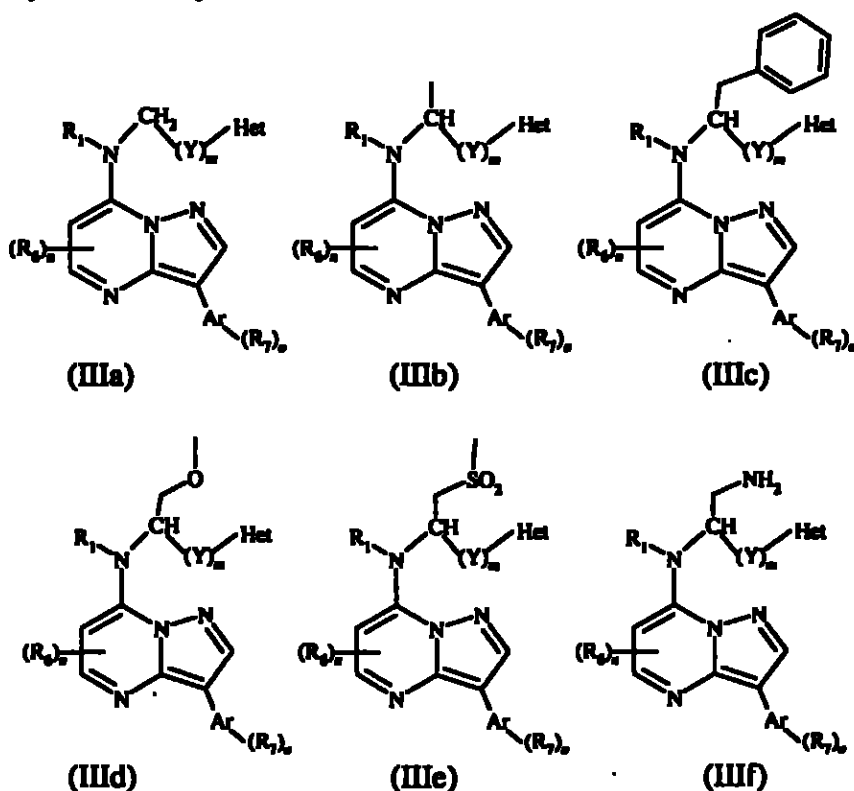
"Acyl" represents alkyl- $C(=O)-$.

Embodiments of the invention presented herein are for purposes of example and not for purposes of limitation. In one embodiment of this invention, R_1 may represent hydrogen, alkyl, substituted alkyl, haloalkyl, substituted haloalkyl, alkoxyalkyl, substituted alkoxyalkyl, arylalkyl, substituted arylalkyl, heterocyclealkyl, or substituted heterocyclealkyl. Thus, representative compounds of this invention include, for example, the following structure (IIa) where R_1 is hydrogen, structure (IIb) where R_1 is methyl, structure (IIc) where R_1 is methoxymethyl, structure (IId) where R_1 is benzyl, and structure (Ile) where R_1 is pyrid-2-yl-methyl:

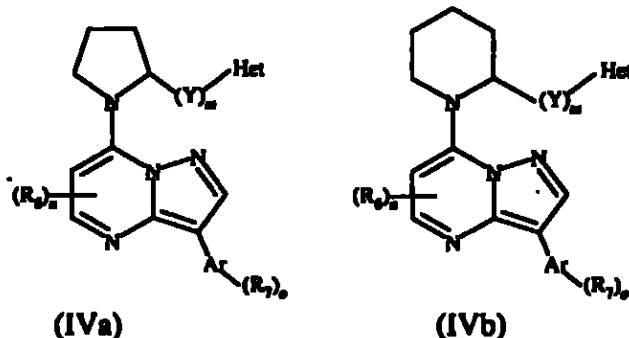




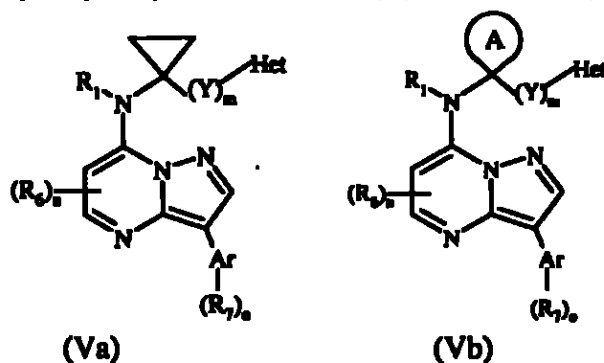
In further embodiments of the invention, R_{2a} and R_{2b} are independently
 5 hydrogen, C_1 - C_6 alkyl, substituted C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 haloalkyl, substituted C_1 - C_6
 haloalkyl, arylalkyl, substituted arylalkyl, C_1 - C_6 alkoxyalkyl, substituted C_1 - C_6
 alkoxyalkyl; alkylsulfonylalkyl, aminoalkyl, monoalkylaminoalkyl or dialkylaminoalkyl.
 Thus, representative compounds of this invention include the following structure (IIIa)
 where R_{2a} and R_{2b} are hydrogen. Further representative compounds wherein R_{2b} is
 10 hydrogen include structure (IIIb) where R_{2a} is alkyl exemplified by methyl, structure (IIIc)
 where R_{2a} is arylalkyl exemplified by benzyl, structure (IIId) where R_{2a} is alkoxyalkyl
 exemplified by methoxymethyl, structure (IIIe) where R_{2a} is alkylsulfonylalkyl
 exemplified by methylsulfonylmethyl, and structure (IIIf) where R_{2a} is aminoalkyl
 exemplified by aminomethyl.



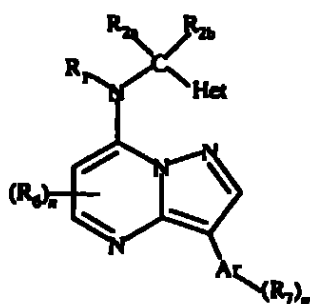
In further embodiments of the invention, R_1 together with the nitrogen to which it is attached and either R_{2a} or R_{2b} together with the carbon to which R_{2a} and R_{2b} are attached form a 4-7 membered heterocyclic ring exemplified in structure (IVa) as the 7-pyrrolidin-1-yl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidine and in structure (IVb) as the 7-piperidin-1-yl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidine.



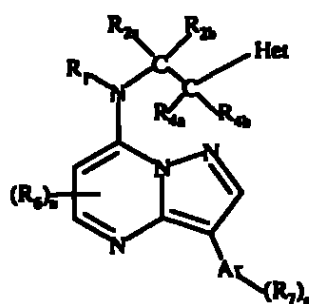
In further embodiments of the invention, R_{2a} and R_{2b} together with the carbon atom to which they are attached form a ring of 3-7 members exemplified by cyclopropyl in the following structure (Va) and by ring "A" in the following structure (Vb) wherein ring "A" optionally contains -O-, -S- or -N(R_3)- and R_3 is alkyl, substituted alkyl, arylalkyl, substituted arylalkyl, acyl, -C(O)OR₈, -C(O)NR₉R₁₀, or S(O)₂R₁₁.



In further embodiments of the invention, Y at each occurrence is independently a direct bond or -C(R_{4a} R_{4b})_m-, where m is 1-2 inclusive and R_{4a} and R_{4b} are independently hydrogen, C₁-C₆ alkyl, substituted C₁-C₆ alkyl, arylalkyl, substituted arylalkyl, C₁-C₆ alkoxyalkyl, substituted C₁-C₆ alkoxyalkyl, alkylsulfonylalkyl, aminoalkyl, monoalkylaminoalkyl or dialkylaminoalkyl. Thus, representative compounds of this invention include for example the following structure (VIa) when Y is a direct bond and structure (VIb) when Y is -C(R_{4a} R_{4b})_m- and m is 1.

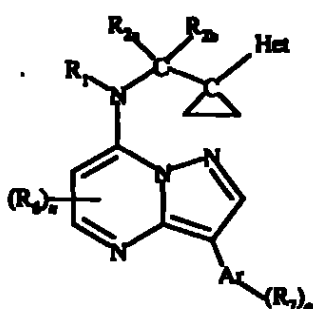


(VIa)

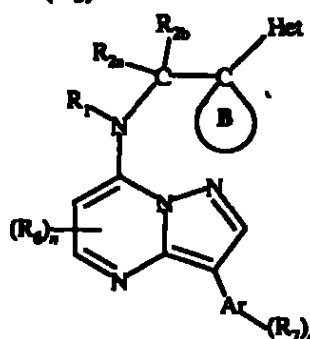


(VIb)

In another embodiment of the invention, R_{4a} and R_{4b} together with the carbon atom to which they are attached form a ring of 3-7 members optionally containing within the ring -O-, -S- or -N(R_3)-. Thus, representative compounds of this invention include for example the following structure (VIIa) when R_{4a} and R_{4b} together with the carbon atom to which they are attached form a cyclopropyl ring, and structure (VIIb) when R_{4a} and R_{4b} together with the carbon atom to which they are attached form ring "B" wherein ring "B" optionally contains -O-, -S- or -N(R_3)-.

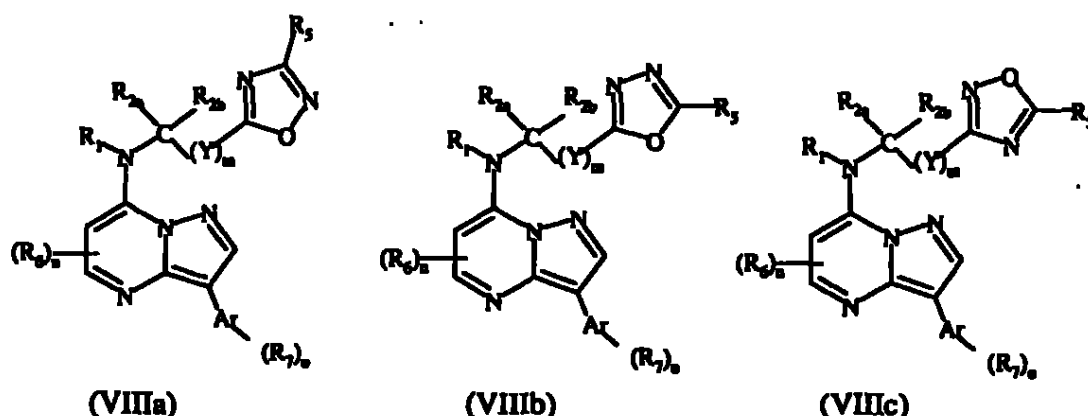


(VIIa)

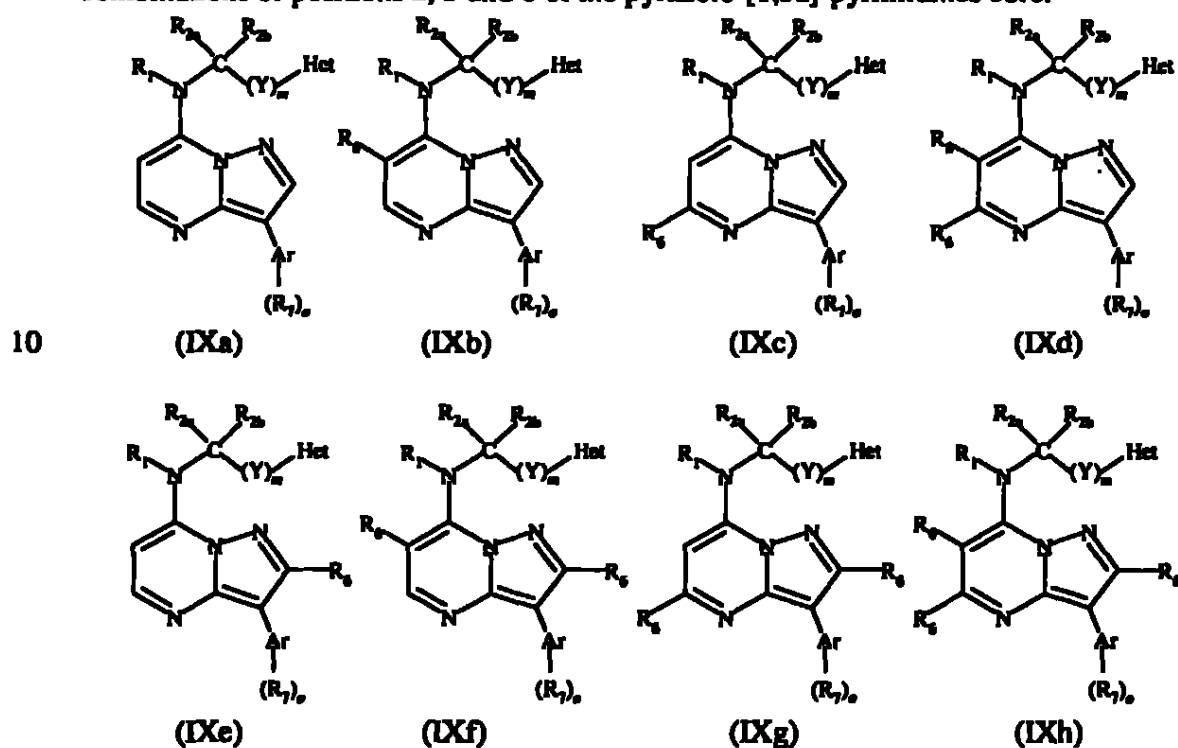


(VIIb)

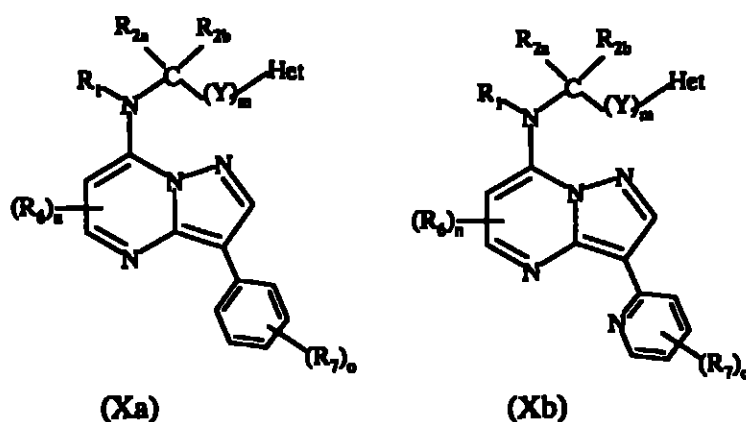
In another embodiment of the invention, Het is one of three oxadiazoles exemplified in the following structures (VIIIa)-(VIIIc) wherein R_5 is hydrogen, halogen, C_1 - C_6 alkyl, substituted C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkoxy, substituted C_1 - C_6 alkoxy, amino, alkylamino or dialkylamino.



In another embodiment of the invention, R_6 at each occurrence is independently independently halogen, C_1 - C_6 alkyl or substituted C_1 - C_6 alkyl, and n is 0-3 inclusive. Thus, representative compounds of this invention include for example the following structures (IXa - IXh) wherein R_6 independently occupies all possible combinations of positions 2, 5 and 6 of the pyrazolo-[1,5a]-pyrimidines core:



15 In another embodiment of the invention, Ar is phenyl or pyridyl, R₇ at each occurrence is independently halogen, C₁-C₁₀ alkyl, substituted C₁-C₁₀ alkyl, C₁-C₆ alkoxy, substituted C₁-C₆ alkoxy, -NR₉R₁₀, alkylsulfonyl or substituted alkylsulfonyl, and *o* is 0-3 inclusive. Thus, representative compounds of the invention include for example the following structure (Xa) when Ar is phenyl and structure (Xb) when Ar is pyridyl.



Compounds of the present invention include:

- 5 [1-(3-Cyclopropyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-propyl]-[3-(4-methoxy-2-methyl-phenyl)-2,5-dimethyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]-amine (Ex. 11-1);
- [1-(3-Isopropyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-propyl]-[3-(4-methoxy-2-methyl-phenyl)-2,5-dimethyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]-amine (Ex. 11-2);
- 10 [3-(4-Methoxy-2-methyl-phenyl)-2,5-dimethyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]-[1-(3-methyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-2-phenyl-ethyl]-amine (Ex. 11-3);
- [1-(3-Isopropyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-propyl]-[3-(4-methoxy-2-methyl-phenyl)-2,5-dimethyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]-amine (Ex. 11-4);
- [3-(4-Methoxy-2-methyl-phenyl)-2,5-dimethyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]-[1-(3-methyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-butyl]-amine (Ex. 11-5);
- 15 [3-(4-Methoxy-2-methyl-phenyl)-2,5-dimethyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]-(3-methyl-[1,2,4]oxadiazol-5-ylmethyl)-amine (Ex. 11-6);
- (3-Cyclopropyl-[1,2,4]oxadiazol-5-ylmethyl)-[3-(4-methoxy-2-methyl-phenyl)-2,5-dimethyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]-amine (Ex. 11-7);
- (3-Isopropyl-[1,2,4]oxadiazol-5-ylmethyl)-[3-(4-methoxy-2-methyl-phenyl)-2,5-dimethyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]-amine (Ex. 11-8);
- 20 [2-(3-Cyclopropyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-(R)-1-methyl-ethyl]-[3-(4-methoxy-2-methyl-phenyl)-2,5-dimethyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]-amine (Ex. 11-9);
- [3-(4-Methoxy-2-methyl-phenyl)-2,5-dimethyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]-[(R)-1-methyl-2-(3-methyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-ethyl]-amine (Ex. 11-10);
- 25 [3-(4-Methoxy-2-methyl-phenyl)-2,5-dimethyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]-[1-(3-trifluoromethyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-propyl]-amine (Ex. 11-11);

- [1-(3-Cyclopropyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-cyclopropyl]-[3-(4-methoxy-2-methyl-phenyl)-2,5-dimethyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]-amine (Ex. 11-12);
- [3-(4-Methoxy-2-methyl-phenyl)-2,5-dimethyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]-[1-(3-methyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-cyclopropyl]-amine (Ex. 11-13);
- 5 [1-(3-Ethyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-cyclopropyl]-[3-(4-methoxy-2-methyl-phenyl)-2,5-dimethyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]-amine (Ex. 11-14);
- [3-(4-Methoxy-2-methyl-phenyl)-2,5-dimethyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]-[3-propyl-[1,2,4]oxadiazol-5-ylmethyl]-amine (Ex. 11-15);
- [3-(4-Methoxy-2-methyl-phenyl)-2,5-dimethyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]-[1-(3-trifluoromethyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-cyclopropyl]-amine (Ex. 11-16);
- 10 [2-(3-Ethyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-(R)-1-methyl-ethyl]-[3-(4-methoxy-2-methyl-phenyl)-2,5-dimethyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]-amine (Ex. 11-17);
- [3-(6-Dimethylamino-4-methyl-pyridin-3-yl)-2,5-dimethyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]-[3-methyl-(R)-1-(3-methyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-butyl]-amine (Ex. 11-18);
- 15 [3-(2,4-Dimethoxy-phenyl)-2,5-dimethyl-7-[(S)-2-(3-methyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-pyrrolidin-1-yl]-pyrazolo[1,5-a]pyrimidine (Ex. 11-19);
- [3-(2,4-Dimethoxy-phenyl)-2,5-dimethyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]-[1-(3-methyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-propyl]-amine (Ex. 11-20);
- 20 [3-(2,4-Dimethoxy-phenyl)-2,5-dimethyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]-[1-(3-methyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-ethyl]-amine (Ex. 11-21);
- [3-(2,4-Dimethoxy-phenyl)-2,5-dimethyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]-[1-(3-methyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-butyl]-amine (Ex. 11-22);
- [3-(2,4-Dimethoxy-phenyl)-2,5-dimethyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]-[3-methyl-1-(3-methyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-butyl]-amine (Ex. 11-23);
- 25 [3-(2,4-Dimethoxy-phenyl)-2,5-dimethyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]-methyl-(3-methyl-[1,2,4]oxadiazol-5-ylmethyl)-amine (Ex. 11-24);
- Benzyl-[3-(6-dimethylamino-4-methyl-pyridin-3-yl)-2,5-dimethyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]-[3-methyl-[1,2,4]oxadiazol-5-ylmethyl]-amine (Ex. 11-25);
- 30 [3-(4-Methoxy-2-methyl-phenyl)-2,5-dimethyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]-[1-(3-methyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-propyl]-amine (Ex. 11-26);

- [3-(4-Methoxy-2-methyl-phenyl)-2,5-dimethyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]-[1-methyl-2-(3-methyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-ethyl]-amine (Ex. 12-1);
- Benzyl-[3-(4-methoxy-2-methyl-phenyl)-2,5-dimethyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]-[3-methyl-[1,2,4]oxadiazol-5-ylmethyl]-amine (Ex. 12-2);
- 5 [3-(4-Methoxy-2-methyl-phenyl)-2,5-dimethyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]-[2,2,2-trifluoro-1-(3-methyl-[1,2,4]oxadiazol-5-ylmethyl)-ethyl]-amine (Ex. 12-3);
- [2-(3-Cyclopropyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-1-methyl-ethyl]-[3-(4-methoxy-2-methyl-phenyl)-2,5-dimethyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]-amine (Ex. 12-4);
- [2-(3-Isopropyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-1-methyl-ethyl]-[3-(4-methoxy-2-methyl-phenyl)-2,5-dimethyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]-amine (Ex. 12-5);
- 10 [2-(3-Cyclopropyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-(S)-1-methyl-ethyl]-[3-(4-methoxy-2-methyl-phenyl)-2,5-dimethyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]-amine (Ex. 12-6);
- [2-(3-Isopropyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-(S)-1-methyl-ethyl]-[3-(4-methoxy-2-methyl-phenyl)-2,5-dimethyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]-amine (Ex. 12-7);
- 15 [3-(4-Methoxy-2-methyl-phenyl)-2,5-dimethyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]-[(S)-1-methyl-2-(3-methyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-ethyl]-amine (Ex. 12-8);
- [3-(4-Methoxy-2-methyl-phenyl)-2,5-dimethyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]-[1-(3-methyl-[1,2,4]oxadiazol-5-ylmethyl)-propyl]-amine (Ex. 12-9);
- 20 [1-(3-Cyclopropyl-[1,2,4]oxadiazol-5-ylmethyl)-propyl]-[3-(2,4-dimethoxy-phenyl)-2,5-dimethyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]-amine (Ex. 12-10);
- [3-(2,4-Dimethoxy-phenyl)-2,5-dimethyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]-[1-(3-methyl-[1,2,4]oxadiazol-5-ylmethyl)-propyl]-amine (Ex. 12-11);
- [3-(4-Methoxy-2-methyl-phenyl)-2,5-dimethyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]-[(S)-1-(3-methyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-butyl]-amine (Ex. 13-1);
- 25 [3-(4-Methoxy-2-methyl-phenyl)-2,5-dimethyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]-[2,2,2-trifluoro-(S)-1-(3-methyl-[1,2,4]oxadiazol-5-ylmethyl)-ethyl]-amine (Ex. 13-2);
- [3-(4-Methoxy-2-methyl-phenyl)-2,5-dimethyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]-[1-methyl-2-(3-trifluoromethyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-ethyl]-amine (Ex. 13-3);
- 30 [3-(2-Chloro-4-methoxy-phenyl)-2,5-dimethyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]-[2,2,2-trifluoro-(S)-1-(3-methyl-[1,2,4]oxadiazol-5-ylmethyl)-ethyl]-amine (Ex. 13-4);

- [3-(4-Methoxy-2-methyl-phenyl)-2,5-dimethyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]-[(R)-1-methyl-2-(3-trifluoromethyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-ethyl]-amine (Ex. 13-5);
- [3-(2-Chloro-4-methoxy-phenyl)-2,5-dimethyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]-[(R)-1-methyl-2-(3-trifluoromethyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-ethyl]-amine (Ex. 13-6);
- 5 [3-(2,4-Dimethoxy-phenyl)-2,5-dimethyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]-[(R)-1-methyl-2-(3-trifluoromethyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-ethyl]-amine (Ex. 13-7);
- [3-(2,4-Dimethoxy-phenyl)-2,5-dimethyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]-[2,2,2-trifluoro-(S)-1-(3-methyl-[1,2,4]oxadiazol-5-ylmethyl)-ethyl]-amine (Ex. 13-8);
- [3-(2,4-Dimethoxy-phenyl)-2,5-dimethyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]-[2,2,2-trifluoro-(S)-1-(3-trifluoromethyl-[1,2,4]oxadiazol-5-ylmethyl)-ethyl]-amine (Ex. 13-9);
- 10 [3-(4-Methoxy-2-methyl-phenyl)-2,5-dimethyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]-[(S)-1-(3-methyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-propyl]-amine (Ex. 14-1);
- [3-(4-Methoxy-2-methyl-phenyl)-2,5-dimethyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]-[(R)-1-(3-methyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-propyl]-amine (Ex. 14-2);
- 15 [3-(4-Methoxy-2-methyl-phenyl)-2,5-dimethyl-7-[(S)-2-(3-methyl-[1,2,4]oxadiazol-5-ylmethyl)-pyrrolidin-1-yl]-pyrazolo[1,5-a]pyrimidine (Ex. 14-3);
- [3-(2-Chloro-4-methoxy-phenyl)-2,5-dimethyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]-[(S)-1-(3-methyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-propyl]-amine (Ex. 14-4);
- 20 [3-(2,4-Dimethoxy-phenyl)-2,5-dimethyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]-(2-methoxy-ethyl)-(3-methyl-[1,2,4]oxadiazol-5-ylmethyl)-amine (Ex. 15-1);
- (5-{2,5-Dimethyl-7-[(S)-2-(3-methyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-pyrrolidin-1-yl]-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl}-4-methyl-pyridin-2-yl)-dimethyl-amine (Ex. 15-2);
- [3-(6-Dimethylamino-4-methyl-pyridin-3-yl)-2,5-dimethyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]-(2-methoxy-ethyl)-(3-methyl-[1,2,4]oxadiazol-5-ylmethyl)-amine (Ex. 15-3);
- 25 [3-(4-Ethoxy-phenyl)-2,5-dimethyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]-(2-methoxy-ethyl)-(3-methyl-[1,2,4]oxadiazol-5-ylmethyl)-amine (Ex. 15-4);
- [3-(2,4-Dimethoxy-phenyl)-2,5-dimethyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]-(2-methoxy-ethyl)-[3-(3-methyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-propyl]-amine (Ex. 16-1);
- 30 [3-(4-Methoxy-2-methyl-phenyl)-2,5-dimethyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]-[(R)-1-methyl-2-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-ethyl]-amine (Ex. 17-1);

- [3-(4-Methoxy-2-methyl-phenyl)-2,5-dimethyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]-[(S)-1-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-ylmethyl)-propyl]-amine (Ex. 17-2);
- [3-(4-Methoxy-2-methyl-phenyl)-2,5-dimethyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]-[(R)-1-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-ylmethyl)-propyl]-amine (Ex. 17-3);
- 5 [3-(4-Methoxy-2-methyl-phenyl)-2,5-dimethyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]-[(S)-1-methyl-2-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-ethyl]-amine (Ex. 17-4);
- [(R)-2-(5-Cyclopropyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-1-methyl-ethyl]-[3-(4-methoxy-2-methyl-phenyl)-2,5-dimethyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]-amine (Ex. 18-1);
- 10 [3-(4-Methoxy-2-methyl-phenyl)-2,5-dimethyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]-[(R)-1-methyl-2-(5-trifluoromethyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-ethyl]-amine (Ex. 18-2);
- [3-(4-Methoxy-2-methyl-phenyl)-2,5-dimethyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]-[(S)-2,2,2-trifluoro-1-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-ylmethyl)-ethyl]-amine (Ex. 19-1);
- Ethyl-[3-(4-methoxy-2-methyl-phenyl)-2,5-dimethyl-pyrazolo[1,5-
- 15 a]pyrimidin-7-yl]-(3-methyl-[1,2,4]oxadiazol-5-ylmethyl)-amine (Ex. 20-1);
- 3-(4-Methoxy-2-methyl-phenyl)-2,5-dimethyl-7-[2-(3-methyl-[1,2,4]oxadiazol-5-ylmethyl)-piperidin-1-yl]-pyrazolo[1,5-a]pyrimidine (Ex. 20-2);
- [3-(4-Methoxy-2-methyl-phenyl)-2,5-dimethyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]-(1-[1,3,4]oxadiazol-2-yl-propyl)-amine (Ex. 21-1);
- 20 [3-(4-Methoxy-2-methyl-phenyl)-2,5-dimethyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]-[1-(5-methyl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-propyl]-amine (Ex. 22-1);
- [3-(4-Methoxy-2-methyl-phenyl)-2,5-dimethyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]-[1-methyl-2-(5-methyl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-ethyl]-amine (Ex. 23-1);
- [3-(4-Methoxy-2-methyl-phenyl)-2,5-dimethyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-
- 25 yl]-[1-methyl-2-(5-trifluoromethyl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-ethyl]-amine (Ex. 23-2);
- [3-(2-Chloro-4-methoxy-phenyl)-2,5-dimethyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]-[1-(3-methyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-propyl]-amine (Ex. 24-1);
- [3-(4-Chloro-2-methoxy-phenyl)-2,5-dimethyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]-[1-(3-methyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-propyl]-amine (Ex. 24-2);
- 30 [3-(3-Chloro-4-fluoro-phenyl)-2,5-dimethyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]-[1-(3-methyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-propyl]-amine (Ex. 24-3);

37

[3-(4-Chloro-2-methyl-phenyl)-2,5-dimethyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]-[1-(3-methyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-propyl]-amine (Ex. 24-4);

[3-(2-Chloro-4-trifluoromethyl-phenyl)-2,5-dimethyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]-[1-(3-methyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-propyl]-amine (Ex. 24-5); and

5 [3-(2-Chloro-4-methyl-phenyl)-2,5-dimethyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]-[1-(3-methyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-propyl]-amine (Ex. 24-6).

In another embodiment of the present invention, polymorphs of [3-(4-Methoxy-2-methyl-phenyl)-2,5-dimethyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]-[(S)-1-(3-methyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-propyl]-amine (Example 14-1) are reported. Polymorph
10 Form 1 exhibits a predominant endotherm peak at about 108.3 °C and exhibits a X-ray powder diffraction spectrum as shown in Figure 1. The X-ray powder diffraction pattern of polymorph Form 1 as shown in Figure 1 exhibits predominant peaks (expressed in degrees 2θ (+/- 0.15 degrees 2θ) at one or more of the following positions: 6.721, 11.757, 13.323, 18.222, 21.426 and 21.974. More specifically, such characteristic peaks are at
15 11.757 and 21.974, and further at 6.721 and further at 13.323, 18.222, and 21.426. Polymorph Form 2 exhibits a predominant endotherm peak at about 115.1 °C as shown in Figure 6 and exhibits a X-ray powder diffraction spectrum having peaks as shown as shown in Figure 4.

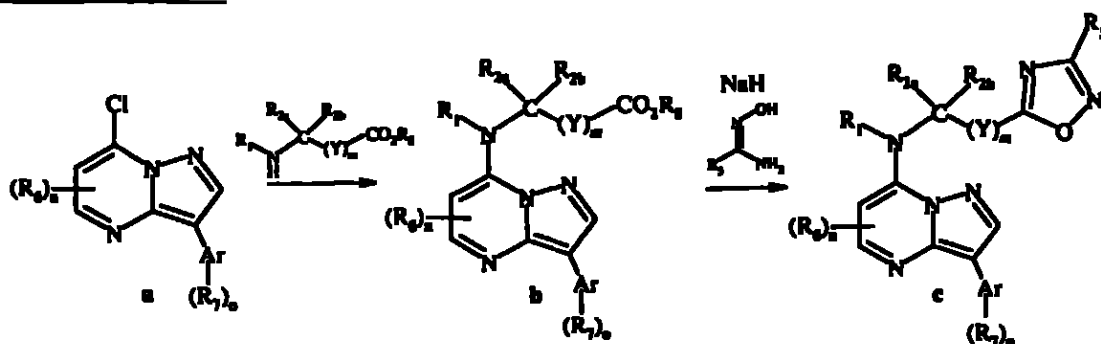
In another embodiment, [3-(4-Methoxy-2-methyl-phenyl)-2,5-dimethyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]-[(S)-1-(3-methyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-propyl]-amine is
20 in the form of a composition or mixture of polymorph Form 1 along with one or more other crystalline, solvate, amorphous, or other forms. More specifically, the composition may comprise from trace amounts up to 100% polymorph Form 1, or any amount in between – for example, the composition may comprise less than 0.1%, 0.5%, 1%, 2%, 5%,
25 10%, 20%, 30%, 40% or 50% by weight of polymorph Form 1 based on the total amount of [3-(4-Methoxy-2-methyl-phenyl)-2,5-dimethyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]-[(S)-1-(3-methyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-propyl]-amine in the composition. Alternatively, the composition may comprise at least 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 97%, 98%, 99%, 99.5% or 99.9% by weight of polymorph Form 1 based on the total amount of [3-(4-
30 Methoxy-2-methyl-phenyl)-2,5-dimethyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]-[(S)-1-(3-methyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-propyl]-amine in the composition.

In another embodiment, [3-(4-Methoxy-2-methyl-phenyl)-2,5-dimethyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]-[(S)-1-(3-methyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-propyl]-amine is in the form of a composition or mixture of polymorph Form 2 along with one or more other crystalline, solvate, amorphous, or other forms. More specifically, the composition may comprise from trace amounts up to 100% polymorph Form 2, or any amount in between – for example, the composition may comprise less than 0.1%, 0.5%, 1%, 2%, 5%, 10%, 20%, 30%, 40% or 50% by weight of polymorph Form 2 based on the total amount of [3-(4-Methoxy-2-methyl-phenyl)-2,5-dimethyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]-[(S)-1-(3-methyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-propyl]-amine in the composition. Alternatively, the composition may comprise at least 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 97%, 98%, 99%, 99.5% or 99.9% by weight of polymorph Form 2 based on the total amount of [3-(4-Methoxy-2-methyl-phenyl)-2,5-dimethyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]-[(S)-1-(3-methyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-propyl]-amine in the composition.

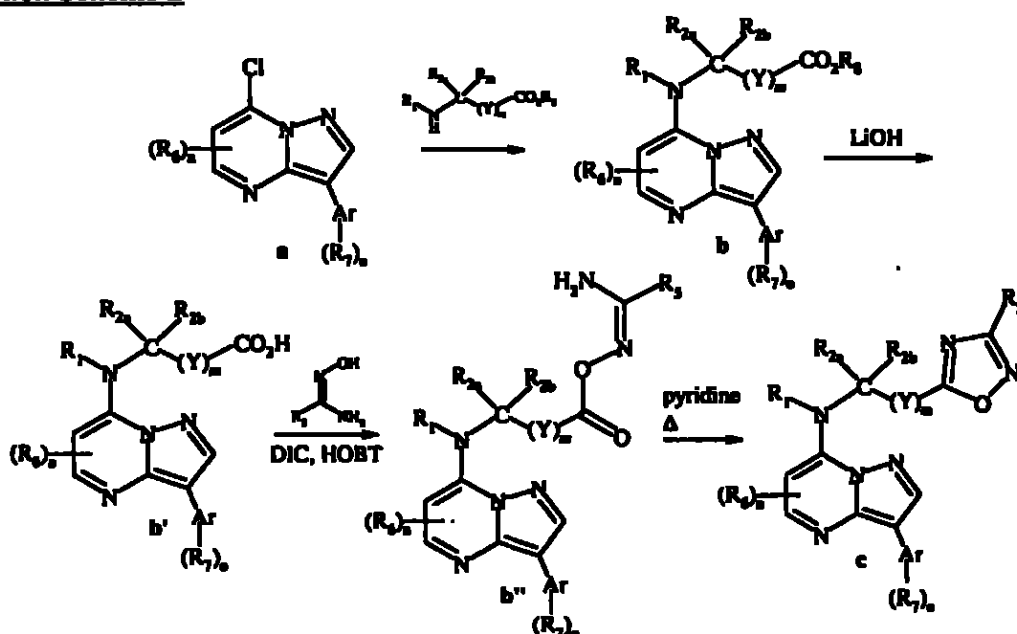
The compounds of the present invention may generally be utilized as the free base. Alternatively, the compounds of this invention may be used in the form of acid addition salts. Acid addition salts of the free base amino compounds of the present invention may be prepared by methods well known in the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

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. For example, the synthesis of structure (I) may generally proceed according to the following Reaction Scheme 1 through Reaction Scheme 6, which schemes are presented for purposes of exemplification and not limitation.

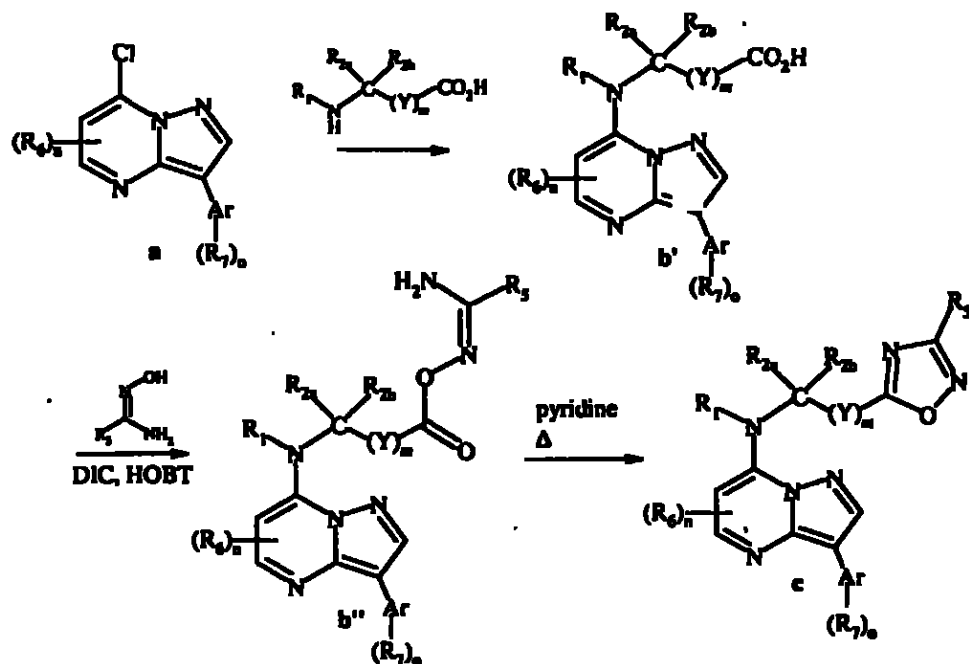
39

Reaction Scheme 1

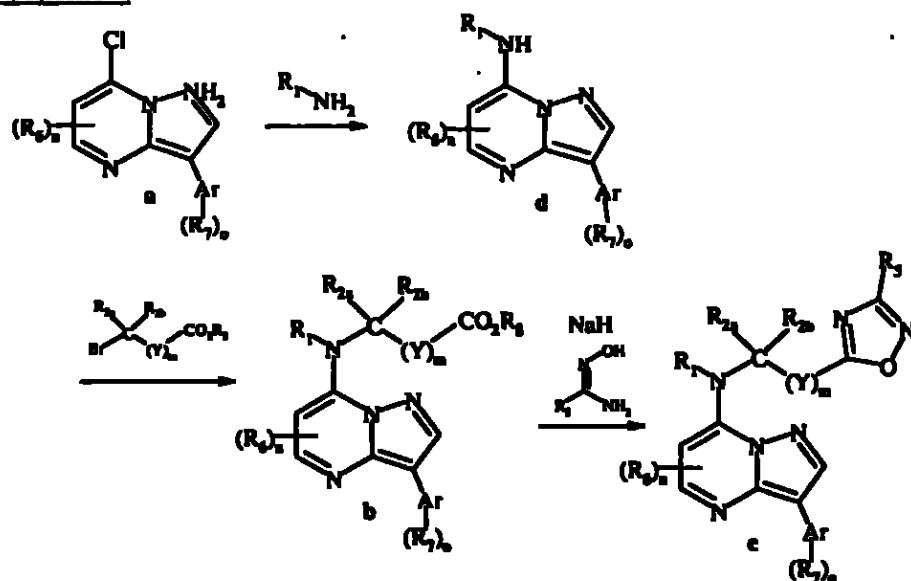
Reaction of 7-chloro-pyrazolo-[1,5a]-pyrimidine a with amino acid ester under anhydrous conditions affords amino acid ester b. Reaction of Cmpd b with NaH and substituted amidoxime under anhydrous conditions affords the 5-yl-[1,2,4]oxadiazole Cmpd c.

Reaction Scheme 2

Reaction of 7-chloro-pyrazolo-[1,5a]-pyrimidine a with amino acid ester under anhydrous conditions affords amino acid ester b. Compound b is de-esterified in the presence of LiOH to afford amino acid b'. Reaction of Cmpd b' with amidoxime in the presence of DIC and HOBT affords Cmpd b'' which undergoes ring closure upon incubation in pyridine at elevated temperature to afford the 5-yl-[1,2,4]oxadiazole Cmpd c.

Reaction Scheme 3

Reaction of 7-chloro-pyrazolo-[1,5a]-pyrimidine **a** with amino acid affords amino acid **b'**. Reaction of Cmpd **b'** with amidoxime in the presence of DIC and HOBT
5 affords Cmpd **b''** which undergoes ring closure upon incubation in pyridine at elevated temperature to afford the 5-yl-[1,2,4]oxadiazole Cmpd **c**.

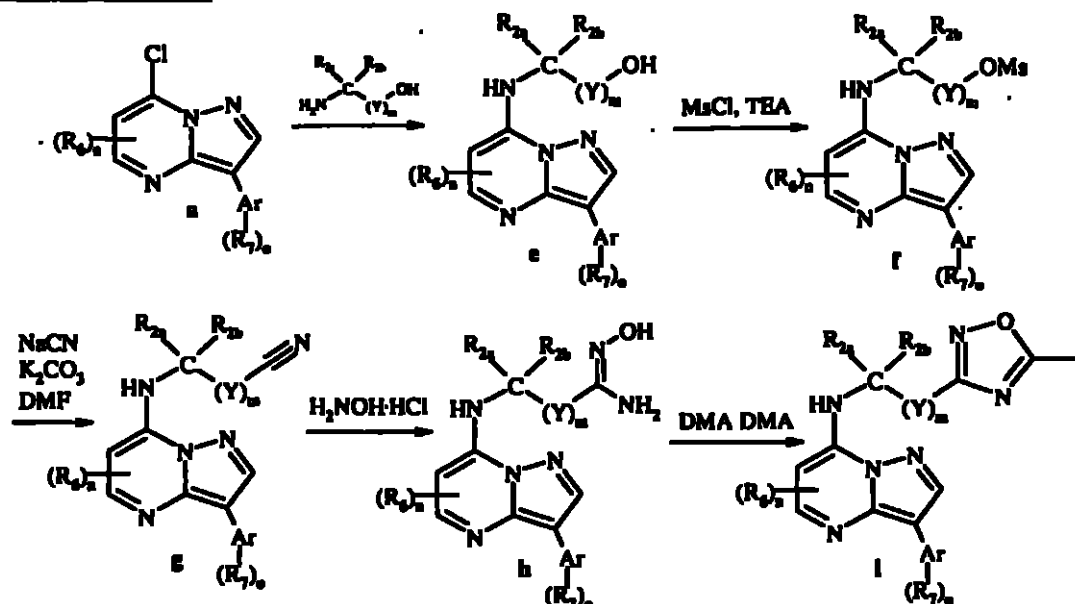
Reaction Scheme 4

Reaction of 7-chloro-pyrazolo-[1,5a]-pyrimidine **a** with substituted amine
10 affords Cmpd **d**, which reacts with bromo ester to afford amino acid ester **b**. Compound **b**

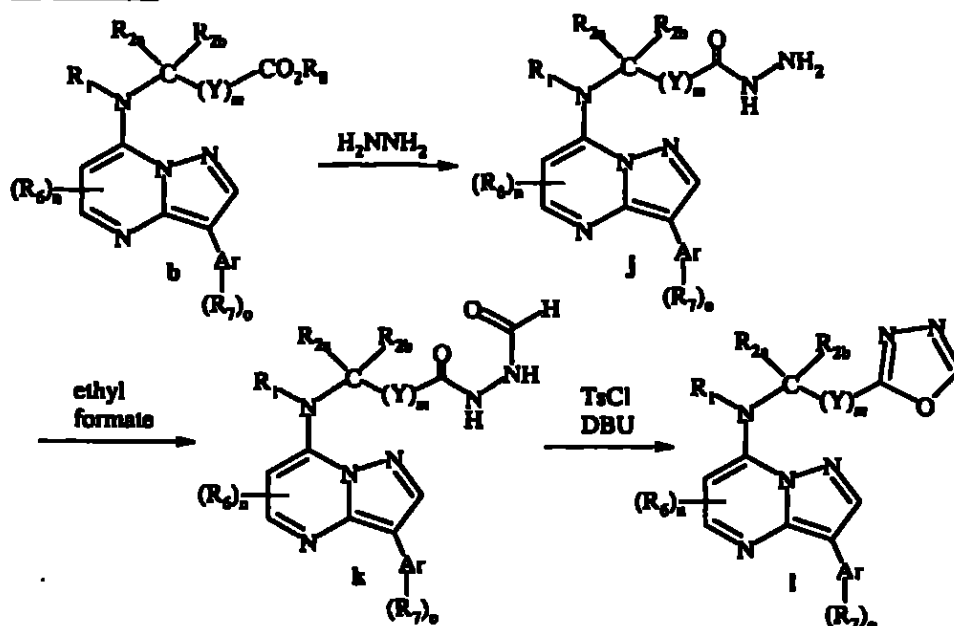
A7

reacts with amidoxime in the presence of NaH to afford the 5-yl-[1,2,4]oxadiazole Cmpd c.

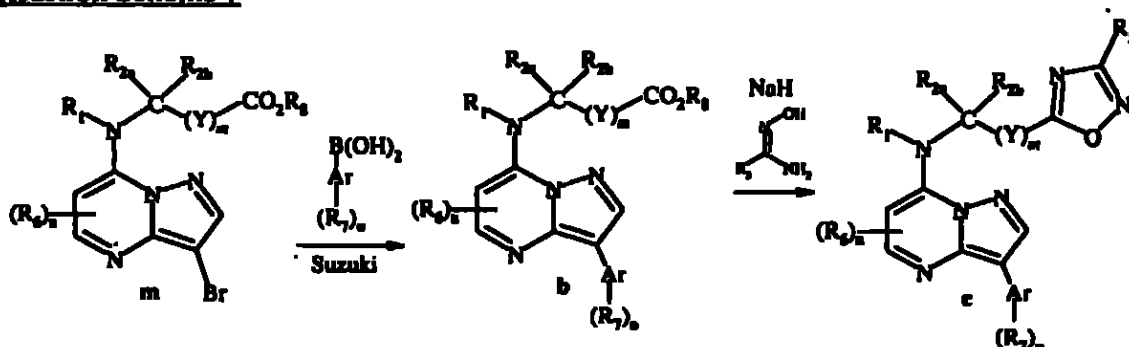
Reaction Scheme 5



- 5 Reaction of 7-chloro-pyrazolo-[1,5a]-pyrimidine a with aminol and triethylamine (TEA) in acetonitrile affords aminol e which can be mesylated by *p*-toluenesulfonyl chloride in the presence of TEA to afford Cmpd f. Cyano functionality can be introduced into Cmpd f affording Cmpd g, which can react with hydroxylamine to give Cmpd h. Compound h undergoes ring closure in the presence of DMA-DMA to
- 10 afford the the 3-yl-[1,2,4]oxadiazole Cmpd I.

Reaction Scheme 6

Reaction of 7-chloro-pyrazolo-[1,5a]-pyrimidine amino acid ester **b** with hydrazine giving Cmpd **j** followed by reaction with ethyl formate giving Cmpd **k** and ring closure with TsCl and DBU affords the 5-yl-[1,3,4]oxadiazole Cmpd **1**.

Reaction Scheme 7

Reaction of 3-bromo-7-amino-pyrazolo-[1,5a]-pyrimidine amino acid ester **m** with arylboronic acid under conditions of the Suzuki reaction affords the 3-aryl-7-amino-pyrazolo-[1,5a]-pyrimidine amino acid ester **b** which reacts with NaH and substituted amidoxime to afford Cmpd **c**.

The effectiveness of a compound as a CRF receptor antagonist may be determined by various assay methods. CRF antagonists of this invention may be capable of inhibiting the specific binding of CRF to its receptor and antagonizing activities associated with CRF. A compound of structure (1) 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). As mentioned above, CRF antagonists of this invention include compounds which demonstrate CRF receptor affinity. CRF receptor
5 affinity may be determined by binding studies that measure the ability of a compound to inhibit the binding of a radiolabeled CRF (e.g., [¹²⁵I]tyrosine-CRF) to its receptor (e.g., receptors prepared from rat cerebral cortex membranes). The radioligand binding assay described by DeSouza et al. (*supra*, 1987) provides an assay for determining a compound's affinity for the CRF receptor. Such activity is typically calculated from the IC₅₀ as the
10 concentration of a compound necessary to displace 50% of the radiolabeled ligand from the receptor, and is reported as a "K_i" value calculated by the following equation:

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

where L = radioligand and K_D = affinity of radioligand for receptor (Cheng and Prusoff, *Biochem. Pharmacol.* 22:3099, 1973).

15 In addition to inhibiting CRF receptor binding, a compound's CRF receptor antagonist activity may be established by the ability of the compound to antagonize an activity associated with CRF. For example, CRF is known to stimulate various biochemical processes, including adenylate cyclase activity. Therefore, compounds may be evaluated as CRF antagonists by their ability to antagonize CRF-stimulated adenylate
20 cyclase activity by, for example, measuring cAMP levels. The CRF-stimulated adenylate cyclase activity assay described by Battaglia et al. (*supra*, 1987) provides an assay for determining a compound's ability to antagonize CRF activity. Accordingly, CRF receptor antagonist activity may be determined by assay techniques which generally include an initial binding assay (such as disclosed by DeSouza (*supra*, 1987)) followed by a cAMP
25 screening protocol (such as disclosed by Battaglia (*supra*, 1987)).

With reference to CRF receptor binding affinities, CRF receptor antagonists of this invention may have a K_i of less than 10 μM. In one embodiment of this invention, a CRF receptor antagonist has a K_i of less than 1 μM, and in a another embodiment the K_i is less than 0.25 μM (i.e., 250 nM). As set forth in greater detail
30 below, the K_i values may be assayed by the methods set forth in Example 25. CRF receptor antagonists of the present invention having a K_i of less than 0.10 μM (i.e., 100

44

nM) include Examples 11-1, 11-2, 11-3, 11-4, 11-5, 11-6, 11-9, 11-10, 11-11, 11-13, 11-17, 11-18, 11-20, 11-23, 11-26, 12-1, 12-2, 12-3, 12-4, 12-5, 12-9, 12-10, 12-11, 13-1, 13-2, 13-3, 13-4, 13-5, 13-6, 13-7, 13-8, 13-9, 14-1, 14-2, 14-3, 14-4, 15-1, 17-1, 17-2, 17-3, 18-1, 18-2, 19-1, 20-1, 20-2, 21-1, 22-1, 23-2, 24-1, 24-2, 24-4, and 24-6.

5 CRF receptor antagonists of the present invention may demonstrate activity at the CRF receptor site, and may be used as therapeutic agents for the treatment of a wide range of disorders or illnesses including endocrine, psychiatric, and neurological disorders or illnesses. More specifically, CRF receptor antagonists of the present invention may be useful in treating physiological conditions or disorders arising from the hypersecretion of
10 CRF. Because CRF is believed to be an important neurotransmitter that activates and coordinates the endocrine, behavioral and automatic responses to stress, CRF receptor antagonists of the present invention may be useful in the treatment of neuropsychiatric disorders. Neuropsychiatric disorders which may be treatable by the CRF receptor antagonists of this invention include affective disorders such as depression; anxiety-related
15 disorders such as generalized anxiety disorder, panic disorder, obsessive-compulsive disorder, abnormal aggression, cardiovascular abnormalities such as unstable angina and reactive hypertension; and feeding disorders such as anorexia nervosa, bulimia, and irritable bowel syndrome. CRF antagonists may also be useful in treating stress-induced immune suppression associated with various diseases states, as well as stroke. Other uses
20 of the CRF antagonists of this invention include treatment of inflammatory conditions (such as rheumatoid arthritis, uveitis, asthma, inflammatory bowel disease and G.I. motility), pain, Cushing's disease, infantile spasms, epilepsy and other seizures in both infants and adults, and various substance abuse and withdrawal (including alcoholism).

Within the context of the present invention, the following terms describing
25 the indications used herein are classified in the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition, published by the American Psychiatric Association (DSM-IV) and/or the International Classification of Diseases, 10th Edition (ICD-10). The various subtypes of the disorders mentioned herein are contemplated as part of the present invention. Numbers in brackets after the listed diseases below refer to the classification
30 code in DSM-IV.

Within the context of the present invention, the term "psychotic disorder" includes :-

Schizophrenia including the subtypes Paranoid Type (295.30), Disorganised Type (295.10), Catatonic Type (295.20), Undifferentiated Type (295.90) and Residual Type (295.60); Schizophreniform Disorder (295.40); Schizoaffective Disorder (295.70) including the subtypes Bipolar Type and Depressive Type; Delusional Disorder (297.1) including the subtypes Erotomantic Type, Grandiose Type, Jealous Type, Persecutory Type, Somatic Type, Mixed Type and Unspecified Type; Brief Psychotic Disorder (298.8); Shared Psychotic Disorder (297.3); Psychotic Disorder Due to a General Medical Condition including the subtypes With Delusions and With Hallucinations; Substance-Induced Psychotic Disorder including the subtypes With Delusions (293.81) and With Hallucinations (293.82); and Psychotic Disorder Not Otherwise Specified (298.9).

The compounds of the present invention including salts and pharmaceutically acceptable solvates thereof may also be of use in the treatment of the following disorders:-

Depression and mood disorders including Major Depressive Episode, Manic Episode, Mixed Episode and Hypomanic Episode; Depressive Disorders including Major Depressive Disorder, Dysthymic Disorder (300.4), Depressive Disorder Not Otherwise Specified (311); Bipolar Disorders including Bipolar I Disorder, Bipolar II Disorder (Recurrent Major Depressive Episodes with Hypomanic Episodes) (296.89), Cyclothymic Disorder (301.13) and Bipolar Disorder Not Otherwise Specified (296.80); Other Mood Disorders including Mood Disorder Due to a General Medical Condition (293.83) which includes the subtypes With Depressive Features, With Major Depressive-like Episode, With Manic Features and With Mixed Features), Substance-Induced Mood Disorder (including the subtypes With Depressive Features, With Manic Features and With Mixed Features) and Mood Disorder Not Otherwise Specified (296.90):

Anxiety disorders including Social Anxiety Disorder, Panic Attack, Agoraphobia, Panic Disorder, Agoraphobia Without History of Panic Disorder (300.22), Specific Phobia (300.29) including the subtypes Animal Type, Natural Environment Type, Blood-Injection-Injury Type, Situational Type and Other Type), Social Phobia (300.23), Obsessive-Compulsive Disorder (300.3), Posttraumatic Stress Disorder (309.81), Acute Stress Disorder (308.3), Generalized Anxiety Disorder (300.02), Anxiety Disorder Due to

a General Medical Condition (293.84), Substance-Induced Anxiety Disorder and Anxiety Disorder Not Otherwise Specified (300.00):

Substance-related disorders including Substance Use Disorders such as Substance Dependence, Substance Craving and Substance Abuse; Substance-Induced Disorders such as Substance Intoxication, Substance Withdrawal, Substance-Induced Delirium, Substance-Induced Persisting Dementia, Substance-Induced Persisting Amnestic Disorder, Substance-Induced Psychotic Disorder, Substance-Induced Mood Disorder, Substance-Induced Anxiety Disorder, Substance-Induced Sexual Dysfunction, Substance-Induced Sleep Disorder and Hallucinogen Persisting Perception Disorder (Flashbacks); Alcohol-Related Disorders such as Alcohol Dependence (303.90), Alcohol Abuse (305.00), Alcohol Intoxication (303.00), Alcohol Withdrawal (291.81), Alcohol Intoxication Delirium, Alcohol Withdrawal Delirium, Alcohol-Induced Persisting Dementia, Alcohol-Induced Persisting Amnestic Disorder, Alcohol-Induced Psychotic Disorder, Alcohol-Induced Mood Disorder, Alcohol-Induced Anxiety Disorder, Alcohol-Induced Sexual Dysfunction, Alcohol-Induced Sleep Disorder and Alcohol-Related Disorder Not Otherwise Specified (291.9); Amphetamine (or Amphetamine-Like)-Related Disorders such as Amphetamine Dependence (304.40), Amphetamine Abuse (305.70), Amphetamine Intoxication (292.89), Amphetamine Withdrawal (292.0), Amphetamine Intoxication Delirium, Amphetamine Induced Psychotic Disorder, Amphetamine-Induced Mood Disorder, Amphetamine-Induced Anxiety Disorder, Amphetamine-Induced Sexual Dysfunction, Amphetamine-Induced Sleep Disorder and Amphetamine-Related Disorder Not Otherwise Specified (292.9); Caffeine Related Disorders such as Caffeine Intoxication (305.90), Caffeine-Induced Anxiety Disorder, Caffeine-Induced Sleep Disorder and Caffeine-Related Disorder Not Otherwise Specified (292.9); Cannabis-Related Disorders such as Cannabis Dependence (304.30), Cannabis Abuse (305.20), Cannabis Intoxication (292.89), Cannabis Intoxication Delirium, Cannabis-Induced Psychotic Disorder, Cannabis-Induced Anxiety Disorder and Cannabis-Related Disorder Not Otherwise Specified (292.9); Cocaine-Related Disorders such as Cocaine Dependence (304.20), Cocaine Abuse (305.60), Cocaine Intoxication (292.89), Cocaine Withdrawal (292.0), Cocaine Intoxication Delirium, Cocaine-Induced Psychotic Disorder, Cocaine-Induced Mood Disorder, Cocaine-Induced Anxiety Disorder, Cocaine-Induced Sexual Dysfunction, Cocaine-Induced Sleep Disorder and Cocaine-Related Disorder Not

67
97

- Otherwise Specified (292.9); Hallucinogen-Related Disorders such as Hallucinogen Dependence (304.50), Hallucinogen Abuse (305.30), Hallucinogen Intoxication (292.89), Hallucinogen Persisting Perception Disorder (Flashbacks) (292.89), Hallucinogen Intoxication Delirium, Hallucinogen-Induced Psychotic Disorder, Hallucinogen-Induced
- 5 Mood Disorder, Hallucinogen-Induced Anxiety Disorder and Hallucinogen-Related Disorder Not Otherwise Specified (292.9); Inhalant-Related Disorders such as Inhalant Dependence (304.60), Inhalant Abuse (305.90), Inhalant Intoxication (292.89), Inhalant Intoxication Delirium, Inhalant-Induced Persisting Dementia, Inhalant-Induced Psychotic Disorder, Inhalant-Induced Mood Disorder, Inhalant-Induced Anxiety Disorder and
- 10 Inhalant-Related Disorder Not Otherwise Specified (292.9); Nicotine-Related Disorders such as Nicotine Dependence (305.1), Nicotine Withdrawal (292.0) and Nicotine-Related Disorder Not Otherwise Specified (292.9); Opioid-Related Disorders such as Opioid Dependence (304.00), Opioid Abuse (305.50), Opioid Intoxication (292.89), Opioid Withdrawal (292.0), Opioid Intoxication Delirium, Opioid-Induced Psychotic Disorder,
- 15 Opioid-Induced Mood Disorder, Opioid-Induced Sexual Dysfunction, Opioid-Induced Sleep Disorder and Opioid-Related Disorder Not Otherwise Specified (292.9); Phencyclidine (or Phencyclidine-Like)-Related Disorders such as Phencyclidine Dependence (304.60), Phencyclidine Abuse (305.90), Phencyclidine Intoxication (292.89), Phencyclidine Intoxication Delirium, Phencyclidine-Induced Psychotic Disorder,
- 20 Phencyclidine-Induced Mood Disorder, Phencyclidine-Induced Anxiety Disorder and Phencyclidine-Related Disorder Not Otherwise Specified (292.9); Sedative-, Hypnotic-, or Anxiolytic-Related Disorders such as Sedative, Hypnotic, or Anxiolytic Dependence (304.10), Sedative, Hypnotic, or Anxiolytic Abuse (305.40), Sedative, Hypnotic, or Anxiolytic Intoxication (292.89), Sedative, Hypnotic, or Anxiolytic Withdrawal (292.0),
- 25 Sedative, Hypnotic, or Anxiolytic Intoxication Delirium, Sedative, Hypnotic, or Anxiolytic Withdrawal Delirium, Sedative-, Hypnotic-, or Anxiolytic-Persisting Dementia, Sedative-, Hypnotic-, or Anxiolytic- Persisting Amnestic Disorder, Sedative-, Hypnotic-, or Anxiolytic-Induced Psychotic Disorder, Sedative-, Hypnotic-, or Anxiolytic-Induced Mood Disorder, Sedative-, Hypnotic-, or Anxiolytic-Induced Anxiety Disorder
- 30 Sedative-, Hypnotic-, or Anxiolytic-Induced Sexual Dysfunction, Sedative-, Hypnotic-, or Anxiolytic-Induced Sleep Disorder and Sedative-, Hypnotic-, or Anxiolytic-Related Disorder Not Otherwise Specified (292.9); Polysubstance-Related Disorder such as

Polysubstance Dependence (304.80); and Other (or Unknown) Substance-Related Disorders such as Anabolic Steroids, Nitrate Inhalants and Nitrous Oxide:

Sleep disorders including primary sleep disorders such as Dyssomnias such as Primary Insomnia (307.42), Primary Hypersomnia (307.44), Narcolepsy (347),
5 Breathing-Related Sleep Disorders (780.59), Circadian Rhythm Sleep Disorder (307.45) and Dyssomnia Not Otherwise Specified (307.47); primary sleep disorders such as Parasomnias such as Nightmare Disorder (307.47), Sleep Terror Disorder (307.46), Sleepwalking Disorder (307.46) and Parasomnia Not Otherwise Specified (307.47); Sleep Disorders Related to Another Mental Disorder such as Insomnia Related to Another
10 Mental Disorder (307.42) and Hypersomnia Related to Another Mental Disorder (307.44); Sleep Disorder Due to a General Medical Condition; and Substance-Induced Sleep Disorder including the subtypes Insomnia Type, Hypersomnia Type, Parasomnia Type and Mixed Type:

Eating disorders such as Anorexia Nervosa (307.1) including the subtypes
15 Restricting Type and Binge-Eating/Purging Type; Bulimia Nervosa (307.51) including the subtypes Purging Type and Nonpurging Type; Obesity; Compulsive Eating Disorder; and Eating Disorder Not Otherwise Specified (307.50):

Autistic Disorder (299.00); Attention-Deficit /Hyperactivity Disorder including the subtypes Attention-Deficit /Hyperactivity Disorder Combined Type
20 (314.01), Attention-Deficit /Hyperactivity Disorder Predominantly Inattentive Type (314.00), Attention-Deficit /Hyperactivity Disorder Hyperactive-Impulse Type (314.01) and Attention-Deficit /Hyperactivity Disorder Not Otherwise Specified (314.9); Hyperkinetic Disorder; Disruptive Behaviour Disorders such as Conduct Disorder including the subtypes childhood-onset type (321.81), Adolescent-Onset Type (312.82)
25 and Unspecified Onset (312.89), Oppositional Defiant Disorder (313.81) and Disruptive Behaviour Disorder Not Otherwise Specified; and Tic Disorders such as Tourette's Disorder (307.23):

Personality Disorders including the subtypes Paranoid Personality Disorder (301.0), Schizoid Personality Disorder (301.20), Schizotypal Personality Disorder
30 (301.22), Antisocial Personality Disorder (301.7), Borderline Personality Disorder (301.83), Histrionic Personality Disorder (301.50), Narcissistic Personality Disorder (301.81), Avoidant Personality Disorder (301.82), Dependent Personality Disorder

49

(301.6), Obsessive-Compulsive Personality Disorder (301.4) and Personality Disorder Not Otherwise Specified (301.9):

Enhancement of cognition including the treatment of cognition impairment in other diseases such as schizophrenia, bipolar disorder, depression, other psychiatric disorders and psychotic conditions associated with cognitive impairment, e.g. Alzheimer's disease: and

Sexual dysfunctions including Sexual Desire Disorders such as Hypoactive Sexual Desire Disorder (302.71), and Sexual Aversion Disorder (302.79); sexual arousal disorders such as Female Sexual Arousal Disorder (302.72) and Male Erectile Disorder (302.72); orgasmic disorders such as Female Orgasmic Disorder (302.73), Male Orgasmic Disorder (302.74) and Premature Ejaculation (302.75); sexual pain disorder such as Dyspareunia (302.76) and Vaginismus (306.51); Sexual Dysfunction Not Otherwise Specified (302.70); paraphilias such as Exhibitionism (302.4), Fetishism (302.81), Frotteurism (302.89), Pedophilia (302.2), Sexual Masochism (302.83), Sexual Sadism (302.84), Transvestic Fetishism (302.3), Voyeurism (302.82) and Paraphilia Not Otherwise Specified (302.9); gender identity disorders such as Gender Identity Disorder in Children (302.6) and Gender Identity Disorder in Adolescents or Adults (302.85); and Sexual Disorder Not Otherwise Specified (302.9).

All of the various forms and sub-forms of the disorders mentioned herein are contemplated as part of the present invention.

"Treatment" includes prophylaxis, where this is appropriate for the relevant condition(s).

In another embodiment of the invention, pharmaceutical compositions containing one or more CRF receptor antagonists are disclosed. For the purposes of administration, the compounds of the present invention may be formulated as pharmaceutical compositions. Pharmaceutical compositions of the present invention include a pharmaceutically effective amount of a CRF receptor antagonist of the present invention (i.e., a compound of structure (I)) and a pharmaceutically acceptable carrier or diluent. Thus, the CRF receptor antagonist is present in the composition in an amount which is effective to treat a particular disorder. In one embodiment of the invention, the pharmaceutical compositions of the present invention may include a CRF receptor antagonist in an amount from 0.1 mg to 250 mg per dosage depending upon the route of

60

administration. In another embodiment the dosage may be from 1 mg to 60 mg. In other embodiments, the dosage may be, for example, 5 mg, 10 mg, 15 mg or 20 mg. Appropriate concentrations and dosages can be readily determined by one skilled in the art.

5 Pharmaceutically acceptable carrier and/or diluents are familiar to those skilled in the art. For compositions formulated as liquid solutions, acceptable carriers and/or diluents include saline and sterile water, and may optionally include antioxidants, buffers, bacteriostats and other common additives. The compositions can also be formulated as pills, capsules, granules, or tablets which contain, in addition to a CRF
10 receptor antagonist, diluents, dispersing and surface active agents, binders, and lubricants. One skilled in this art may further formulate the CRF receptor antagonist in an appropriate manner, and in accordance with accepted practices, such as those disclosed in *Remington's Pharmaceutical Sciences*, Gennaro, Ed., Mack Publishing Co., Easton, PA 1990.

 In addition, prodrugs are also included within the context of this invention.
15 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.

 With regard to stereoisomers, the compounds of structure (I) may have
20 chiral centers and may occur as racemates, racemic mixtures and as individual enantiomers or diastereomers. All such isomeric forms are included within the present invention, including mixtures thereof. Furthermore, some of the crystalline forms of the compounds of structure (I) may exist as polymorphs, which are included in the present invention. In addition, some of the compounds of structure (I) may also form solvates
25 with water or other organic solvents. Such solvates are similarly included within the scope of this invention.

 In another embodiment, the present invention provides a method for treating a variety of disorders or illnesses, including endocrine, psychiatric and neurological disorders or illnesses. Such methods include administering of a compound of
30 the present invention to a mammal (e.g., a person) in an amount sufficient to treat the disorder or illness. Such methods include systemic administration of a pharmaceutical composition containing a pharmaceutically effective amount of a CRF receptor antagonist

of this invention. As used herein, systemic administration includes oral and parenteral methods of administration. For oral administration, suitable pharmaceutical compositions of CRF receptor antagonists include powders, granules, pills, tablets, and capsules as well as liquids, syrups, suspensions, and emulsions. These compositions may also include
5 flavorants, preservatives, suspending, thickening and emulsifying agents, and other pharmaceutically acceptable additives. For parental administration, the compounds of the present invention can be prepared in aqueous injection solutions which may contain, in addition to the CRF receptor antagonist, buffers, antioxidants, bacteriostats, and other additives commonly employed in such solutions.

10 In another embodiment, the present invention permits the diagnostic visualization of specific sites within the body by the use of radioactive or non-radioactive pharmaceutical agents. Use of a compound of the present invention may provide a physiological, functional, or biological assessment of a patient or provide disease or pathology detection and assessment. Radioactive pharmaceuticals are employed in
15 scintigraphy, positron emission tomography (PET), computerized tomography (CT), and single photon emission computerized tomography (SPECT). For such applications, radioisotopes are incorporated of such elements as iodine (I) including ^{123}I (PET), ^{125}I (SPECT), and ^{131}I , technetium (Tc) including ^{99}Tc (PET), phosphorus (P) including ^{31}P and ^{32}P , chromium (Cr) including ^{51}Cr , carbon (C) including ^{11}C , fluorine (F) including
20 ^{18}F , thallium (Tl) including ^{201}Tl , and like emitters of positron and ionizing radiation. Non-radioactive pharmaceuticals are employed in magnetic resonance imaging (MRI), fluoroscopy, and ultrasound. For such applications, isotopes are incorporated of such elements as gadolinium (Gd) including ^{153}Gd , iron (Fe), barium (Ba), manganese (Mn), and thallium (Tl). Such entities are also useful for identifying the presence of particular
25 target sites in a mixture and for labeling molecules in a mixture.

The following examples are provided for purposes of illustration and not for purposes of limitation.

EXAMPLES

30 The CRF receptor antagonists of this invention may be prepared by the methods disclosed in the Examples. Example 25 presents a method for determining the

receptor binding affinity, and Example 26 discloses an assay for screening compounds of this invention for CRF-stimulated adenylate cyclase activity.

Abbreviations:

	AcCN, MeCN: acetonitrile
5	AcCN: Acetonitrile
	DBU: Diaminobutyric acid
	DCM: Dichloromethane
	DEAD: diethylazodicarboxylate
	DIC: N,N'-Diisopropylcarbodiimide
10	DIU: N,N'-diisopropylurea
	DMA-DMA: N,N-dimethylacetamide dimethyl acetal
	DME: 1,2-dimethoxyethane
	DMF: Dimethylformamide
	DMF-DMA: N,N-dimethylformamide dimethyl acetal
15	EAA: Ethyl acetoacetate
	HOBT: 1-Hydroxybenzotriazole
	LC/MS: liquid chromatography-mass spectroscopy
	MDA: Malondialdehyde bis-dimethylacetal
	MsCl: Methanesulfonyl chloride
20	NaBH(OAc) ₃ : Sodium Triacetoxyborohydride
	Pd-C: Palladium (10 %) on Carbon
	TEA: Triethylamine
	TFA: Trifluoroacetic acid
	THF: Tetrahydrofuran
25	TosMIC: Tosylmethyl isocyanide
	TsCl: <i>p</i> -toluenesulfonyl chloride
	TsOH: <i>p</i> -Toluenesulfonic acid

~~53~~
53**Prep. HPLC-MS**

Gilson HPLC-MS equipped with Gilson 215 auto-sampler/fraction collector, an UV detector and a ThermoFinnigan AQA Single QUAD Mass detector (electrospray);

5 HPLC column: BHK ODS-O/B, 5 μ , 30x75 mm

HPLC gradients: 35 mL/min, 10 % acetonitrile in water to 100 % acetonitrile in 7 min, maintaining 100 % acetonitrile for 3 min.

Analytical Method 1 – High Performance Liquid Chromatography (HPLC-MS)

Platform: HP 1100 series: equipped with an auto-sampler, an UV detector
10 (220 nM and 254 nM), a MS detector (electrospray);

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

Mobile phase: A=water, 0.025 % TFA; B=acetonitrile, 0.025% TFA;

Flow rate: 1.0 mL/min;

Gradient: 5% B/95% A to 95% B/5% A over 13 min, then hold 2.5 min;

15 **Analytical Method 2 – Supercritical Fluid Chromatography (SFC)**

Platform: Berger FCM1200 SFC pump, Agilent Diode Array Detector, Agilent Model 220 Microplate autosampler, Agilent Model 1946 MSD (APCI interface);

Column: Berger Pyridine 60A, 4 micron, 3x 150 mm;

Solvents: SFC Grade CO₂, Optima-grade methanol with 1.5% water and
20 0.025% ethanesulfonic acid;

Flow rate: 4.0 mL/min, 120 Bar backpressure;

Gradient: 5-55% methanol/CO₂ in 2.4 min.

Analytical Method 3 – Analytical HPLC-MS (LC-MS)

Platform: HP 1100 series: equipped with an auto-sampler, a UV detector
25 (220 nM and 254 nM), and an MS detector (APCI);

Column: Waters XTerra 3 x 250 mm;

Solvent A: water with 0.025 % TFA

Solvent B: acetonitrile with 0.025% TFA

Flowrate: 1.0 mL/min;

Gradient: 5% B for 1.55 min, then 10 to 90 % B over 46 min (47.55 min total)

Analytical Method 4 -- Analytical HPLC-MS (LC-MS).

Platform: HP/Agilent 1100 series: equipped with an auto-sampler, a UV
5 detector (220 nm and 254 nm), and an MS detector (APCI);

Column: Phenomenex Synermax RP 2.0 x 50 mm;

Flowrate: 1.0 mL/min;

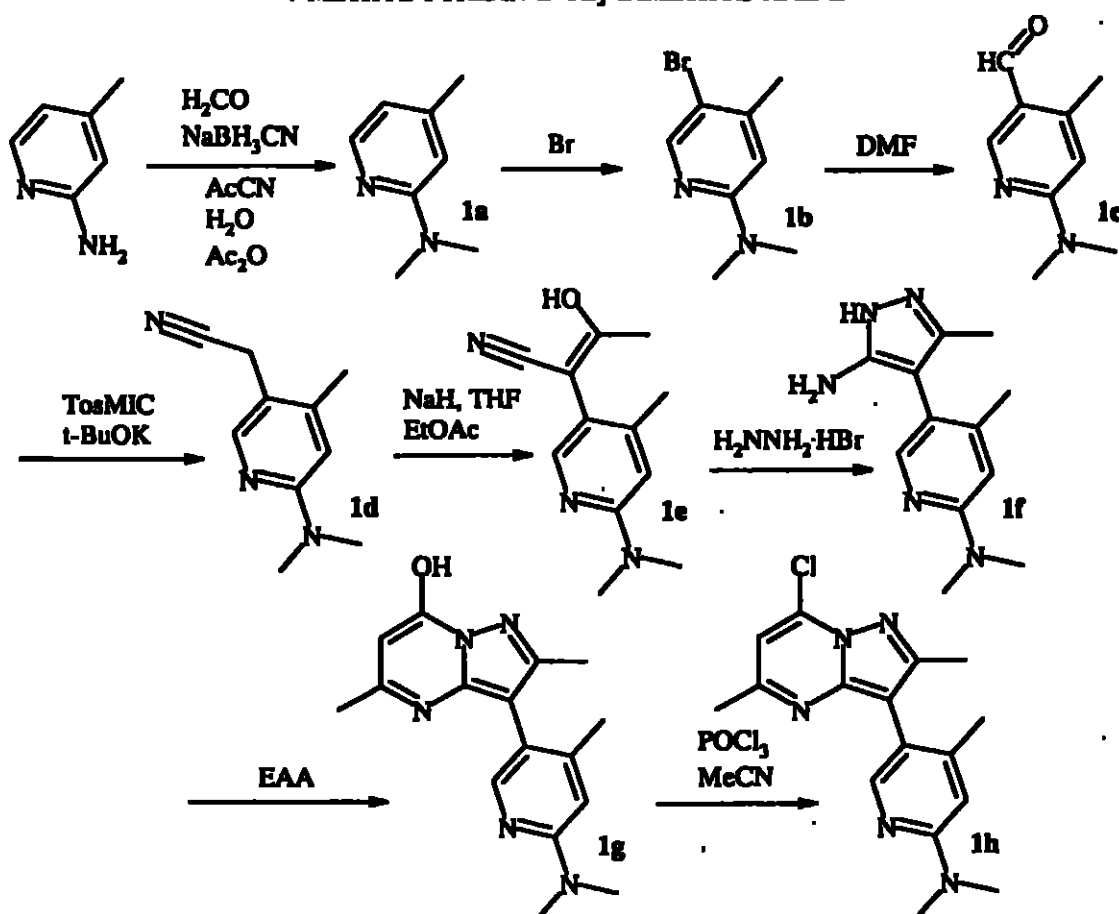
Solvent A: 0.05% TFA in water

Solvent B: 0.05% TFA in acetonitrile

10 Gradient: 5 % B for 0.25 min, then from 5% B to 90 % B from 0.25 to 2.25 min, then 90% B from 2.25 to 3.25 min.

EXAMPLE 1

SYNTHESIS OF REAGENT [5-(7-CHLORO-2,5-DIMETHYL-PYRAZOLO[1,5-A]PYRIMIDIN-3-YL)-4-METHYL-PYRIDIN-2-YL]-DIMETHYL-AMINE



Step 1A:

To a mixture of 2-amino-4-picoline (33 g), NaBH₃CN (57 g), formaldehyde (37% aq. solution, 240 mL) in acetonitrile (1 L) and water (200 mL) was added dropwise acetic acid (60 mL) at 0 °C in 2 hr. The resultant solution was stirred at RT for 7 days and then concentrated *in vacuo*. The residue was basified with solid NaOH to pH 10 and extracted with hexanes (3x 700 mL). The combined extract was washed with 1N aq. NaOH and brine, dried over Na₂SO₄ and evaporated *in vacuo* to give 2-dimethylamino-4-methylpyridine as a colorless oil (Cmpd 1a, 36 g, 88%). ¹H NMR (CDCl₃): 2.26 (s, 3H), 3.07 (s, 6H), 6.33 (s, 1H), 6.40 (d, 1H), 8.02 (d, 1H); MS (CI) *m/e* 137 (MH⁺).

10 Step 1B:

A mixture of Cmpd 1a (32 g), Na₂CO₃ (30 g) in DCM (50 mL) and water (400 mL) was treated dropwise with a solution of bromine (13 mL) in DCM (50 mL) at 0 °C in 0.5 hr. The resultant light brown suspension was stirred at 0 °C for 0.5 hr. The resultant was extracted with hexanes (2x 600 mL) and the combined extract was washed with brine, dried over Na₂SO₄ and evaporation *in vacuo*. The crude resultant was purified by chromatography on silica gel with 1:5 ethyl acetate/hexanes to give 5-bromo-2-dimethylamino-4-methylpyridine as a tan solid (Cmpd 1b, 78% yield). ¹H NMR (CDCl₃): 2.30 (s, 3H), 3.04 (s, 6H), 6.38 (s, 1H), 8.14 (s, 1H); MS (CI) *m/e* 216 (MH⁺).

Step 1C:

20 Into a suspension of magnesium (11.3 g) in THF (20 mL) was added a quarter portion of a solution of Cmpd 1b (48.5 g) from Step 1B in THF (100 mL). The reaction was initiated with 5 drops of 1,2-dibromoethane with slightly heating. After initiation of the reaction 10 mL of THF was added. The rest of the solution of Cmpd 1b was added dropwise to maintain a gentle reflux. After completion of addition the mixture was stirred at RT for 0.5 hr before DMF (1.5 eq.) was slowly injected at 0 °C. The resultant mixture was stirred at RT overnight and quenched with saturated aq. NH₄Cl. The resultant was extracted with ether (2 x 500 mL) and the combined extract was washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The resultant was purified by chromatography on silica gel with 1:5 ethyl acetate/hexanes to afford 2-dimethylamino-4-methyl-5-formylpyridine as a tan solid (Cmpd 1c, 77% yield). The analytic sample was

obtained by crystallization from ether/hexanes. ¹H NMR (CDCl₃): 2.57 (s, 3H), 3.11 (s, 6H), 6.28 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 9.87 (s, 1H); MS (CI) *m/e* 165 (MH⁺).

56

Step 1D:

Into a suspension of tBuOK (12.5 g) in DME (70 mL) at -50 °C was added dropwise a solution of TosMIC (15.6 g) in DME (70 mL). The brown solution was stirred at -50 °C for 10 min before a solution of Cmpd 1c (11 g) in DME (70 mL) was added dropwise. The resultant mixture was stirred at -50 °C for 0.5 hr and quenched with methanol (70 mL). This mixture was heated to reflux for 1 hr and the solvent was evaporated and partitioned in ethyl acetate-water. The organic layer was washed with brine, dried over MgSO₄ and filtered through a silica gel pad with ethyl acetate. This work-up gave 2-dimethylamino-4-methyl-5-(cyanomethyl)pyridine as a yellow solid (Cmpd 1d, 9.5 g, 80%). ¹H NMR (CDCl₃): 2.31 (s, 3H), 3.08 (s, 6H), 3.54 (s, 2H), 6.36 (s, 1H), 7.99 (s, 1H); MS (CI) *m/e* 176 (MH⁺)

Step 1E:

Into a suspension of Cmpd 1d (40 g, 0.23 mol) and NaH (2.5 eq.) in THF (100 mL) was added about 5 mL of ethyl acetate. The mixture was stirred at RT until an exothermic reaction started and hydrogen evolved vigorously. Ethyl acetate (50 mL) was then added dropwise to maintain a gentle reflux. The mixture was stirred at RT for 2 hr before it was quenched with water (100 mL). The organic phase was separated and the aqueous phase was washed several times with ethyl ether. The aqueous phase was then acidified with acetic acid, and the resultant was extracted with ethyl acetate (5 x 800 mL). The combined extract was washed with brine (50 mL) and dried over MgSO₄. Concentration *in vacuo* gave the keto form 1-cyano-1-(6-dimethylamino-4-methylpyridin-3-yl)acetone and the 3-hydroxy-but-2-enenitrile enol form (Cmpd 1e) as a brown solid (40 g, 80% yield). ¹H NMR (CDCl₃): 1:1 mixture of enol and ketone form, 2.24 (s, 1.5x3H), 2.32 (s, 0.5x3H), 2.88 (s, 0.5x6H), 3.09 (s, 0.5x6H), 4.50 (brs, 0.5x1H), 4.62 (s, 0.5x1H), 6.13 (s, 0.5x1H), 6.35 (s, 0.5x1H), 7.60 (s, 0.5x1H), 8.05 (s, 0.5x1H); MS (CI) *m/e* 218 (MH⁺).

Step 1F:

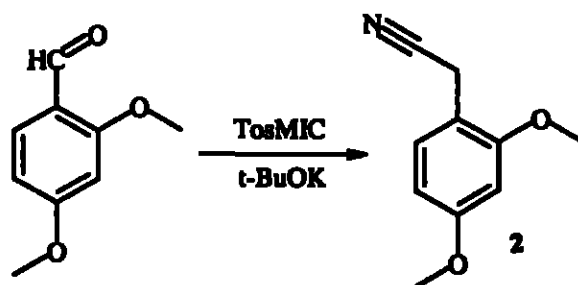
5 A mixture of Cmpd 1e (30 g) and hydrazine hydrobromide (62 g) in ethanol (150 mL) and water (20 mL) was heated to reflux for 1 hr. Ethanol was removed *in vacuo* and the residue was diluted with water (50 mL). The aqueous phase was basified with solid Na₂CO₃ and the resultant was extracted with ethyl acetate. The extract was dried over MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo* to give 3-amino-4-(6-dimethylamino-4-methylpyridin-3-yl)-5-methylpyrazole as a brownish oil (Cmpd 1f, 30g, 93% yield,) which was crystallized from ether-hexanes. ¹H NMR (CDCl₃): 2.07 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 3.10 (s, 6H), 4.10 (brs, 3H), 6.45 (s, 1H), 7.92 (s, 1H); MS (CI) *m/e* 232 (MH⁺)

Step 1G:

10 A solution of Cmpd 1f (29.5 g) and ethyl acetoacetate (2.5 eq.) in dioxane (100 mL) was heated to reflux for 20 hr. The suspension was cooled, and ether (200 mL) was added. The solid was collected by vacuum filtration and 2,5-dimethyl-3-(6-dimethylamino-4-methylpyridin-3-yl)-7-hydroxypyrazolo[1,5-a]pyrimidine was obtained as a tan solid (Cmpd 1g, 23.5 g, 62% yield). The filtrate was concentrated *in vacuo* and the residue was dissolved in water (50 mL). This aqueous phase was extracted with ether (3x 300mL) to remove starting material and impurity. The product was then extracted with DCM (5x 300 mL) affording another 6 g (total yield 78%) of Cmpd 1g. ¹H NMR (CDCl₃): 2.10 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.91 (s, 6H), 5.64 (s, 1H), 6.24 (s, 1H), 7.65 (s, 1H). MS (CI) *m/e* 298 (MH⁺)

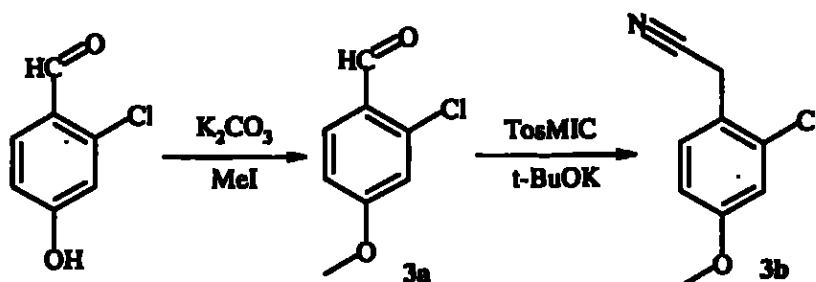
Step 1H:

25 A suspension of Cmpd 1g (11 g) and POCl₃ (2 eq.) in acetonitrile (50 mL) was heated to reflux for 8 hr. The reaction was quenched with ice and basified with Na₂CO₃. The product was extracted with ethyl acetate (2x 200 mL). The extract was dried over MgSO₄, filtrated through a silica gel pad and concentrated *in vacuo* to give [5-(7-Chloro-2,5-dimethyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-4-methyl-pyridin-2-yl]-dimethylamine as a yellowish solid (Cmpd 1h, 11.5 g, 99% yield). ¹H NMR (CDCl₃): 2.13 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 3.11 (s, 6H), 6.49 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 8.01 (s, 1H); MS (CI) *m/e* 316 (MH⁺)

EXAMPLE 2**SYNTHESIS OF REAGENT (2,4-DIMETHOXY-PHENYL)-ACETONITRILE****5 Step 2:**

Into a suspension t-BuOK (47.3 g) in DME (150 mL) at -30 °C (dry ice/acetone bath) was added dropwise a solution of TosMIC (58.8 g) in DME (150 mL), keeping the temperature of the mixture below -30 °C. The solution was stirred and allowed to cool to -60 °C over 10 minutes before a solution of 2,4-dimethoxybenzaldehyde (50 g) in DME (150 mL) was added dropwise, keeping the temperature of the reaction mixture below -50 °C. The reaction mixture was stirred at -50 to -60 °C for 1hr, then methanol (200 mL) was added. This mixture was heated to reflux for 2hr. The solvent was evaporated and the residue was partitioned between ethyl acetate and water with acetic acid (40 mL) added. The aqueous layer was extracted with one additional portion of ethyl acetate, then the combined ethyl acetate layers were washed with brine, dried over magnesium sulfate, filtered, and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography, eluting with 1:1 hexanes/ethyl acetate to provide 2 (48.8 g).

59

EXAMPLE 3**SYNTHESIS OF REAGENTS 2-CHLORO-4-METHOXY-BENZALDEHYDE AND (2-CHLORO-4-METHOXY-PHENYL)-ACETONITRILE**

5

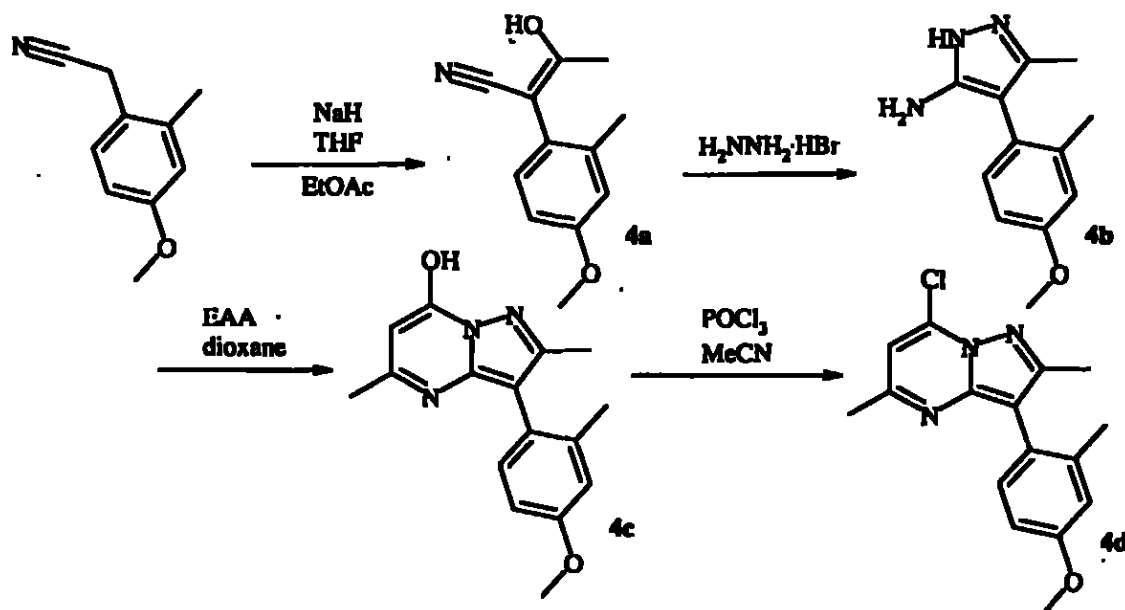
Step 3A:

2-chloro-4-hydroxybenzaldehyde (9.56 g) and K_2CO_3 (25.3 g) were stirred with DMF (30 mL) at RT for 30 min. Iodomethane (4.0 mL) was added, the reaction vessel was sealed, and the mixture was stirred at RT for 16 hr. 300 mL of 2:1
10 hexanes/ethyl acetate was added, after which the mixture was washed 3 times with water and once with brine. The organic layer was dried over sodium sulfate, filtered then evaporated to a volume of about 50 mL. The precipitate which formed was filtered and washed with hexanes to provide Cmpd 3a as a tan solid (6.0 g).

Step 3B:

15 Formation of the acetonitrile Cmpd 3b followed the procedure of Step 2 employing t-BuOK and TosMIC in DME.

60

EXAMPLE 4**SYNTHESIS OF REAGENT 7-CHLORO-3-(4-METHOXY-2-METHYL-PHENYL)-2,5-DIMETHYL-PYRAZOLO[1,5-A]PYRIMIDINE**

5

Step 4A:

Sodium hydride (12.0 g of 60% suspension in oil) was added to a solution of 4-methoxy-2-methylphenylacetonitrile (30 g) in anhydrous THF (300 mL) at RT under nitrogen. About 2 mL of ethyl acetate was added and the mixture was heated gradually to an internal temperature of 66 °C. After about 10 minutes a vigorous reaction ensued, and heating was discontinued while additional ethyl acetate (75 mL) was added dropwise over about 20 minutes to maintain reflux. Vigorous hydrogen evolution was observed. By the end of the ethyl acetate addition, the reaction mixture began to cool, and the mixture was stirred and allowed to cool over 3 hr. 150 mL water was added followed by 300 mL ether.

The aqueous layer was washed with two additional portions of ether. The ether extracts were discarded. The aqueous layer was acidified with 20 mL concentrated hydrochloric acid (pH ~5), then the mixture was extracted with three portions of ethyl acetate. The combined ethyl acetate extracts were dried over sodium sulfate, filtered and evaporated to give crude ketonitrile 4a as a slightly amber oil (39 g) which was carried forward without further purification.

20

Alternate Step 4A:

Sodium hydride (35.44 g of 60% suspension in oil, 1.48 mol) was added to a solution of 4-methoxy-2-methylphenylacetonitrile (148.8 g, 0.92 mol) in anhydrous THF (2 L) at rt. EtOAc (30 mL) was added and the mixture was heated gradually to an internal temperature of 70.1 °C. Reaction initiated, and heating was discontinued immediately by removing the heating mantle completely. EtOAc (374 mL, total 4.14 mol) was added dropwise to maintain reflux. Vigorous hydrogen evolution was observed and the reaction was stirred for 2 hours after complete EtOAc addition. Water (750 mL) was added, followed by hexane (750 mL) with vigorous stirring and the aqueous layer was separated and acidified with conc. HCl to pH ~2. The aqueous layer was extracted with EtOAc (3 x 400 mL) and the combined extracts dried (MgSO₄) and concentrated *in vacuo* to afford 4a as an amber colored oil (183.8 g, 0.90 mol, 98 %, 99 % purity).

Step 4B:

A mixture of crude 4a (37.8 g) and hydrazine monohydrobromide (23.1 g) was suspended in absolute ethanol (225 mL) and water (25mL). The mixture was refluxed for approximately 3 hr. The reaction mixture was allowed to cool, then the solvent was evaporated. Ethyl acetate was added, and the mixture neutralized by addition of saturated aq. NaHCO₃ (200 mL), and the mixture was extracted with ethyl acetate (4x 100 mL). The combined organic layers were washed with brine (100 mL), dried over magnesium sulfate, filtered and evaporated to give crude Cmpd 4b as a pale orange oil (45 g) which was carried forward without further purification.

Alternate Step 4B:

Compound 4a (183.8 g, 0.9 mol) was dissolved in EtOH (1.09 L) and water (109 mL) and hydrazine hydrobromide (112.39 g, 0.99 mol) was added. The mixture was refluxed (90 °C bath temperature) for 2.5 h, at which time LC/MS monitoring showed complete reaction. The reaction mixture was allowed to cool and concentrated *in vacuo* to remove EtOH and partitioned between NaHCO₃ (950 mL, sat. aq.) and EtOAc (400 mL). The aqueous layer was separated and extracted further with EtOAc (3 x 400 mL) and the combined organic layers were washed with brine (400 mL), dried (MgSO₄) and concentrated *in vacuo* to give the crude aminopyrazole 4b as an amber colored oil (168.8, 80 % pure), which was carried on without further purification.

Step 4C:

Ethyl acetoacetate (EAA) (28.4 mL) was added to a solution of 4b (40.2 g, 0.18 mol) in dry dioxane (180 mL). The mixture was refluxed at 115 °C for about 20 h, during which time pyrazolopyrimidine 4c precipitated from solution as a white solid. The reaction mixture was cooled and the precipitate was filtered and washed with cold ether. The precipitate was then dried *in vacuo* to yield 22.5 g (0.079 mol, 42.7%) of Cmpd 4c as an off-white solid.

Alternative Step 4C:

Ethyl acetoacetate (EAA) (200 mL) was added to a solution of the crude 4b (180 g, 0.62 mol) in absolute ethanol (500 mL) and glacial acetic acid (500 mL). The mixture was heated to reflux for 2 h, during which time pyrazolopyrimidine 4c precipitated from solution as a white solid. The reaction mixture was cooled and the precipitate was filtered and washed with cold ether. The precipitate was then dried *in vacuo* to yield 131 g (0.46 mol, 75%) of Cmpd 4c as an off-white solid.

Step 4D:

Phosphorous oxychloride (12 mL) was added to a suspension of 4c (12.1 g) in anhydrous acetonitrile (60 mL) at RT. The mixture was heated at 80 °C for 30 h, at which point the reaction mixture was a clear, deep-red solution. The reaction mixture was poured onto 300 mL of ice/water, and the reaction flask was rinsed with 100 mL ethyl acetate. The mixture was then stirred and neutralized with sat. aq. sodium carbonate. The red mixture became yellow upon neutralization. The layers were separated and the aqueous layer was extracted with ethyl acetate (4x 100 mL). The combined organic layers were washed with brine (100 mL), dried over magnesium sulfate, filtered, and concentrated to give a clear brown oil. The crude product was chromatographed on silica gel using 2:1 hexanes/ethyl acetate, giving Cmpd 4d (12.1 g, 94%) as a clear yellow oil, which solidified upon standing.

Alternate Step 4D:

To a suspension of pyrazolopyrimidine 4c (235.1 g, 0.83 mol) in anhydrous acetonitrile (1.2 L) was added phosphorous oxychloride (232 mL, 2.49 mol) at rt. The mixture was heated to 80 °C and stirred for 20 h and allowed to cool and concentrated *in vacuo* to approximately 1/4 the volume. Ice chips and water were carefully added with

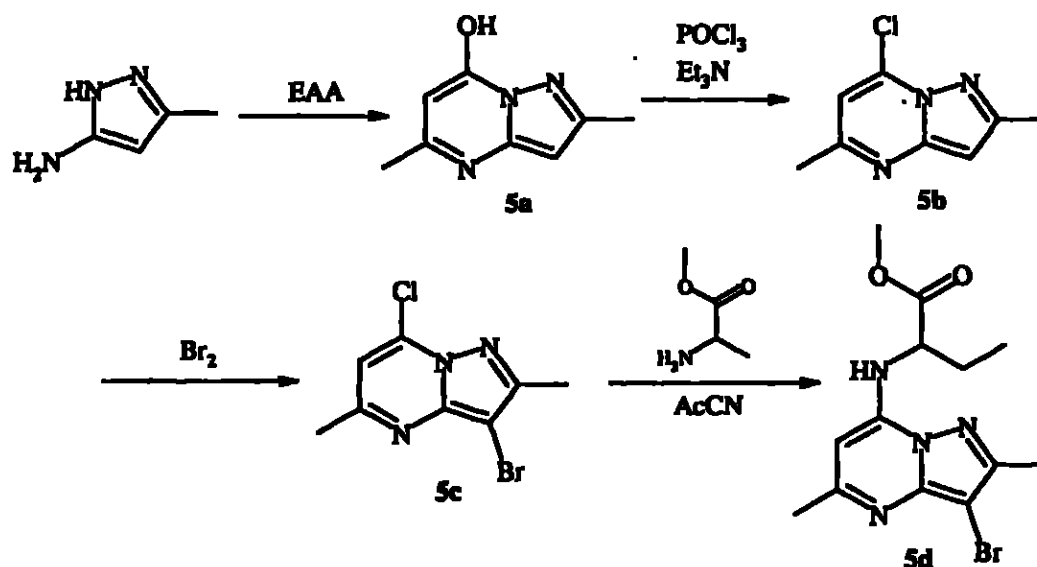
stirring to make the total volume up to 1 L. Ensuring the temperature was always below 5 °C using an ice bath and adding more ice chips to the mixture, the pH was brought to around 6-7 using NaOH (2 M, aq.). The resulting cold suspension was extracted with EtOAc (3 x 500 mL) and the combined organic layers dried (MgSO₄) and concentrated *in vacuo* to give chloropyrimidine 4d as a red waxy crystalline solid (258.3 g, 93 % purity), which was used directly for the next step.

Also prepared by this method were:

- 4e 2,5-dimethyl-3-(2,4-dimethoxyphenyl)-7-chloropyrazolo[1,5-a]-pyrimidine (starting from 2);
- 10 4f 2,5-dimethyl-3-(2-chloro-4-methoxyphenyl)-7-chloropyrazolo[1,5-a]-pyrimidine (starting from 3b); and
- 4g 2,5-dimethyl-3-(4-ethoxyphenyl)-7-chloropyrazolo[1,5-a]-pyrimidine (starting from 4-ethoxyphenylacetonitrile).

EXAMPLE 5

15 SYNTHESIS OF REAGENT 2-(3-BROMO-2,5-DIMETHYL-PYRAZOLO[1,5-A]PYRIMIDIN-7-YLAMINO)-BUTYRIC ACID METHYL ESTER



Step 5A:

- 20 A solution of 3-amino-5-methylpyrazole (20.0 g), ethyl acetoacetate (32.0 g), acetic acid (6 mL), and dioxane (150 mL) was refluxed for 16hr. A white solid

precipitated, which was collected by filtration. The filter cake was washed with ether to provide 5a (29.0 g, 86 %) as a white solid.

Step 5B:

To a suspension of 5a (5.0 g) in 1,4-dioxane (30 mL) was added triethylamine (8.50 mL) and phosphorous oxychloride (7.4 mL). The reaction was heated under nitrogen at 100°C for 2 hr. The reaction mixture was cooled in an ice bath then treated successively with water and aq. sodium bicarbonate solution (final pH, 8). Dichloromethane was added and the mixture was washed three times with water. The combined organic layers were dried over magnesium sulfate, filtered, and concentrated to a dark brown oil. The crude resultant was purified by silica gel chromatography using 30% ethyl acetate in hexanes as eluant, providing 5b (3.8g, 70%) as a white solid. LC/MS: 182.0 (MH⁺)

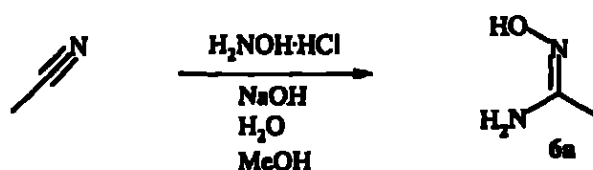
Step 5C:

Bromine (0.51 mL) was added to a solution of 5b (1.5 g) in 1:1 methanol/water (40 mL) at -10 °C. After 10 min, the mixture was filtered to collect the precipitate that had formed. The filter cake was washed with cold MeOH/H₂O (1:1) until the filtrate ran clear and was then dried under vacuum to yield 5c (3.0 g) as an off-white solid, which was used immediately without further purification.

Step 5D:

To compound 5c (prepared above) was added (RS) methyl 2-amino butyrate hydrochloride (1.3 g) followed by acetonitrile (40 mL) and 4 angstrom molecular sieves. The reaction mixture was heated at 110 °C for 5 h. Ethyl acetate and aq. sodium bicarbonate were added to the cooled reaction mixture, then the organic layer was washed three times with brine. The organic layer was dried over magnesium sulfate, filtered, and evaporated to give a crude yellow solid. Purification by silica gel chromatography using 30% ethyl acetate/hexanes as eluant provided 5d (800 mg, 28%) as an off white solid.

65

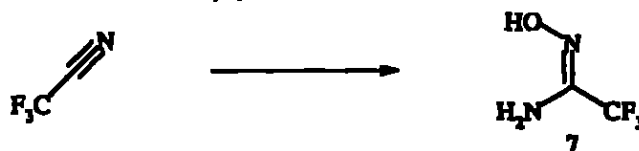
EXAMPLE 6**SYNTHESIS OF REAGENT N-HYDROXY-ACETAMIDINE****5 Step 6:**

Sodium hydroxide (39 g of a 50% aq. solution) was added to a suspension of hydroxylamine hydrochloride (34 g) in methanol (100 mL) at RT. Acetonitrile (20 g) was added and the mixture was heated at 60 °C for 15 hr. The mixture was cooled and the solvents evaporated, then 300 mL ethanol was added to the residue. The solid was filtered
 10 off and rinsed with 200 mL ethanol, then the filtrate was evaporated to a volume of 75 mL. The resulting precipitate was collected by filtration, rinsed with ethanol, then dried under vacuum to provide acetamide oxime 6a (19.5 g) as a white solid.

Also prepared by this method were:

6b: propionamide oxime and

15 6c: butyramide oxime.

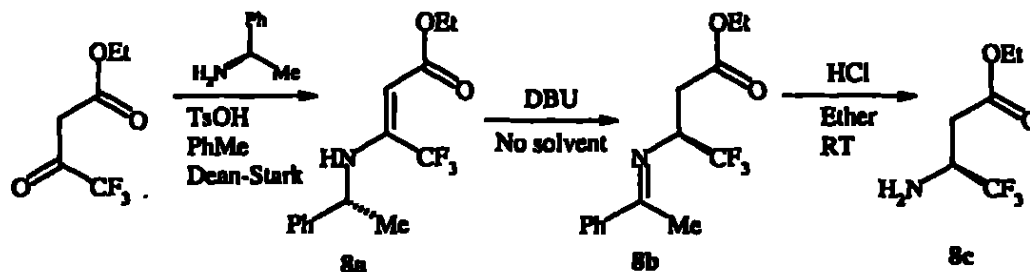
EXAMPLE 7**SYNTHESIS OF REAGENT 2,2,2-TRIFLUORO-N-HYDROXY-ACETAMIDINE****Step 7:**

20 Sodium methoxide solution (35.9 mL of a 25 % w/w solution in methanol) was added to a suspension of hydroxylamine hydrochloride (10.9 g) in methanol (200 mL) at RT. The mixture was stirred for 10 min then filtered, and the solid was rinsed with methanol. The filtrate was cooled and stirred in an ice bath, then trifluoroacetonitrile gas (16.7 g) was bubbled into the solution over 30 min. The reaction mixture was allowed to
 25 warm to RT then was evaporated to a volume of 100 mL and filtered to remove solids.

The filtrate was evaporated to provide a crude waxy solid (18 g). A portion of this was further purified by bulb-to-bulb vacuum distillation, affording Cmpd 7 as a tan waxy solid.

EXAMPLE 8

SYNTHESIS OF REAGENT (S)-4,4,4-TRIFLUORO-3-METHYL-BUTYRIC ACID ETHYL ESTER



Step 8A:

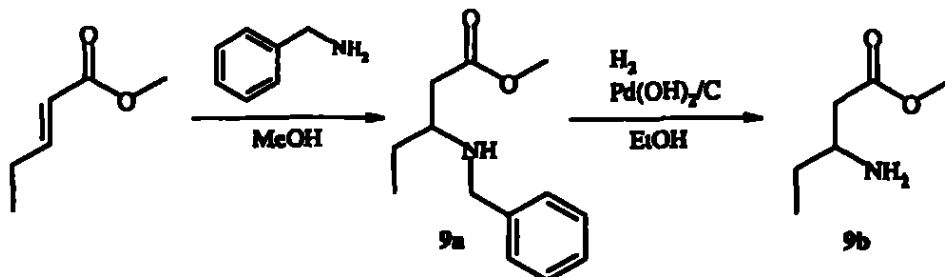
(R)-alpha-methyl benzylamine (16.0 g) was added to a solution of ethyl 4,4,4-trifluorobutyrate (24.4 g) in toluene (75 mL). *p*-Toluenesulfonic acid hydrate (630 mg) was added, and the mixture was heated to reflux with removal of water via Dean-Stark trap. After 2 hr, the mixture was cooled, ethyl acetate (100 mL) was added, and the solution was washed with aq. sodium bicarbonate followed by brine. The organic layer was dried over sodium sulfate, filtered and evaporated to a yellow oil. The oil was subjected to vacuum distillation (collection at 102-110 °C, ca. 5 mm Hg), providing 17.5 g of Cmpd 8a as a colorless oil.

Step 8B:

DBU (18.1 mL) was added to 8a (17.44 g), and the brown mixture was heated at 70 °C for 12 hr. The cooled mixture was applied to a plug of silica gel, eluting with 4:1 hexanes/ethyl acetate to provide Cmpd 8b (14.5 g) as a yellow oil.

Step 8C:

Hydrochloric acid (7.0 mL, 2N) was added to a solution of Cmpd 8b (800 mg) in ether (10 mL). The mixture was stirred vigorously at RT for 15 hr, then the layers were separated. The aqueous layer was washed three times with ether then was evaporated to dryness. The residue was co-evaporated twice with toluene, then dried under vacuum to provide Cmpd 8c (410 mg) as a gum.

EXAMPLE 9**SYNTHESIS OF REAGENT 3-AMINO-PENTANOIC ACID METHYL ESTER****Step 9A:**

- 5 Benzylamine (2.51 mL) was added to a solution of methyl *trans*-2-pentenoate (2.62 g) in methanol (10 mL). The reaction vessel was sealed and the solution was heated at 85 °C for 3 hr. The solvent was evaporated, and the residue was chromatographed on silica gel, eluting with 3:1 hexanes/ethyl acetate to provide 9a (2.9 g) as a yellow oil.

10 **Step 9B:**

- A mixture of 9a (2.3 g), 20% palladium hydroxide on charcoal (530 mg), and ethanol (10 mL) was stirred at RT under a hydrogen atmosphere (1 atm, balloon) for 17 hr. The reaction mixture was sparged with nitrogen then filtered and evaporated. The residue was dissolved in DCM, dried over sodium sulfate, filtered and evaporated to
- 15 provide Cmpd 9b (1.7 g) as a colorless oil, contaminated with approximately 20% of the corresponding ethyl ester.

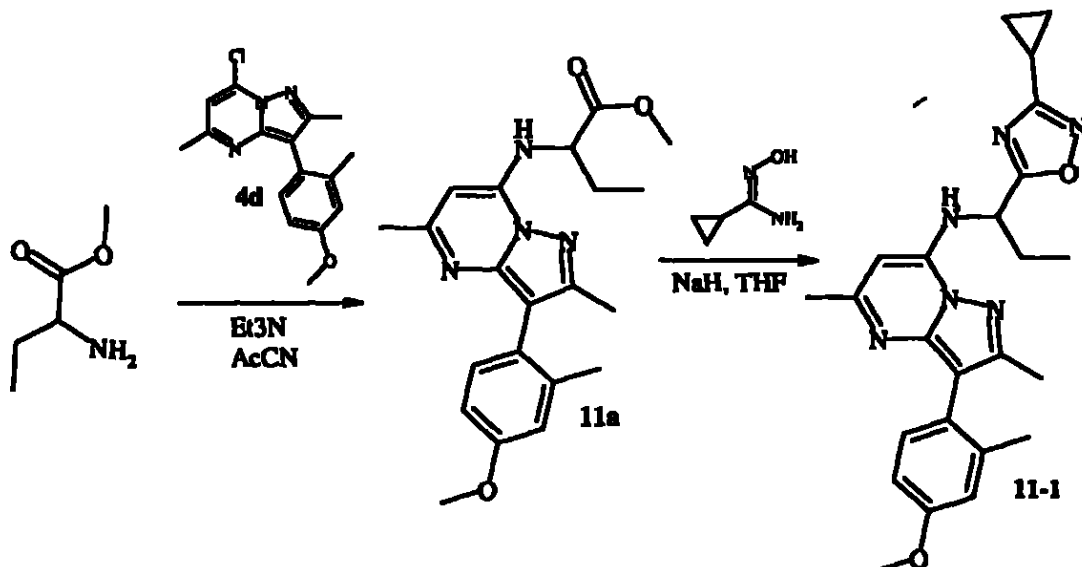
EXAMPLE 10**SYNTHESIS OF REAGENT (S)-NORVALINE METHYL ESTER HYDROCHLORIDE**

Step 10:

Acetyl chloride (3.0 mL) was added to methanol (60 mL) with stirring in an ice bath. (S)-norvaline (3.0 g) was added to the methanol solution, and the mixture was heated to reflux for 19 hr. The cooled solution was evaporated to dryness, then the residue was co-evaporated three times with toluene, then dried under vacuum to provide Cmpd 10 (4.3 g) as a white solid.

EXAMPLE 11

SYNTHESIS OF [1-(3-CYCLOPROPYL-[1,2,4]OXADIAZOL-5-YL)-PROPYL]-[3-(4-METHOXY-2-METHYL-PHENYL)-2,5-DIMETHYL-PYRAZOLO[1,5-A]PYRIMIDIN-7-YL]-AMINE



10

Step 11A:

(RS)-Methyl-2-aminobutyrate hydrochloride salt (0.81 g) was added to a solution of Cmpd 4d (0.800 g) in anhydrous acetonitrile (4 mL). Triethylamine (0.74 mL) was added, and the mixture was heated in a sealed tube in a microwave reactor at 150 °C for 35 min. The solvent was evaporated, then the crude residue was purified by silica gel chromatography using 2:1 hexanes/ethyl acetate as eluant to provide Cmpd 11a (0.585 g, 58%) as a slightly yellow solid.

Step 11B:

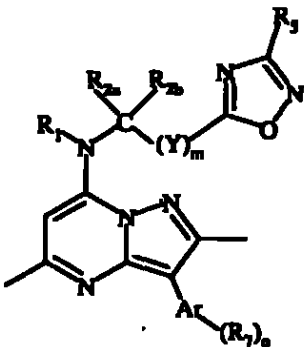
Sodium hydride (7 mg of a 60% suspension in mineral oil) was added to a suspension of N-Hydroxycyclopropanecarboxamide (20 mg) in anhydrous THF (1 mL).

20

The mixture was stirred at RT for 45 min, then a solution of 11a (50 mg) in anhydrous THF (0.5 mL) was added, and the mixture was heated at 75 °C for 1 hr. The mixture was cooled and concentrated, then the residue was purified by silica gel chromatography, using 2:1 hexanes/ethyl acetate as eluant to provide Cmpd 11-1 (20 mg) as a yellow oil.

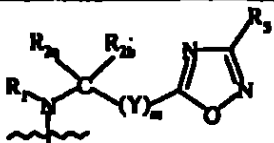
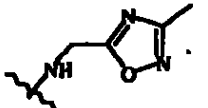
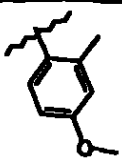
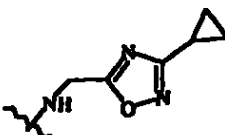
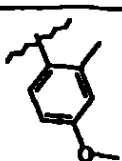
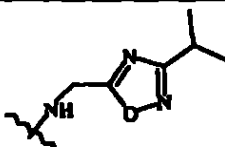
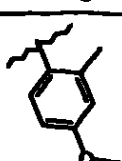
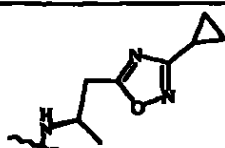
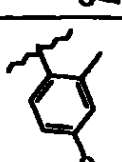
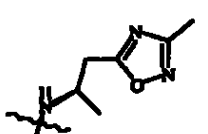
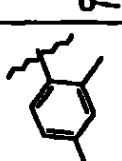
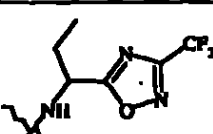
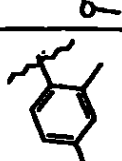
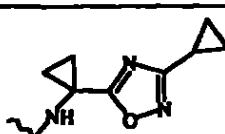
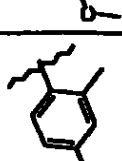
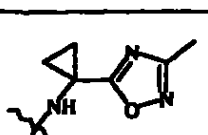
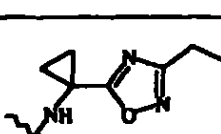
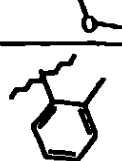
5 Depending on the pyrazolo-[1,5a]-pyrimidine, amino acid ester and oxime reagent, the compounds in the following table were prepared:

Table 1.



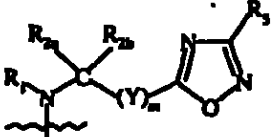
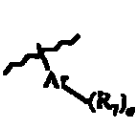
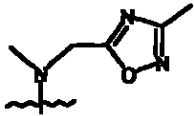
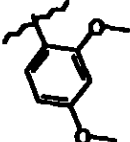
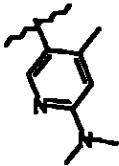
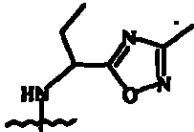
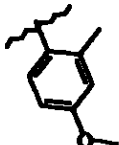
Cmpd			MW	MS	t _R	HPLC Method
11-1			432.52	433.0	5.81	1
11-2			392.46	393.0	4.75	3
11-3			468.56	469.2	6.122	1
11-4			434.54	435.1	6.022	1
11-5			420.51	421.0	5.629	1

70

Cmpd			MW	MS	t _R	HPLC Method
11-6			378.43	379.0	4.316	1
11-7			404.47	405.0	5.086	1
11-8			406.49	407.0	5.291	1
11-9			432.52	433.0	5.436	1
11-10			406.49	407.0	4.761	1
11-11			460.46	461.0	6.444	1
11-12			430.51	431.0	5.388	1
11-13			404.47	405.0	4.666	1
11-14			418.50	419.0	5.085	1

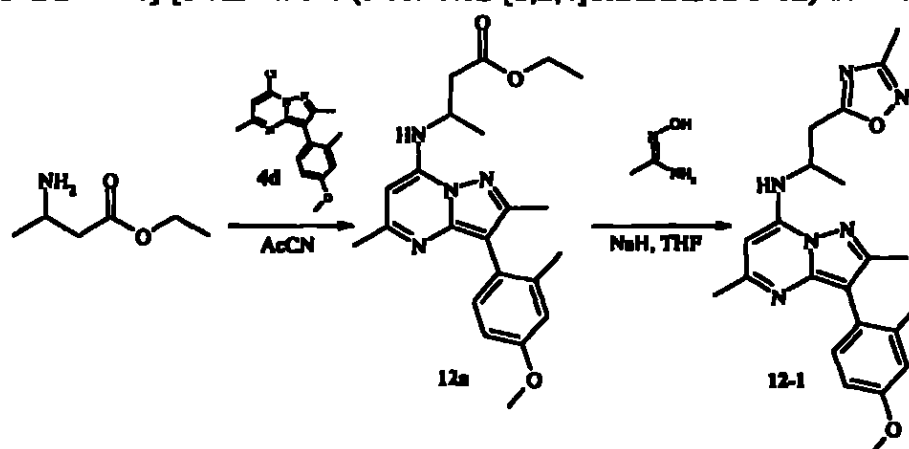
71

Cmpd			MW	MS	t _R	HPLC Method
11-15			406.49	407.0	5.358	1
11-16			458.44	459.0	6.083	1
11-17			420.51	421.0	5.158	1
11-18			448.57	449.2	4.105	1
11-19			434.50	435.0	5.369	1
11-20			422.49	422.8	1.323	2
11-21			408.46	408.8	1.352	2
11-22			436.51	436.8	1.324	2
11-23			450.54	450.8	1.317	2

Cmpd			MW	MS	t _R	HPLC Method
11-24			408.46	408.8	1.431	2
11-25			482.59	482.8	1.539	2
11-26			406.49	407.2	19.23	1

EXAMPLE 12

SYNTHESIS OF [3-(4-METHOXY-2-METHYL-PHENYL)-2,5-DIMETHYL-PYRAZOLO[1,5-A]PYRIMIDIN-7-YL]-[1-METHYL-2-(3-METHYL-[1,2,4]OXADIAZOL-5-YL)-ETHYL]-AMINE



5 Step 12A:

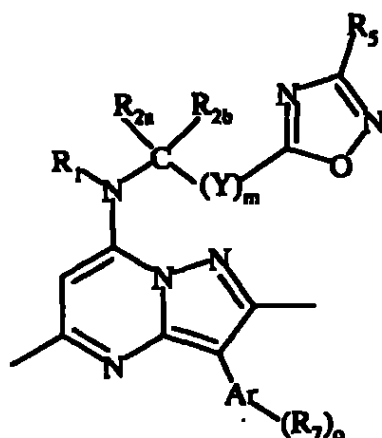
(R,S)-Ethyl 3-aminobutyrate (150 mg) was added to a solution of 4d (150 mg) in anhydrous acetonitrile (0.75 mL). The mixture was heated in a sealed tube in a microwave reactor at 150 °C for 35 min. The solvent was evaporated, then the crude residue was purified by silica gel chromatography using 2:1 hexanes/ethyl acetate as eluant to provide Cmpd 12a (170 mg, 76%) as a yellow oil.

Step 12B:

Sodium hydride (21 mg of a 60% suspension in mineral oil) was added to a suspension of acetamide oxime (60 mg) in anhydrous THF (2 mL) at RT. The mixture was stirred at RT for 45 min, then a solution of 12a (160 mg) in anhydrous THF (1.6 mL) was added, the reaction vessel was sealed and the mixture was heated at 80 °C for 1.5 hr. The mixture was cooled and concentrated, then the residue was purified by silica gel chromatography, using 1:1 hexanes/ethyl acetate as eluant to provide 12-1 (72 mg) as a dark yellow oil.

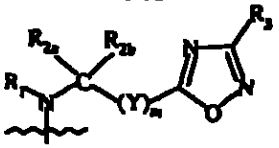
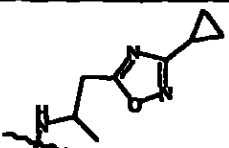
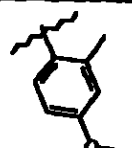
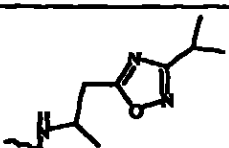
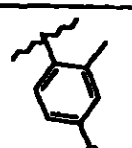
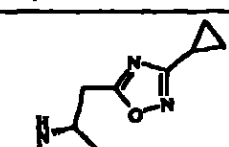
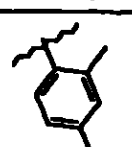
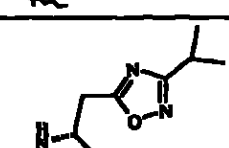
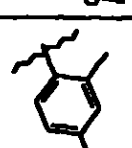
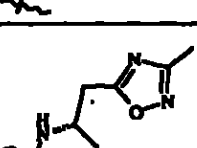
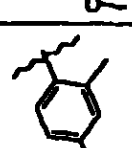
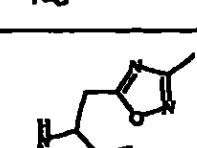
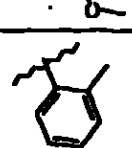
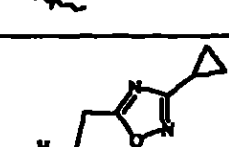
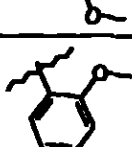
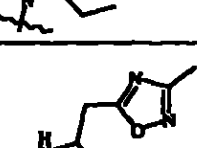
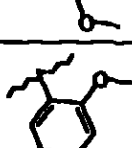
Depending on the pyrazolo-[1,5a]-pyrimidine, amino acid ester and oxime reagent, the compounds in the following table were prepared:

Table 2.



Cmpd			MW	MS	t _R *
12-1			406.49	407.0	4.831
12-2			468.56	469.0	6.558
12-3			460.46	461.0	4.676

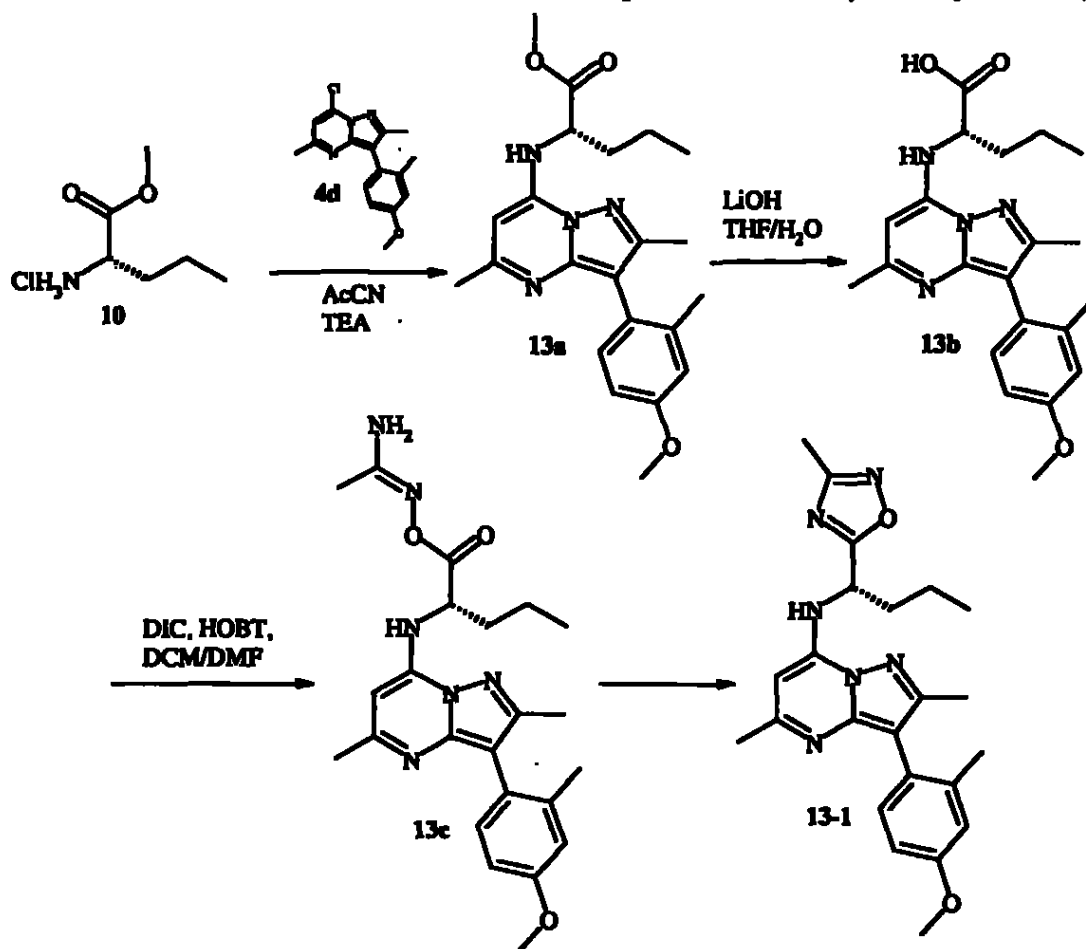
79

Cmpd			MW	MS	t _R [*]
12-4			432.52	433.0	4.544
12-5			434.54	435.1	4.687
12-6			432.52	433.1	4.726
12-7			434.54	435.1	4.961
12-8			406.49	407.0	4.541
12-9			420.51	421.1	5.022
12-10			462.55	463.0	5.714
12-11			436.51	437.0	5.050

* All HPLC employed Analytical Method 1.

EXAMPLE 13

75

SYNTHESIS OF [3-(4-METHOXY-2-METHYL-PHENYL)-2,5-DIMETHYL-PYRAZOLO[1,5-A]PYRIMIDIN-7-YL]-[(S)-1-(3-METHYL-[1,2,4]OXADIAZOL-5-YL)-BUTYL]-AMINE**5 Step 13A:**

A mixture of compounds 10 (416 mg) and 4d (500 mg.), triethylamine (0.35 mL) and acetonitrile (4 mL) was heated at 150 °C in a microwave reactor for 35 min. The mixture was partitioned between ethyl acetate and aq. sodium bicarbonate, then the organic layer was dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated. The residue was
 10 chromatographed on silica gel, eluting with 4:1 hexanes/ethyl acetate to provide 13a (340 mg) as a yellow oil.

Step 13B:

Lithium hydroxide hydrate (44 mg) was added to a mixture of Cmpd 13a (320 mg), THF (2 mL), and water (1 mL). The mixture was stirred vigorously at RT for

30 min, then hexanes (5 mL) was added. The layers were separated and the aqueous layer was acidified with 2N hydrochloric acid (0.6 mL, final pH 3-4). The resulting precipitate was collected by filtration, washed with water, co-evaporated with toluene, then dried under vacuum to provide Cmpd 13b (215 mg) as a white solid.

76

5 Step 13C:

A mixture of 13b (160 mg), HOBt (79 mg), acetamide oxime (47 mg), DCM (2 mL), and DMF (0.25 mL) was cooled to -15 °C. DIC (0.085 mL) was added and the mixture was allowed to warm to RT over 2 hr. The solvents were evaporated, then ethyl acetate (50 mL) was added and the mixture was washed once with saturated aq. sodium bicarbonate, then once with 10% aq. potassium dihydrogen phosphate. The ethyl acetate layer was dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated to provide Cmpd 13c.

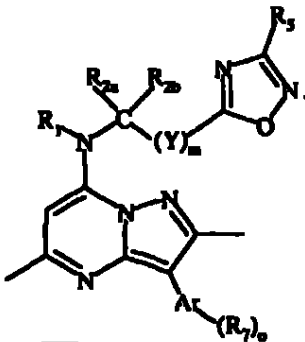
Step 13D:

Pyridine (1.5 mL) was added to Cmpd 13c prepared in the previous step, then the mixture was heated in a sealed tube at 100 °C for 2.5 hr. The solvent was evaporated. The residue was taken up in ether then filtered to remove DIU, rinsing with several portions of ether. The filtrate was evaporated, then the residue was chromatographed on silica gel, eluting with 3:1 hexanes/ethyl acetate to provide Cmpd 13-1 as a yellow oil. The free base 13-1 (115 mg) was dissolved in ether (2 mL), then 2 M HCl in ether (0.205 mL) was added at RT, resulting in formation of a white precipitate. The supernatant was decanted, the remaining solid was washed twice with ether. Drying under vacuum at 35 °C gave 13-1 hydrochloride salt (121 mg) as a white solid.

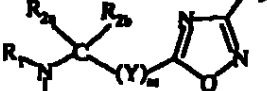
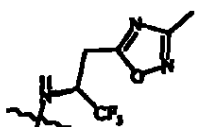
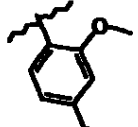
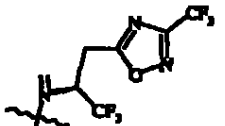
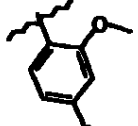
Depending on the pyrazolo-[1,5a]-pyrimidine, amino acid ester and oxime reagent, the compounds in the following table were prepared:

25 Table 3.

77



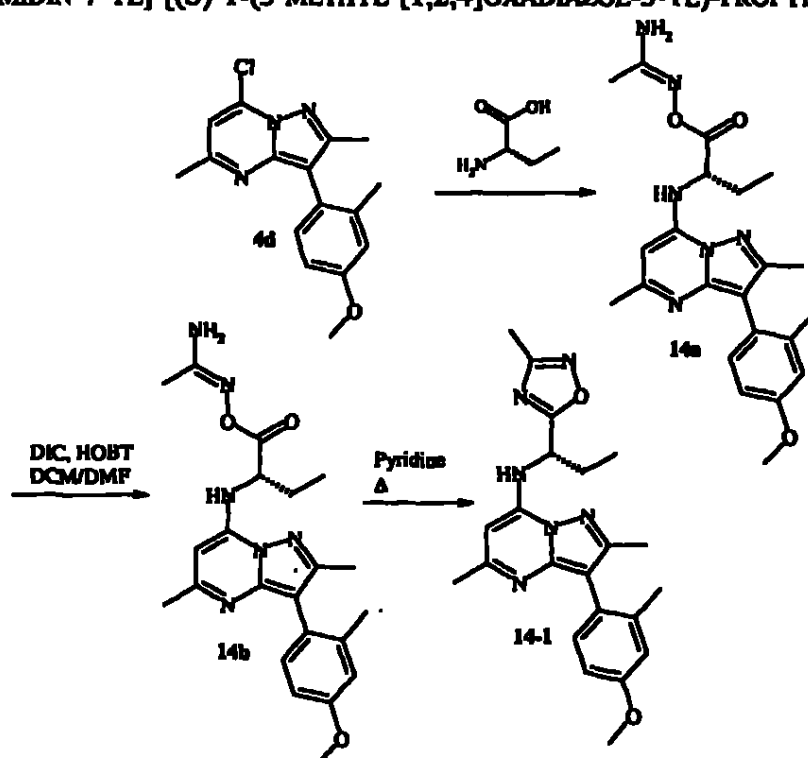
Cmpd			MW	MS	tr	HPLC Method
13-1			420.51	421.1	20.990	3
13-2			460.46	461.1	5.440	1
13-3			460.46	461.0	5.991	1
13-4			480.88	481.1	14.033	3
13-5			460.46	461.1	5.458	1
13-6			480.88	480.7	6.215	1
13-7			476.46	477.1	13.596	3

Cmpd			MW	MS	t _R	HPLC Method
13-8			476.46	477.0	5.115	1
13-9			530.43	530.7	6.288	1

78

EXAMPLE 14

SYNTHESIS OF [3-(4-METHOXY-2-METHYL-PHENYL)-2,5-DIMETHYL-PYRAZOLO[1,5-A]PYRIMIDIN-7-YL]-[(S)-1-(3-METHYL-[1,2,4]OXADIAZOL-5-YL)-PROPYL]-AMINE



5 Step 14A:

A suspension of sodium bicarbonate (28.7 g) and (S)-2-aminobutyric acid (21.7 g) in water (250 mL) was added to a solution of 4d (39.7 g) in dioxane (250 mL). The mixture was stirred and heated to reflux (102 °C bath) for 14 hr. The mixture was cooled to RT, then concentrated HCl (16 mL) was added over 10 min to final pH 4.5. A

copious white precipitate formed. The mixture was concentrated to a weight of about 250 g, then the residue was subjected to co-evaporation with several portions of ethyl acetate, resulting in a thick, pasty aqueous slurry. The mixture was filtered, and the filter cake was washed with water (total 350 mL). The filter cake was then dried under vacuum at 35 °C, yielding compound 14a (45.2 g) as a white solid.

Alternate Step 14A:

NaHCO₃ (97.45 g, 1.16 mol) and (S)-2-aminobutyric acid (74.25 g, 0.72 mol) were suspended in water (900 mL). To this was added a solution of chloropyrimidine 4d (134.4 g) in dioxane (900 mL) and the resulting mixture warmed to reflux and stirred for 2.5 h. The mixture was cooled to rt, and acidified to pH 4 with adding conc. HCl (approx 88 mL) dropwise forming a copious white precipitate. The mixture was concentrated *in vacuo* and the resulting solid slurried in water (1L), stirred and filtered, washing with water. More product precipitate was observed from the mother liquors and two more crops were obtained. The combined solids were dried *in vacuo* to give to desired carboxylic acid 14a as a cream colored solid (159.3 g, 0.4 mol, > 93 % purity). In an alternate workup, the reaction mixture is filtered immediately following acidification with the conc. HCl and the solid is dissolved in methylene chloride. The remaining water in the solid was separated and removed and the methylene chloride layer was dried and concentrated to give 14a.

20

Step 14B:

Cmpd 14a (10 g) was suspended in toluene (50 mL) and evaporated to dryness. Dry DCM (100 mL) was added followed by HOBT (4.8 g) and acetamide oxime (2.7 g). Anhydrous DMF (11 mL) was added, then the reaction mixture was stirred and cooled in an ethylene glycol/dry ice bath to an internal temperature of -15.5 °C under a nitrogen atmosphere. DIC (5.3 mL) was then added via syringe. The reaction mixture was stirred and allowed to warm over 2 hr, at which time the internal temperature was +16.5 °C. The solvents were evaporated, then ethyl acetate (150 mL) was added and the mixture was washed once with 10% aq. potassium dihydrogen phosphate, twice with saturated aq. sodium bicarbonate, once again with 10% aq. potassium dihydrogen phosphate, and

finally with brine. The ethyl acetate layer was dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated to provide crude Cmpd 14b. 80

Alternate Step 14B:

Compound 4a (411.91 g, 0.95 mol) was suspended in CH₂CH₂ (3.8 L) and DMF (300 mL), to which was added acetamidoxime (95.12 g, 1.28 mol) and HOBt (167.56 g, 1.24 mol) under a nitrogen atmosphere. The mixture was cooled to an internal temperature of -30 °C and DIC (194.15 mL, 1.24 mol) was added dropwise so as to maintain the temperature below -20 °C. The reaction was stirred at this temperature for 1 hour and subsequently allowed to warm to 10 °C over the next 3 hours. The mixture was concentrated *in vacuo* and redissolved in EtOAc (5 L). The EtOAc solution was washed with NaHCO₃ (3 x 1.5 L, sat. aq.), KH₂PO₄ (1500 mL, 1M), brine (2 x 1.5 L), dried (MgSO₄) and concentrated *in vacuo* to give 14b as a yellow foam.

Step 14C:

Pyridine (50 mL) was added to Cmpd 14b from Step 14B, then the mixture was heated under nitrogen at 100 °C for 4 hr. The resulting solution was allowed to cool, the solvent was evaporated, and the residue was co-evaporated twice with ethyl acetate and once with heptane. The residue was taken up in 50 mL ether, then filtered to remove DIU, rinsing with several portions of ether. The filtrate was evaporated, then the residue was chromatographed on silica gel, eluting with 2:1 hexanes/ethyl acetate to provide the partially purified Cmpd 14-1 as a slightly yellow foam. The foam was co-evaporated twice with heptane, then 5:1 heptane/ethyl acetate (60 mL) was added, and the resulting slurry was stirred at RT for 24 hr. The solid was filtered and rinsed with hexanes, providing 14-1 free base (7.3 g) as a white solid. The filtrate was concentrated and a second crop of 14-1 free base (0.7 g) was collected, also as a white solid.

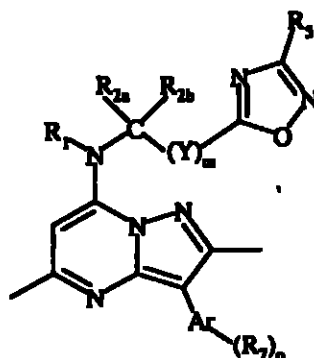
The free base 14-1 (6.0 g) was dissolved in 80 mL acetone and cooled in an ethylene glycol/dry ice bath to -12 °C (internal). Hydrogen chloride (8.9 mL of a 2.0 M solution in ether) was added in one portion. The clear yellow solution was stirred for 1 min, then the solvent was evaporated. The residue was co-evaporated with two portions of acetone, then dried under vacuum to produce an amber foam. The foam was pulverized and then dried under vacuum at RT for 24 hr, providing the hydrochloride salt 14-1 (6.7 g) as an amorphous tan powder.

Alternate Step 14C:

Compound 4b from alternate Step 14B was dissolved in pyridine (1.8 L), warmed to 100 °C, stirred for 2 hours and then was concentrated *in vacuo* to give a brown viscous oil. Purification by flash chromatography eluting with EtOAc:hexane (1:9, 2:8, 3:7, 4:6) gave a cream colored solid. This solid was slurried in heptane (4 L) and ground to a fine powder by stirring to give 14-1 as a white crystalline solid (248.5 g, 98.3 % purity).

Depending on the pyrazolo-[1,5a]-pyrimidine, amino acid ester and oxime reagent, the compounds in the following table were prepared:

Table 4.



Cmpd			MW	MS	t _R	
14-1			406.49	407.0	4.915	
14-2			406.49	407.0	4.82	
14-3			432.52	433.1	4.987	
14-4			426.91	427.0	20.71	

EXAMPLE 14A

CHARACTERIZATION OF POLYMORPH FORM 1 OF [3-(4-METHOXY-2-METHYL-PHENYL)-2,5-DIMETHYL-PYRAZOLO[1,5-A]PYRIMIDIN-7-YL]-[(S)-1-(3-METHYL-[1,2,4]OXADIAZOL-5-YL)-PROPYL]-AMINE

5

Free Base 14 -1 prepared as shown in alternate Step 14C affording 248.5 g of 14-1 may be characterized by, for example, X-Ray powder diffraction spectrometry, Raman spectrometry and/or Differential Scanning Calorimetry (DSC). Free base of 14-1 shows the XPRD pattern of Figure 1 and was identified as polymorph Form 1 of [3-(4-Methoxy-2-methyl-phenyl)-2,5-dimethyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]-[(S)-1-(3-methyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-propyl]-amine.

10

Table 1 shows the XRPD angles and d spacings for polymorph Form 1 of [3-(4-Methoxy-2-methyl-phenyl)-2,5-dimethyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]-[(S)-1-(3-methyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-propyl]-amine.

15

Table 1 X-Ray Powder Diffraction Spectral Lines of Polymorph Form 1

degree 2- θ	d value Angstrom
6.721	13.1397
8.361	10.5663
10.698	8.26247
11.757	7.52055
13.323	6.64016
15.112	5.85779
15.492	5.71491
15.959	5.54892
18.222	4.86461
18.965	4.67554
20.291	4.37294
21.428	4.14338
21.974	4.04163
22.664	3.92018

83

24.002	3.70457
25.082	3.54736
26.268	3.38993
26.941	3.30677
30.544	2.92437
31.289	2.85642

The X-ray powder diffraction pattern of polymorph Form 1 as shown in Figure 1 exhibits predominant peaks (expressed in degrees 2θ ($\pm$ 0.15 degrees 2θ) at one or more of the following positions: 6.721, 11.757, 13.323, 18.222, 21.426 and 21.974. More specifically, such characteristic peaks are at 11.757 and 21.974, and further at 6.721 and further at 13.323, 18.222, and 21.426.

Description of Figures:

Figure 1 shows X-Ray powder diffraction data obtained for polymorph Form 1 of [3-(4-Methoxy-2-methyl-phenyl)-2,5-dimethyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]-[(S)-1-(3-methyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-propyl]-amine as described before. Form 1 is characterised by having an XRPD pattern with signals substantially as listed in Table 1.

Figure 2 shows the Raman spectrum of polymorph Form 1 of [3-(4-Methoxy-2-methyl-phenyl)-2,5-dimethyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]-[(S)-1-(3-methyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-propyl]-amine.

Figure 3 shows a Differential Scanning Calorimetry (DSC) thermogram of polymorph Form 1 of [3-(4-Methoxy-2-methyl-phenyl)-2,5-dimethyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]-[(S)-1-(3-methyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-propyl]-amine.

It will be recognised that spectra and diffraction data will vary slightly according to various factors such as the temperature, concentration and instrumentation used. The skilled person will recognise that XRPD peak positions are affected by differences in sample height. The peak positions quoted herein are thus subject to a variation of $\pm$ 0.15 degrees 2θ .

As shown in Figure 3, the polymorph Form 1 exhibits a predominant endotherm peak at about 108.3 °C. It should be recognized that that the endotherm peak as measured is dependent under a number of factors including the machine employed, the rate of heating, the calibration standard, humidity and the purity of the sample used.

Accordingly, the term "about 108.3 °C" is intended to encompass such instrument variations.

84

X-Ray Powder Diffraction

5 X Ray Powder Diffraction (XRPD) analysis was performed on Bruker D5005, using Sol-X detector. The acquisition conditions were: radiation: Cu K α , generator tension: 40 kV, generator current: 50mA, start angle: 2.0 °2 θ , end angle: 45.0 °2 θ , step size: 0.02 °2 θ , time per step: 0.5 seconds. The sample was prepared on zero background sample holder.

10

Raman Spectroscopy

Instrument Configuration: Kaiser RXN1 Kaiser Optical System Micro Raman. Sample on Al sample pan, laser λ = 785nm.

15

Differential Scanning Calorimetry (DSC)

Instrument configuration: PE DSC 7, not ermetic sample pan, run @10K/min to 150 °C, sample 1.5-5 mg.

EXAMPLE 14B

20 SYNTHESIS AND CHARACTERISATION OF POLYMORPH FORM 2 OF [3-(4-METHOXY-2-METHYL-PHENYL)-2,5-DIMETHYL-PYRAZOLO[1,5-A]PYRIMIDIN-7-YL]-[(S)-1-(3-METHYL-[1,2,4]OXADIAZOL-5-YL)-PROPYL]-AMINE

Polymorph Form 2 of [3-(4-Methoxy-2-methyl-phenyl)-2,5-dimethyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]-[(S)-1-(3-methyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-propyl]-amine
25 was prepared as follows:

[3-(4-Methoxy-2-methyl-phenyl)-2,5-dimethyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]-[(S)-1-(3-methyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-propyl]-amine polymorph Form 1 (0.74 g) was slurried in 50% aqueous isopropanol (4mL). The temperature was cycled between 0 and
30 40 °C for 24 hours, then the mixture stirred at ambient temperature for 3 days, then the temperature was cycled between 0 and 40 °C for 24 hours. The residual solid was filtered

off and dried at ambient temperature to give 0.70 g of [3-(4-Methoxy-2-methyl-phenyl)-2,5-dimethyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]-[(S)-1-(3-methyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-propyl]-amine polymorph Form 2.

Preparation of polymorph Form 2 of [3-(4-Methoxy-2-methyl-phenyl)-2,5-dimethyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]-[(S)-1-(3-methyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-propyl]-amine was repeated on large scale as follows.

Free Base 14-1 was prepared in an analogous way as described before in EXAMPLE 14, except for the lack of the chromatographic purification present in Step 14C. The formation and successive liberation of the mesylate salt afforded a desired compound with a high purity without the necessity of a chromatography.

Free Base 14-1 (2.48 kg, 6.10 mol, chemical purity 90%) was stirred with n-Butyl acetate (12.5 L) for 30 to 45 minutes then Methane sulphonic acid (1.2 eq, 7.32 Mol, 703 g) was added. After stirring for 2-3 hrs at 25-30 °C the mixture was filtered. The solid was slurry washed with n-Butyl acetate (5 L) followed by Heptane (7.5 L). then dried for 4-6hrs at 50±5 °C under vacuum to give Mesylate salt (2.48 kg, chemical purity 97.37%).

The mesylate salt was stirred with DM water (12.5 L) for 15 to 30 minutes. Aq. ammonia was added to a pH of 9.0-10. The suspension was extracted with ethyl acetate (3 x 7.5 L). then the combined extracts were washed with DM water (5 L) and 20% Brine solution (5 L). The organic solution was concentrated under vacuum at below 50±5 °C, removing 85 to 90 % of the solvent, then the residue cooled to 30±5 °C. Heptane (15 L) was added and the mixture stirred for 2 to 3 hrs at 25-30 °C then 60 to 70 % of the solvent was distilled off under vacuum at below 50±5 °C. The mixture was cooled to 30±5 °C, stirred for 1 to 2 hours, then filtered. The solid was slurry washed with Heptane (5 L) then dried under vacuum at below 50±5 °C to give polymorph Form 1 of [3-(4-methoxy-2-methyl-phenyl)-2,5-dimethyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]-[(S)-1-(3-methyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-propyl]-amine (1.70 kg, chemical purity 99.34%).

A mixture of polymorph Form 1 (1.37 kg, 3.37 Mol, purity by HPLC 99.34%) of [3-(4-methoxy-2-methyl-phenyl)-2,5-dimethyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]-[(S)-1-(3-methyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-propyl]-amine and ethyl acetate (2.05 L) were heated to 40 to 45 °C (a clear solution was observed). The solution was then cooled to 30±5 °C and Heptane (6.85 L) added before heating to 60±2.5 °C. Polymorph Form 2 of

86

[3-(4-methoxy-2-methyl-phenyl)-2,5-dimethyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]-[(S)-1-(3-methyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-propyl]-amine seed material prepared as described above (0.5% w/w) was added at 60±2.5 °C then the mixture was cooled to 40±2.5 °C, then heated back to 50±2.5 °C when further seed material (0.5% w/w) was added. The resulting slurry was cooled to 30±5 °C and stirred for 12 hrs at 30±5 °C. Heptane (2.74 L) was added and the mixture stirred for a further 12 hrs at 30±5 °C. The slurry was filtered and the solid slurry washed with Heptane (2.74 L). The solid was dried under vacuum at 50±5 °C for 8hrs to give 0.97 kg of polymorph Form 2 of [3-(4-methoxy-2-methyl-phenyl)-2,5-dimethyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]-[(S)-1-(3-methyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-propyl]-amine (HPLC purity 99.58%).

HPLC method

	Column	:	Zorbax SB-C18(150x4.6 mm), 3.5 micron
15	Mobile Phase-A	:	0.05% TFA(Aqueous)
	Mobile Phase -B	:	0.025% TFA(Acetonitrile)
	Column temperature	:	40 °C
	Flow rate	:	1.0 ml/min
	Wavelength of detection	:	225nm
20	Injection volume	:	5µl
	Run time	:	30 mins
	Concentration	:	0.3 mg/ml
	Gradient program	:	Linear gradient
	<u>Time in min</u>		<u>Mobile phase-A(%)</u> <u>Mobile phase-B (%)</u>
	0		75 25
	25		5 95
	29		5 95
	30		75 25
	Post run time	:	5 min
25	Retention time	:	Form 2 about 9 min
	Diluent:		Mobile Phase-A: Mobile Phase-B (1:1)

87

Polymorph Form 2 of [3-(4-methoxy-2-methyl-phenyl)-2,5-dimethyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]-[(S)-1-(3-methyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-propyl]-amine shows the XPRD pattern (Figure 4).

5 Table 2 shows the XRPD angles and d spacings for polymorph Form 2 of [3-(4-Methoxy-2-methyl-phenyl)-2,5-dimethyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]-[(S)-1-(3-methyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-propyl]-amine.

Table 2: X-Ray Powder Diffraction Spectral Lines of Polymorph Form 1

degree 2- θ	d value Angstrom
10.415	8.48651
12.125	7.29347
12.36	7.15526
13.177	6.7136
13.527	6.5406
15.121	5.85426
16.045	5.51918
16.331	5.42339
19.457	4.55852
20.133	4.40682
20.2941	4.2386
21.28	4.1718
22.239	3.99412
22.823	3.89318
23.51	3.78098
24.714	3.59933
25.488	3.49186
26.261	3.39074
27.858	3.19988
29.537	3.02169

10

Description of Figures:

68

Figure 4 shows X-Ray powder diffraction data obtained for polymorph Form 2 of [3-(4-Methoxy-2-methyl-phenyl)-2,5-dimethyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]-[(S)-1-(3-methyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-propyl]-amine as described before. Form 2 is characterised by having an XRPD pattern with signals substantially as listed in Table 1.

5 Figure 5 shows the Raman spectrum of polymorph Form 2 of [3-(4-Methoxy-2-methyl-phenyl)-2,5-dimethyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]-[(S)-1-(3-methyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-propyl]-amine.

Figure 6 shows a Differential Scanning Calorimetry (DSC) thermogram of polymorph Form 2 of [3-(4-Methoxy-2-methyl-phenyl)-2,5-dimethyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]-[(S)-1-(3-methyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-propyl]-amine.

10

It will be recognised that spectra and diffraction data will vary slightly according to various factors such as the temperature, concentration and instrumentation used. The skilled person will recognise that XRPD peak positions are affected by differences in sample height. The peak positions quoted herein are thus subject to a variation of +/- 0.15 degrees 2-theta.

15

As shown in Figure 6, the polymorph Form 2 exhibits a predominant endotherm peak at about 115.1 °C. It should be recognized that that the endotherm peak as measured is dependent under a number of factors including the machine employed, the rate of heating, the calibration standard, humidity and the purity of the sample used. Accordingly, the term "about 115.1 °C" is intended to encompass such instrument variations.

20

X-Ray Powder Diffraction

25 X Ray Powder Diffraction (XRPD) analysis was performed on Bruker D5005, using Sol-X detector. The acquisition conditions were: radiation: Cu K α , generator tension: 40 kV, generator current: 50mA, start angle: 2.0 °2 θ , end angle: 45.0 °2 θ , step size: 0.04 °2 θ , time per step: 1 second. The sample was prepared on zero background sample holder.

30

Raman Spectroscopy

89

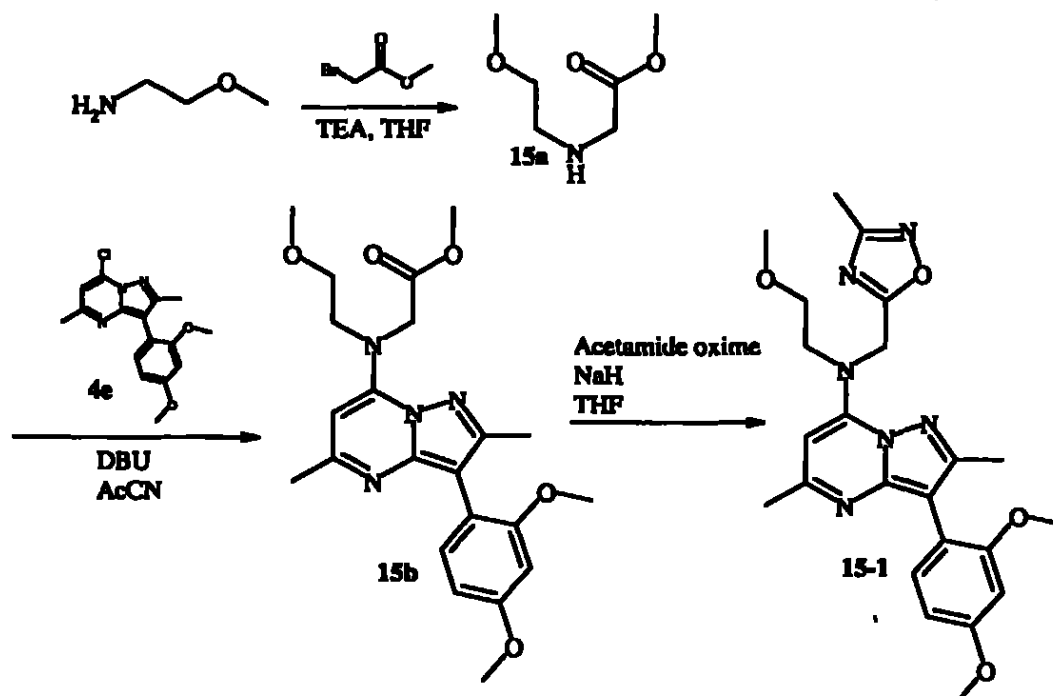
Instrument Configuration: Kaiser RXN1 Kaiser Optical System Micro Raman. Sample on Al sample pan, laser $\lambda = 785\text{nm}$.

Differential Scanning Calorimetry (DSC)

5 Instrument configuration: Q 1000 TA, not ermetic sample pan, run @10K/min to 150 °C, N2 Flow =50mL/min, sample 1.5-5 mg.

EXAMPLE 15

10 SYNTHESIS OF [3-(2,4-DIMETHOXY-PHENYL)-2,5-DIMETHYL-PYRAZOLO[1,5-A]PYRIMIDIN-7-YL]-(2-METHOXY-ETHYL)-(3-METHYL-[1,2,4]OXADIAZOL-5-YLMETHYL)-AMINE



Step 15A:

15 To a solution of 2-methoxyethylamine (2.9 mL) in THF (40 mL) was added triethylamine (9.3 mL) followed by methyl bromoacetate (2.8 mL). The mixture was stirred at RT for 16 hr, then the solvent was evaporated. The residue was dissolved in ethyl acetate (100 mL), washed with water (2x 50mL), brine (50 mL), then the organic layer was dried over magnesium sulfate and concentrated. The residue was purified by silica gel chromatography using 95:5 dichloromethane/methanol as eluant to give 15a (1.8

g, 37 % yield) as a colorless liquid. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): 2.78 (t, 2H, J=3Hz), 3.33 (s, 3H), 3.43 (s, 2H), 3.48 (t, 2H, J=3Hz), 3.70 (s, 3H).

~~918~~
90

Step 15B:

DBU (0.22 mL) and Cmpd 15a (220 mg) were added to a solution of Cmpd 4e (400 mg) in acetonitrile (4 mL). The solution was stirred and heated at 80 °C for 16 hr. The cooled mixture was concentrated, then ethyl acetate (20 mL) was added. The mixture was washed with water (2x 10mL), then brine (10 mL), and the resulting organic layer was dried over magnesium sulfate, filtered, and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography using 95:5 dichloromethane/methanol as eluant to provide Cmpd 15b as an oil. Mass: 428.8 (MH⁺); HPLC: Analytical Method 2, retention time 1.46 min.

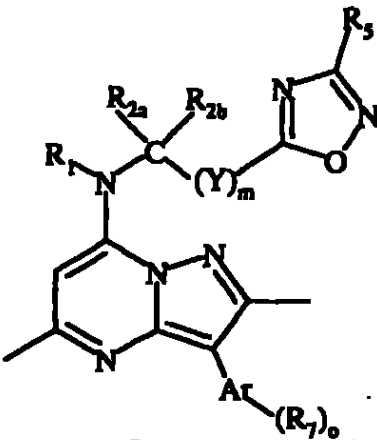
Step 15C:

A suspension of acetamide oxime (60 mg) in anhydrous THF (5 mL) was stirred at RT as NaH (32 mg of 60% dispersion in oil) was added. The mixture was stirred for 45 min at RT, then a solution of Cmpd 15b (173 mg) in anhydrous THF (5 mL) was added. The mixture was refluxed for 2 hr. The cooled mixture was concentrated, then taken up in ethyl acetate (10 mL) and washed with water (2x 10 mL) and brine (10 mL). The resulting organic layer was dried over magnesium sulfate, filtered, and evaporated. The residue was purified by preparative LC/MS to provide Cmpd 15-1. Mass: 452.8 (MH⁺); HPLC: Analytical Method 2, retention time 1.406 min.

Depending on the pyrazolo-[1,5a]-pyrimidine, amino acid ester and oxime reagent, the compounds in the following table were prepared:

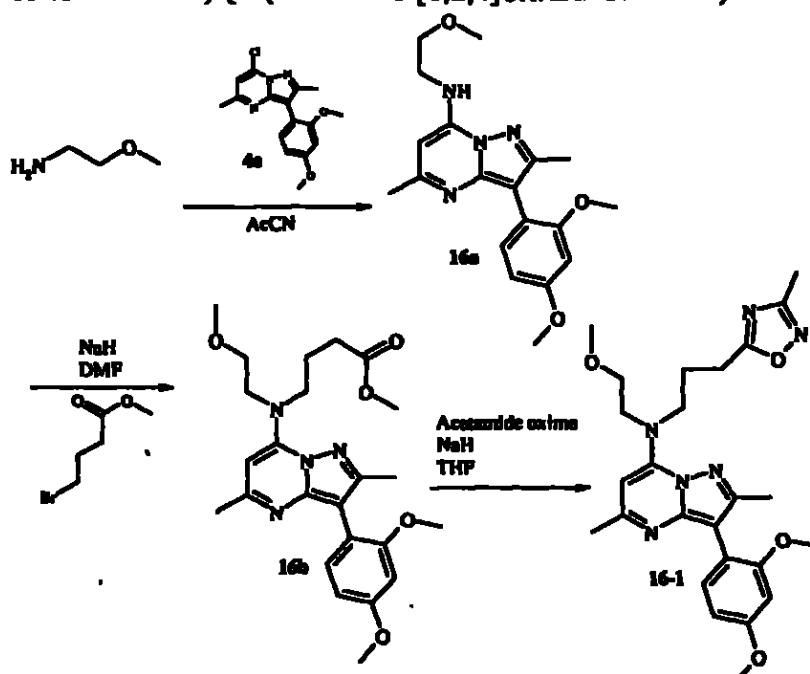
Table 5.

91



Cmpd			MW	MS	t _R	
15-1			452.51	452.8	1.408	
15-2			432.53	433.2	3.192	
15-3			450.54	450.2	3.22	
15-4			436.51	436.8	1.17	

92

EXAMPLE 16**SYNTHESIS OF [3-(2,4-DIMETHOXY-PHENYL)-2,5-DIMETHYL-PYRAZOLO[1,5-A]PYRIMIDIN-7-YL]-(2-METHOXY-ETHYL)-[3-(3-METHYL-[1,2,4]OXADIAZOL-5-YL)-PROPYL]-AMINE****5 Step 16A:**

To Cmpd 4e (200 mg) in acetonitrile (5 mL) was added 2-methoxyethylamine (2 mL). The solution was stirred and heated at 80 °C for 16 hr. The mixture was concentrated under vacuum. The residue was dissolved in ethyl acetate (5mL), and the resulting solution was washed with water (2x 5mL) and brine (5 mL).
 10 Drying over magnesium sulfate, filtration, and concentration provided a yellow oil, Cmpd 16a, which was used in the following step without purification.

Step 16B:

Sodium hydride (76 mg of a 60% dispersion in oil) was added to a solution of 16a prepared in Step 16A in DMF (5 mL). After 5 minutes at RT, methyl 4-bromobutyrate (0.21 mL) was added. The mixture was heated for 48 hr at 60 °C in a sealed vial. The cooled mixture was concentrated, taken up in ethyl acetate (25 mL) and washed successively with water (2x 10 mL) and brine. The organic layer was dried over magnesium sulfate, filtered, and concentrated. The crude residue 16b was used without further purification.
 15

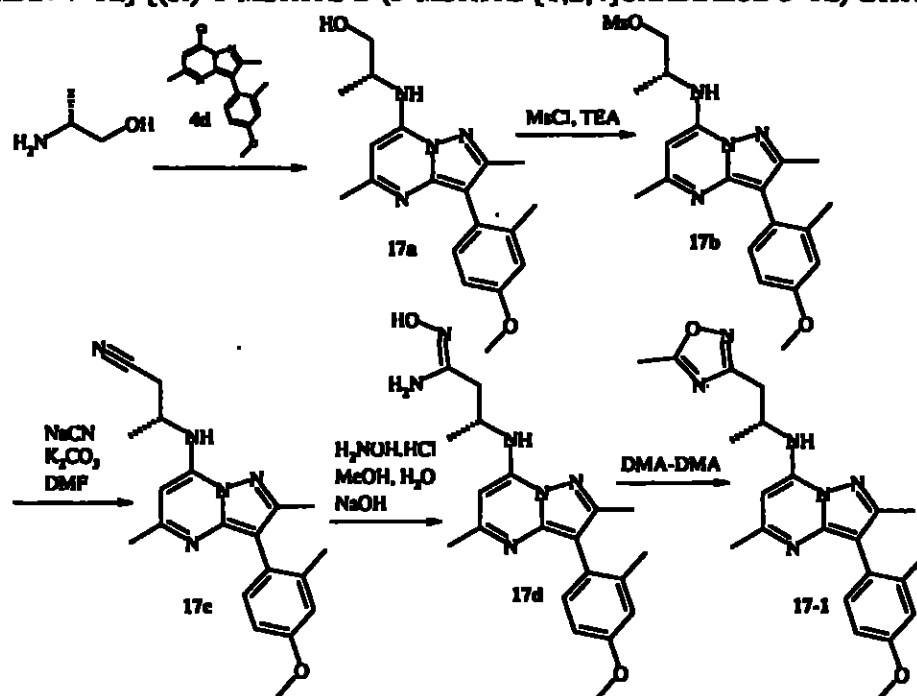
Step 16C:

Crude Cmpd 16b, prepared above in Step 16B, was subjected to the procedure of Step 15C. The crude reaction mixture was diluted with methanol, then purified directly by preparative LC/MS to afford Cmpd 16-1. Mass: 480.8 (MH⁺); HPLC:

5 Analytical Method 2, retention time 1.353 min.

EXAMPLE 17

SYNTHESIS OF [3-(4-METHOXY-2-METHYL-PHENYL)-2,5-DIMETHYL-PYRAZOLO[1,5-A]PYRIMIDIN-7-YL]-[(R)-1-METHYL-2-(5-METHYL-[1,2,4]OXADIAZOL-3-YL)-ETHYL]-AMINE

**10 Step 17A:**

A mixture of Cmpd 4d (1.0 g), (R)-2-amino-1-propanol (0.5 g), triethylamine (0.91 mL), and acetonitrile (5 mL) was heated with stirring at 90 °C for 4 hr. The reaction mixture was partitioned between saturated aq. sodium bicarbonate and ethyl acetate. The aqueous layer was extracted with one additional portion of ethyl acetate, then the combined organic layers were dried over sodium sulfate and concentrated to provide Cmpd 17a as a yellow oil, which was used without further purification.

Step 17B:

A solution of methanesulfonyl chloride (0.68 g) in DCM (1.0 mL) was added dropwise to a stirred mixture of crude Cmpd 17a (prepared above), triethylamine (0.91 mL), and DCM. A clear brown solution resulted, and the mixture was stirred at RT
5 for 30 min. Saturated aq. sodium bicarbonate solution was added, and the mixture was extracted with ethyl acetate (2x 25 mL). The combined organic layers were washed once with potassium carbonate solution and were then dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated to provide Cmpd 17b as a white foam. This material was used without further purification.

10 Step 17C:

Powdered sodium cyanide (0.33 g) and potassium carbonate (0.92 g) were added to a solution of Cmpd 17b (prepared above) in DMF (10 mL). The mixture was heated in a sealed tube at 100 °C for 4 hr, forming a thick gel. Saturated aq. sodium bicarbonate solution (25 mL) was added and the mixture was extracted with ethyl acetate
15 (2x 25 mL). The combined organic layers were dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated. The residue was purified by silica gel chromatography using 30% ethyl acetate in hexane as eluant, providing Cmpd 17c (0.72 g, 62% yield) as a slightly yellow oil.

Step 17D:

A solution of Cmpd 17c (200 mg) in ethanol (4 mL) was treated with hydroxylamine hydrochloride (50 mg) and potassium hydroxide (40 mg). The mixture was stirred and heated at 100 °C in a sealed tube for 4 hr. The cooled mixture was filtered, and the filter cake was washed twice with 5 mL cold ethanol. The combined filtrates were concentrated providing Cmpd 17d as a white solid which was used without further
25 purification.

Step 17E:

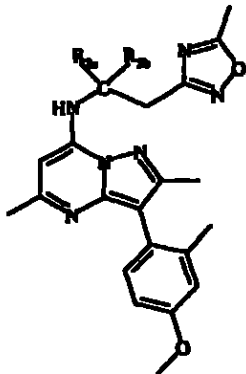
Cmpd 17d (prepared above) was dissolved in N,N-dimethylacetamide dimethylacetal (4 mL). The mixture was heated at 100 °C for 2 hr. The mixture was concentrated and the residue was purified by silica gel chromatography, eluting with 30%

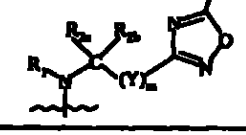
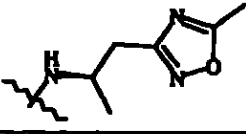
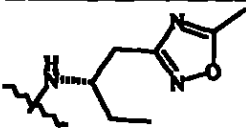
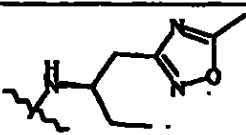
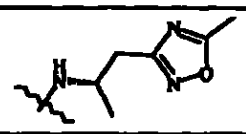
95

ethyl acetate in hexane. The product was converted into the HCl salt following the procedure of Step 14C: 72 mg (28% yield).

Depending on the pyrazolo-[1,5a]-pyrimidine, amino acid ester and oxime reagent, the compounds in the following table were prepared:

5 Table 6.



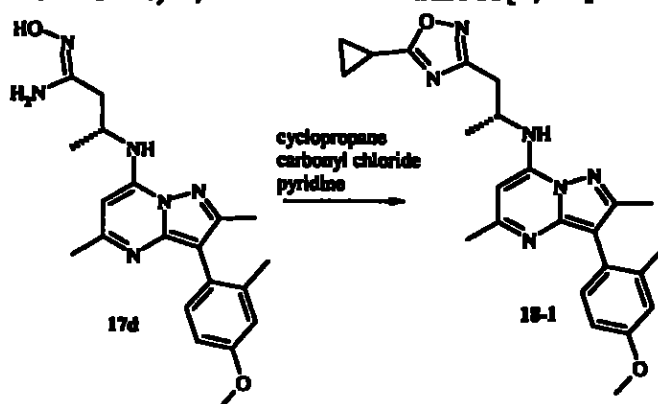
Cmpd		MW	MS	t _R *
17-1		406.49	407	4.37
17-2		420.51	421	4.63
17-3		420.51	421	4.84
17-4		406.49	407	4.70

* All HPLC employed Analytical Method 1.

96

EXAMPLE 18

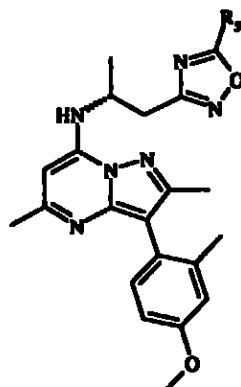
SYNTHESIS OF [(R)-2-(5-CYCLOPROPYL-[1,2,4]OXADIAZOL-3-YL)-1-METHYL-ETHYL]-[3-(4-METHOXY-2-METHYL-PHENYL)-2,5-DIMETHYL-PYRAZOLO[1,5-A]PYRIMIDIN-7-YL]-AMINE

**5 Step 18A:**

Crude Cmpd 17d (100 mg) was dissolved in 2 mL pyridine and treated with cyclopropanecarbonyl chloride (0.024 mL). The mixture was heated in a sealed tube at 80 °C for 2 hr, then the solvent was evaporated and the residue was purified by preparative LC/MS.

10 Depending on the pyrazolo-[1,5a]-pyrimidine and carbonyl chloride reagent, the compounds in the following table were prepared:

Table 7.



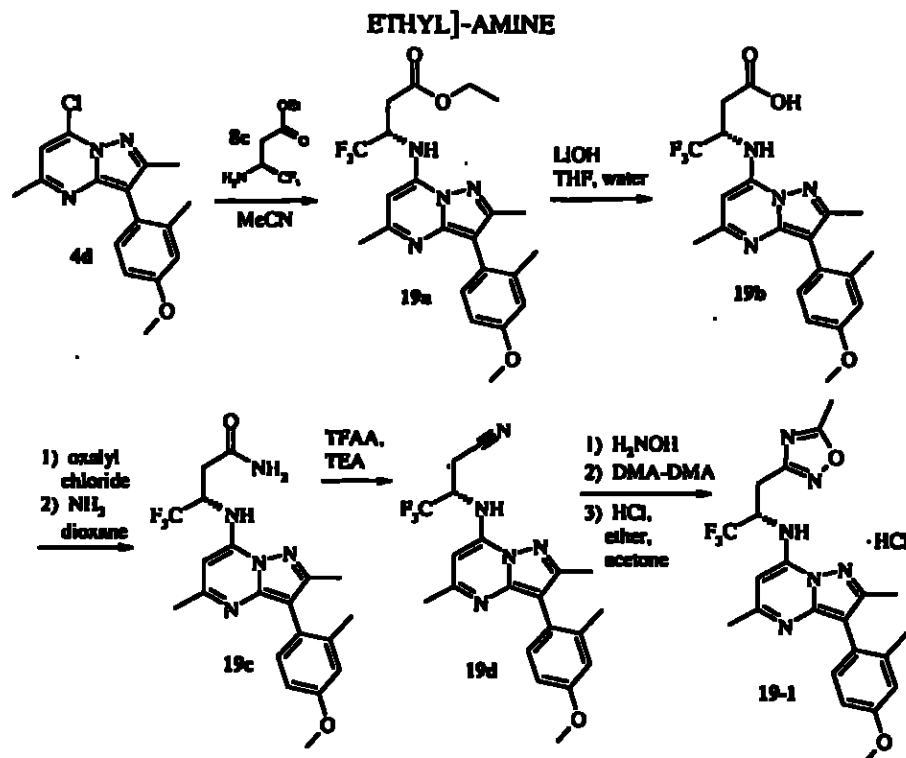
Cmpd	R ₃	MW	MS	t _R [*]
18-1		432.52	433	5.36
18-2		460.46	461	5.14

^{*} All HPLC employed Analytical Method 1.

97

EXAMPLE 19

SYNTHESIS OF [3-(4-METHOXY-2-METHYL-PHENYL)-2,5-DIMETHYL-PYRAZOLO[1,5-A]PYRIMIDIN-7-YL]-[(S)-2,2,2-TRIFLUORO-1-(5-METHYL-[1,2,4]OXADIAZOL-3-YLMETHYL)-ETHYL]-AMINE



5

Step 19A:

A mixture of 4d (565 mg) and 8c (400 mg) in acetonitrile (3.5 mL) was heated in a sealed tube in a microwave reactor at 150 °C for 30 min. Aqueous sodium bicarbonate solution was added, and the mixture was extracted once with 3:1 hexanes/ethyl acetate then once with ethyl acetate. The combined organic layers were dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated. The residue was purified by silica gel chromatography using 3:1 hexanes/ethyl acetate as eluant to provide 19a (410 mg, 53 %)

Step 19B:

A mixture of 19a (1.1 g), lithium hydroxide (300 mg), THF (10 mL), and water (2 mL) was heated at 90 °C for 2 hr. The cooled reaction mixture was treated with 4M hydrochloric acid (5 mL) and water (25 mL), and the resulting mixture was extracted twice with ethyl acetate. The combined organic layers were dried over sodium sulfate,

filtered, and evaporated to provide crude 19b (1.1 g) as a yellow oil, which was used without further purification.

98

Step 19C:

A solution of crude 19b (1.1 g) in THF (10 mL) at RT was treated with oxalyl chloride (0.34 g), followed by two drops of DMF. Vigorous gas evolution was observed, and the mixture was stirred at RT for 1hr. The reaction mixture was concentrated, then ammonia (20 mL of a 2.0 M solution in dioxane) was added, and the resulting suspension was stirred at RT for 16 hr. Aqueous sodium bicarbonate solution was added, and the mixture was extracted twice with ethyl acetate. The organic layers were combined, dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated to provide 19c (700 mg) as a pale green oil, which was used without further purification.

Step 19D:

A solution of 19c (700 mg) and TEA (750 mg) in dioxane (10 mL) was treated at RT with trifluoroacetic anhydride (1.5 g). The reaction mixture was stirred at RT for 2 hr, then aq. sodium bicarbonate solution was added and the mixture was extracted twice with dichloromethane. The combined organic layers were dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated. The residue was purified by silica gel chromatography, using 30 % ethyl acetate in hexanes as eluant, providing 19d (400 mg) as a yellow oil.

Step 19E:

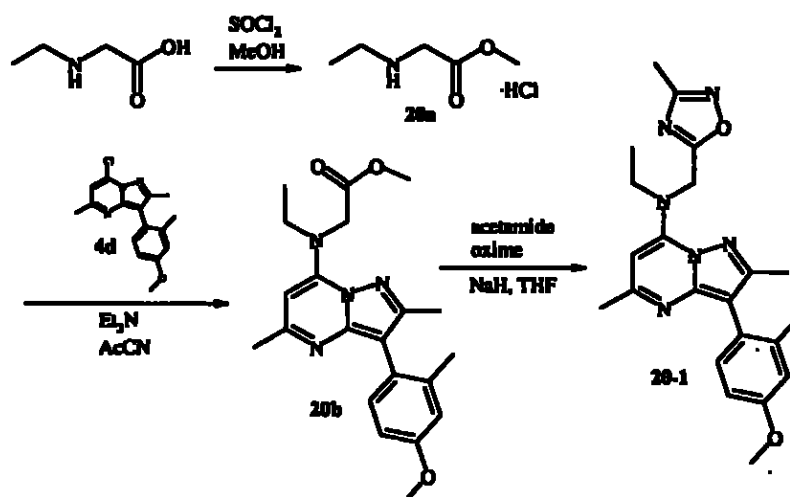
To a solution of 19d (400 mg) in ethanol (10 mL) was added hydroxylamine hydrochloride (85 mg) and potassium hydroxide (70 mg). The mixture was heated at 100 °C for 4hr. The reaction mixture was cooled to RT and filtered, and the filter cake was washed with ethanol. The combined filtrates were concentrated, then the residue was dissolved in DMA-DMA (10 mL) and heated at 90 °C for 2hr. The reaction mixture was concentrated, and the residue was purified by silica gel chromatography, eluting with 3:1 hexanes/ethyl acetate to provide 19e free base (70 mg) as a yellow oil. The free base was dissolved in acetone (5 mL) and treated with hydrogen chloride (2 mL of 2.0 M solution in ether). The mixture was concentrated *in vacuo* to provide 19-1 HCl

salt (75 mg) as a yellow solid. Mass: 461.0 (MH⁺); HPLC: Analytical Method 1, retention time 5.28 min.

99

EXAMPLE 20

5 SYNTHESIS OF ETHYL-[3-(4-METHOXY-2-METHYL-PHENYL)-2,5-DIMETHYL-PYRAZOLO[1,5-A]PYRIMIDIN-7-YL]-(3-METHYL-[1,2,4]OXADIAZOL-5-YLMETHYL)-AMINE



Step 20A:

Thionyl chloride (0.71 mL) was added carefully to a cold solution of N-ethyl glycine (0.50 g) dissolved in anhydrous methanol (8 mL). The mixture was heated at 60 °C for 14 hr in a sealed tube. The mixture was concentrated then subjected to co-evaporation with toluene (2x) and acetonitrile (3x). Drying under vacuum gave the amino ester hydrochloride salt 20a as a white gummy solid, which was carried on directly without further purification.

15 Step 20B:

The condensation of Cmpds 20a and 4d by the procedure of Step 11A provided Cmpd 20b (164 mg) as a yellow oil after silica gel chromatography.

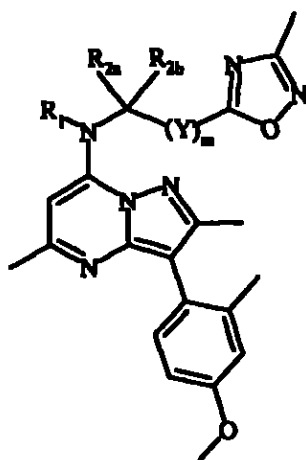
Step 20C:

Compound 20b (164 mg) was subjected to the procedure of Step 11B to afford Cmpd 20-1 (105 mg) as a slightly yellow oil after silica gel chromatography employing hexanes/ethyl acetate eluant. 100

- 5 Depending on the pyrazolo-[1,5a]-pyrimidine, amino acid ester and oxime reagent, the compounds in the following table were prepared:

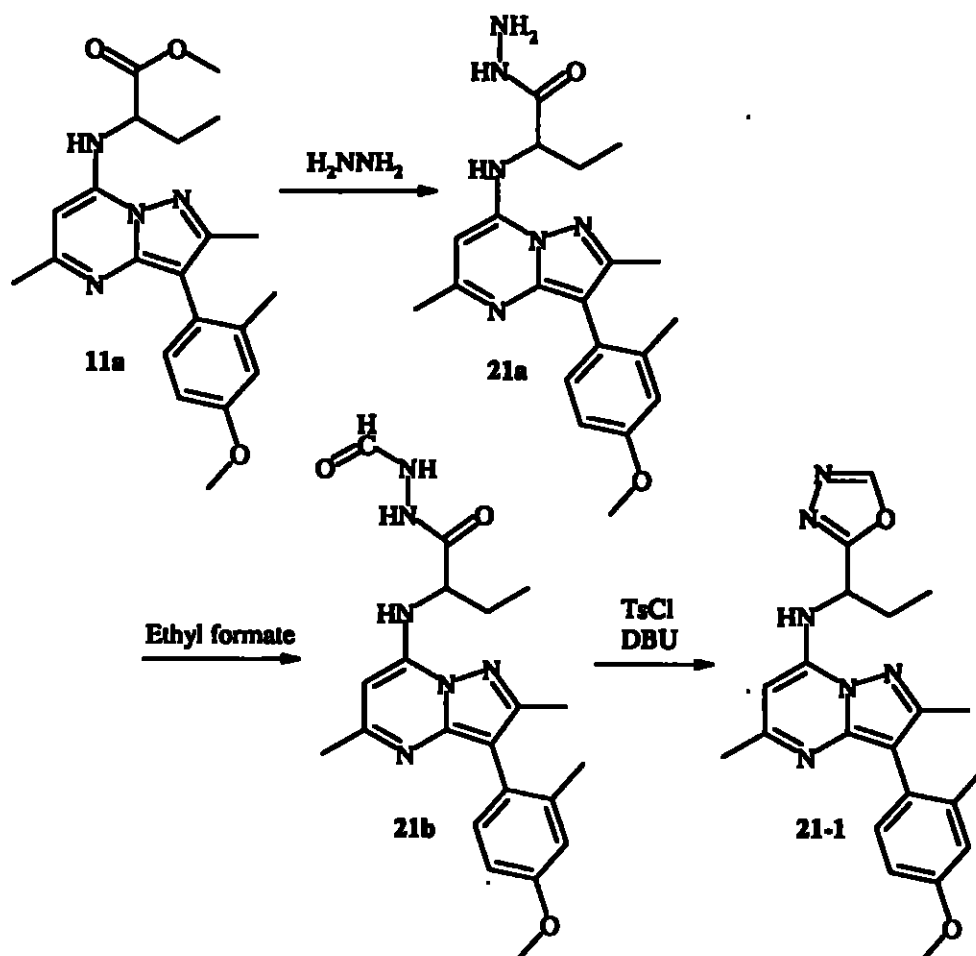
Table 8.

101



Cmpd		MW	MS	t _R [*]
20-1		406.49	407.0	5.135
20-2		446.55	447.1	5.660

* All HPLC employed Analytical Method 1.

EXAMPLE 21**SYNTHESIS OF [3-(4-METHOXY-2-METHYL-PHENYL)-2,5-DIMETHYL-PYRAZOLO[1,5-A]PYRIMIDIN-7-YL]-(1-[1,3,4]OXADIAZOL-2-YL-PROPYL)-AMINE**

5

Step 21A:

Hydrazine hydrate (0.50 mL) was added to a suspension of Cmpd 11a (230 mg) in ethanol (1.5 mL) at RT. The reaction vessel was sealed and heated with stirring at 75 °C for 17 hr. The clear solution was cooled and concentrated to provide the hydrazide Cmpd 21a as an oil (230 mg).

Step 21B:

Crude 21a from the preceding step (70 mg) was dissolved in ethyl formate (2 mL) and heated at 65 °C for 72 hr. The cooled solution was concentrated to provide the crude diacyl hydrazine Cmpd 21b (70 mg) as an oil.

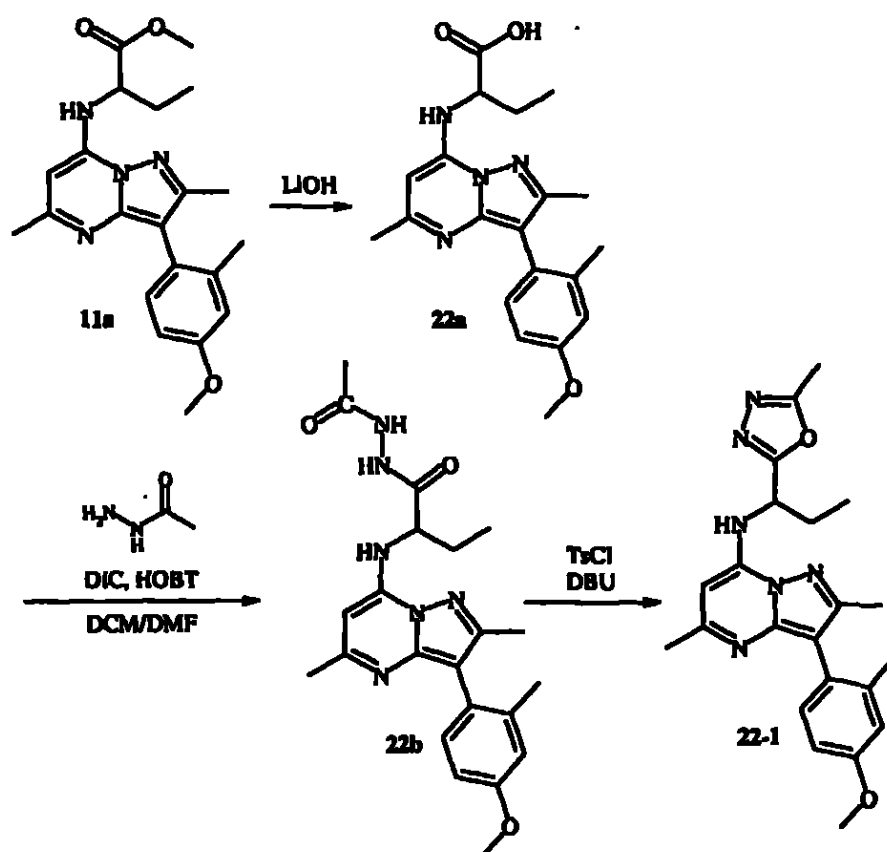
Step 21C:

A mixture of Cmpd 21b from the preceeding step (29 mg), *p*-toluenesulfonyl chloride (27 mg), DBU (0.053 mL), and THF (0.5 mL) was heated in a microwave reactor at 150 °C for 10 min. Aqueous sodium bicarbonate solution was added, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The combined organic extracts were dried over sodium sulfate, filtered, and evaporated. The residue was purified by preparative thin-layer silica gel chromatography, eluting with 1:2 hexanes/ethyl acetate to afford Cmpd 21-1 as an oil (12 mg). Mass: 393.0 (MH⁺); HPLC: Analytical Method 4, retention time 2.40 min.

10

EXAMPLE 22

SYNTHESIS OF [3-(4-METHOXY-2-METHYL-PHENYL)-2,5-DIMETHYL-PYRAZOLO[1,5-A]PYRIMIDIN-7-YL]-[1-(5-METHYL-[1,3,4]OXADIAZOL-2-YL)-PROPYL]-AMINE



Step 22A:

Compound 11a was subjected to lithium hydroxide hydrolysis according to the procedure of Step 13C giving Cmpd 22a as a white waxy solid.

Step 22B:

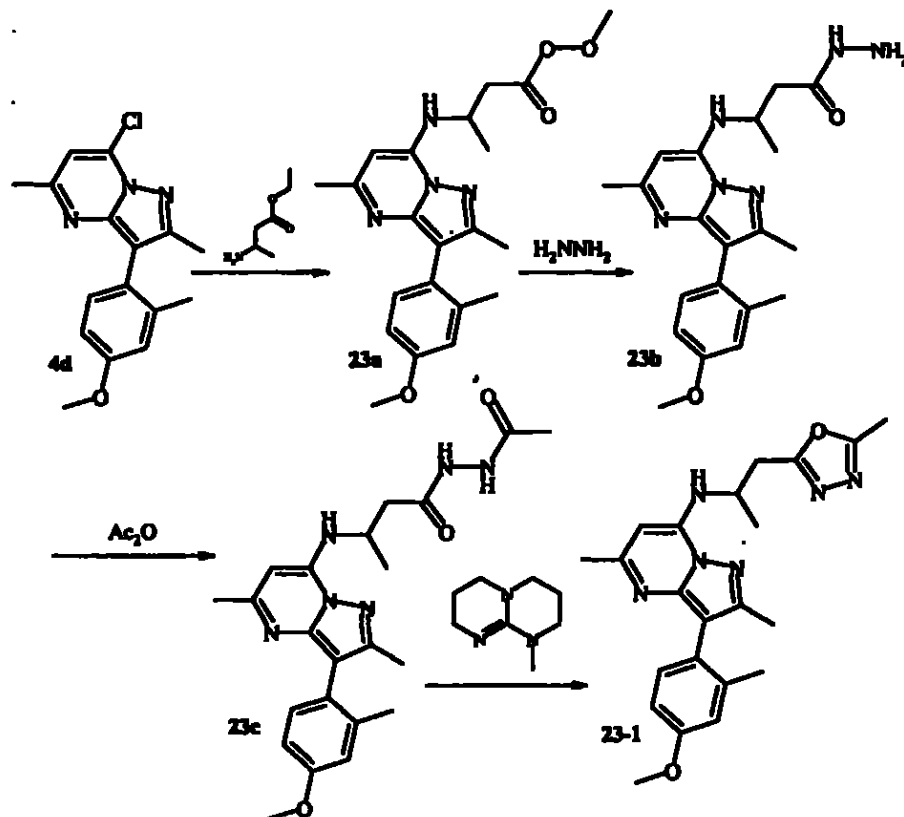
5 Compound 22a (100 mg) and N-acetylhydrazine were subjected to the procedure of Step 14B. The crude ethyl acetate extract was dried over magnesium sulfate, filtered, and concentrated to provide Cmpd 22b (110 mg, 96%) as a white solid.

Step 22C:

10 Compound 22b (50 mg) was subjected to the procedure of Step 21C with heating in a microwave reactor at 150 °C for 15 min. The resultant was purified by preparative thin-layer silica gel chromatography, eluting with 48:48:4 hexanes/ethyl acetate/methanol to yield Cmpd 22-1 (8 mg, 71%) as a solid. Mass: 407.0 (MH⁺); HPLC: Analytical Method 1, retention time 4.543 min.

EXAMPLE 23

SYNTHESIS OF [3-(4-METHOXY-2-METHYL-PHENYL)-2,5-DIMETHYL-PYRAZOLO[1,5-A]PYRIMIDIN-7-YL]-[1-METHYL-2-(5-METHYL-[1,3,4]OXADIAZOL-2-YL)-ETHYL]-AMINE

**5 Step 23A:**

(RS)-Ethyl 3-aminobutyrate (435 mg) was added to Cmpd 4d (500 mg) according to the procedure of Step 11A to afford Cmpd 23a (540 mg) after silica gel chromatography using 2:1 hexanes/ethyl acetate as eluant.

Step 23B:

10 Compound 23a (400 mg) was subjected to the procedure of Step 21A to afford Cmpd 23b (367 mg).

Step 23C:

15 A solution of Cmpd 23b (180 mg) and triethylamine (0.100 mL) in DCM (4 mL) was treated with acetic anhydride (0.53 mL) at RT. After 17 hr, additional triethylamine (0.100 mL) and acetic anhydride (0.53 mL) were added. The solvent was evaporated, then aq. sodium bicarbonate solution was added and the mixture was extracted

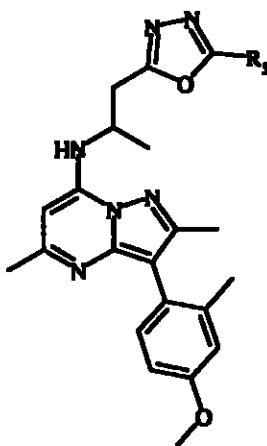
with DCM (4x 10 mL). The combined organic extracts were washed with brine, dried over sodium sulfate, filtered, and evaporated. The residue was chromatographed on silica gel eluting with 5% methanol in DCM to afford Cmpd 23c (165 mg).

Step 23D:

- 5 Compound 23c (50 mg) was subjected to the procedure of Step 21C substituting 1,3,4,6,7,8-hexahydro-1-methyl-2H-pyrimido[1,2-A]pyrimidine in place of DBU. Purification by preparative thin-layer silica gel chromatography (1:1 hexanes/acetone as eluant) provided Cmpd 23-1 (12 mg).

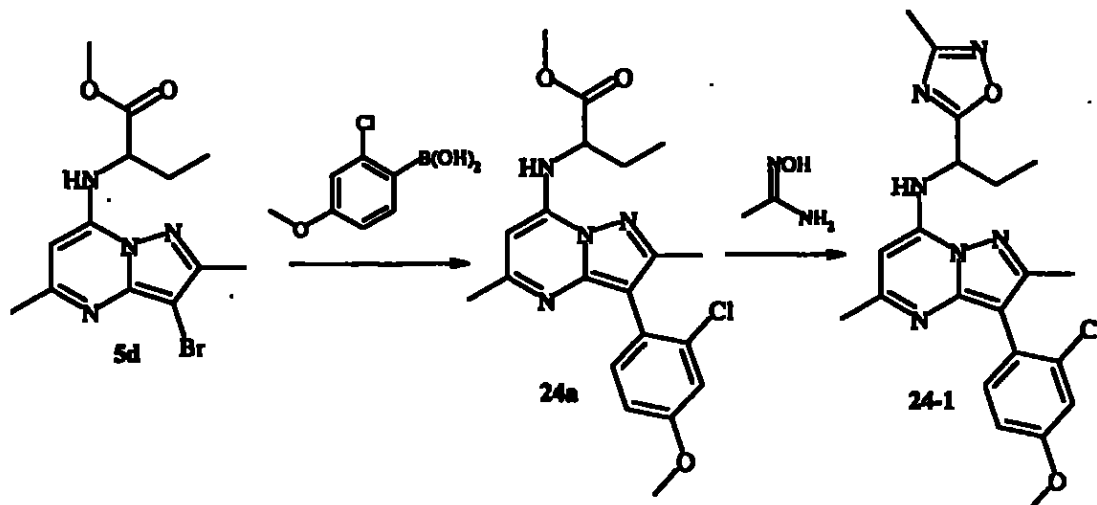
- 10 Depending on the pyrazolo-[1,5a]-pyrimidine, amino acid ester and oxime reagent, the compounds in the following table were prepared:

Table 9.



Cmpd	R ₅	MW	MS	t _R
23-1	CH_3	406.49	407.0	4.391
23-2	CF_3	460.46	461.0	5.644

* All HPLC employed Analytical Method 1.

EXAMPLE 24**SYNTHESIS OF [3-(2-CHLORO-4-METHOXY-PHENYL)-2,5-DIMETHYL-PYRAZOLO[1,5-A]PYRIMIDIN-7-YL]-[1-(3-METHYL-[1,2,4]OXADIAZOL-5-YL)-PROPYL]-AMINE****5 Step 24A:**

To Cmpd 5d (100 mg) was added 2-chloro-4-methoxyphenylboronic acid (70 mg) followed by potassium carbonate (80 mg) and a solution of dioxane/water (0.9 mL/0.2 mL). The reaction mixture was sparged with nitrogen for 5 min, then tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (80 mg) was added, and the reaction vessel was sealed and heated at 85°C for 16 hr. The solvent was evaporated, and the residue was purified directly by preparative thin-layer silica gel chromatography using 30% ethyl acetate in hexanes as eluant, providing Cmpd 24a as a solid (31 mg, 26%). LC/MS: 403.0 (MH⁺)

Step 24B:

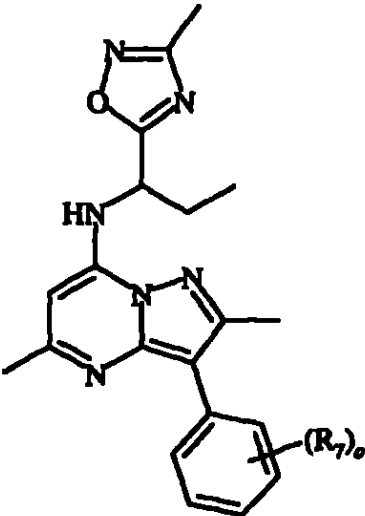
15 Compound 24a (31 mg) and acetamidoxime were subjected to the procedure of S1Bb to afford Cmpd 24-1 (5.17 mg) after preparative thin-layer silica gel chromatography (1:1 hexanes/ethyl acetate eluant).

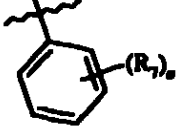
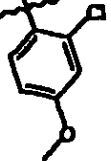
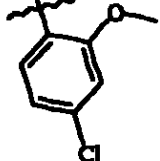
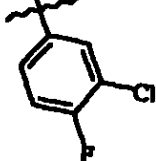
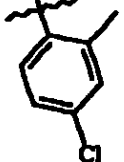
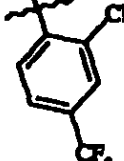
Depending on the pyrazolo-[1,5a]-pyrimidine, amino acid ester and oxime reagent, the compounds in the following table were prepared:

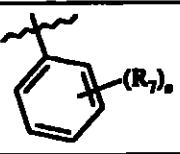
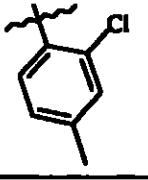
20

Table 10.

68



Cmpd		MW	MS	t _R [*]
24-1		426.91	427.0	4.76
24-2		426.91	427.0	4.887
24-3		414.87	415.0	5.209
24-4		410.91	411.0	4.91
24-5		464.88	464.9	5.888

Cmpd		MW	MS	t _R *
24-6		410.91	411.0	5.102

* All HPLC employed Analytical Method 1.

EXAMPLE 25

CRF RECEPTOR BINDING ACTIVITY

The compounds of this invention may be evaluated for binding activity to the CRF receptor by a standard radioligand binding assay as generally described by Grigoriadis et al. (*Mol. Pharmacol* vol50, pp679-686, 1996) and Hoare et al. (*Mol. Pharmacol* vol63 pp751-765, 2003). By utilizing radiolabeled CRF ligands, the assay may be used to evaluate the binding activity of the compounds of the present invention with any CRF receptor subtype.

Briefly, the binding assay involves the displacement of a radiolabeled CRF ligand from the CRF receptor. More specifically, the binding assay is performed in 96-well assay plates using 1-10 μ g cell membranes from cells stably transfected with human CRF receptors. Each well receives about 0.05 mL assay buffer (e.g., Dulbecco's phosphate buffered saline, 10 mM magnesium chloride, 2 mM EGTA) containing compound of interest or a reference ligand (for example, sauvagine, urocortin I or CRF), 0.05 mL of [¹²⁵I] tyrosine - sauvagine (final concentration ~150 pM or approximately the K_D as determined by Scatchard analysis) and 0.1 mL of a cell membrane suspension containing the CRF receptor. The mixture is incubated for 2 hours at 22 °C followed by separation of the bound and free radioligand by rapid filtration over glass fiber filters. Following three washes, the filters are dried and radioactivity (Auger electrons from ¹²⁵I) is counted using a scintillation counter. All radioligand binding data may be analyzed using the non-linear least-squares curve-fitting programs Prism (GraphPad Software Inc) or XLfit (ID Business Solutions Ltd).

EXAMPLE 26**CRF-STIMULATED ADENYLATE CYCLASE ACTIVITY**

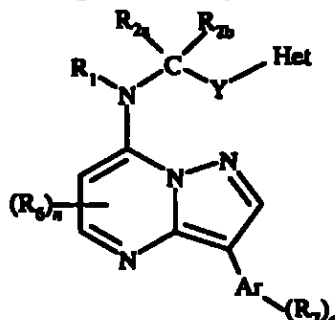
The compounds of the present invention may also be evaluated by various functional testing. For example, the compounds of the present invention may be screened
5 for CRF-stimulated adenylate cyclase activity. An assay for the determination of CRF-stimulated adenylate cyclase activity may be performed as generally described by Battaglia et al. (*Synapse* 1:572, 1987) with modifications to adapt the assay to whole cell preparations.

More specifically, the standard assay mixture may contain the following in
10 a final volume of 0.1 mL: 2 mM L-glutamine, 20 mM HEPES, and 1 mM IMBX in DMEM buffer. In stimulation studies, whole cells with the transfected CRF receptors are plated in 96-well plates and incubated for 30 min at 37 °C with various concentrations of CRF-related and unrelated peptides in order to establish the pharmacological rank-order profile of the particular receptor subtype. Following the incubation, cAMP in the samples
15 is measured using standard commercially available kits, such as cAMP-Screen™ from Applied Biosystems. For the functional assessment of the compounds, cells and a single concentration of CRF or related peptides causing 50% stimulation of cAMP production are incubated along with various concentrations of competing compounds for 30 min at 37°C, and cAMP determined as described above.

20 It will be appreciated that, although specific embodiments of the invention have been described herein for purposes of illustration, various modifications may be made without departing from the spirit and scope of the invention. Accordingly, the invention is not limited except as by the appended claims.

WHAT IS CLAIMED IS:

1. A compound represented by the following structure:



or a pharmaceutically acceptable salt, ester, solvate, stereoisomer or prodrug thereof,

R_1 is hydrogen, alkyl, substituted alkyl, haloalkyl, substituted haloalkyl, alkoxyalkyl, substituted alkoxyalkyl, arylalkyl, substituted arylalkyl, heterocyclealkyl, or substituted heterocyclealkyl;

R_{2a} and R_{2b} are independently hydrogen, C_1 - C_6 alkyl, substituted C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 haloalkyl, substituted C_1 - C_6 haloalkyl, arylalkyl, substituted arylalkyl, C_1 - C_6 alkoxyalkyl, substituted C_1 - C_6 alkoxyalkyl, alkylsulfonylalkyl, aminoalkyl, monoalkylaminoalkyl or dialkylaminoalkyl;

or

R_1 together with the nitrogen to which it is attached and either R_{2a} or R_{2b} together with the carbon to which R_{2a} and R_{2b} are attached form a 4-7 membered heterocyclic ring;

or

R_{2a} and R_{2b} together with the carbon atom to which they are attached form a ring of 3-7 members optionally containing within the ring -O-, -S- or -N(R_3)-;

R_3 is alkyl, substituted alkyl, arylalkyl, substituted arylalkyl, acyl, -C(O)OR₈, -C(O)NR₉R₁₀, or S(O)₂R₁₁;

Y at each occurrence is independently a direct bond or -C(R_{4a} R_{4b})_m-;

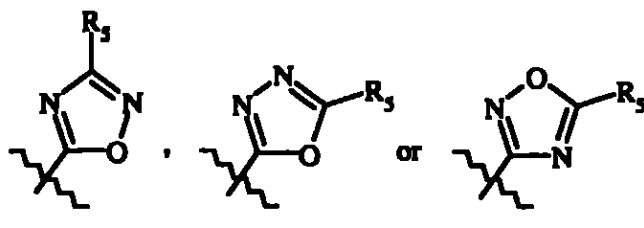
m is 1 or 2;

R_{4a} and R_{4b} are independently hydrogen, C_1 - C_6 alkyl, substituted C_1 - C_6 alkyl, arylalkyl, substituted arylalkyl, C_1 - C_6 alkoxyalkyl, substituted C_1 - C_6 alkoxyalkyl, alkylsulfonylalkyl, aminoalkyl, monoalkylaminoalkyl or dialkylaminoalkyl;

or

R_{4a} and R_{4b} together with the carbon atom to which they are attached form a ring of 3-7 members optionally containing within the ring -O-, -S- or -N(R_3)-;

Het is



R_3 is hydrogen, halogen, C_1 - C_6 alkyl, substituted C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkoxy, substituted C_1 - C_6 alkoxy, amino, alkylamino or dialkylamino;

R_6 at each occurrence is independently halogen, C_1 - C_6 alkyl or substituted C_1 - C_6 alkyl;

n is an integer from 0-3 inclusive;

Ar is phenyl or pyridyl;

R_7 at each occurrence is independently halogen, alkyl, substituted alkyl, C_1 - C_6 alkoxy, substituted C_1 - C_6 alkoxy, $-NR_9R_{10}$, alkylsulfonyl or substituted alkylsulfonyl;

o is an integer from 0-3 inclusive; and

each of R_8 , R_9 , R_{10} and R_{11} is hydrogen, C_1 - C_6 alkyl, substituted C_1 - C_6 alkyl, arylalkyl, substituted arylalkyl, C_1 - C_6 alkoxyalkyl, substituted C_1 - C_6 alkoxyalkyl, alkylsulfonylalkyl, aminoalkyl, monoalkylaminoalkyl or dialkylaminoalkyl.

2. A compound according to claim 1, wherein:

R_1 is hydrogen, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 substituted alkyl, C_1 - C_6 haloalkyl, substituted C_1 - C_6 haloalkyl or C_1 - C_6 alkoxyalkyl;

R_{2a} and R_{2b} are independently hydrogen, C_1 - C_6 alkyl, substituted C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 haloalkyl or substituted C_1 - C_6 haloalkyl;

or

R_1 together with the nitrogen to which it is attached and either R_{2a} or R_{2b} together with the carbon to which R_{2a} and R_{2b} are attached form a 4-7 membered heterocyclic ring;

or

113

R_{2a} and R_{2b} together with the carbon atom to which they are attached form a 3-7 membered carbocyclic ring;

R_5 is hydrogen, halogen, C_1-C_6 alkyl, substituted C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 haloalkyl or substituted C_1-C_6 haloalkyl;

R_6 at each occurrence is independently C_1-C_6 alkyl or substituted C_1-C_6 alkyl;

n is 0, 1 or 2;

R_7 at each occurrence is independently halogen, C_1-C_6 alkyl, substituted C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, substituted C_1-C_6 alkoxy, or $-NR_9R_{10}$; and

o is 1 or 2.

3. A compound according to claim 2, wherein:

R_1 is hydrogen, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 haloalkyl or C_1-C_6 alkoxyalkyl;

R_{2a} and R_{2b} are independently hydrogen, C_1-C_6 alkyl, substituted C_1-C_6 alkyl or C_1-C_6 haloalkyl;

or

R_1 together with the nitrogen to which it is attached and either R_{2a} or R_{2b} together with the carbon to which R_{2a} and R_{2b} are attached form a 4-7 membered heterocyclic ring;

or

R_{2a} and R_{2b} together with the carbon atom to which they are attached form a 3-7 membered carbocyclic ring;

Y is a direct bond or $-C(R_{4a}R_{4b})-$ where R_{4a} and R_{4b} are each hydrogen;

R_5 is C_1-C_6 alkyl or C_1-C_6 haloalkyl;

R_6 at each occurrence is independently C_1-C_6 alkyl;

n is 1 or 2;

R_7 at each occurrence is independently halogen, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, or $-NR_9R_{10}$; and

o is 1 or 2.

119

4. A compound according to claim 3, wherein:

R_1 is hydrogen;

R_{2a} and R_{2b} are independently hydrogen or C_1-C_6 alkyl;

or

R_1 together with the nitrogen to which it is attached and either R_{2a} or R_{2b} together with the carbon to which R_{2a} and R_{2b} are attached form a 4-7 membered heterocyclic ring;

or

R_{2a} and R_{2b} together with the carbon atom to which they are attached form a 3-7 membered carbocyclic ring;

R_3 is C_1-C_6 alkyl or C_1-C_6 haloalkyl;

R_6 at each occurrence is independently C_1-C_6 alkyl;

n is 1;

Ar is phenyl;

R_7 at each occurrence is C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, or $-NR_9R_{10}$; and

o is 2.

5. A compound according to claim 4, wherein:

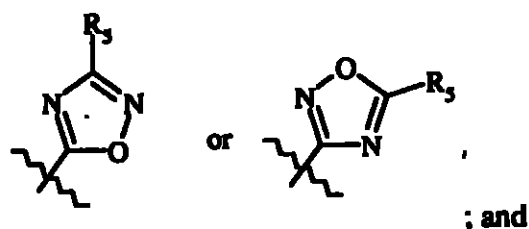
R_1 is hydrogen;

R_{2a} and R_{2b} are independently hydrogen or C_1-C_6 alkyl;

R_3 is C_1-C_6 alkyl or C_1-C_6 haloalkyl;

R_6 at each occurrence is independently C_1-C_3 alkyl;

Het is



R_7 at each occurrence is C_1-C_6 alkyl or C_1-C_6 alkoxy.

6. A compound according to claim 5, wherein:

115

one of R_{2a} and R_{2b} is C_1-C_6 alkyl and the other is hydrogen;

R_3 is C_1-C_6 alkyl; and

one R_7 is C_1-C_6 alkyl and the other is C_1-C_6 alkoxy.

7. A compound according to claim 1, wherein the compound is selected from the group of:

[1-(3-Cyclopropyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-propyl]-[3-(4-methoxy-2-methyl-phenyl)-2,5-dimethyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]-amine;

[1-(3-Isopropyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-propyl]-[3-(4-methoxy-2-methyl-phenyl)-2,5-dimethyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]-amine;

[3-(4-Methoxy-2-methyl-phenyl)-2,5-dimethyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]-[1-(3-methyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-2-phenyl-ethyl]-amine;

[1-(3-Isopropyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-propyl]-[3-(4-methoxy-2-methyl-phenyl)-2,5-dimethyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]-amine;

[3-(4-Methoxy-2-methyl-phenyl)-2,5-dimethyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]-[1-(3-methyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-butyl]-amine;

[3-(4-Methoxy-2-methyl-phenyl)-2,5-dimethyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]-[3-methyl-[1,2,4]oxadiazol-5-ylmethyl]-amine;

(3-Cyclopropyl-[1,2,4]oxadiazol-5-ylmethyl)-[3-(4-methoxy-2-methyl-phenyl)-2,5-dimethyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]-amine;

(3-Isopropyl-[1,2,4]oxadiazol-5-ylmethyl)-[3-(4-methoxy-2-methyl-phenyl)-2,5-dimethyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]-amine;

[2-(3-Cyclopropyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-(R)-1-methyl-ethyl]-[3-(4-methoxy-2-methyl-phenyl)-2,5-dimethyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]-amine;

[3-(4-Methoxy-2-methyl-phenyl)-2,5-dimethyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]-[(R)-1-methyl-2-(3-methyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-ethyl]-amine;

[3-(4-Methoxy-2-methyl-phenyl)-2,5-dimethyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]-[1-(3-trifluoromethyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-propyl]-amine;

[1-(3-Cyclopropyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-cyclopropyl]-[3-(4-methoxy-2-methyl-phenyl)-2,5-dimethyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]-amine;

[3-(4-Methoxy-2-methyl-phenyl)-2,5-dimethyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]-[1-(3-methyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-cyclopropyl]-amine;

[1-(3-Ethyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-cyclopropyl]-[3-(4-methoxy-2-methyl-phenyl)-2,5-dimethyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]-amine;

[3-(4-Methoxy-2-methyl-phenyl)-2,5-dimethyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]-(3-propyl-[1,2,4]oxadiazol-5-ylmethyl)-amine;

[3-(4-Methoxy-2-methyl-phenyl)-2,5-dimethyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]-[1-(3-trifluoromethyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-cyclopropyl]-amine;

[2-(3-Ethyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-(R)-1-methyl-ethyl]-[3-(4-methoxy-2-methyl-phenyl)-2,5-dimethyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]-amine;

[3-(6-Dimethylamino-4-methyl-pyridin-3-yl)-2,5-dimethyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]-[3-methyl-(R)-1-(3-methyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-butyl]-amine;

3-(2,4-Dimethoxy-phenyl)-2,5-dimethyl-7-[(S)-2-(3-methyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-pyrrolidin-1-yl]-pyrazolo[1,5-a]pyrimidine;

[3-(2,4-Dimethoxy-phenyl)-2,5-dimethyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]-[1-(3-methyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-propyl]-amine;

[3-(2,4-Dimethoxy-phenyl)-2,5-dimethyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]-[1-(3-methyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-ethyl]-amine;

[3-(2,4-Dimethoxy-phenyl)-2,5-dimethyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]-[1-(3-methyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-butyl]-amine;

[3-(2,4-Dimethoxy-phenyl)-2,5-dimethyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]-[3-methyl-1-(3-methyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-butyl]-amine;

[3-(2,4-Dimethoxy-phenyl)-2,5-dimethyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]-methyl-(3-methyl-[1,2,4]oxadiazol-5-ylmethyl)-amine;

Benzyl-[3-(6-dimethylamino-4-methyl-pyridin-3-yl)-2,5-dimethyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]-(3-methyl-[1,2,4]oxadiazol-5-ylmethyl)-amine;

[3-(4-Methoxy-2-methyl-phenyl)-2,5-dimethyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]-[1-(3-methyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-propyl]-amine;

[3-(4-Methoxy-2-methyl-phenyl)-2,5-dimethyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]-[1-methyl-2-(3-methyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-ethyl]-amine;

Benzyl-[3-(4-methoxy-2-methyl-phenyl)-2,5-dimethyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]-(3-methyl-[1,2,4]oxadiazol-5-ylmethyl)-amine;

[3-(4-Methoxy-2-methyl-phenyl)-2,5-dimethyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]-[2,2,2-trifluoro-1-(3-methyl-[1,2,4]oxadiazol-5-ylmethyl)-ethyl]-amine;

117

[2-(3-Cyclopropyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-1-methyl-ethyl]-[3-(4-methoxy-2-methyl-phenyl)-2,5-dimethyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]-amine;

[2-(3-Isopropyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-1-methyl-ethyl]-[3-(4-methoxy-2-methyl-phenyl)-2,5-dimethyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]-amine;

[2-(3-Cyclopropyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-(S)-1-methyl-ethyl]-[3-(4-methoxy-2-methyl-phenyl)-2,5-dimethyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]-amine;

[2-(3-Isopropyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-(S)-1-methyl-ethyl]-[3-(4-methoxy-2-methyl-phenyl)-2,5-dimethyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]-amine;

[3-(4-Methoxy-2-methyl-phenyl)-2,5-dimethyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]-[(S)-1-methyl-2-(3-methyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-ethyl]-amine;

[3-(4-Methoxy-2-methyl-phenyl)-2,5-dimethyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]-[1-(3-methyl-[1,2,4]oxadiazol-5-ylmethyl)-propyl]-amine;

[1-(3-Cyclopropyl-[1,2,4]oxadiazol-5-ylmethyl)-propyl]-[3-(2,4-dimethoxy-phenyl)-2,5-dimethyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]-amine;

[3-(2,4-Dimethoxy-phenyl)-2,5-dimethyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]-[1-(3-methyl-[1,2,4]oxadiazol-5-ylmethyl)-propyl]-amine;

[3-(4-Methoxy-2-methyl-phenyl)-2,5-dimethyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]-[(S)-1-(3-methyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-butyl]-amine;

[3-(4-Methoxy-2-methyl-phenyl)-2,5-dimethyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]-[2,2,2-trifluoro-(S)-1-(3-methyl-[1,2,4]oxadiazol-5-ylmethyl)-ethyl]-amine;

[3-(4-Methoxy-2-methyl-phenyl)-2,5-dimethyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]-[1-methyl-2-(3-trifluoromethyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-ethyl]-amine;

[3-(2-Chloro-4-methoxy-phenyl)-2,5-dimethyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]-[2,2,2-trifluoro-(S)-1-(3-methyl-[1,2,4]oxadiazol-5-ylmethyl)-ethyl]-amine;

[3-(4-Methoxy-2-methyl-phenyl)-2,5-dimethyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]-[(R)-1-methyl-2-(3-trifluoromethyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-ethyl]-amine;

[3-(2-Chloro-4-methoxy-phenyl)-2,5-dimethyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]-[(R)-1-methyl-2-(3-trifluoromethyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-ethyl]-amine;

[3-(2,4-Dimethoxy-phenyl)-2,5-dimethyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]-[(R)-1-methyl-2-(3-trifluoromethyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-ethyl]-amine;

[3-(2,4-Dimethoxy-phenyl)-2,5-dimethyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]-[2,2,2-trifluoro-(S)-1-(3-methyl-[1,2,4]oxadiazol-5-ylmethyl)-ethyl]-amine;

118

[3-(2,4-Dimethoxy-phenyl)-2,5-dimethyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]-[2,2,2-trifluoro-(S)-1-(3-trifluoromethyl-[1,2,4]oxadiazol-5-ylmethyl)-ethyl]-amine;

[3-(4-Methoxy-2-methyl-phenyl)-2,5-dimethyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]-[(S)-1-(3-methyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-propyl]-amine;

[3-(4-Methoxy-2-methyl-phenyl)-2,5-dimethyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]-[(R)-1-(3-methyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-propyl]-amine;

3-(4-Methoxy-2-methyl-phenyl)-2,5-dimethyl-7-[(S)-2-(3-methyl-[1,2,4]oxadiazol-5-ylmethyl)-pyrrolidin-1-yl]-pyrazolo[1,5-a]pyrimidine;

[3-(2-Chloro-4-methoxy-phenyl)-2,5-dimethyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]-[(S)-1-(3-methyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-propyl]-amine;

[3-(2,4-Dimethoxy-phenyl)-2,5-dimethyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]-(2-methoxy-ethyl)-(3-methyl-[1,2,4]oxadiazol-5-ylmethyl)-amine;

(5-{2,5-Dimethyl-7-[(S)-2-(3-methyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-pyrrolidin-1-yl]-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl}-4-methyl-pyridin-2-yl)-dimethyl-amine;

[3-(6-Dimethylamino-4-methyl-pyridin-3-yl)-2,5-dimethyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]-(2-methoxy-ethyl)-(3-methyl-[1,2,4]oxadiazol-5-ylmethyl)-amine;

[3-(4-Ethoxy-phenyl)-2,5-dimethyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]-(2-methoxy-ethyl)-(3-methyl-[1,2,4]oxadiazol-5-ylmethyl)-amine;

[3-(2,4-Dimethoxy-phenyl)-2,5-dimethyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]-(2-methoxy-ethyl)-[3-(3-methyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-propyl]-amine;

[3-(4-Methoxy-2-methyl-phenyl)-2,5-dimethyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]-[(R)-1-methyl-2-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-ethyl]-amine;

[3-(4-Methoxy-2-methyl-phenyl)-2,5-dimethyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]-[(S)-1-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-ylmethyl)-propyl]-amine;

[3-(4-Methoxy-2-methyl-phenyl)-2,5-dimethyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]-[(R)-1-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-ylmethyl)-propyl]-amine;

[3-(4-Methoxy-2-methyl-phenyl)-2,5-dimethyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]-[(S)-1-methyl-2-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-ethyl]-amine;

[(R)-2-(5-Cyclopropyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-1-methyl-ethyl]-[3-(4-methoxy-2-methyl-phenyl)-2,5-dimethyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]-amine;

[3-(4-Methoxy-2-methyl-phenyl)-2,5-dimethyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]-[(R)-1-methyl-2-(5-trifluoromethyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-ethyl]-amine;

119

[3-(4-Methoxy-2-methyl-phenyl)-2,5-dimethyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]-[(S)-2,2,2-trifluoro-1-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-ylmethyl)-ethyl]-amine;

Ethyl-[3-(4-methoxy-2-methyl-phenyl)-2,5-dimethyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]-(3-methyl-[1,2,4]oxadiazol-5-ylmethyl)-amine;

3-(4-Methoxy-2-methyl-phenyl)-2,5-dimethyl-7-[2-(3-methyl-[1,2,4]oxadiazol-5-ylmethyl)-piperidin-1-yl]-pyrazolo[1,5-a]pyrimidine;

[3-(4-Methoxy-2-methyl-phenyl)-2,5-dimethyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]-(1-[1,3,4]oxadiazol-2-yl-propyl)-amine;

[3-(4-Methoxy-2-methyl-phenyl)-2,5-dimethyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]-[1-(5-methyl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-propyl]-amine;

[3-(4-Methoxy-2-methyl-phenyl)-2,5-dimethyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]-[1-methyl-2-(5-methyl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-ethyl]-amine;

[3-(4-Methoxy-2-methyl-phenyl)-2,5-dimethyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]-[1-methyl-2-(5-trifluoromethyl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-ethyl]-amine;

[3-(2-Chloro-4-methoxy-phenyl)-2,5-dimethyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]-[1-(3-methyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-propyl]-amine;

[3-(4-Chloro-2-methoxy-phenyl)-2,5-dimethyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]-[1-(3-methyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-propyl]-amine;

[3-(3-Chloro-4-fluoro-phenyl)-2,5-dimethyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]-[1-(3-methyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-propyl]-amine;

[3-(4-Chloro-2-methyl-phenyl)-2,5-dimethyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]-[1-(3-methyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-propyl]-amine;

[3-(2-Chloro-4-trifluoromethyl-phenyl)-2,5-dimethyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]-[1-(3-methyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-propyl]-amine; and

[3-(2-Chloro-4-methyl-phenyl)-2,5-dimethyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]-[1-(3-methyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-propyl]-amine.

8. A compound according to claim 7, wherein the compound is selected from the group of:

[3-(2,4-Dimethoxy-phenyl)-2,5-dimethyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]-[2,2,2-trifluoro-(S)-1-(3-methyl-[1,2,4]oxadiazol-5-ylmethyl)-ethyl]-amine;

120

[3-(4-Methoxy-2-methyl-phenyl)-2,5-dimethyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)-[(S)-1-(3-methyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-propyl]-amine;

[3-(4-Methoxy-2-methyl-phenyl)-2,5-dimethyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)-[(R)-1-(3-methyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-propyl]-amine;

[3-(2-Chloro-4-methoxy-phenyl)-2,5-dimethyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)-[(S)-1-(3-methyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-propyl]-amine; and

[3-(4-Methoxy-2-methyl-phenyl)-2,5-dimethyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)-[(R)-1-methyl-2-(5-trifluoromethyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-ethyl]-amine.

9. A compound according to claim 8, wherein the compound is selected from the group of:

[3-(4-Methoxy-2-methyl-phenyl)-2,5-dimethyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)-[(S)-1-(3-methyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-propyl]-amine; and

[3-(4-Methoxy-2-methyl-phenyl)-2,5-dimethyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)-[(R)-1-(3-methyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-propyl]-amine.

10. A compound according to claim 9, wherein the compound is [3-(4-Methoxy-2-methyl-phenyl)-2,5-dimethyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)-[(S)-1-(3-methyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-propyl]-amine.

11. A compound according to claim 9, wherein the compound is [3-(4-Methoxy-2-methyl-phenyl)-2,5-dimethyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)-[(R)-1-(3-methyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-propyl]-amine.

12. Polymorph Form 1 of [3-(4-Methoxy-2-methyl-phenyl)-2,5-dimethyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)-[(S)-1-(3-methyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-propyl]-amine.

13. The polymorph Form 1 of claim 12 wherein the polymorph exhibits a predominant endotherm at about 108.3 °C.

121
14. The polymorph Form I of claim 12 wherein the polymorph exhibits an X-ray powder diffraction pattern having peaks expressed in degrees 2θ (+/- 0.15 degrees 2θ) at 6.721, 11.757, and 21.974.

15. A pharmaceutical composition comprising a pharmaceutically acceptable carrier or diluent and a pharmaceutically effective amount of a compound according to claim 1.

16. A pharmaceutical composition comprising a pharmaceutically acceptable carrier or diluent and a pharmaceutically effective amount of a compound according to claim 8.

17. A pharmaceutical composition comprising a pharmaceutically acceptable carrier or diluent and a pharmaceutically effective amount of a compound according to claim 10.

18. A method for treating an individual having a condition susceptible to treatment with a CRF antagonist comprising administering to said individual a pharmaceutical composition comprising a pharmaceutically acceptable carrier and a pharmaceutically effective amount of a compound according to claim 1.

19. A method for treating an individual having a condition susceptible to treatment with a CRF antagonist comprising administering to said individual a pharmaceutical composition comprising a pharmaceutically acceptable carrier and a pharmaceutically effective amount of a compound according to claim 8.

20. A method for treating an individual having a condition susceptible to treatment with a CRF antagonist comprising administering to said individual a pharmaceutical composition comprising a pharmaceutically acceptable carrier and a pharmaceutically effective amount of claim 10.

21. A method according to claim 17, wherein said condition is a neuropsychiatric disorder.

172

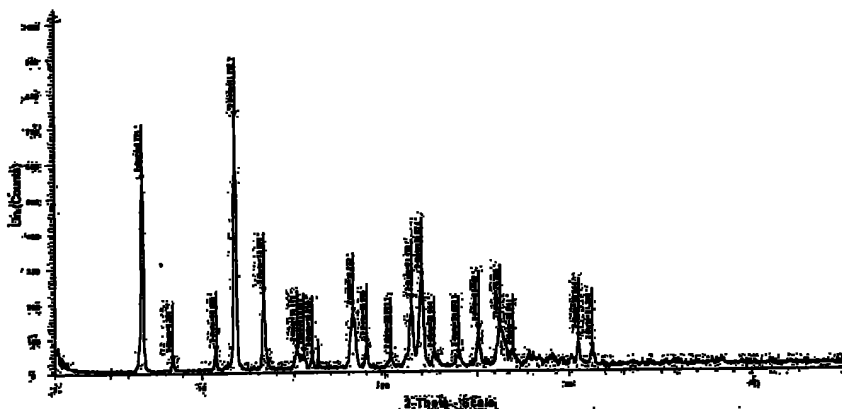
22. A method according to claim 18, wherein the neuropsychiatric disorder is selected from the group of anxiety, depression and irritable bowel syndrome.

23. A method according to claim 19, wherein the neuropsychiatric disorder is anxiety.

24. A method according to claim 19, wherein the neuropsychiatric disorder is depression.

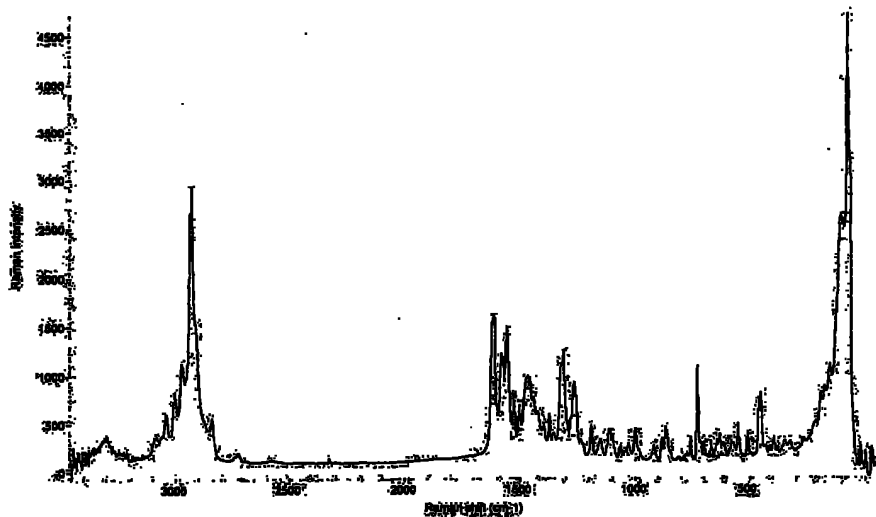
25. A method according to claim 19, wherein the neuropsychiatric disorder is irritable bowel syndrome.

FIG. 1



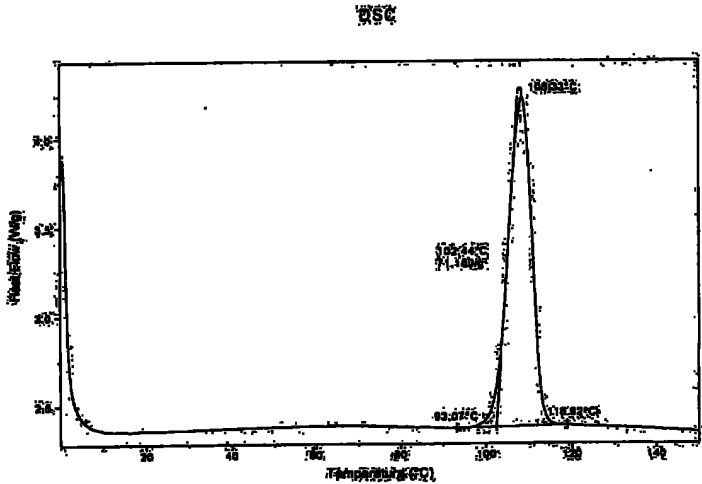
129

FIG. 2



125

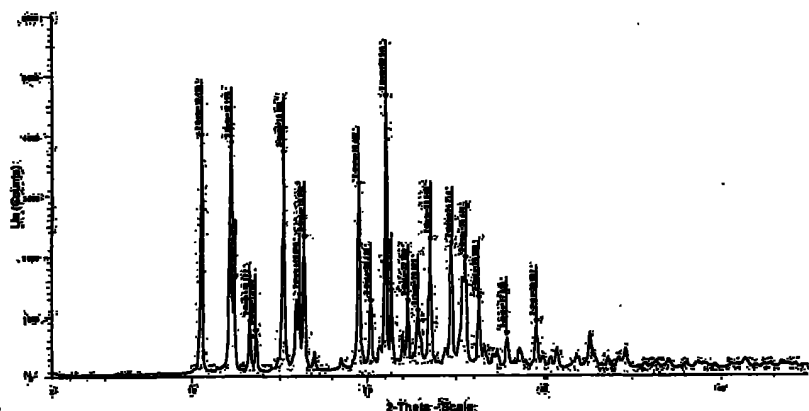
FIG. 3



125

126

FIG. 4

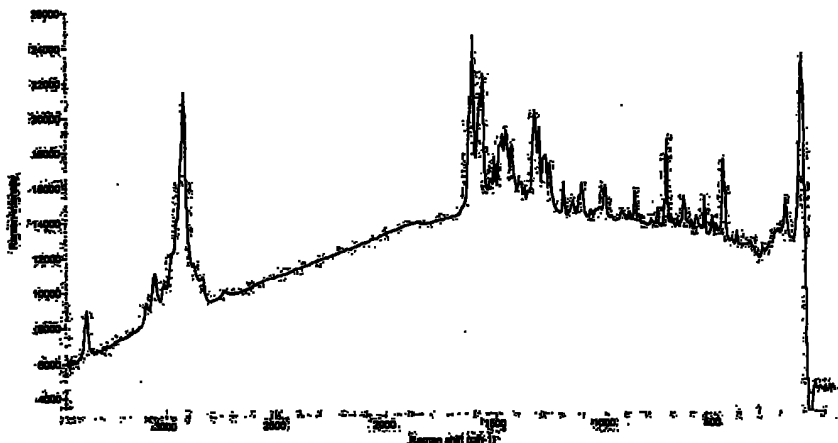


126

127

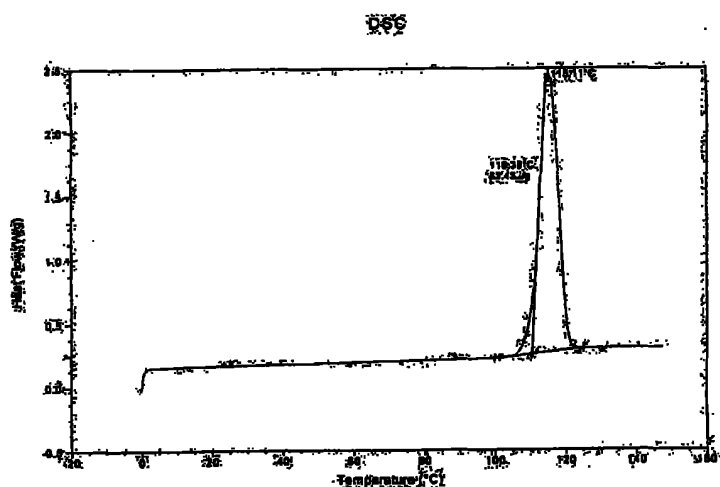
127

FIG. 5



yes

FIG. 6



**DERIVADOS DE PIRAZOLO (1,5- ALFA)- PIRIMIDINILO ÚTILES COMO
ANTAGONISTAS DE RECEPTORES DEL FACTOR LIBERADOR DE
CORTICOTROPINA (CRF)**

REFERENCIA RECÍPROCA A SOLICITUD RELACIONADA

Esta solicitud reivindica el beneficio de la Solicitud Provisional U.S. No. 60/620.060 presentada el 19 de octubre de 2004 y GB 0519957.5 presentada el 30 de septiembre de 2005, la cual se incorpora en la presente como referencia en su totalidad.

CAMPO TECNICO

Generalmente, este invento se relaciona con antagonistas de receptores del CRF, y con métodos para tratar trastornos mediante la administración de tales antagonistas a un mamífero de sangre caliente en necesidad del mismo.

FUNDAMENTO DEL INVENTO

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

Subsiguientemente, se aislaron secuencias de CRF humano y de rata y se determinaron como idénticas pero diferentes de CRF ovino en 7 de los 41 residuos aminoácidos (Rivier, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 80:4851, 1983; Shibahara, *EMBO J.* 2:775, 1983).

Se ha encontrado que CRF produce alteraciones profundas en la función del sistema endocrino, nervioso e inmune. Se cree que el CRF es el principal regulador fisiológico de liberación basal y de estrés de la hormona adrenocorticotrópica ("ACTH"), β - endorfina, y otros péptidos derivados de la pro- opiomelanocortina ("POMC") provenientes de la pituitaria anterior (Vale, *Science* 213: 1394- 1397, 1981). Brevemente, se cree que CRF inicia sus efectos biológicos al fijarse a un receptor de membrana de plasma el cual se ha encontrado distribuido en todo el cerebro (DeSouza, *Science* 224: 1449- 1451, 1984), pituitaria (DeSouza, *Methods Enzymol.* 124:560, 1986; Gin, *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 110:602- 608, 1983), adrenales (Udelsman, *Nature* 319:147- 150, 1986) y bazo (Webster, E.L., y E.B. DeSouza, *Endocrinology* 122:609- 617, 1988). El receptor del CRF es acoplado a una proteína fijadora de GTP (Perrin,

Endocrinology 118:1171- 1179, 1986) la cual media el aumento estimulado por CRF en la producción intracelular de cAMP (Bilezikjian L.M., y WW. Vale, *Endocrinology* 113:657- 662, 1983). El receptor para CRF se ha clonado a partir de la rata (Perrin, *Endo* 133(6):3058- 3061, 1993), y cerebro humano (Chen, *PNAS* 90(19): 8967- 8971, 1993; Vita, *FEBS* 335(1):1- 5, 1993).

- 5 Este receptor es una proteína de 415 aminoácidos que comprende siete dominios transmembrana. Una comparación de identidad entre secuencias de ratas y humanos muestra un alto grado de homología (97%) a nivel aminoácido.

- Además de su rol para estimular la producción de ACTH y POMC, también se cree que el CRF coordina muchas de las respuestas endocrinas, autonómicas, y de conducta al estrés, y se puede involucrar en la patofisiología de trastornos afectivos. Además, se cree que el CRF puede ser un intermediario clave en la comunicación entre los sistemas inmune, nervioso central, endocrino y cardiovascular (Crofford, *J. Clin. Invest.* 90:2555- 2564, 1992; Sapolsky, *Science* 238:522- 524, 1987; Tilders, *Regul. Peptides* 5:77- 84, 1982). Por lo general, CRF parece ser uno de los principales neurotransmisores del sistema nervioso central y juega un papel crucial para integrar la respuesta general del cuerpo al estrés.

- La administración de CRF directamente al cerebro produce respuestas de conducta, fisiológicas, y endocrinas idénticas a aquellas observadas en un mamífero expuesto a un ambiente estresante. Por ejemplo, la inyección intracerebroventricular del CRF produce activación de conducta (Sutton, *Nature* 297:331, 1982), activación persistente del electroencefalograma (Ehlers, *Brain Res.* 278:332, 1983), estimulación de la ruta simpatoadrenomedular (Brown, *Endocrinology* 110:928, 1982), un aumento en la tasa cardíaca y presión sanguínea (Fisher, *Endocrinology* 110, 2222, 1982), un aumento en el consumo de oxígeno (Brown, *Life Sciences* 30:207, 1982), alteración de actividad gastrointestinal (Williams, *Am. J. Physiol.* 253: G582, 1987), supresión de consumo de alimento (Levine, *Neuropharmacology* 22:337, 1983), modificación de la conducta sexual (sirinathsinghji, *Nature* 305:232, 1983), y compromiso de la función inmune (Irwin, *Am. J. Physiol.* 255:R744, 1988). Además, los datos clínicos indican que el CRF se puede hipersecretar en el cerebro en depresión, trastornos relacionados con ansiedad, y anorexia nerviosa. (DeSouza, *Ann. Reports in Med. Chem.* 25:215- 223, 1990). Por consiguiente, los datos clínicos indican que los antagonistas de receptores del CRF pueden representar antidepresores novedosos y/o fármacos ansiolíticos que pueden ser útiles en el tratamiento de los trastornos neuropsiquiátricos que manifiestan hipersecreción de CRF.

131
Los primeros antagonistas de receptores del CRF fueron péptidos (*ver, ej.,* Rivier, Patente U.S. No. 4.605.642; Rivier, *Science* 224:889, 1984). Mientras estos péptidos establecieron que los antagonistas de receptores del CRF pueden atenuar las respuestas farmacológicas al CRF, los antagonistas peptídicos de receptores del CRF tienen desventajas normales de terapéutica con base en péptidos incluyendo la falta de estabilidad y actividad oral limitada.

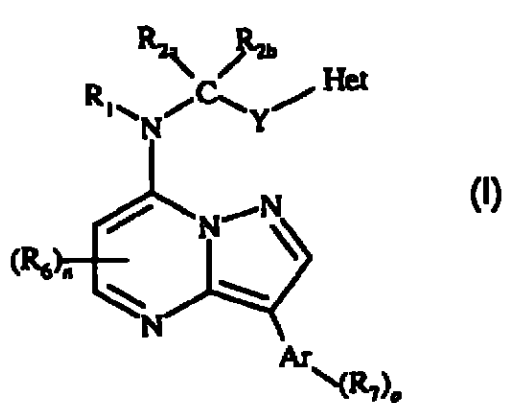
Los antagonistas del CRF que comprenden compuestos con un núcleo pirazolo- [1,5a]-pirimidina se divulgan en las siguientes patentes y solicitudes publicadas: WO9729109, US6313124, WO9803510, WO9938868, WO9808847, JP2000038350, EP1097709 y US6664261. Además, este núcleo se divulga en la solicitud WO9535298 para analgésicos, en la solicitud JP10101672 para agentes de refuerzo de adenosina, en la solicitud JP10101671 para inhibidores de la sintasa de monóxido de nitrógeno, en la solicitud WO2001023387 para antagonistas de neuropéptidos Y1, en la solicitud WO2000044754 para inhibidores de acumulación de grasa, y en la solicitud WO2003101993 para inhibidores de replicación del virus de la hepatitis C.

Debido al significado fisiológico del CRF, el desarrollo de moléculas pequeñas biológicamente activas que tienen actividad significativa de unión de receptores del CRF y las cuales son capaces de antagonizar el receptor del CRF sigue siendo una meta deseable. Tales antagonistas de receptores del CRF pueden ser útiles en el tratamiento de condiciones o enfermedades endocrinas, psiquiátricas y neurológicas, incluyendo trastornos relacionados con el estrés en general.

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

RESUMEN DEL INVENTO

Generalmente este invento está dirigido a antagonistas de receptores del CRF, y más específicamente a antagonistas de receptores del CRF que tienen la siguiente estructura general (I):



5

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

en donde:

R₁ es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, haloalquilo, haloalquilo sustituido, alcoxialquilo, alcoxialquilo sustituido, arilaquilo, arilalquilo sustituido, heterocicloalquilo, o heterocicloalquilo sustituido;

R_{2a} y R_{2b} son independientemente hidrógeno, alquilo C1- C6, alquilo C1- C6 sustituido, haloalquilo C1- C6, haloalquilo c1- C6 sustituido, arilaquilo, arilalquilo sustituido, alcoxialquilo C1- C6, alcoxialquilo C1- C6, alquilsulfonilalquilo, aminoalquilo, monoalquilaminoalquilo o dialquilaminoalquilo;

ó

R₁ junto con el nitrógeno al cual está fijado y R_{2a} o R_{2b} junto con el carbono al cual R_{2a} y R_{2b} están fijados forman un anillo heterocíclico de 4- 7 miembros;

ó

R_{2a} y R_{2b} junto con el átomo de carbono al cual están fijados forman un anillo de 3- 7 miembros opcionalmente conteniendo dentro del anillo -O- , - S- , o -N(R₃)- ;

R₃ es alquilo, alquilo sustituido, arilaquilo, arilalquilo sustituido, acilo, - C(O)OR₈, - C(O)NR₉R₁₀, o S(O)₂R₁₁;

Y en cada ocurrencia es independientemente un enlace directo o -C(R_{4a}R_{4b})m- ;

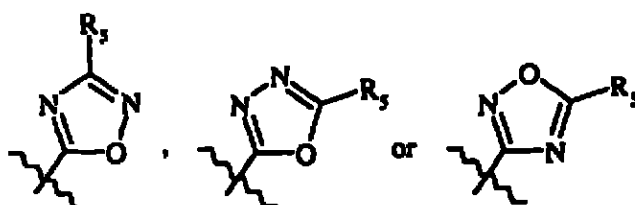
m es 1 ó 2;

R_{4a} y R_{4b} son independientemente hidrógeno, alquilo C1- C6, alquilo C1- C6 sustituido, arilaquilo, arilaquilo sustituido, alcoxialquilo C1- C6, alcoxialquilo c1- C6 sustituido, alquilsulfonilalquilo, aminoalquilo, monoalquilaminoalquilo o dialquilaminoalquilo;

5 ó

R_{4a} y R_{4b} junto con el átomo de carbono al cual están fijados forman un anillo de 3- 7 miembros opcionalmente conteniendo dentro del anillo -O-, - S- ó -N(R_3)- ;

Het es



10 R_5 es hidrógeno, halógeno, alquilo c1- C6, alquilo C1- C6 sustituido, alcoxilo c1- C6, alcoxilo C1- C6 sustituido, amino, alquilamino o dialquilamino;

R_6 en cada ocurrencia es independientemente halógeno, alquilo C1- C6 o alquilo C1- C6 sustituido;

n es un entero entre 0- 3 inclusive;

15 Ar es fenilo o piridilo;

R_7 en cada ocurrencia es independientemente halógeno, alquilo, alquilo sustituido, alcoxilo C1- C6, alcoxilo C1- C6 sustituido, - NR₉R₁₀, alquilsulfonilo o alquilsulfonilo sustituido;

o es un entero entre 0- 3 inclusive; y

20 cada uno entre R_8 , R_9 , R_{10} y R_{11} es hidrógeno, alquilo C1- C6, alquilo C1- C6 sustituido, arilaquilo, arilaquilo sustituido, alcoxialquilo C1- C6, alcoxialquilo C1- C6 sustituido, alquilsulfonilalquilo, aminoalquilo, monoalquilaminoalquilo o dialquilaminoalquilo.

Estos y otros aspectos del invento serán manifiestos ante referencia a la siguiente descripción detallada. Para este fin, varias referencias son establecidas en la presente las cuales describen en detalle ciertos procedimientos, compuestos y/o composiciones, y se incorporan en la presente como referencia en su totalidad.

BREVE DESCRIPCION DE LAS FIGURAS

La Figura 1 muestra datos de difracción de polvo de rayos- X obtenidos para la forma 1 poliforme de [3- (4- metoxi- 2- metil- fenil)- 2,5- dimetil- pirazolo[1,5- a]pirimidin- 7- il]- [(S)- 1- (3- metil- [1,2,4]oxadiazol- 5- il)- propil]- amina como se describió anteriormente. La forma 1 se caracteriza por tener un patrón XRPD con señales sustancialmente como se listó en la Tabla 1.

5 La Figura 2 muestra el espectro Raman de la forma poliforme 1 de [3- (4- metoxi- 2- metil- fenil)- 2,5- dimetil- pirazolo[1,5- a]pirimidin- 7- il]- [(S)- 1- (3- metil- [1,2,4]oxadiazol- 5- il)- propil]- amina.

La figura 3 muestra un termograma de Calorimetría de Barrido Diferencial (DSC) de la Forma Polimorfa 1 de [3- (4- metoxi- 2- metil- fenil)- 2,5- dimetil- pirazolo[1,5- a]pirimidin- 7- 10 il]- [(S)- 1- (3- metil- [1,2,4]oxadiazol- 5- il)- propil]- amina.

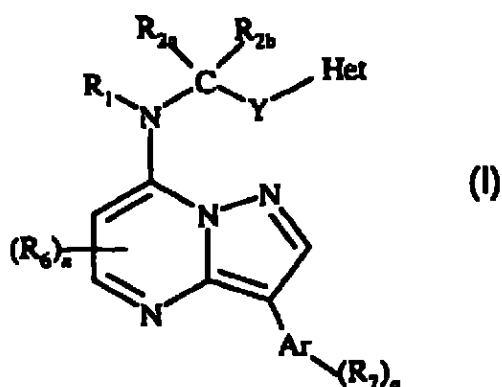
La figura 4 muestra datos de difracción de polvo de rayos- X obtenidos para la forma polimorfa 2 de [3- (4- metoxi- 2- metil- fenil)- 2,5- dimetil- pirazolo[1,5- a]pirimidin- 7- il]- [(S)- 1- (3- metil- [1,2,4]oxadiazol- 5- il)- propil]- amina como se describió anteriormente. La Forma 1 se caracteriza por tener un patrón XRPD con señales sustancialmente como se listaron en la Tabla 1. 15 1.

La figura 5 muestra el espectro Raman de la Forma polimorfa 2 de [3- (4- metoxi- 2- metil- fenil)- 2,5- dimetil- pirazolo[1,5- a]pirimidin- 7- il]- [(S)- 1- (3- metil- [1,2,4]oxadiazol- 5- 20 il)- propil]- amina.

La figura 6 muestra un termograma de Calorimetría de Barrido Diferencial (DSC) de la forma polimorfa 2 de [3- (4- metoxi- 2- metil- fenil)- 2,5- dimetil- pirazolo[1,5- a]pirimidin- 7- 25 il]- [(S)- 1- (3- metil- [1,2,4]oxadiazol- 5- il)- propil]- amina.

DESCRIPCION DETALLA DEL INVENTO

El presente invento generalmente está dirigido a compuestos útiles como antagonistas de 25 receptores de factor de liberación de corticotropina. En una primera realización, los antagonistas de receptores del CRF de este invento tienen la siguiente estructura (I):



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

5 R_1 es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, haloalquilo, haloalquilo sustituido, acoxialquilo, alcoxialquilo sustituido, arilalquilo, arilaquilo sustituido, heterocicloalquilo, o heterocicloalquilo sustituido;

R_{2a} y R_{2b} son independientemente hidrógeno, alquilo C1- C6, alquilo C1- C6 sustituido, haloalquilo C1- C6, haloalquilo c1- C6 sustituido, arilalquilo, arilaquilo sustituido, alcoxialquilo C1- C6, alcoxialquilo C1- C6 sustituido, alquilsulfonilalquilo, aminoalquilo, monoalquilaminoalquilo o dialquilaminoalquilo;

o

R_1 junto con el nitrógeno al cual está fijado y cualquiera R_{2a} o R_{2b} junto con el carbono al cual R_{2a} y R_{2b} están fijados forman un anillo heterocíclico de 4- 7 miembros;

15 o

R_{2a} y R_{2b} junto con el átomo de carbono al cual están fijados forman un anillo de 3- 7 miembros opcionalmente conteniendo dentro del anillo -O-, - S- o -N(R_3)- ;

R_3 es alquilo, alquilo sustituido, arilaquilo, arilaquilo sustituido, acilo, - C(O)OR₈, - C(O)NR₉R₁₀, o S(O)₂R₁₁;

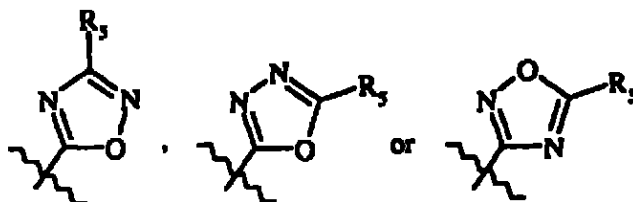
20 Y en cada ocurrencia es independientemente un enlace directo o -C(R_{4a}R_{4b})_m- ;
m es 1 o 2;

R_{4a} y R_{4b} son independientemente hidrógeno, alquilo C1- C6, alquilo C1- C6 sustituido, arilaquilo, arilaquilo sustituido, alcoxialquilo C1- C6, alcoxialquilo C1- C6 sustituido, alquilsulfonilalquilo, aminoalquilo, monoalquilaminoalquilo o dialquilaminoalquilo;

o

R4a y R4b junto con el átomo de carbono al cual están fijados forman un anillo de 3- 7 miembros opcionalmente conteniendo dentro del anillo -O-, -S- o -N(R₃)- ;

Het es



5

R₃ es hidrógeno, halógeno, alquilo c1- C6, alquilo C1- C6 sustituido, alcoxilo C1- C6, alcoxilo c1- C6 sustituido, amino, alquilamino o dialquilamino;

10 R₆ en cada ocurrencia es independientemente halógeno, alquilo C1- C6 o alquilo c1- C6 sustituido;

n es un entero entre 0- 3 inclusive;

Ar es fenilo o piridilo;

R7 en cada ocurrencia es independientemente halógeno, alquilo, alquilo sustituido, alcoxilo C1- C6, alcoxilo C1- C6 sustituido, - NR₉R₁₀, alquilsulfonilo o alquilsulfonilo sustituido;

15 O es un entero entre 0 y 3 inclusive; y

Cada uno R₈, R₉, R₁₀ y R₁₁ es hidrógeno, alquilo C1- C6, alquilo c1- C6 sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, alcoxialquilo C1- C6, alcoxialquilo C1- C6 sustituido, alquilsulfonilalquilo, aminoalquilo, monoalquilaminoalquilo o dialquilaminoalquilo.

20 Los antagonistas de receptores del CRF de este invento tienen utilidad sobre un amplio rango de aplicaciones terapéuticas, y se pueden utilizar para tratar una variedad de trastornos o enfermedades, incluyendo trastornos relacionados con el estrés. Tales métodos incluyen administración de una cantidad efectiva de un antagonista de receptor del CRF de este invento, preferiblemente en la forma de una composición farmacéutica, a un mamífero en necesidad del

25 mismo. Por consiguiente, en otra realización, se divulgan composiciones farmacéuticas que contienen uno o más antagonistas de receptores del CRF de este invento en combinación con un vehículo y/o diluyente farmacéuticamente aceptable.

Como se utiliza en la presente, los anteriores términos tienen el siguiente significado:

- “Alquilo” significa un hidrocarburo alifático saturado o no saturado, cíclico o no cíclico, ramificado o de cadena lineal que contiene entre 1 y 10 átomos de carbono, mientras los términos
- 5 “alquilo inferior” y “alquilo C1- C6” tienen el mismo significado que alquilo pero contienen entre 1 y 6 átomos de carbono. Alquilos de cadena lineal saturada representativa incluyen metilo, etilo, n- propilo, n- butilo, n- pentilo, n- hexilo, y similares; mientras los alquilos ramificados saturados incluyen isopropilo, *sec*- butilo, isobutilo, *tert*- butilo, isopentilo, y similares. Alquilos cíclicos saturados representativos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, -
- 10 CH₂- ciclopropilo, - CH₂- clobutilo, CH₂- ciclopentilo, - CH₂- ciclohexilo, y similares; mientras los alquilos cíclicos no saturados incluyen ciclopentenilo y ciclohexenilo, y similares. Los alquilos cíclicos, también conocidos como “anillos homocíclicos”, incluyen anillos di- y poli-homocíclicos tales como decalina y adamantilo. Los alquilos no saturados contienen al menos un enlace doble o triple entre átomos de carbono adyacentes (conocido como un “alquenilo” o
- 15 “alquinilo”, respectivamente). Los alquenilos de cadena lineal o ramificados representativos incluyen etilenilo, propilenilo, 1- butenilo, 2- butenilo, isobutilenilo, 1- pentenilo, 2- pentenilo, 3- metilo- 1- butenilo, 2- metil- 2- butenilo, 2,3- dimetil- 2- butenilo, y similares; mientras alquinilos de cadena lineal o ramificados representativos incluyen acetilenilo, propinilo, 1- butinilo, 2- butinilo, 1- pentinilo, 2- pentinilo, 3- metil- 1- butinilo, y similares.
- 20 “arilo” significa una fracción carbocíclica aromática tal como fenilo o naftilo.
- “arilalquilo” significa un alquilo con al menos un átomo de hidrogeno de alquilo reemplazado con una fracción arilo, tal como bencilo (es decir, - CH₂- fenilo), - CH₂- (1 o 2- naftilo), - (CH₂)₂fenilo, - (CH₂)₃fenilo, - CH(fenilo)₂, y similares.
- “Heteroarilo” significa un anillo heterociclo aromático de 5 a 10 miembros y con al
- 25 menos un heteroatomo seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre, y conteniendo al menos un átomo de carbono, incluyendo sistemas mono y bicíclicos. Heteroarilos representativos incluyen (pero no están limitados a) furilo, benzofuranilo, tiofenilo, benzotiofenilo, pirrolilo, indolilo, isoindolilo, azindolilo, piridilo, quinolinilo, isoquinilino, oxazolilo, isooxazolilo, benzoxazolilo, pirazolilo, imidazolilo, benzimidazolilo, tiazolilo, benzotiazolilo, isotiazolilo, piridazinilo,
- 30 pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, cinnolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo y oxadiazolilo.

~~137~~
138

“Heteroarilalquilo” significa un alquilo con al menos un átomo de alquilo hidrógeno reemplazado con una fracción de heteroarilo, tal como $-\text{CH}_2-$ piridinilo, $-\text{CH}_2-$ pirimidinilo, y similares.

5 “Heterociclo” (también conocido en la presente como un “anillo heterociclo”) significa un anillo heterociclo monocíclico de 7 a 7 miembros, o policíclico de 7 a 14 miembros el cual es saturado, no saturado o aromático, y el cual contiene entre 1 y 4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, y en donde los átomos de nitrógeno y azufre se puede opcionalmente oxidizar, y el heteroátomo de nitrógeno se puede opcionalmente cuaternizar, incluyendo anillos bicíclicos en los cuales cualquiera de los anteriores
10 heterociclos son fusionados a un anillo de benceno así como también anillos heterociclos tricíclicos (y superiores). El heterociclo se puede fijar a través de cualquier heteroátomo o átomo de carbono. Los heterociclos incluyen heteroarilos como se definió anteriormente. Así, además de los heteroarilos aromáticos listados anteriormente, los heterociclos también incluyen (pero no están limitados a) morfolinilo, pirrolidinonilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperizinilo, hidantoinilo, valerolactamilo, oxiranilo, oxetanilo, tetrahidrofurano, tetrahidropirano, tetrahidropiridinilo, tetrahidroprimidinilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidrotiopirano, tetrahidropirimidinilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidropirano, y similares.

15 “Heterocicloalquilo” significa un alquilo con al menos un átomo de hidrógeno reemplazado con un heterociclo, tal como $-\text{CH}_2-$ morfolinilo, y similares.

20 “Haloalquilo” significa un grupo alquilo que tiene al menos un átomo de alquilo hidrógeno reemplazado con un halógeno, tal como CH_2Cl , CHCl_2 , CCl_3 , CH_2F , CF_3 , y similares. “Haloalquilo C_1-C_6 ” tiene la misma definición que “haloalquilo” pero contiene entre 1 y 6 átomos de carbono.

El término “sustituido” como se utiliza en la presente significa que al menos un átomo de
25 hidrógeno sobre cualquiera de los grupos descritos en la presente (ej., alquilo, alcoxilo, alcoxialquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterocilo o heterocicloalquilo) es reemplazado con un sustituyente. En el caso de un sustituyente oxo (“ $=\text{O}$ ”) dos átomos de hidrogeno son reemplazados. Los “sustituyentes” dentro del contexto de este invento incluyen halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, amino, alquilamino, dialquilamina, alquilo, alquilo sustituido,
30 alcoxilo, tioalquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, haloalcoxilo, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo,

138
139

heteroarilalquilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, heterocicloalquilo, heterocicloalquilo, - NR_aR_b , - $\text{NR}_a\text{C}(=\text{O})\text{R}_b$, - $\text{NR}_a\text{C}(=\text{O})\text{OR}_b$, - $\text{NR}_a\text{SO}_2\text{R}_b$, - OR_a , - $\text{C}(=\text{O})\text{R}_a$, - $\text{C}(=\text{O})\text{OR}_a$, - $\text{C}(=\text{O})\text{NR}_a\text{R}_b$, - $\text{OC}(=\text{O})\text{NR}_a\text{R}_b$, - SH , - SR_a , - $\text{S}(=\text{O})\text{R}_a$, - $\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_a$, - $\text{OS}(=\text{O})_2\text{R}_a$, - $\text{S}(=\text{O})_2\text{OR}_a$, en donde R_a y R_b son iguales o diferentes e independientemente e

5 independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, heterocicloalquilo o heterocicloalquilo sustituido.

“Halógeno” significa fluoro, cloro, bromo o yodo.

10 “Alcoxilo” significa una fracción alquilo fijada a través de un puente de oxígeno (es decir, O- alquilo) tal como -O- metilo, -O- etilo, y similares. “Alcoxilo C1- C6” tiene la misma definición que alcoxilo pero contiene entre 1 y 6 átomos de carbono.

“Haloalcoxilo” significa un alcoxilo que tiene al menos un átomo de hidrógeno reemplazado con halógeno, tal como trifluorometoxilo y similares.

15 “Alcoxialquilo” significa un alquilo que tiene al menos un átomo de hidrógeno reemplazado con alcoxilo, tal como metoximetilo y similares. “Alcoxialquilo C1- C6” tiene la misma definición de “alcoxialquilo” donde el grupo alcoxilo tiene entre 1 y 6 átomos de carbono.

“Tioalquilo” significa una fracción de alquilo fijada a través de un puente de azufre (es decir, -S- alquilo) tal como -S- metilo, -S- etilo, y similares.

20 “Alquilamino” y “dialquilamino” significan uno o dos fracciones alquilo fijadas a través de un enlace de nitrógeno (es decir, -NHalquilo o -N(alquilo)(alquilo)) tal como metilamino, etilamina, dimetilamino, dietilamino, y similares.

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

“Mono- o di(cicloalquil)metilo” representa un grupo metilo sustituido con uno o dos grupos cicloalquilo, tal como ciclopropilmetilo, diciticlopropilmetilo, y similares.

25 “Alquilcarbonilalquilo” representa un alquilo sustituido con un grupo -C(=O)alquilo.

“Alquilcarboniloxialquilo” representa un alquilo sustituido con un grupo -C(=O)Oalquilo o un grupo -OC(=O)alquilo.

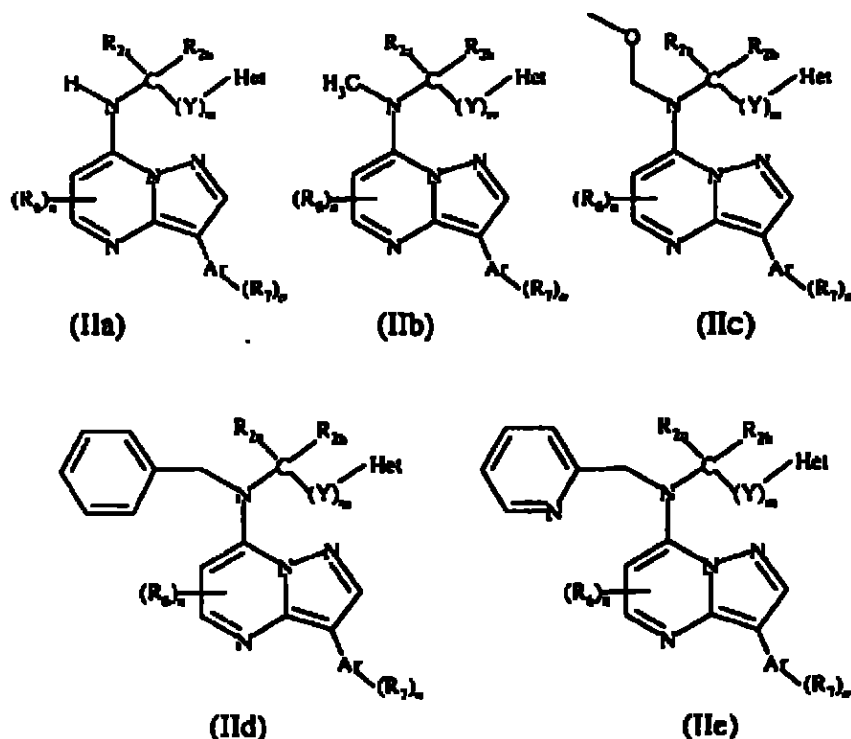
“alquiltioalquilo” representa un alquilo sustituido con un grupo S- alquilo.

30 “Mono- o di(alquil)aminoalquilo” representa un alquilo sustituido con un mono- o di(alquil)amino.

“Acilo” representa alquil- C(=O)- .

Las realizaciones del invento presentado en la presente son para propósitos de ejemplo y no para propósitos de limitación. En una realización de este invento, R_1 puede representar hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, haloalquilo sustituido, alcoxialquilo, alcoxialquilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, heterocicloalquilo, o heterocicloalquilo sustituido.

5 Así, los compuestos representativos de este invento incluyen, por ejemplo, la siguiente estructura (IIa) donde R_1 es hidrógeno, estructura (IIb) donde R_1 es metilo, estructura (IIc) donde R_1 es metoximetilo, estructura (IId) donde R_1 es bencilo, y estructura (Ile) donde R_1 es pirid-2-il-metilo:



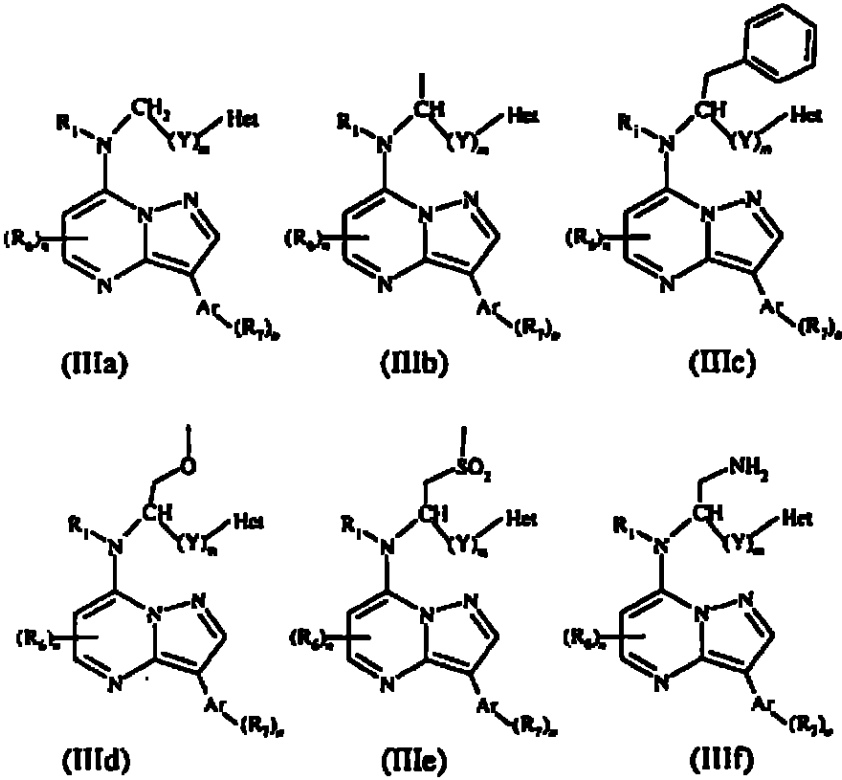
10

En realizaciones adicionales del invento, R_{2a} y R_{2b} son independientemente hidrógeno, alquilo C1- C6, alquilo C1- C6 sustituido, haloalquilo C1- C6, haloalquilo C1- C6 sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, alcoxialquilo C1- C6, alcoxialquilo C1- C6 sustituido, alquilsulfonilalquilo, aminoalquilo, monoalquilaminoalquilo o dialquilaminoalquilo. Así, los

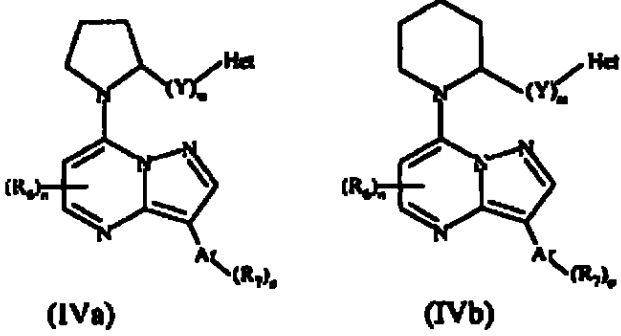
15 compuestos representativos de este invento incluyen la siguiente estructura (IIIa) donde R_{2a} y R_{2b} son hidrógeno. Compuestos representativos adicionales en donde R_{2b} es hidrógeno incluyen la estructura (IIIb) donde R_{2a} es alquilo ejemplificado mediante metilo, estructura (IIIc) donde R_{2a} es arilalquilo ejemplificado mediante bencilo, estructura (IIId) donde R_{2a} es alcoxialquilo ejemplificado mediante metoximetilo, estructura (IIIe) donde R_{2a} es alquilsulfonilalquilo

ejemplificado mediante metilsulfonilmetilo, y la estructura (III_f) donde R_{2a} es aminoalquilo ejemplificado por aminometilo.

141
~~140~~

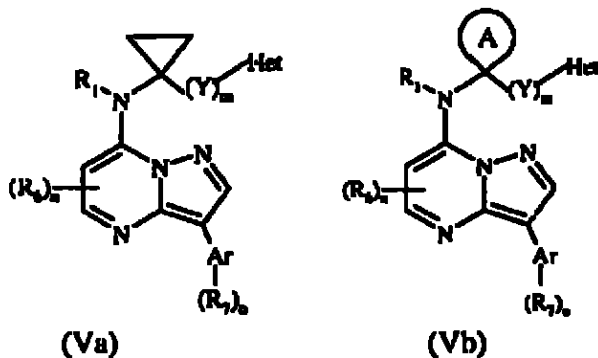


5 En realizaciones adicionales del invento, R₁ junto con el nitrógeno al cual está fijado y cualquiera R_{2a} o R_{2b} junto con el carbono al cual R_{2a} y R_{2b} están fijados forman un anillo heterocíclico de 4- 7 miembros ejemplificado en la estructura (IV_a) como la 7- pirrolidin- 1- il- pirazolo[1,5- a]pirimidina y en la estructura (IV_b) como la 7- piperidin- 1- il- pirazolo[1,5- a]pirimidina.

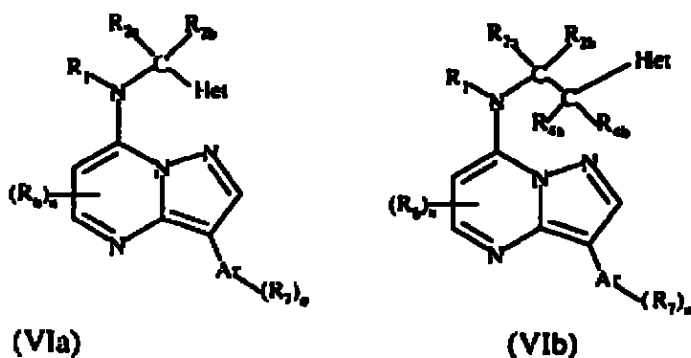


142
191

En realizaciones adicionales del invento, R_{2a} y R_{2b} junto con el átomo de carbono al cual están fijadas forman un anillo de 3- 7 miembros ejemplificado por ciclopropilo en la siguiente estructura (Va) y mediante el anillo "A" en la siguiente estructura (Vb) en donde el anillo "A" opcionalmente contiene -O-, -S- o -N(R_3)- y R_3 es alquilo, alquilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, acilo, -C(O)OR₈, -C(O)NR₉R₁₀, o S(O)₂R₁₁.

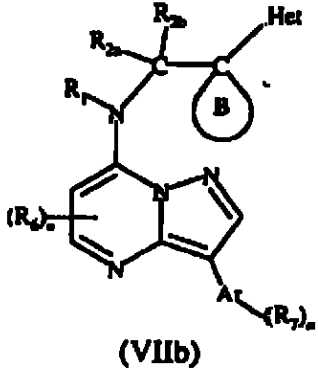
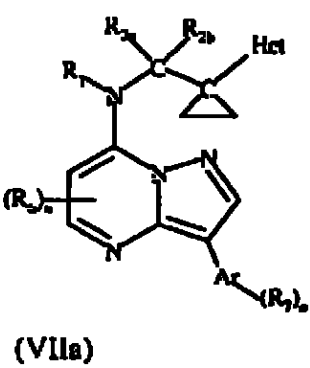


En realizaciones adicionales del invento, Y en cada ocurrencia es independientemente un enlace directo o -C(R_{4a} R_{4b})_m-, donde m es 1- 2 inclusive y R_{4a} y R_{4b} son independientemente hidrógeno, alquilo C1- C6, alquilo C1- C6 sustituido, arilaquilo, arilalquilo sustituido, alcoxialquilo C1- C6, alcoxialquilo C1- C6 sustituido, alquilsulfonilalquilo, aminoalquilo, monoalquilaminoalquilo o dialquilaminoalquilo. Así, los compuestos representativos de este invento incluyen por ejemplo la siguiente estructura (VIa) cuando Y es un enlace directo y estructura (VIb) cuando Y es -C(R_{4a} R_{4b})_m y m es 1.



En otra realización del invento, R_{4a} y R_{4b} junto con el átomo de carbono al cual están fijados forman un anillo de 3- 7 miembros opcionalmente conteniendo dentro del anillo -O-, -S- o -N(R_3)-. Así, los compuestos representativos de este invento incluyen por ejemplo la siguiente

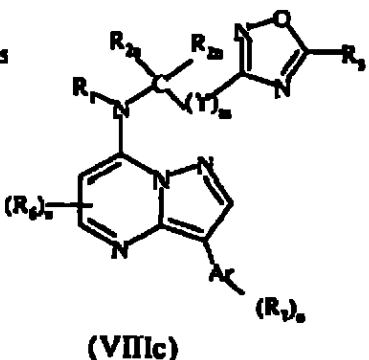
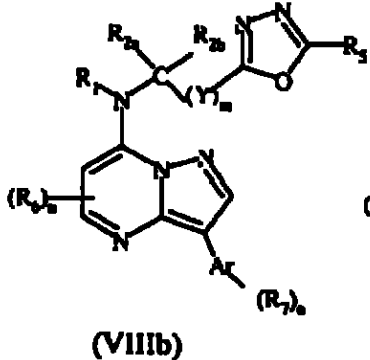
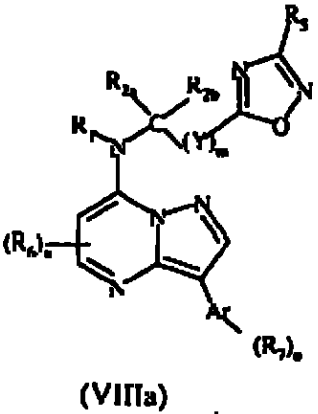
estructura (VIIa) cuando R_{4a} y R_{4b} junto con el átomo de carbono al cual están fijados forman un anillo de ciclopropilo, y la estructura (VIIb) cuando R_{4a} y R_{4b} junto con el átomo de carbono al cual están fijados forman el anillo "B" donde el anillo "B" opcionalmente contiene -O-, -S- o -N(R_3)-.



5

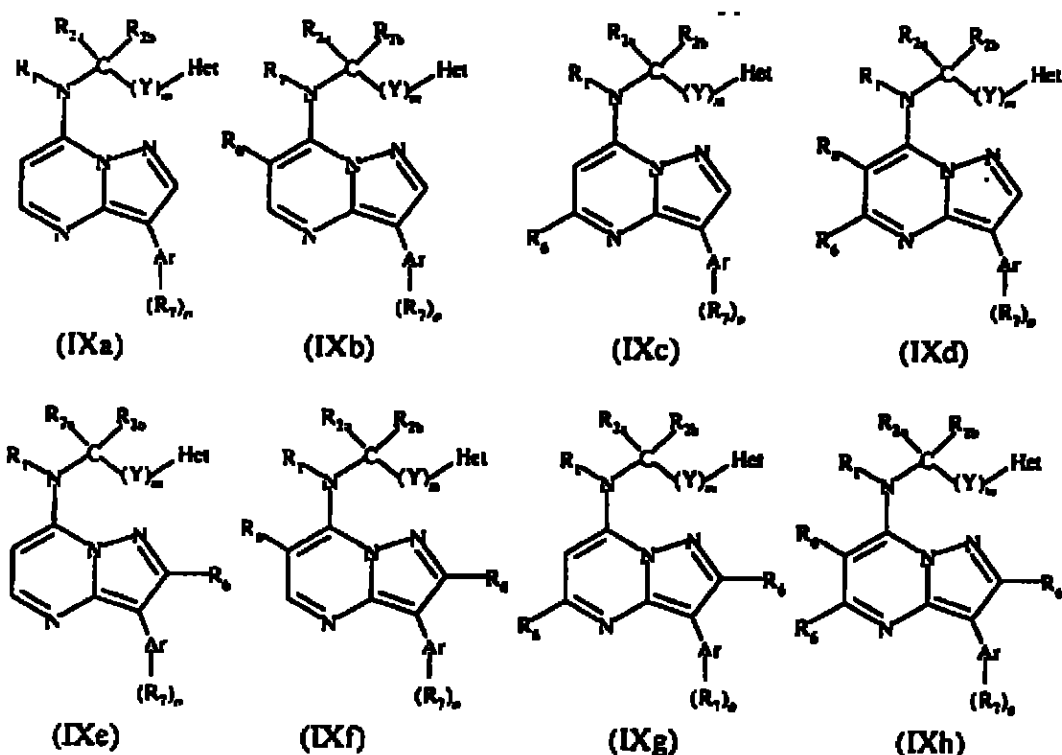
En otra realización del invento Het es uno de tres oxadiazoles ejemplificados en las siguientes estructuras (VIIIa)- (VIIIc) en donde R_5 es hidrógeno, halógeno, alquilo C1- C6, alquilo C1- C6 sustituido, alcoxilo C1- C6, alcoxilo C1- C6 sustituido, amino, alquilamino o dialquilamino.

10

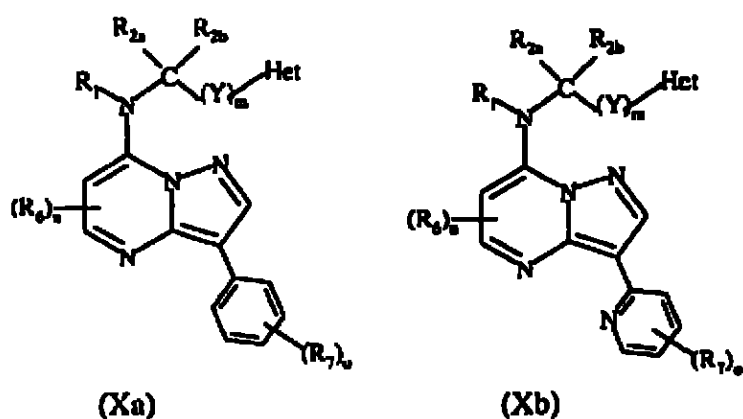


En otra realización del invento, R_6 en cada ocurrencia es independientemente halógeno, alquilo C1- C6 o alquilo C1- C6 sustituido, y n es 0- 3 inclusive. Así, los compuestos representativos de este invento incluyen por ejemplo las siguientes estructuras (IXa – Ixh) en donde R_6 independientemente ocupa todas las combinaciones posibles de posiciones 2, 5 y 6 del núcleo de pirazolo- [1,5a]- pirimidinas:

15



En otra realización del invento, Ar es fenilo o piridilo, R₇ en cada ocurrencia es independientemente halógeno, alquilo C1- C10, alquilo C1- C10 sustituido, alcoxilo c1- C6, alcoxilo C1- C6 sustituido, - NR₉R₁₀, alquilsulfonilo o alquilsulfonilo sustituido, y o es 0- 3 inclusive. Así, los compuestos representativos del invento incluyen por ejemplo la siguiente estructura (xa) cuando Ar es fenilo y la estructura (Xb) cuando Ar es piridilo.



145
~~144~~

Los compuestos del presente invento incluyen:

[1- (3- ciclopropil- [1,2,4]oxadiazol- 5- il)- propil]- [3- (4- metoxi- 2- metil- fenil)- 2,5- dimetil- pirazol[1,5- a]pirimidin- 7- il]- amina (ej. 11- 1);

5 [1- (3- isopropil- [1,2,4]oxadiazol- 5- il)- propil]- [3- (4- metoxi- 2- metil- fenil)- 2,5- dimetil- pirazolo[1,5- a]pirimidin- 7- il]- amina (Ej. 11- 2);

[3- (4- metoxi- 2- metil- fenil)- 2,5- dimetil- pirazolo[1,5- a]pirimidin- 7- il]- [1- (3- metil- [1,2,4]oxadiazol- 5- il)- 2- fenil- etil- amina (Ej. 11- 3);

[1- (3- isopropil- [1,2,4]oxadiazol- 5- il)- propil]- [3- (4- metoxi- 2- metil- fenil)- 2,5- dimetil- pirazolo[1,5- a]pirimidin- 7- il]- amina (Ej. 11- 4);

10 [3- (4- metoxi- 2- metil- fenil)- 2,5- dimetil- pirazolo[1,5- a]pirimidin- 7- il]- [1- (3- metil- [1,2,4]oxadiazol- 5- il)- butil]- amina (Ej. 11- 5);

[3- (4- metoxi- 2- metil- fenil)- 2,5- dimetil- pirazolo[1,5- a]pirimidin- 7- il]- (3- metil- [1,2,4]oxadiazol- 5- ilmetil)- amina (Ej. 11- 6);

15 (3- ciclopropil- [1,2,4]oxadiazol- 5- ilmetil)- [3- (4- metoxi- 2- metil- fenil)- 2,5- dimetil- pirazolo[1,5- a]pirimidin- 7- il]- amina (Ej. 11- 7);

(3- isopropil- [1,2,4]oxadiazol- 5- ilmetil)- [3- (4- metoxi- 2- metil- fenil)- 2,5- dimetil- pirazolo[1,5- a]pirimidin- 7- il]- amina (Ej. 11- 8);

[2- (3- ciclopropil- [1,2,4]oxadiazol- 5- il)- (R)- 1- metil- etil]- [3- (4- metoxi- 2- metil- fenil)- 2,5- dimetil- fenil)- 2,5- dimetil- pirazolo[1,5- a]pirimidin- 7- il]- amina (Ej. 11- 9);

20 [3- (4- metoxi- 2- metil- fenil)- 2,5- dimetil- pirazolo[1,5- a]pirimidin- 7- il]- [(R)- 1- metil- 2- (3- metil- [1,2,4]oxadiazol- 5- il)etil]- amina (Ej. 11- 10);

[3- (4- metoxi- 2- metil- fenil)- 2,5- dimetil- pirazolo[1,5- a]pirimidin- 7- il]- [1- (3- trifluorometil- [1,2,4]oxadiazol- 5- il)- propil]- amina (Ej. 11- 11);

25 [1- (3- ciclopropil- [1,2,4]oxadiazol- 5- il)- ciclopropil]- [3- (4- metoxi- 2- metil- fenil)- 2,5- dimetil- pirazol[1,5- a]pirimidin- 7- il]- amina (Ej. 11- 12);

[3- (4- metoxi- 2- metil- fenil)- 2,5- dimetil- pirazolo[1,5- a]pirimidin- 7- il]- [1- (3- metil- [1,3,4]oxadiazol- 5- il)- ciclopropil]- amina (Ej. 11- 13);

[1- (3- etil- [1,2,4]oxadiazol- 5- il)- ciclopropil]- [3- (4- metoxi- 2- metil- fenil)- 2,5- dimetil- pirazol[1,5- a]pirimidin- 7- il]- amina (Ej. 11- 14);

30 [3- (4- metoxi- 2- metil- fenil)- 2,5- dimetil- pirazol[1,5- a]pirimidin- 7- il]- (3- propil- [1,2,4]oxadiazol- 5- ilmetil)- amina (Ej. 11- 15);

146
~~145~~

[3- (4- metoxi- 2- metil- fenil)- 2,5- dimetil- pirazolo[1,5- a]pirimidin- 7- il]- [1- (3- trifluorometil- [1,2,4]oxadiazol- 5- il)- ciclopropil]- amina (Ej. 11- 16);

[2- (3- etil- [1,2,4]oxadiazol- 5- il)- (R)- 1- metil- etil]- [3- (4- metoxi- 2- metil- fenil)- 2,5- dimetil- pirazolo- [1,5- a]pirimidin- 7- il]- amina (Ej. 11- 17);

5 [3- (6- dimetilamino- 4- metil- piridin- 3- il)- 2,5- dimetil- pirazolo[1,5- a]pirimidin- 7- il]- [3- metil- (R)- 1- (3- metil- [1,2,4]oxadiazol- 5- il)- butil]- amina (Ej. 11- 18);

3- (2,4- dimetoxi- fenil)- 2,5- dimetil- 7- [(S)- 2- (3- metil- [1,2,4]oxadiazol- 5- il)- pirrolidin- 1- il]- pirazolo[1,5- a]pirimidina (Ej. 11- 19);

10 [3- (2,4- dimetoxi- fenil)- 2,5- dimetil- pirazolo[1,5- a]pirimidin- 7- il]- [1- (3- metil- [1,2,4]oxadiazol- 5- il)- propil]amina (Ej. 11- 20);

[3- (2,4- dimetoxi- fenil)- 2,5- dimetil- pirazolo[1,5- a]pirimidin- 7- il]- [1- (3- metil- [1,2,4]oxadiazol- 5- il)- etil]- amina (Ej. 11- 21);

[3- (2,4- dimetoxi- fenil)- 2,5- dimetil- pirazolo[1,5- a]pirimidin- 7- il]- [1- (3- metil- [1,2,4]oxadiazol- 5- il)butil]- amina (Ej. 11- 22);

15 [3- (2,4- dimetoxi- fenil)- 2,5- dimetil- pirazolo[1,5- a]pirimidin- 7- il]- [3- metil- 1- (3- metil- [1,2,4]oxadiazol- 5- il)- butil]- amina (Ej. 11- 23);

[3- (2,4- dimetoxi- fenil)- 2,5- dimetil- pirazolo[1,5- a]pirimidin- 7- il]- metil- (3- metil- [1,2,4]oxadiazol- 5- ilmetil)- amina (Ej. 11- 24);

20 Bencil- [3- (6- dimetilamino- 4- metil- piridin- 3- il)- 2,5- dimetil- pirazolo[1,5- a]pirimidin- 7- il]- (3- metil- [1,2,4]oxadiazol- 5- ilmetil)- amina (Ej. 11- 25);

[3- (4- metoxi- 2- metil- fenil)- 2,5- dimetil- pirazolo[1,5- a]pirimidin- 7- il]- [1- (3- metil- [1,3,4]oxadiazol- 5- il)- propil]- amina (Ej. 11- 26);

[3- (4- metoxi- 2- metil- fenil)- 2,5- dimetil- pirazolo[1,5- a]pirimidin- 7- il]- [1- metil- 2- (3- metil- [1,2,4]oxadiazol- 5- il)- etil]- amina (Ej. 12- 1);

25 Bencil- [3- (4- metoxi- 2- metil- fenil)- 2,5- dimetil- pirazolo[1,5- a]pirimidin- 7- il]- (3- metil- [1,2,4]oxadiazol- 5- ilmetil)- amina (Ej. 12- 2);

[3- (4- metoxi- 2- metil- fenil)- 2,5- dimetil- pirazolo[1,5- a]pirimidin- 7- il]- [2,2,2- trifluoro- 1- (3- metil- [1,2,4]oxadiazol- 5- ilmetil)etil]- amina (Ej. 12- 3);

30 [2- (3- ciclopropil- [1,2,4]oxadiazol- 5- il)- 1- metil- etil]- [3- (4- metoxi- 2- metil- fenil)- 2,5- dimetil- pirazolo[1,5- a]pirimidin- 7- il]- amina (Ej. 12- 4);

[2- (3- isopropil- [1,2,4]oxadiazol- 5- il)- 1- metil- etil]- [3- (4- metoxi- 2- metil- fenil)- 2,5- dimetil- pirazolo[1,5- a]pirimidin- 7- il]- amina (Ej. 12- 5);

[2- (3- ciclopropil- [1,2,4]oxadiazol- 5- il)- (S)- 1- metil- etil]- [3- (4- metoxi- 2- metil- fenil)- 2,5- dimetil- pirazolo[1,5- a]pirimidin- 7-]- amina (Ej. 12- 6);

5

[2- (3- isopropil- [1,2,4]oxadiazol- 5- il)- (S)- 1- metil- etil]- [3- (4- metoxi- 2- metil- fenil)- 2,5- dimetil- pirazolo[1,5- a]pirimidin- 7- il]- amina (Ej. 12- 7);

[3- (4- metoxi- 2- metil- fenil)- 2,5- dimetil- pirazolo[1,5- a]pirimidin- 7- il]- [(S)- 1- metil- 2- (3- metil- [1,2,4]oxadiazol- 5- il)- etil]- amina (Ej. 12- 8);

10 [3- (4- metoxi- 2- metil- fenil)- 2,5- dimetil- pirazolo[1,5- a]pirimidin- 7- il]- [1- (3- metil- [1,2,4]oxadiazol- 5- ilmetil)- propil]- amina (Ej. 12- 9);

[1- (3- ciclopropil- [1,3,4]oxadiazol- 5- ilmetil)- propil]- [3- (2,4- dimetoxi- fenil)- 2,5- dimetil- pirazolo[1,5- a]pirimidin- 7- il]- amina (Ej. 12- 10);

15 [3- (2,4- dimetoxi- fenil)- 2,5- dimetil- pirazolo[1,5- a]pirimidin- 7- il]- [1- (3- metil- [1,3,4]oxadiazol- 5- ilmetil)- propil]- amina (Ej. 12- 11);

[3- (4- metoxi- 2- metil- fenil)- 2,5- dimetil- pirazolo[1,5- a]pirimidin- 7- il]- [(S)- 1- (3- metil- [1,2,4]oxadiazol- 5- il)- butil]- amina (Ej. 13- 1);

[3- (4- metoxi- 2- metil- fenil)- 2,5- dimetil- pirazolo[1,5- a]pirimidin- 7- il]- [2,2,2- trifluoro- (S)- 1- (3- metil- [1,2,4]oxadiazol- 5- ilmetil)- etil]- amina (Ej. 13- 2);

20 [3- (4- metoxi- 2- metil- fenil)- 2,5- dimetil- pirazolo[1,5- a]pirimidin- 7- il]- [1- metil- 2- (3- trifluorometil- [1,2,4]oxadiazol- 5- il)- etil]- amina (Ej. 13- 3);

[3- (2- cloro- 4- metoxi- fenil)- 2,5- dimetil- pirazolo[1,5- a]pirimidin- 7- il]- [2,2,2- trifluoro- (S)- 1- (3- metil- [1,2,4]oxadiazol- 5- ilmetil)- etil]- amina (Ej. 13- 4);

25 [3- (4- metoxi- 2- metil- fenil)- 2,5- dimetil- pirazolo[1,5- a]pirimidin- 7- il]- [(R)- 1- metil- 2- (3- trifluorometil- [1,2,4]oxadiazol- 5- il)- etil]- amina (Ej. 13- 5);

[3- (2- cloro- 4- metoxi- fenil)- 2,5- dimetil- pirazolo[1,5- a]pirimidin- 7- il]- [(R)- 1- metil- 2- (3- trifluorometil- [1,2,4]oxadiazol- 5- il)- etil]- amina (Ej. 13- 6);

[3- (2,4- dimetoxi- fenil)- 2,5- dimetil- pirazolo[1,5- a]pirimidin- 7- il]- [(R)- 1- metil- 2- (3- trifluorometil- [1,2,4]oxadiazol- 5- il)- etil]- amina (Ej. 13- 7);

30 [3- (2,4- dimetoxi- fenil)- 2,5- dimeril- pirazolo[1,5- a]pirimidin- 7- il]- [2,2,2- trifluoro- (S)- 1- (3- metil- [1,2,4]oxadiazol- 5- ilmetil)- etil]- amina (Ej. 13- 8);

148
147

[3- (2,4- dimetoxi- fenil)- 2,5- dimetil- pirazolo[1,5- a]pirimidin- 7- il]- [2,2,2- trifluoro- (S)- 1- (3- trifluorometil- [1,2,4]oxadiazol- 5- ilmetil)- etil]- amina (Ej. 13- 9);

[3- (4- metoxi- 2- metil- fenil)- 2,5- dimetil- pirazolo[1,5- a]pirimidin- 7- il]- [(S)- 1- (3- metil- [1,2,4]oxadiazol- 5- il)- propil]- amina (Ej. 14- 1);

5 [3- (4- metoxi- 2- metil- fenil)- 2,5- dimetil- pirazolo[1,5- a]pirimidin- 7- il]- [(R)- 1- (3- metil- [1,2,4]oxadiazol- 5- il)- propil]- amina (Ej. 14- 2);

3- (4- metoxi- 2- metil- fenil)- 2,5- dimetil- 7- [(S)- 2- (3- metil- [1,2,4]oxadiazol- 5- ilmetil)- pirrolidin- 1- il]- pirazol[1,5- a]pirimidina (Ej. 14- 3);

10 [3- (2- cloro- 4- metoxi- fenil)- 2,5- dimetil- pirazol[1,5- a]pirimidin- 7- il]- [(S)- 1- (3- metil- [1,2,4]oxadiazol- 5- il)- propil]- amina (Ej. 14- 4);

[3- (2,4- dimetoxi- fenil)- 2,5- dimetil- pirazolo[1,5- a]pirimidin- 7- il]- (2- metoxi- etil)- 3- metil- [1,2,4]oxadiazol- 5- ilmetil)- amina (Ej. 15- 1);

15 (5- {2,5- dimetil- 7- [(S)- 2- (3- metil- [1,2,4]oxadiazol- 5- il)- pirrolidin- 1- il]- pirazolo[1,5- a]pirimidin- 3- il}- 4- metil- piridin- 2- il)- dimetil- amina (Ej. 15- 2);

[3- (6- dimetilamino- 4- metil- piridin- 3- il)- 2,5- dimetil- pirazolo[1,5- a]pirimidin- 7- il]- (2- metoxi- etil)- (3- metil- [1,2,4]oxadiazol- 5- ilmetil)- amina (Ej. 15- 3);

[3- (4- etoxi- fenil)- 2,5- dimetil- pirazolo[1,5- a]pirimidin- 7- il]- (2- metoxi- etil)- (3- metil- [1,3,4]oxadiazol- 5- ilmetil)- amina (Ej. 15- 4);

20 [3- (2,4- dimetoxi- fenil)- 2,5- dimetil- pirazolo[1,5- a]pirimidin- 7- il]- (2- metoxi- etil)- [3- (3- metil- [1,2,4]oxadiazol- 5- il)- propil]- amina (Ej. 16- 1);

[3- (4- metoxi- 2- metil- fenil)- 2,5- dimetil- pirazolo[1,5- a]pirimidin- 7- il]- [(R)- 1- metil- 2- (5- metil- [1,2,4]oxadiazol- 3- il)- etil]- amina (Ej. 17- 1);

25 [3- (4- metoxi- 2- metil- fenil)- 2,5- dimetil- pirazolo[1,5- a]pirimidin- 7- il]- [(S)- 1- (5- metil- [1,2,4]oxadiazol- 3- ilmetil)- propil]- amina (Ej. 17- 2);

[3- (4- metoxi- 2- metil- fenil)- 2,5- dimetil- pirazolo[1,5- a]pirimidin- 7- il]- [(R)- 1- (5- metil- [1,2,4]oxadiazol- 3- ilmetil)- propil]- amina (Ej. 17- 3);

[3- (4- metoxi- 2- metil- fenil)- 2,5- dimetil- pirazolo[1,5- a]pirimidin- 7- il]- [(S)- 1- metil- 2- (5- metil- [1,2,4]oxadiazol- 3- il)- etil]- amina (Ej. 17- 4);

30 [(R)- 2- (5- ciclopropil- [1,2,4]oxadiazol- 3- il)- 1- metil- etil]- [3- (4- metoxi- 2- metil- fenil)- 2,5- dimetil- pirazolo[1,5- a]pirimidin- 7- il]- amina (Ej. 18- 1);

149
~~128~~

[3- (4- metoxi- 2- metil- fenil)- 2,5- dimetil- pirazolo[1,5- a]pirimidin- 7- il]- [(R)- 1- metil- 2- (5- trifluorometil- [1,2,4]oxadiazol- 3- il)- etil]- amina (Ej. 18- 2);

[3- (4- metoxi- 2- metil- fenil)- 2,5- dimetil- pirazolo[1,5- a]pirimidin- 7- il]- [(S)- 2,2,2- trifluoro- 1- (5- metil- [1,2,4]oxadiazol- 3- ilmetil)- etil]- amina (Ej. 19- 1);

5 Etil- [3- (4- metoxi- 2- metil- fenil)- 2,5- dimetil- pirazolo[1,5- a]pirimidin- 7- il]- (3- metil- [1,2,4]oxadiazol- 5- ilmetil)- amina (Ej. 20- 1);

3- (4- metoxi- 2- metil- fenil)- 2,5- dimetil- 7- [2- (3- metil- [1,2,4]oxadiazol- 5- ilmetil)- piperidin- 1- il]- pirazolo[1,5- a]- pirimidina (Ej. 20- 2);

10 [3- (4- metoxi- 2- metil- fenil)- 2,5- dimetil- pirazolo[1,5- a]pirimidin- 7- il]- [1- (5- metil- [1,3,4]oxadiazol- 2- il- propil)- amina (Ej. 22- 1);

[3- (4- metoxi- 2- metil- fenil)- 2,5- dimetil- pirazolo[1,5- a]pirimidin- 7- il]- [1- metil- 2- (5- metil- [1,3,4]oxadiazol- 2- il)- etil]- amina (Ej. 23- 1);

[3- (4- metoxi- 2- metil- fenil)- 2,5- dimetil- pirazolo[1,5- a]pirimidin- 7- il]- [1- metil- 2- (5- trifluorometil- [1,3,4]oxadiazol- 2- il)- etil]- amina (Ej. 23- 2);

15 [3- (2- cloro- 4- metoxi- fenil)- 2,5- dimetil- pirazolo[1,5- a]pirimidin- 7- il]- [1- (3- metil[1,2,4]oxadiazol- 5- il)- propil]- amina (Ej. 24- 1);

[3- (4- cloro- 2- metoxi- fenil)- 2,5- dimetil- pirazolo[1,5- a]pirimidin- 7- il]- [1- (3- metil[1,2,4]oxadiazol- 5- il)- propil]- amina (Ej. 24- 2);

20 [3- (3- cloro- 4- fluoro- fenil)- 2,5- dimetil- pirazolo[1,5- a]pirimidin- 7- il]- [1- (3- metil- [1,2,4]oxadiazol- 5- il)- propil]- amina (Ej. 24- 3);

[3- (4- cloro- 2- metil- fenil)- 2,5- dimetil- pirazolo[1,5- a]pirimidin- 7- il]- [1- (3- metil[1,2,4]oxadiazol- 5- il)- propil]- amina (Ej. 24- 4);

25 [3- (2- cloro- 4- trifluorometil- fenil)- 2,5- dimetil- pirazolo[1,5- a]pirimidin- 7- il]- [1- (3- metil[1,2,4]oxadiazol- 5- il)- propil]- amina (Ej. 24- 5); y [3- (2- cloro- 4- metil- fenil)- 2,5- dimetil- pirazolo[1,5- a]pirimidin- 7- il]- [1- (3- metil- [1,2,4]oxadiazol- 5- il)- propil]- amina (Ej. 24- 6);

En otra realización del presente invento, se reportan los polimorfos de [3- (4- metoxi- 2- metil- fenil)- 2,5- dimetil- pirazolo[1,5- a]pirimidin- 7- il]- [(S)- 1- (3- metil- [1,2,4]oxadiazol- 5- il)- propil]- amina (Ejemplo 14- 1). La forma polimorfa 1 exhibe un pico endotérmico predominante en 108.3 °C aproximadamente y exhibe un espectro de difracción de

30

polvo de rayos x como se muestra en la Figura 1. El patrón de difracción de polvo de rayos- X de la forma polimorfa 1 como se muestra en la Figura 1 exhibe picos predominantes expresados en grados 2θ (± 0.15 grados 2θ) en una o más de las siguientes posiciones: 6.721, 11.757, 13.323, 18.222, 21.426 y 21.974. Más específicamente, tales picos característicos están en 11.757 y 21.974, y además en 6.721 y adicionalmente en 13.323, 18.222, y 21.426. La forma polimorfa 2 exhibe un pico endotérmico predominante en 115.1 °C aproximadamente como se muestra en la Figura 6 y exhibe un espectro de difracción de rayos X con picos como se muestra en la Figura 4.

En otra realización, [3- (4- metoxi- 2- metil- fenil)- 2,5- dimetil- pirazolo[1,5- a]pirimidin- 7- il]- [(S)- 1- (3- metil- [1,2,4]oxadiazol- 5- il)- propil]- amina está en la forma de una composición o mezcla de la forma polimorfa 1 junto con una o más formas cristalinas, solvatadas, amorfas, u otras formas. Más específicamente, la composición puede comprender desde cantidades menores hasta 100% de la forma polimorfa 1, o cualquier cantidad en este rango – por ejemplo, la composición puede comprender menos de 0.1%, 0.5%, 1%, 2%, 5%, 10%, 20%, 30%, 40% o 50% por peso de la forma polimorfa 1 con base en la cantidad total de [3- (4- metoxi- 2- metil- fenil)- 2,5- dimetil- pirazolo[1,5- a]pirimidin- 7- il]- [(S)- 1- (3- metil- [1,2,4]oxadiazol- 5- il)- propil]- amina en la composición. Alternativamente, la composición puede comprender al menos 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 97%, 98%, 99%, 99.5% o 99.9% por peso de la Forma polimorfa 1 con base en la cantidad total de [3- (4- metoxi- 2- metil- fenil)- 2,5- dimetil- pirazolo[1,5- a]pirimidin- 7- il]- [(S)- 1- (3- metil- [1,2,4]oxadiazol- 5- il)- propil]- amina en la composición.

En otra realización, [3- (4- metoxi- 2- metil- fenil)- 2,5- dimetil- pirazolo[1,5- a]pirimidin- 7- il]- [(S)- 1- (3- metil- [1,2,4]oxadiazol- 5- il)- propil]- amina está en la forma de una composición o mezcla de la forma polimorfa 2 junto con una o más formas cristalinas, solvatadas, amorfas, u otras formas. Más específicamente, la composición puede comprender desde cantidades menores hasta 100% de la forma polimorfa 2, o cualquier cantidad en este rango – por ejemplo, la composición puede comprender menos de 0.1%, 0.5%, 1%, 2%, 5%, 10%, 20%, 30%, 40% o 50% por peso de la Forma polimorfa 2 con base en la cantidad total de [3- (4- metoxi- 2- metil- fenil)- 2,5- dimetil- pirazolo[1,5- a]pirimidin- 7- il]- [(S)- 1- (3- metil- [1,2,4]oxadiazol- 5- il)- propil]- amina en la composición. Alternativamente, la composición puede comprender al menos 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 97%, 98%, 99%, 99.5% o 99.9% por peso de la forma polimorfa 2 con base en la cantidad total de [3- (4- metoxi- 2- metil- fenil)-

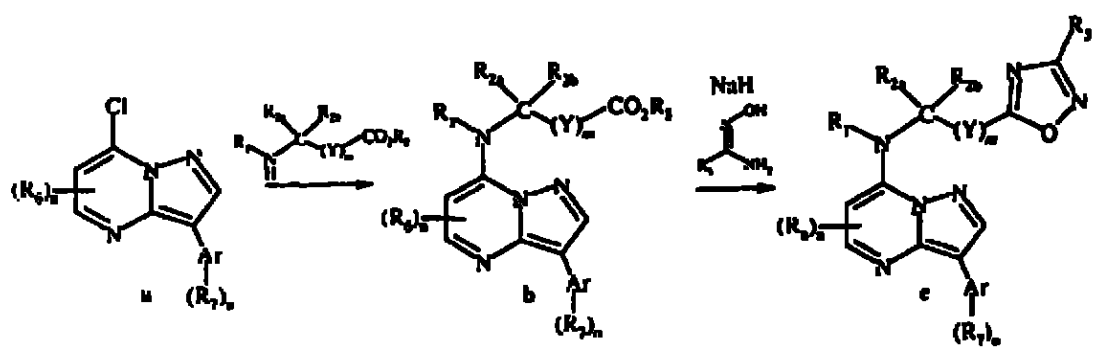
151
140

2,5- dimetil- pirazolo[1,5- a]pirimidin- 7- il]- [(S)- 1- (3- metil- [1,2,4]oxadiazol- 5- il)- propil]- amina en la composición.

Los compuestos del presente invento generalmente se pueden utilizar como la base libre. Alternativamente, los compuestos de este invento se pueden utilizar en la forma de sales de adición ácida. Las sales de adición ácida de los compuestos amínicos de base libre del presente invento se pueden preparar mediante métodos bien conocidos en el estado de la técnica, y se pueden formar a partir de sales orgánicas e inorgánicas. Ácidos orgánicos apropiados incluyen ácidos maleico, fumárico, benzoico, ascórbico, succínico, metanosulfónico, acético, oxálico, propiónico, tartárico, salicílico, cítrico, glucónico, láctico, mandélico, cinámico, aspártico, esteárico, palmítico, glicólico, glutámico, y bencenosulfónico. Acidos inorgánicos apropiados incluyen ácidos clorhídrico, hidrobromico, sulfúrico, fosfórico, y nítrico. Así, el termino "sal farmacéuticamente aceptable" de la estructura (I) incluye cualquiera o todas las formas de sales aceptables.

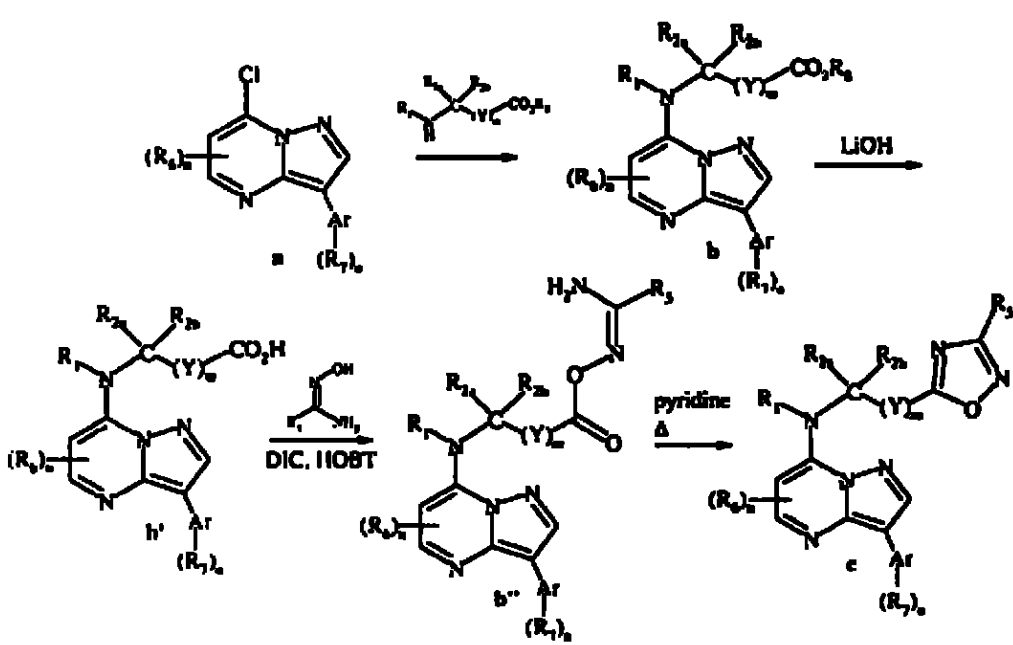
En general, los compuestos de la estructura (I) se pueden preparar según las técnicas de síntesis orgánica conocidas por aquellos con experiencia en este campo, así como también mediante métodos representativos establecidos en los Ejemplos. Por ejemplo, la síntesis de la estructura (I) generalmente puede proceder según el siguiente Esquema de Reacción I a Esquema de Reacción 6, tales esquemas se presentan para propósitos de ejemplo y no de limitación.

Esquema de Reacción 1



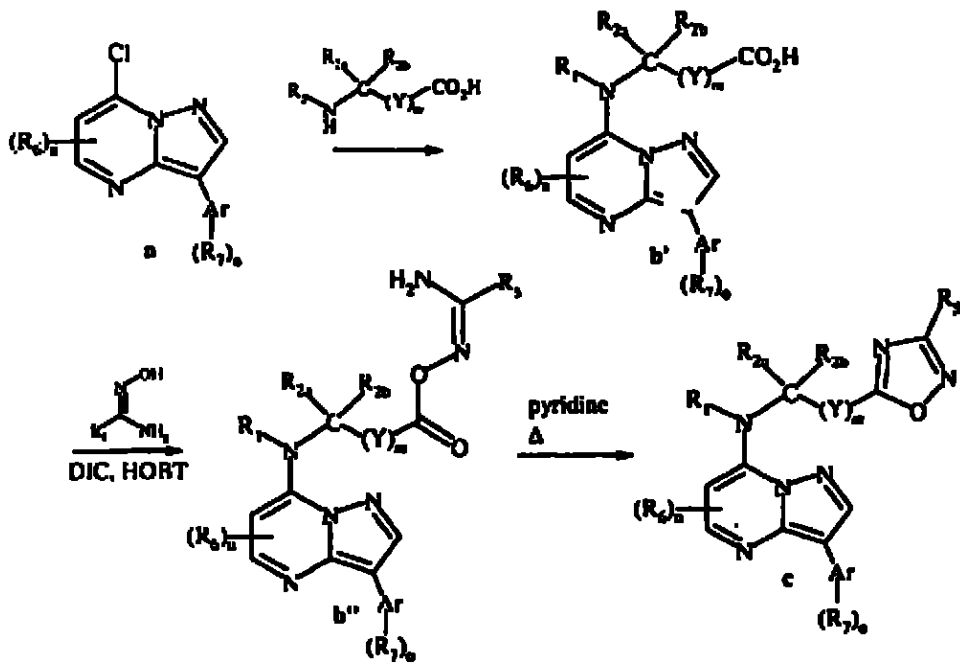
La reacción de 7- cloro- pirazolo- [1,5a]- pirimidina a con éster de ácido amino bajo condiciones anhidras proporciona éster de aminoácido b. La reacción del compuesto b con NaH y amidoxima sustituida bajo condiciones anhidras proporciona 5- il- [1,2,4]oxadiazol compuesto c.

Esquema de Reacción 2



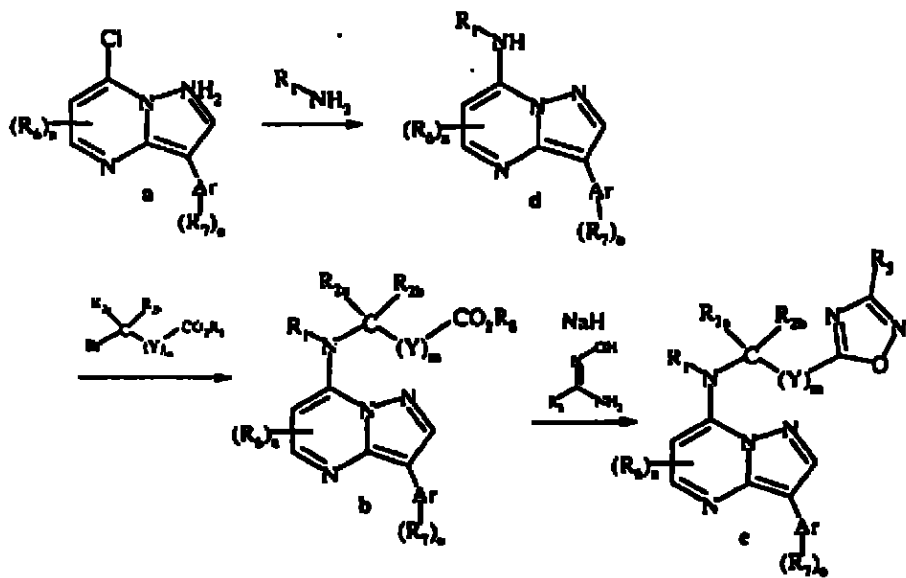
La reacción de 7- cloro- pirazolo- [1,5a]- pirimidina a con un éster de ácido amínico bajo condiciones anhidras proporciona el éster de ácido amínico b. El compuesto b es des- esterificado en la presencia de LiOH para proporcionar el aminoácido b'. La reacción del compuesto b' con amidoxima en presencia de DIC y HOBT proporciona el compuesto b'' el cual experimenta el cierre del anillo ante incubación en piridina a temperatura elevada para proporcionar el 5- il- [1,2,4]oxadiazol compuesto c.

Esquema de Reacción 3



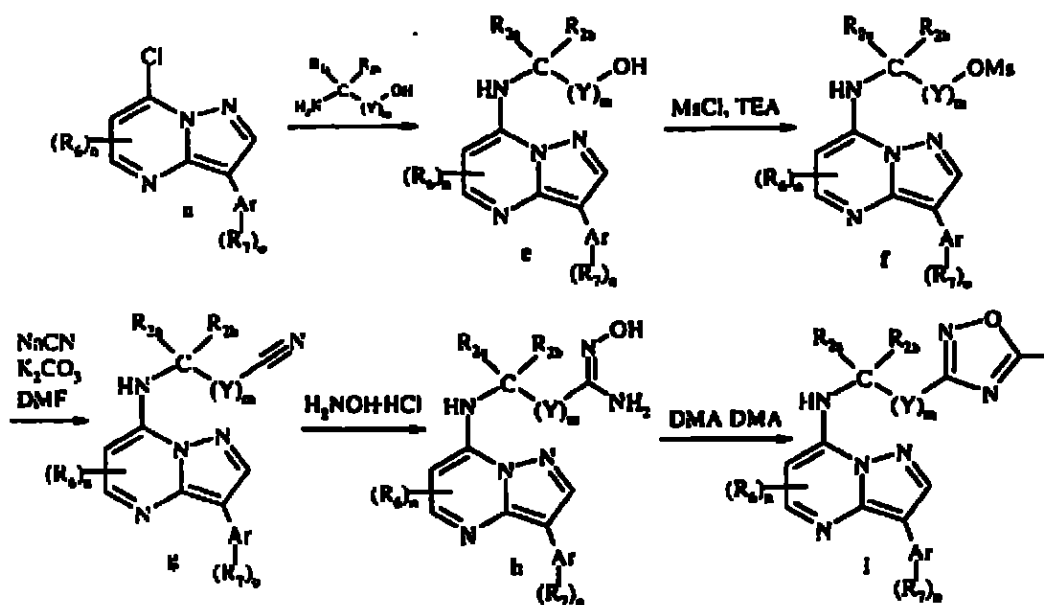
- La reacción de 7- cloro- pirazolo- [1,5a]- piridina **a** con aminoácido proporciona el aminoácido **b'**. La reacción del compuesto **b'** con amidoxima en presencia de DIC y HOBt proporciona el compuesto **b''** el cual experimenta el cierre del anillo ante incubación en piridina a temperatura elevada para proporcionar el 5- il- [1,2,4]oxadiazol compuesto **c**.

Esquema de Reacción 4



La reacción de 7- cloro- pirazolo- [1,5a]- pirimidina **a** con amina sustituida proporciona el compuesto **d**, el cual reacciona con éster de bromo para proporcionar el éster de ácido amínico **b**. El compuesto **b** reacciona con amidoxima en la presencia de NaH para proporcionar el 5- il- [1,2,4]oxadiazol compuesto **e**.

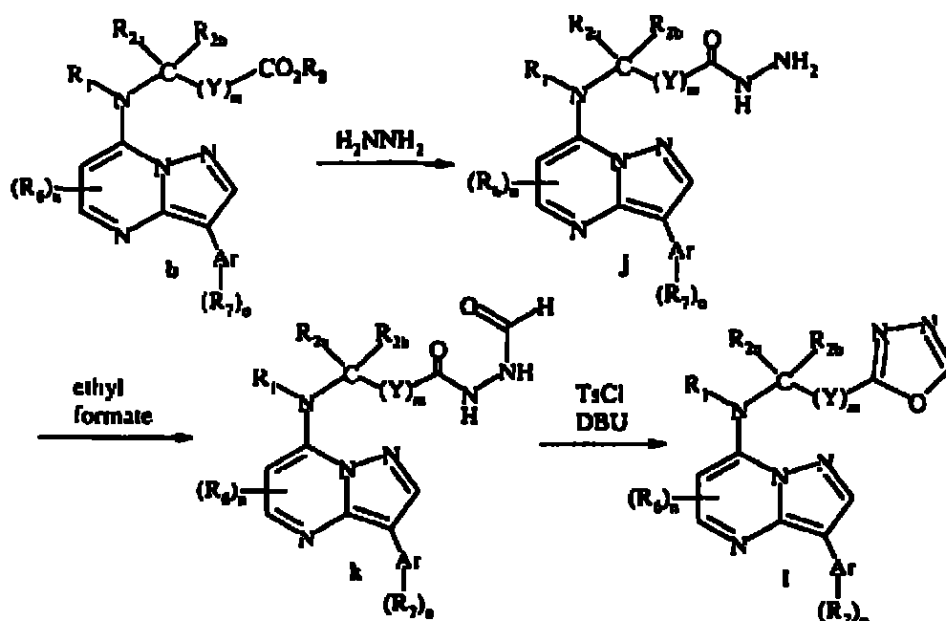
Esquema de Reacción 5



La reacción de 7- cloro- pirazolo- [1,5a]- pirimidina **a** con aminol y trietilamina (TEA) en acetonitrilo proporciona aminol **e** el cual se puede mesilar mediante cloruro de p- toluensulfonilo en presencia de TEA para proporcionar el compuesto **f**. La funcionalidad ciano se puede introducir en el compuesto **f** proporcionando proporcionando el compuesto **g**, el cual puede reaccionar con hidroxilamina para proporcionar el compuesto **h**. El compuesto **h** experimenta el cierre del anillo en presencia de DMA- DMA para proporcionar el 3- il- [1,2,4]oxadiazol compuesto **i**.

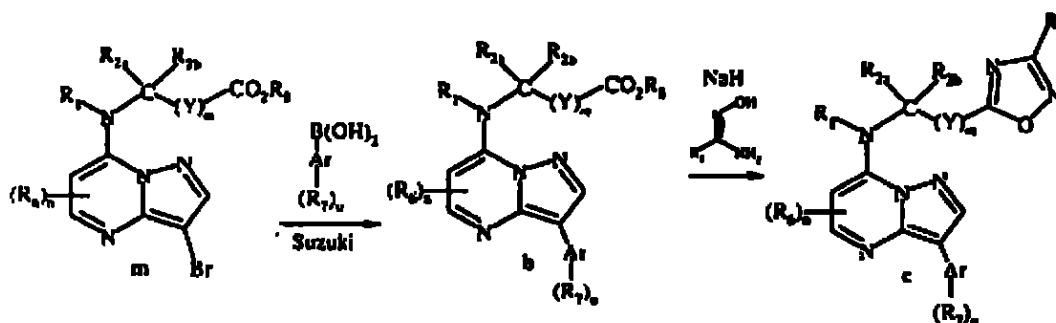
Esquema de Reacción 6

155
SA



La reacción de éster de ácido amínico b de 7- cloro- pirazolo- [1,5a]- pirimidina con hidrazina proporcionando el compuesto j seguido por la reacción con formato de etilo proporcionando el compuesto k y el cierre del anillo con $TsCl$ y DBU proporciona el 5- il- [1,3,4]oxadiazol compuesto 1.

Esquema de Reacción 7



La reacción de éster de ácido amínico de 3- bromo- 7- amino- pirazolo- [1,5a]- pirimidina m con ácido arilborónico bajo condiciones de la reacción de Suzuki proporciona el éster de ácido amínico b de 3- aril- 7- amino- pirazolo- [1,5a]- pirimidina el cual reacciona con NaH y amidoxima sustituida para proporcionar el compuesto c.

156
~~155~~

La efectividad de un compuesto como un antagonista de receptores del CRF se puede determinar mediante varios métodos de ensayo. Los antagonistas CRF de este invento pueden ser capaces de inhibir la unión específica de CRF a su receptor y antagonizar actividades asociadas con CRF. Un compuesto de la estructura (I) se puede evaluar para actividad como un antagonista mediante uno o más ensayos generalmente aceptados para este propósito, incluyendo (pero sin limitar a) los ensayos divulgados por DeSouza (*J. Neuroscience* 7:88, 1987) y Battaglia (*Synapse* 1:572, 1987). Como se mencionó anteriormente, los antagonistas CRF de este invento incluyen compuestos que demuestran la afinidad de receptores del CRF. La afinidad de receptores del CRF se puede determinar mediante estudios de unión que miden la capacidad de un compuesto para inhibir la unión de un CRF radiorotulado (ej., [125I]tirosina- CFR) a su receptor (ej., receptores preparados a partir de membranas de corteza cerebral de rata). El ensayo de unión de radioligando descrito por DeSouza (*supra*, 1987) proporciona un ensayo para determinar la afinidad de un compuesto para el receptor del CRF. Tal actividad típicamente es calculada a partir de IC₅₀ como la concentración de un compuesto necesaria para desplazar 50% del ligando radiorotulado a partir del receptor, y se reporta como un valor "K_i" calculado mediante la siguiente ecuación:

$$K_i = (IC_{50} / (1 + L / K_D))$$

donde L = radioligando y K_d = afinidad de radioligando para el receptor (Cheng y Prusoff, *Biochem. Pharmacol.* 22:3099, 1973).

Además de inhibir la unión de receptores del CRF, la actividad antagonista de receptores del CRF de un compuesto se puede establecer mediante la capacidad del compuesto para antagonizar una actividad asociada con CRF. Por ejemplo, se sabe que CRF estimula varios procesos bioquímicos, incluyendo la actividad de la adenilato ciclasa. Por lo tanto, los compuestos se pueden evaluar como antagonistas CRF por su capacidad para antagonizar actividad de la adenilato ciclasa estimulada por CRF, por ejemplo, al medir niveles AMPc. El ensayo de actividad de adenilato ciclasa estimulada por CRF descrito por Battaglia (*supra*, 1987) proporciona un ensayo para determinar la capacidad de un compuesto para antagonizar actividad CRF. Por consiguiente, la actividad antagonista de receptores del CRF se puede determinar mediante técnicas de ensayo las cuales generalmente incluyen un ensayo de unión inicial (tal

157
~~736~~

como el divulgado por DeSouza (supra, 1987)) seguido por un protocolo de clasificación AMPc (tal como lo divulgo Battaglia (supra, 1987)).

Con referencia a las afinidades de unión de receptores del CRF, los antagonistas de receptores del CRF de este invento pueden tener un K_i menor que 10 μM . En una realización de este invento, un antagonista de receptores del CRF tiene un K_i menor 1 μM , y en otra realización el K_i es menor que 0.25 μM (es decir, 250 nM). Como se establece en detalle a continuación, los valores K_i se pueden probar mediante los métodos establecidos en el ejemplo 25. Los antagonistas de receptores del CRF del presente invento que tienen un K_i menor que 0.10 μM (es decir, 100 nM) incluyen los Ejemplos 11- 1, 11- 2, 11- 3, 11- 4, 11- 5, 11- 6, 11- 9, 11- 10, 11- 11, 11- 13, 11- 17, 11- 18, 11- 20, 11- 23, 11- 26, 12- 1, 12- 2, 12- 3, 12- 4, 12- 5, 12- 9, 12- 10, 12- 11, 13- 1, 13- 2, 13- 3, 13- 4, 13- 5, 13- 6, 13- 7, 13- 8, 13- 9, 14- 1, 14- 2, 14- 3, 14- 4, 15- 1, 17- 1, 17- 2, 17- 3, 18- 1, 18- 2, 19- 1, 20- 1, 20- 2, 21- 1, 22- 1, 23- 2, 24- 1, 24- 2, 24- 4, y 24- 6.

Los antagonistas de receptores del CRF del presente invento puede demostrar actividad en el sitio de receptores del CRF, y se pueden utilizar como agentes terapéuticos para el tratamiento de un amplio rango de trastornos o enfermedades incluyendo trastornos o enfermedades endocrinos, psiquiátricos, y neurológicos. Más específicamente, los antagonistas de receptores del CRF del presente invento pueden ser útiles para tratar condiciones fisiológicas o trastornos que provienen de hipersecreción de CRF. Como CRF se considera un neurotransmisor importante que activa y coordina las respuestas endocrinas, de conducta y automáticas a estrés, los antagonistas de receptores del CRF del presente invento pueden ser útiles en el tratamiento de trastornos neuropsiquiátricos. Los trastornos neuropsiquiátricos que pueden ser tratables mediante los antagonistas de receptores del CRF de este invento incluyen enfermedades afectivas tales como depresión; trastornos relacionados con ansiedad tales como trastornos de ansiedad generalizada, trastorno de pánico, trastorno compulsivo- obsesivo; agresión anormal, anormalidades cardiovasculares tales como angina inestable e hipertensión reactiva; y trastornos alimenticios tales como anorexia nerviosa, bulimia y síndrome de intestino irritable. Los antagonistas CRF también pueden ser útiles para tratar supresión inmune inducida por estrés asociada con varios estados patológicos, así como también apoplejía. Otros usos de los antagonistas CRF de este invento incluyen tratamiento de condiciones inflamatorias (tales como artritis reumatoide, uveitis, asma, enfermedad de intestino inflamatorio y motilidad G.I.), dolor,

enfermedad de Cushing, espasmos infantiles, epilepsia y otros ataques tanto en niños como en adultos, y varios abusos de sustancias y síndromes de abstinencia (incluyendo alcoholismo).

Dentro del contexto del presente invento, los siguientes términos que describen las indicaciones utilizadas en la presente se clasifican en el Manual Diagnóstico y Estadístico de Trastornos Mentales, Cuarta Edición, publicado por la Asociación Psiquiátrica Americana (DSM-IV) y/o la Clasificación Internacional de Enfermedades, Décima Edición (ICD-10). Los diferentes subtipos de trastornos mencionados en la presente son contemplados como parte del presente invento. Los números en paréntesis después de las enfermedades listadas a continuación se refieren al código de clasificación en DSM-IV.

Dentro del contexto del presente invento, el término “trastorno psicótico” incluye:- Esquizofrenia incluyendo los subtipos Tipo Paranoide (295.30), Tipo Desorganizado (295.10), Tipo Catatónico (295.20), Tipo no Diferenciado (295.90) y Tipo Residual (295.60); Trastorno Esquizofreniforme (295.40); Trastorno Esquizoafectivo (295.70) que incluye los subtipos Tipo Bipolar y Tipo Depresivo; Trastorno Alucinatorio (297.1) incluyendo los subtipos Tipo Erotomaniaco, Tipo Grandioso, Tipo Celoso, Tipo Persecutorio, Tipo Somático, Tipo Mixto y Tipo no Especificado; Trastorno Sicótico Breve (298.8); Trastorno Psicótico Compartido (297.3); Trastorno Psicótico debido a una condición médica general incluyendo los subtipos con Ilusiones y con Alucinaciones; Trastorno Psicótico Inducido por Sustancias incluyendo los subtipos con Ilusiones (293.81) y con Alucinaciones (293.82); Trastorno Psicótico No Especificado de Otra Forma (298.9).

Los compuestos del presente invento incluyendo sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos también pueden ser de utilidad en el tratamiento de los siguientes trastornos.

Depresión y trastornos de humor incluyendo Episodio Depresivo Principal, Episodio Maniaco, Episodio Mixto y Episodio Hipomaniaco; Trastornos Depresivos incluyendo Trastorno Depresivo Principal, Trastorno Distímico (300.4), Trastorno Depresivo No Especificado de Otra Forma (311); Trastornos Bipolares incluyendo Trastorno Bipolar I, Trastorno Bipolar II (Episodios Depresivos Principales Recurrentes con Episodios Hipomaniacos) (296.89), Trastorno Ciclotímico (301.13) y Trastorno Bipolar no Especificado de Otra Forma (296.80); Otros Trastornos de Humor incluyendo Trastorno de Humor Debido a una Condición Médica General (293.83) el cual incluye los subtipos con Características Depresivas, Con Episodio Tipo

159
~~158~~

Depresivo Principal, Con Características Maníacas y Con Características Mixtas), Trastorno de Humor Inducido por Sustancias (incluyendo los subtipos con Características Depresivas, Con Características Maníacas y con Características Mixtas) y trastorno de Humor no Especificado de Otra Manera (296.90):

- 5 Trastornos de ansiedad incluyendo Trastorno de Ansiedad Social, Ataque de Pánico, Agorafobia, Trastorno de Pánico, agorafobia Sin Historia de Trastorno de Pánico (300.22), Fobia Específica (300.29) incluyendo los subtipos Tipo Animal, Tipo Ambiente Natural, Tipo de fobia de la Lesión de Sangrado por Inyección, Tipo Situacional y Otro Tipo), Fobia Social (300.23), Trastorno Obsesivo- Compulsivo (300.3), Trastorno de Estrés Postraumático (309.81), Trastorno de Estrés Aguado (308.3), Trastorno de Ansiedad Generalizada (300.02), Trastorno de Ansiedad Debido a una Condición Medical General (293.84), Trastorno de Ansiedad Inducido por Sustancias y Trastorno de Ansiedad No Especificado de Otra Manera (300.00):

- 15 Trastornos relacionados con sustancias incluyen Trastornos por Uso de Sustancias tales como Dependencia de Sustancias, Ansia por Sustancias y Abuso de Sustancias; Trastornos Inducidos por Sustancias tales como Intoxicación por Sustancias, Abstinencia de Sustancias, Delirio Inducido por Sustancias, Demencia Persistente Inducida por Sustancias, Trastorno Amnésico Persistente Inducido por Sustancias, Trastorno Psicótico Inducido por Sustancias, Trastorno de Humor Inducido por Sustancias, Trastorno de Ansiedad Inducido por Sustancias, Disfunción Sexual Inducida por Sustancias, Trastorno de Sueño Inducido por Sustancias y
- 20 trastorno de Percepción Persistente por Alucinógenos (escenas retrospectivasn); Trastornos Relacionados con Alcohol tales como Dependencia de Alcohol (302.90), Abuso de Alcohol (305.00) Intoxicación por Alcohol (302.00), Abstinencia del Alcohol (291.81), Delirio por Intoxicación con Alcohol, Delirio por Abstinencia de Alcohol, Demencia Persistente Inducida por Alcohol, Trastorno Amnésico Persistente Inducido por Alcohol, Trastorno Psicótico Inducido
- 25 por Alcohol, Trastorno de Humor Inducido por Alcohol, Trastorno de Ansiedad Inducido por Alcohol, Disfunción Sexual Inducida por Alcohol, Trastorno de Sueño Inducido por Alcohol y Trastorno Relacionado con Alcohol No Especificado de Otra Forma (291.9); Trastornos Relacionados con Anfetaminas (o tipo Anfetaminas) tales como Dependencia de Anfetaminas (304.40), Abuso de Anfetaminas (305.70), Intoxicación por Anfetaminas (292.89), Abstinencia
- 30 de Anfetaminas (292.0), Delirio por Intoxicación con Anfetaminas, Trastorno Psicótico Inducido por Anfetaminas, Trastorno de Humor Inducido por Anfetaminas, Trastorno de Ansiedad

160
~~159~~

Inducido por Anfetaminas, Disfunción Sexual Inducida por Anfetaminas, Trastorno de Sueño Inducido por Anfetaminas y Trastorno Relacionado con Anfetaminas no Especificado de Otra Manera (292.9); Trastornos Relacionados con Cafeína tales como Intoxicación por Cafeína (305.90), Trastorno de Ansiedad Inducido por Cafeína, Trastorno de Sueño Inducido por Cafeína y Trastorno Relacionado con Cafeína No Especificado de Otra Manera (292.9); Trastornos Relacionados con Cannabis tales como Dependencia de hachís (304.30), abuso de hachís (305.20), intoxicación por hachís (292.89), Delirio de Intoxicación por Hachís, Trastorno Psicótico Inducido por Hachís, Trastorno de Ansiedad Inducido por Hachís y Trastorno Relacionado con Hachís No Especificado de Otra Manera (292.9); Trastornos Relacionados con Cocaína tales como Dependencia de la Cocaína (304.20), Abuso de Cocaína (305.60), Abstinencia de la Cocaína (292.0), Delirio de Intoxicación de Cocaína, Trastorno Psicótico Inducido por Cocaína, Trastorno de Humor Inducido por Cocaína, Trastorno de Ansiedad Inducido por Cocaína, Disfunción Sexual Inducida por Cocaína, Trastorno de Sueño Inducido por Cocaína y Trastorno Relacionado con Cocaína No Especificado de Otra Manera (292.0); Trastornos Relacionados con Alucinógenos tales como Dependencia de Alucinógenos (304.50), Abuso de Alucinógenos (305.30), Intoxicación por Alucinógenos (292.89), Trastorno de Percepción Persistente por Alucinógenos (Flashbacks) (292.89), Delirio de Intoxicación por Alucinógenos, Trastorno Psicótico Inducido por Alucinógenos, Trastorno de Humor Inducido por Alucinógenos, Trastorno de Ansiedad Inducido por Alucinógenos y Trastorno Relacionado con Alucinógenos No Especificado de Otra Manera (292.9); Trastornos Relacionados con Inhalantes tales como dependencia de inhalantes, (304.60), Abuso de Inhalantes (305.90), Intoxicación por Inhalantes (292.89), Delirio de Intoxicación por Inhalantes, Demencia Persistente Inducida por Inhalantes, Trastorno Psicótico Inducido por Inhalantes, Trastorno de Humor Inducido por Inhalantes, Trastorno de Ansiedad Inducido por Inhalantes y Trastorno Relacionado con Inhalantes No Especificado de Otra Manera (292.9); Trastornos Relacionados con Nicotina tales como Dependencia de Nicotina (305.1), Abstinencia de Nicotina (292.0) y Trastorno Relacionado con Nicotina No Especificado de Otra Manera (292.2); Trastornos Relacionados con Opiodes tales como Dependencia de Opiodes (304.00), Abuso de Opiodes (305.50), Intoxicación por Opiodes (292.89), Abstinencia de Opiodes (292.0), Delirio de Intoxicación por Opiodes, Trastorno Psicótico Inducido por Opiodes, Trastorno de Humor Inducido por Opiodes, Disfunción Sexual Inducida por Opiodes, Trastorno de Sueño Inducido por Opiodes y Trastorno Relacionado con

- Opiodes No Especificado de Otra Manera (292.9); Trastornos Relacionados con Fenciclidina (o Tipo- Fenciclidina) tales como Dependencia de Fenciclidina (304.60), Abuso de Fenciclidina (305.90), Intoxicación por Fenciclidina (292.89), Delirio de Intoxicación por Fenciclidina, Trastorno Psicótico Inducido por Fenciclidina, Trastorno de Humor Inducido por Fenciclidina,
- 5 Trastorno de Ansiedad Inducido por Fenciclidina y Trastorno Relacionado con Fenciclidina No Especificado de Otra Manera (292.9); Trastornos Relacionados con Sedantes- , Hipnóticos- , o Anxiolíticos tales como Dependencia de Sedantes, Hipnóticos o Anxiolíticos (304.10), Abuso de Sedantes, Hipnóticos, o Anxiolíticos (305.40), Intoxicación por Sedantes, Hipnóticos o Anxiolíticos (292.89), Abstinencia de Sedantes, Hipnóticos, o Anxiolíticos (292.0), Delirio de
- 10 Intoxicación por Sedantes, Hipnóticos o Anxiolíticos, Delirio por Abstinencia de Sedantes, Hipnóticos o Anxiolíticos, Demencia Persistente por Sedantes, Hipnóticos o Anxiolíticos, Trastorno Amnésico Persistente por Sedantes, hipnóticos o Anxiolíticos, Trastorno Psicótico Inducido por Sedantes, Hipnóticos o Anxiolíticos, Trastorno de Humor Inducido por Sedantes, Hipnóticos o Anxiolíticos, Trastorno de Ansiedad Inducido por Sedantes, Hipnóticos, o
- 15 Anxiolíticos, Disfunción Sexual Inducida por Sedantes, Hipnóticos o Anxiolíticos, Trastorno de Sueño Inducido por Sedantes, Hipnóticos o Anxiolíticos y Trastorno Relacionado con Sedantes, Hipnóticos o Anxiolíticos No Especificados de Otra Manera (292.9); Trastornos Relacionado con Polisustancias tales como Dependencia de Polisustancias (304.80); y Otros Trastornos (o desconocidos) Relacionados con Sustancias tales como Esteroides Anabólicos, Inhalantes de
- 20 Nitrato y Oxido Nitroso:
- Trastornos de Sueño incluyendo trastornos de sueño primario tales como Disomnias tales como Insomnio Primario (307.42), Hiperinsomnio Primario (307.44), Narcolepsia (347), Trastornos de Sueño Relacionados con Respiración (780.59), Trastorno de Sueño del Ritmo Circadiano (307.45) y Disomnia No Especificada de Otra Manera (307.47); Trastornos de Sueño
- 25 Primario tales como Parasomnias tales como Trastorno por Pesadillas (307.47), Trastorno de Terror Nocturno (307.46), Trastorno de Somnambulismo (307.46) y Parasomnia No Especificada de Otra Manera (307.47); Trastornos de Sueño Relacionados con Otro Trastorno Mental tal como Insomnio Relacionado con Otro Trastorno Mental (307.42) e Hiperinsomnio Relacionado con Otro Trastorno Mental (307.44); Trastorno de Sueño Debido a un Condición Medica General; y
- 30 Trastorno de Sueño Inducido por Sustancias incluyendo los subtipos Tipo Insomnio, Tipo HiperInsomnio, Tipo Parasomnio y Tipo Mixto:

161
162

Trastornos alimenticios tales como Anorexia Nerviosa (307.1) incluyendo los subtipos Tipo Restrictivo y el tipo compulsivo / purgativo; Bulimia Nerviosa (307.51) incluyendo los subtipos Tipo Purgativo y Tipo no Purgativo; Obesidad; Trastorno Alimenticio Compulsivo; y Trastorno Alimenticio no Especificado de Otra Forma (307.50):

5 Trastorno Autístico (299.00); Trastorno de Déficit de Atención /Hiperactividad incluyendo los subtipos Tipo Combinado de Trastorno de Déficit de Atención/Hiperactividad (314.01), Tipo Predominantemente Distráido de Trastorno de déficit de Atención /Hiperactividad (314.00), Tipo Hiperactivo- Impulsivo de Trastorno de Déficit de Atención/Hiperactividad (314.01) y Trastorno de Déficit de Atención/Hiperactividad no Especificado de Otra Forma
10 (314.9); Trastorno Hipercinético; Trastornos de Conducta Disociativa tales como Trastornos de Conducta incluyendo los subtipos Tipo de Comienzo en la Niñez (321.81), Tipo de Comienzo en la Adolescencia (312.82) y Comienzo no Especificado (312.89), Trastorno Desafiante Oposicional (313.81) y Trastorno de Conducta Disociadora No Especificado de Otra Manera; y Trastornos Tic tales como Trastorno de Tourette (307.23):

15 Trastornos de Personalidad incluyendo los subtipos Trastorno de Personalidad Paranoide (301.0), Trastorno de Personalidad Esquizoide (301.20), Trastorno de Personalidad Esquizotípica (301.22), Trastorno de Personalidad Antisocial (301.7), Trastorno de Personalidad Fronteriza (301.83), Trastorno de Personalidad Histriónica (301.50), Trastorno de Personalidad Narcicista (301.81), Trastorno de Personalidad Evitativa (301.82), Trastorno de Personalidad Dependiente
20 (301.6), Trastorno de Personalidad Obsesiva- Compulsiva (301.4) y Trastorno de Personalidad No Especificado de Otra Manera (301.9):

El aumento de cognición incluyendo el tratamiento de deterioro de cognición en otras enfermedades tales como esquizofrenia, trastorno bipolar, depresión, otros trastornos psiquiátricos y condiciones psicóticas asociadas con deterioro cognitivo, ej., enfermedad de
25 Alzheimer: y

Disfunciones sexuales incluyendo Trastornos de Deseo Sexual tales como Trastorno del Deseo Sexual Hipoactivo (302.71), y Trastorno de Aversión Sexual (302.79); trastornos de excitación sexual tales como Trastorno de Excitación Sexual Femenino (302.72) y Trastorno Eréctil Masculino (302.72); trastornos orgásmicos tales como Trastorno Orgásmico Femenino
30 (302.73), Trastorno Orgásmico Masculino (302.74) y Eyaculación Prematura (302.75); trastorno de dolor sexual tal como Dispareunia (302.76) y Vaginismo (306.51); Disfunción Sexual No

163
182

Especificada de Otra Manera (302.70); parafilias tales como Exhibicionismo (302.4), Fetichismo (302.81), Frotteurismo (302.89), Pedofilia (302.2), Masoquismo Sexual (302.83), Sadismo Sexual (302.84), Fetichismo Travéstico (302.3), Voyerismo (302.82) y Parafilia No Especificada de Otra Manera (302.9); trastornos de identidad de sexo tales como Trastorno de Identidad de Sexo en Niños (302.6) y Trastorno de Identidad de Sexo en Adolescentes o Adultos (302.85); y Trastorno Sexual no Especificado de Otra Manera (302.9).

Todas las diferentes formas y sub- formas de los trastornos mencionados en la presente son contempladas como parte del presente invento.

“Tratamiento” incluye profilaxis, donde esto es apropiado para las condiciones pertinentes.

En otra realización del invento, se divulgan composiciones farmacéuticas que contienen uno o más antagonistas de receptores del CRF. Para los propósitos de administración, los compuestos del presente invento se pueden formular como composiciones farmacéuticas. Las composiciones farmacéuticas del presente invento incluyen una cantidad farmacéuticamente efectiva de un antagonista de receptores del CRF del presente invento (es decir, un compuesto de la estructura (I) y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable. Así, el antagonista de receptores del CRF está presente en la composición en una cantidad efectiva para tratar un trastorno particular. En una realización del invento, las composiciones farmacéuticas del presente invento pueden incluir un antagonista de receptores del CRF en una cantidad entre 0.1 mg y 250 mg por dosificación dependiendo de la ruta de administración. En otra realización la dosificación puede estar entre 1 mg y 60 mg. En otra realización, la dosificación puede ser por ejemplo, 5 mg, 10 mg, 15 mg o 20 mg. Concentraciones y dosificaciones apropiadas se pueden determinar fácilmente por alguien con experiencia en el estado de la técnica.

Vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables son familiares para aquellos con experiencia en el estado de la técnica. Para composiciones formuladas como soluciones líquidas, los vehículos y/o diluyentes aceptables incluyen solución salina y agua estéril, y opcionalmente pueden incluir antioxidantes, amortiguadores, bacteriostatos y otros aditivos comunes. Las composiciones también se pueden formular como píldoras, cápsulas, gránulos, o tabletas que contienen, además de un antagonista de receptores del CRF, diluyentes, agentes tensoactivos y dispersantes, aglomerantes y lubricantes. Alguien con habilidad en este estado de la técnica puede además formular el antagonista de receptores del CRF en una forma apropiada, y de acuerdo con

prácticas aceptadas, tales como aquellas divulgadas en *Remington's Pharmaceutical Sciences*, Gennaro, Ed., Mack Publishing Co., Easton, PA 1990.

Además, los profármacos también están incluidos dentro del contexto de este invento. Los profármacos son vehículos unidos de manera covalente que liberan un compuesto de la estructura (I) *in vivo* cuando tal profármaco es administrado a un paciente. Los profármacos generalmente son preparados al modificar grupos funcionales en una forma tal que la modificación es dividida, ya sea mediante manipulación de rutina o *in vivo*, proporcionando el compuesto precursor.

Con respecto a estereoisómeros, los compuestos de la estructura (I) pueden tener centros quirales y pueden ocurrir como racematos, mezclas racémicas y como enantiómeros individuales o diastereoisómeros. Todas estas formas isoméricas son incluidas dentro del presente invento, incluyendo mezclas de las mismas. Además, algunas de las formas cristalinas de los compuestos de la estructura (I) pueden existir como polimorfos, las cuales están incluidas en el presente invento. Además, algunos de los compuestos de la estructura (I) también pueden formar solvatos con agua u otros solventes orgánicos. Tales solvatos son incluidos de manera similar dentro del alcance de este invento.

En otra realización, el presente invento proporciona un método para tratar una variedad de trastornos o enfermedades incluyendo enfermedades o trastornos endocrinos, psiquiátricos y neurológicos. Tales métodos incluyen la administración de un compuesto del presente invento a un mamífero (ej., una persona) en una cantidad suficiente para tratar el trastorno o enfermedad. Tales métodos incluyen administración sistémica de una composición farmacéutica que contiene una cantidad farmacéuticamente efectiva de un antagonista de receptores del CRF de este invento. Como se utiliza en la presente, administración sistémica incluye métodos orales y parenterales de administración. Para administración oral, las composiciones farmacéuticas apropiadas de antagonistas de receptores del CRF incluyen polvos, granulos, píldoras, tabletas, y capsulas así como también líquidos, jarabes, suspensiones, y emulsiones. Estas composiciones también pueden incluir saborizantes, preservativos, agentes de suspensión, espesantes y emulsificantes, y otros aditivos farmacéuticamente aceptables. Para administración parenteral, los compuestos del presente invento se pueden preparar en soluciones de inyección acuosa las cuales pueden contener, además del antagonista de receptores del CRF, amortiguadores, antioxidantes, bacteriostatos, y otros aditivos comúnmente empleados en tales soluciones.

165
~~16A~~

En otra realización, el presente invento permite la visualización diagnóstica de sitios específicos dentro del cuerpo mediante el uso de agentes radioactivos o no radioactivos. La utilización de un compuesto del presente invento puede proporcionar una evaluación fisiológica, funcional, o biológica de un paciente o proporcionar detección y evaluación de enfermedad o patología. Los farmacéuticos radioactivos son empleados en scintigrafía, tomografía de emisión de positrones (PET), tomografía computarizada (CT), y tomografía computarizada de emisión de fotones simples (SPECT). Para tales aplicaciones, se incorporan radioisótopos de tales elementos como yodo (I) incluyendo ^{123}I (PET), ^{125}I (SPECT), y ^{131}I , tecnecio (Tc) incluyendo ^{99}Tc (PET), fósforo (P) incluyendo ^{31}P y ^{32}P , cromo (Cr) incluyendo ^{51}Cr , carbono (C) incluyendo ^{11}C , fluor (F) incluyendo ^{18}F , talio (Tl) incluyendo ^{201}Tl , y emisores similares de positrones y radiación ionizante. Farmacéuticos no radioactivos son empleados en imágenes de resonancia magnética (MRI), fluoroscopia, y ultrasonido. Para tales aplicaciones, se incorporan isótopos de tales elementos como gadolinio (Gd) incluyendo ^{153}Gd , hierro (Fe), bario (Ba), manganeso (Mn), y talio (Tl). Tales entidades también son útiles para identificar la presencia de sitios objetivo particulares en una mezcla y para rotular moléculas en una mezcla.

Los siguientes ejemplos se proporcionan para propósitos de ilustración y no para propósitos de limitación.

EJEMPLOS

Los antagonistas de receptores del CRF de este invento se pueden preparar mediante los métodos divulgados en los Ejemplos. El ejemplo 25 presenta un método para determinar la afinidad de unión de receptores, y el Ejemplo 26 divulga un ensayo para clasificar compuestos de este invento para actividad de adenilato ciclasa estimulada por CRF.

Abreviaturas:

AcCN, MeCN: acetonitrilo

AcCN: Acetonitrilo

DBU: Ácido diaminobutírico

DCM: Diclorometano

DEAD: Dietilazodicarboxilato

166
165

DIC: N,N'- Diisopropilcarbodiimida

DIU: N,N'- diisopropilurea

DMA- DMA: N,N- dimetilacetamina dimetil acetal

DME: 1,2- dimetoxietano

5 DMF: Dimetilformamida

DMF- DMA: N,N- dimetilformamida dimetil acetal

EAA: acetoacetato de etilo

HOBt: 1- Hidroxibenzotriazol

LC/MS: cromatografía líquida – espectroscopia de masa

10 MDA: Malondialdehído bis- dimetilacetal

MsCl: Cloruro de metanosulfonilo

NaBH(OAc)₃: Triacetoxiborohidruro de sodio

Pd- C: Paladio (10%) sobre Carbono

TEA: Trietilamina

15 TFA: Ácido trifluoroacético

THF: Tetrahidrofurano

TosMIC: Isocianuro de tosilmetilo

TsCl: Cloruro de p- toluensulfonilo

TsOH: Ácido p- toluensulfónico

20

HPLC- MS Prep.

HPLC- MS Gilson equipado con auto- muestreador/recolector de fracción Wilson 215, un detector UV y un detector de Masa Termofinnigan AQA Single QUAD (electrospray);

Columna HPLC: BHK ODS- O/B, 5 μ , 30x75 mm

25 Gradientes HPLC: 35 mL/min, acetonitrilo al 10% en agua hasta acetonitrilo al 100% en 7 min, manteniendo acetonitrilo al 100% durante 3 min.

Método Analítico 1- Cromatografía Líquida de Alto Desempeño (HPLC- MS)

30 Plataforma: Serie HP 1100: equipado con un auto- muestreador, un detector UV (220 nM y 254 nM), un detector MS (electrospray);

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

167
~~766~~

Fase Movil: A=agua, 0.025% TFA; B=acetonitrilo, 0.025% TFA;
Tasa de Flujo: 1.0 mL/min;
Gradiente: 5%B/95%A a 95%B/5%A durante 13 min, luego mantener 2.5 min.

5 Método Analítico 2 – Cromatografía de Fluido Supercrítico (SFC)

Plataforma: Bomba Berger FCM1200 SFC, Detector de Arreglo de Diodos Agilent, automuestreador de Microplacas Agilent Modelo 220, Agilent Modelo 1946 MSD (interfase APCI);

Columna: Piridina Berger 60Q, 4 micras, 3 x 150 mm;

10 Solventes: CO2 Calidad SFC, metanol calidad optima con 1.5% de agua y ácido etanosulfónico al 0.025%;

Tasa de Flujo: 4.0 mL/min, presión trasera 120 Bar;

Gradiente: metanol al 5- 55%/CO₂ en 2.4 min.

15 Método Analítico – HPLC- MS Analítica (LC- MS)

Plataforma: Serie HP 1100: equipado con un auto- muestreador, un detector UV (220 nM y 254 nM), y un detector MS (APCI);

Columna: Waters XTerra 3 x 250 mm;

Solvente A: agua con TFA al 0.025%

20 Solvente B: acetonitrilo con TFA al 0.025%

Tasa de Flujo: 1.0 mL/min;

Gradiente: 5% B para 1.55 min, luego 10 a 90% B durante 46 min (47.55 min total)

Método Analítico 4 – HPLC- MS Analítica (LC- MS).

25 Plataforma: Serie 1100 HP/Agilent: equipado con un auto- muestreador, un detector UV (220 nM y 254 nM), y un detector MS (APCI);

Columna: Phenomonex Synergymax RP 2.0 x 50 mm;

Tasa de Flujo: 1.0 mL/min;

Solvente A: TFA al 0.05% en Agua

30 Solvente B: TFA al 0.05% en acetonitrilo

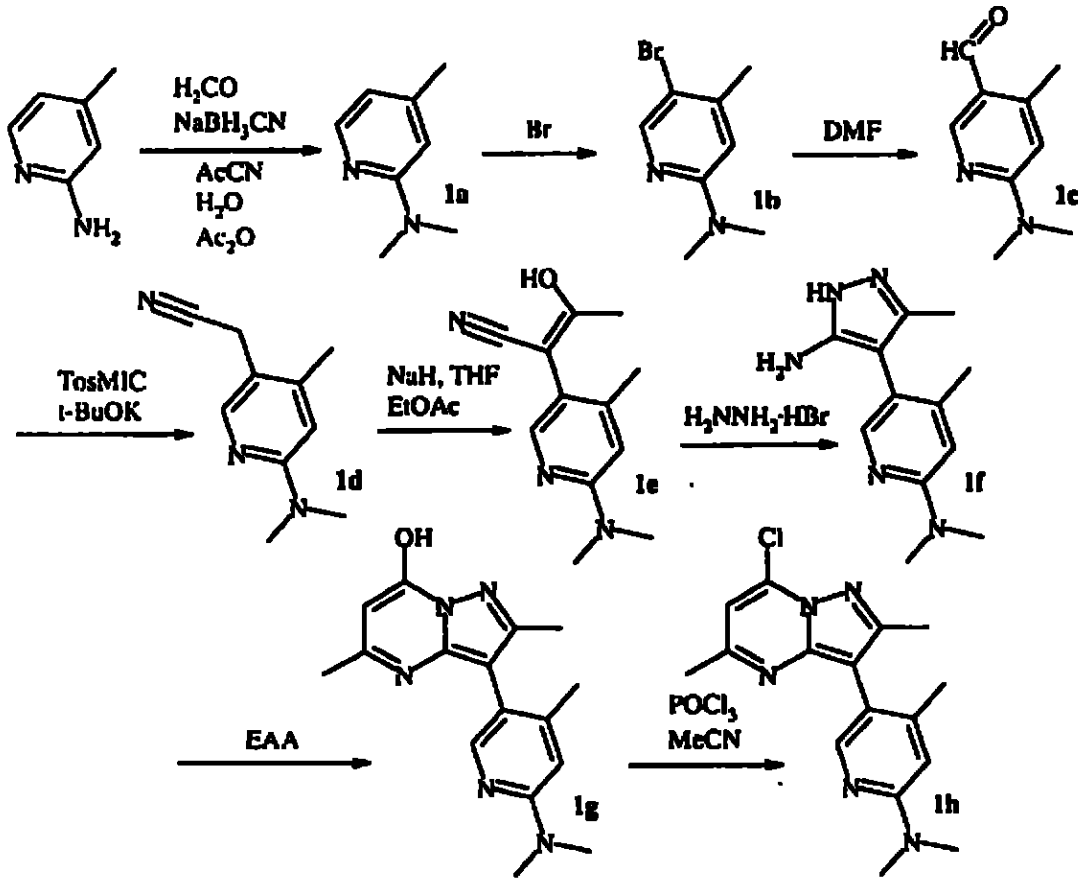
168
~~167~~

Gradiente: B al 5% para 0.25 min, luego entre 5% y 90% B entre 0.25 y 2.25 min, luego 90%B entre 2.25 y 3.25 min.

EJEMPLO 1

5

SINTESIS DEL REACTIVO [5- (7- CLORO- 2,5- METIL- PIRAZOLO[1,5- A]PIRIMIDIN- 3- IL)- 4- METIL- PIRIDIN- 2- IL]- DIMETIL- AMINA



10 Paso 1A:

A una mezcla de 2- amino- 4- picolina (33 g), NaBH₃CN (57 g), formaldehído (solución acuosa al 37%, 240 mL) en acetonitrilo (1 L) y agua (200 mL) se agregó por goteo ácido acético (60 mL) a 0 °C durante 2 horas. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 7 días y luego se concentro al vacío. El residuo se basificó con NaOH sólido a pH 10 y se extrajo con hexanos (3x 700 mL). El extracto combinado se lavó con 1N NaOH acuoso y salmuera, se

15

secó sobre Na_2SO_4 y evaporó al vacío para proporcionar 2- dimetilamino- 4- metilpirimidina como un aceite incoloro (compuesto 1a, 36 g, 88%).

169
~~768~~

Paso 1B:

5 A una mezcla del compuesto 1a (32 g), Na_2CO_3 (30 g) en DCM (50 mL) y agua (400 mL) se trató por goteo con una solución de bromino (13 mL en DCM (50 mL) a 0 °C durante 0.5 horas. La suspensión de color marrón claro resultante se agitó a 0 °C durante 0.5 horas. El resultante se extrajo con hexanos (2x 600 mL), y el extracto combinado se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó al vacío. El resultante crudo se purificó mediante cromatografía
10 en gel de sílice con 1:5 acetato de etilo/hexanos para proporcionar 5- bromo- 2- dimetilamino- 4- metilpirimidina como un sólido de color canela (compuesto 1b, rendimiento 78%).

Paso 1C:

15 A una suspensión de magnesio (11.3 g) en THF (20 mL) se agregó una cuarta de porción de una solución del compuesto 1b (48.5 g) del Paso 1B en THF (100 mL). La reacción se inició con 5 gotas de 1,2- dibrometano con calentamiento leve. Luego de la iniciación de la reacción se agregó 10 mL de THF. El resto de la solución se agregó por goteo para mantener un reflujo suave. Luego de terminar la adición de la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0.5 horas antes de inyectar DMF (1.5 equivlente) lentamente a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a
20 temperatura ambiente durante la noche y se apagó con NH_4Cl acuoso saturado. El resultante se extrajo con éter (2x 500 mL) y el extracto combinado se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 , y se concentró al vacío. El resultante se purificó mediante cromatografía de gel de sílice con 1:5 acetato de etilo/hexanos para proporcionar 2- dimetilamino- 4- metil- 5- formilpirimidina como un sólido color canela (compuesto 1c, rendimiento al 77%). La muestra analítica se obtuvo
25 mediante cristalización a partir de éter/hexanos.

Paso 1D:

30 En una suspensión de tBuOK (12.5 g) en DME (70 mL) a - 50 °C se agregó por goteo una solución de TosMIC (15.6 g) en DME (70 mL). La solución color marrón se agitó a -50 °C durante 10 minutos antes de agregar la solución del compuesto 1c (11 g) en DME (70 mL) por goteo. La mezcla resultante se agitó a -50 °C durante 0.5 horas y se apago con metanol (70 mL).

170
169

La mezcla se calentó a reflujo durante 1 hora y el solvente fue evaporado y particionado en acetato de etilo- agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 y se filtró a través de una almohadilla de gel de sílice con acetato de etilo. Este tratamiento final proporcionó 2- dimetilamino- 4- metil- 5- (cianometil)- pirimidina como un sólido de color amarillo (compuesto 1d, 9.5 g, 80%).

Paso 1E:

En una suspensión del compuesto 1d (40 g, 0.23 mol) y NaH (2.5 equitativo) en THF (100 mL) se agregó aproximadamente 5 mL de acetato de etilo. La mezcla se agito a temperatura ambiente hasta que comenzó una reacción exotérmica y el hidrogeno se desarrollo vigorosamente. Se agregó acetato de etilo (50 mL) por goteo para mantener un reflujo suave. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas antes de apagar con agua (100 mL). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se lavó varias veces con éter etílico. Luego la fase acuosa se acidificó, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (5 x 800 mL). El extracto combinado se lavó con salmuera (50 mL) y se secó sobre MgSO_4 . La concentración al vacío proporcionó la forma ceto de 1- ciano- 1- (6- dimetilamino- 4- metilpirimidina- 3- il)acetona y la forma enol de 3- hidroxil- but- 2- enenitrilo (compuesto 1e) como un sólido de color marrón (40 g, rendimiento 80%).

Paso 1F:

Una mezcla del compuesto 1e (30 g) e hidrobromuro de hidrazina (62 g) en etanol (150 mL) y agua (20 mL) se calentó a reflujo durante 1 hora. El etanol se removió al vacío y el residuo se diluyó con agua (50 mL). La fase acuosa se basificó con Na_2CO_3 y el resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó sobre MgSO_4 , se filtró y concentró al vacío para proporcionar 3- amino- 4- (6- dimetilamino- 4- metilpiridin- 3- il)- 5- metilpirazol como un aceite de color marrón (compuesto 1f, 30 g, rendimiento al 93%), el cual se cristalizó a partir de éter- hexanos.

Paso 1G:

Una solución del compuesto 1f (29.5 g) y acetoacetato de etilo (2.5 equivalente) en dioxano (100 mL) se calentó a reflujo durante 20 horas. La suspensión se enfrió, y se agregó éter

171
~~170~~

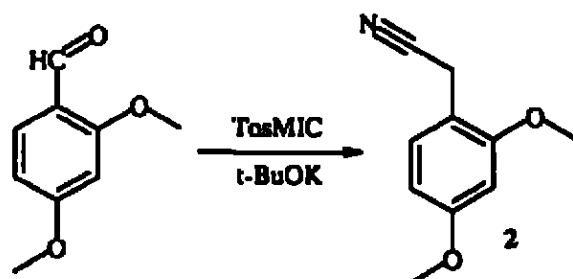
(200 mL). El sólido se recolectó mediante filtración al vacío y se obtuvo 2,5- dimetil- 3- (6- dimetilamino- 4- metilpiridin- 3- il)- 7- hidroxipirazolo[1,5- a]pirimidina como un sólido de color canela (compuesto 1g, 23.5 g, rendimiento al 62%). El filtrado se concentró al vacío y el residuo se disolvió en agua (50 mL). Esta fase acuosa se extrajo con éter (3 x 300 mL) para remover el material de inicio e impurezas. El producto luego se extrajo con DCM (5 x 300 mL) proporcionando 6g más (rendimiento total al 78%) del compuesto 1g.

Paso 1H:

Una suspensión del compuesto 1g (11 g) y POCl₃ (2 equivalente) en acetonitrilo (50 mL) se calentó a reflujo durante 8 horas. La reacción se apagó con hielo y se basificó con Na₂CO₃. El producto se extrajo con acetato de etilo (2 x 200 mL). El extracto se secó sobre MgSO₄, se filtró a través de una almohadilla de gel de sílice y se concentró al vacío para proporcionar [5- (7- cloro- 2,5- dimetil- pirazolo[1,5- a]piridin- 3- il)- 4- metil- amina como un sólido amarillento (compuesto 1h, 11.5 g, rendimiento 99%).

EJEMPLO 2

SINTESIS DEL REACTIVO (2,4- DIMETOXI- FENIL)- ACETONITRILO



Paso 2:

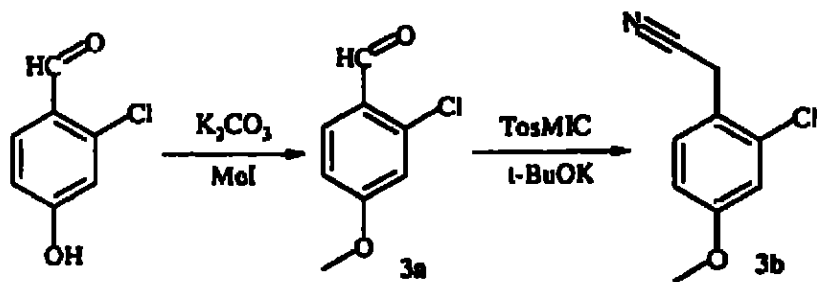
A una suspensión t- BuOK (47.3 g) en DME (150 mL) a -30 °C (baño de hielo seco/acetona) se agregó por goteo una solución de TosMIC (58.8 g) en DME (150 mL), manteniendo la temperatura de la mezcla por debajo de -30 °C. La solución se agitó y se dejó enfriar a -60 °C durante 10 minutos antes de agregar una solución de 2,4- dimetoxibenzaldehído (50 gl) en DME (150 mL) por goteo, manteniendo la temperatura de la mezcla de reacción por debajo de -50°C. La mezcla de reacción se agitó entre -50 °C y -60 °C durante 1 hora, luego se agregó metanol (200 mL). La mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas. El solvente se evaporo

172
121

y el residuo se particionó entre acetato de etilo y agua con ácido acético agregado (40 mL). La capa acuosa se extrajo con una porción adicional de acetato de etilo, luego las capas de acetato de etilo combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice, eluyendo con 1:1 hexanos/acetato de etilo para proporcionar 2(48.8 g).

EJEMPLO 3

SINTESIS DE LOS REACTIVOS 2- CLORO- 4- METOXI- BENZALDEHIDO Y (2- CLORO- 4- METOXI- FENIL)- ACETONITRILO



Paso 3A:

Se agitaron 2- cloro- 4- hidroxibenzaldehido (9.56 g) y K_2CO_3 (25.3 g) con DMF (30 mL) a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se agregó yodometano (4.0 mL), el frasco de reacción se selló, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se agregó 300 mL de 2:1 hexanos/acetato de etilo, después de lo cual la mezcla se lavó 3 veces con agua y una vez con salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y luego se evaporó a un volumen de aproximadamente 50 mL. El precipitado formado se filtró y se lavó con hexanos para proporcionar el Cmpd 3a como un sólido de color canela (6.0 g).

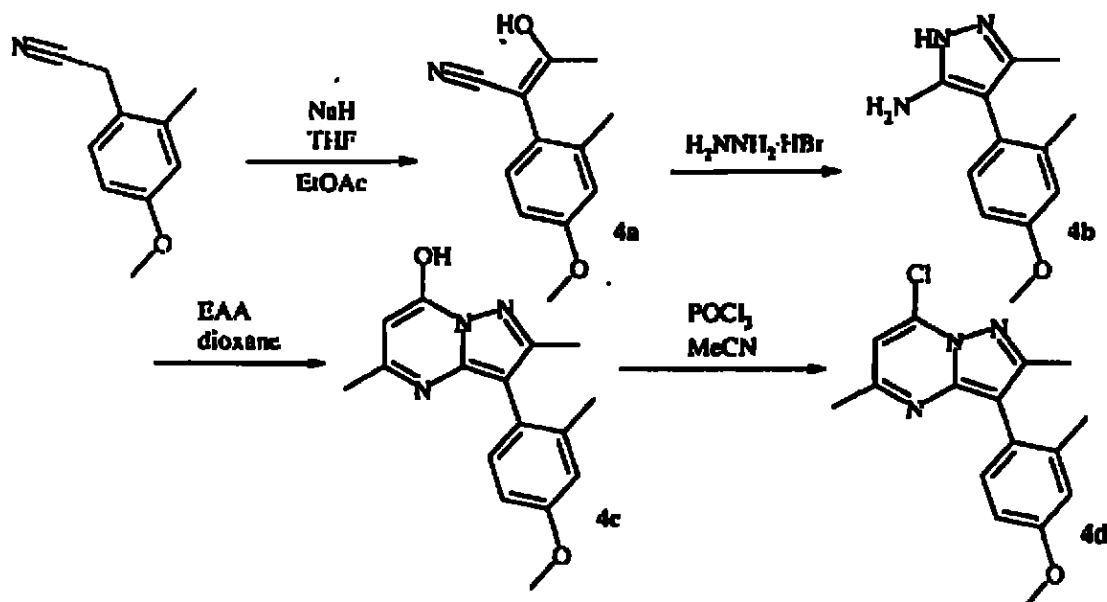
Paso 3B:

La formación del acetonitrilo del compuesto 3b siguió el proceso del Paso 2 empleando t-BuOK y TosMIC en DME.

173
AC

EJEMPLO 4

SISTESIS DEL REACTIVO 7- CLORO- 3- (4- METOXI- 2- METIL- FENIL)- 2,5- DIMETIL- PIRAZOLO[1,5- A]PIRIMIDA



5 Paso 4A:

Se agregó hidruro de sodio (12.0 g de suspensión al 60% en aceite) a una solución de 4-metoxi- 2- metilfenilacetonitrilo (30 g) en THF anhidro (300 mL) a temperatura ambiente bajo nitrógeno. Se agregó aproximadamente 2 mL de acetato de etilo y la mezcla se calentó gradualmente a una temperatura interna de 66 °C. Luego de aproximadamente 10 minutos se produjo una reacción vigorosa, y el calentamiento se discontinuó mientras se agregaba por goteo acetato de etilo adicional (75 mL) durante aproximadamente 20 minutos para mantener reflujo. Se observó desarrollo vigoroso de hidrógeno. Al finalizar la adición de acetato de etilo, la mezcla de reacción comenzó a enfriarse, y la mezcla se agitó y se dejó enfriar durante 3 horas. Se agregó 150 mL de agua seguido por 300 mL de éter. La capa acuosa se lavó con dos porciones adicionales de éter. Los extractos de éter se descartaron. La capa acuosa se acidificó con 20 mL de ácido clorhídrico concentrado (pH ~5), luego la mezcla se extrajo con tres porciones de acetato de etilo. Los extractos combinados de acetato de etilo se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y evaporaron para proporcionar ketonitrilo crudo **4a** como un aceite de color ámbar (39 g) el cual se utilizó sin purificación adicional.

Paso Alterno 4A:

Se agregó hidruro de sodio (35.44 g de una suspensión al 60% en aceite, 1.48 mol) a una solución de 4- metoxi- 2- metilfenilacetonitrilo (148.8 g, 0.92 mol) en THF anhidro (2 L) a temperatura ambiente. Se agregó EtOAc (30 mL) y la mezcla se calentó gradualmente a una temperatura interna de 7.01 °C. La reacción inició, y el calentamiento se discontinuó inmediatamente al remover el manto calentador completamente. Se agregó por goteo EtOAc (374 mL, total 4.14 mol) para mantener el reflujo. Se observó un desarrollo vigoroso de hidrogeno y la reacción se agito por 2 horas después de terminar la adición de EtOAc. Se agregó agua (750 mL) seguido por hexanos (750 mL) con agitación vigorosa y la capa acuosa se separó y se acidificó con HCl concentrado a pH ~2. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 400 mL) y los extractos combinados se secaron (MgSO₄) y concentraron al vacío para proporcionar 4a como un aceite de color ámbar (183.8 g, 0.90 mol, 98%, pureza 99%).

Paso 4B:

Una mezcla de 4a crudo (37.8 g) y mohidrobromuro de hidrazina (23.1 g) se suspendió en etanol absoluto (225 mL) y agua (25 mL). La mezcla se sometió a reflujo durante aproximadamente 3 horas. La mezcla de reacción se dejo enfriar, luego el solvente se evaporó. Se agregó acetato de etilo. y la mezcla se neutralizó mediante adición de NaHCO₃ acuoso saturado (200 mL), y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (4x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 mL), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y evaporó para proporcionar el compuesto 4b crudo como un aceite de color naranja pálido el cual se utilizo sin purificación adicional.

Paso Alterno 4B:

El compuesto 4a (183.8 g, 0.9 mol) se disolvió en EtOH (1.09 L) y agua (109 mL) y se agregó hidrobromuro de hidrazina (112.39 g, 0,99 mol). La mezcla se sometió a reflujo (temperatura de baño 90 °C) durante 2.5 horas, tiempo durante el cual el monitoreo LC/MS mostró una reacción completa. La mezcla de reacción se dejo enfriar y se concentró al vacío para remover la EtOH y se particionó entre NaHCO₃ (950 mL, acuosa saturada) y EtOAc (400 mL). La capa acuosa se separó y se extrajo adicionalmente con etOAc (3 x 400 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (400 mL), se secaron (MgSO₄) y se concentraron

al vacío para proporcionar aminopirazolo 4b crudo como un aceite color ámbar (168.8, 80% puro), el cual se utilizó sin purificación adicional.

175
~~174~~

Paso 4C:

5 Se agregó acetoacetato (EAA)(200 mL) a una solución de 4b (40.2 g, 0.18 mol) en dioxano seco (180 mL). La mezcla se sometió a reflujo a 115 °C durante 20 horas, tiempo durante el cual la pirazolopirimidina 4c se precipitó a partir de la solución como un sólido blanco. La mezcla de reacción se enfrió y el precipitado se filtró y se lavó con éter frío. El precipitado luego se secó al vacío para proporcionar 2.25 g (0.079 mol, 42.7%) del compuesto 4c como un sólido
10 blancuzco.

Paso Alternativo 4C:

15 Se agregó acetato de etilo (EAA)(200 mL) a una solución de 4b crudo (180 g, 0.62 mol) en etanol absoluto (500 mL). La mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas, tiempo durante el cual la pirazolopirimidina 4c se precipitó a partir de la solución como un sólido blanco. La mezcla de reacción se enfrió y el precipitado se filtró y lavó con éter frío. El precipitado luego se secó al vacío para proporcionar 131 g (0.46 mol, 75%) del compuesto 4c como un sólido blancuzco.

20 **Paso 4D:**

Se agregó oxiclórico de fósforo (12 mL) a una suspensión del 4c (12.1 g) en acetonitrilo anhidro (60 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a 80 °C durante 30 horas, en tal punto la mezcla de reacción fue una solución de color rojo profundo claro. La mezcla de reacción fue vertida en 300 mL de hielo/agua, y la matraz de reacción se enjuagó y neutralizó con
25 carbonato de sodio acuoso saturado. La mezcla roja se volvió amarilla bajo neutralización. Las capas orgánicas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (4 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 mL), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, y concentraron para proporcionar un aceite marrón claro. El producto crudo se cromatografió sobre gel de sílice utilizando 2:1 hexanos/ acetato de etilo,
30 proporcionando el compuesto 4d (12.1 g, 94%) como un aceite amarillo claro, el cual se solidificó al sentar.

176
175

Paso 4D alterno:

A una suspensión de pirazolopirimidina **4c** (235.1 g, 0.83 mol) en acetonitrilo anhidro (1.2 L) se agregó oxicloruro de fósforo (232 mL, 2.49 mol) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a 80 °C y se agitó durante 20 horas y se dejó enfriar y concentrar al vacío a

5 aproximadamente 1/4 del volumen. Se agregó trozos de hielo y agua cuidadosamente con agitación para hacer un volumen total de hasta 1L. Asegurando una temperatura por debajo de 5 °C utilizando un baño de hielo y agregando más trozos de hielo a la mezcla, el pH se llevó entre 6- 7 aproximadamente utilizando NaOH (2 M, acuoso). La suspensión fría resultante se extrajo con EtOAc (3 x 500 mL) y las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄) y concentraron al vacío para proporcionar cloro pirimidina **4d** como un sólido cristalino ceroso rojo. (258.3 g, pureza al 93%), el cual se utilizó directamente para el próximo paso.

También preparados por este método son:

4e 2,5- dimetil- 3- (2,4- dimetoxifenil)- 7- cloropirazolo[1,5- a]- pirimidina (comenzando a partir de **2**);

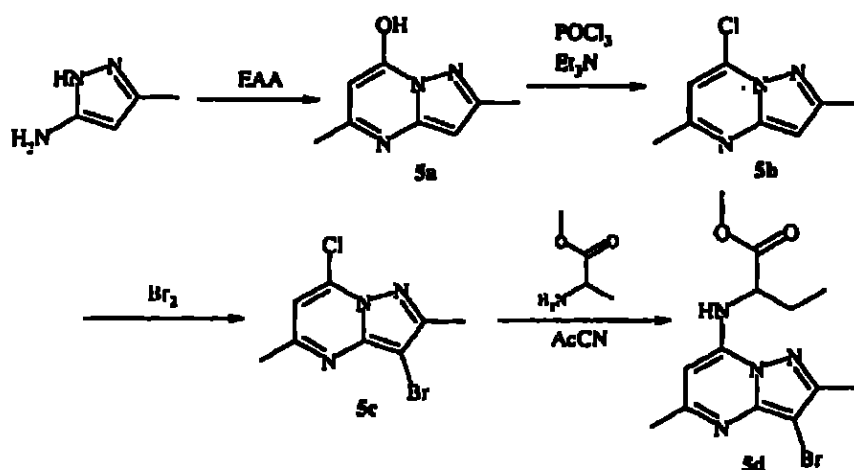
15 **4f** 2,5- dimetil- 3- (2- cloro- 4- metoxifenil)- 7- cloropirazolo[1,5- a]- pirimidina (comenzando a partir de **3b**); y

4g 2,5- dimetil- 3- (4- etoxifenil)- 7- cloropirazolo[1,5- a]- pirimidina (comenzando a partir de 4- etoxifenilacetonitrilo).

20

EJEMPLO 5

SINTESIS DEL REACTIVO ESTER METILICO DEL ÁCIDO 2- (3- BROMO- 2,5- DIMETIL- PIRAZOLO[1,5- A]PIRIMIDIN- 7- ILAMINO)- BUTÍRICO



177
178

Paso 5A:

Una solución de 3- amino- 5- metilpirazolo (20.0 g), acetoacetato de etilo (32.0 g), ácido acético (6 mL), y dioxano (150 mL) se sometió a reflujo por 16 horas. Un sólido blanco fue precipitado, el cual se recolectó mediante filtración. La torta filtrante se lavó con éter para proporcionar 5a (29.0 g, 86%) como un sólido blanco.

Paso 5B:

A una suspensión de 5a (5.0 g) en 1,4- dioxano (30 mL) se agregó trietilamina (8.50 mL) y oxidloruro de fósforo (7.4 mL). La reacción se calentó bajo nitrógeno a 100 °C durante 2 horas.

La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo luego se trató sucesivamente con agua y una solución de bicarbonato de sodio acuoso (pH final 8). Se agregó diclorometano y la mezcla se lavó tres veces con agua. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, y concentraron a un aceite marrón oscuro. El crudo resultante se purificó mediante cromatografía de gel de sílice utilizando 30% acetato de etilo en hexanos como un eluyente, proporcionando 5b (3, 8 g, 70%) como un sólido blanco.

Paso 5C:

Se agregó bromo (0.51 mL) a una solución de 5b (1.5 g) en 1:1 metanol/agua (40 mL) a – 10 °C. Luego de 10 minutos, la mezcla se filtró para recolectar el precipitado formado. La torta filtrante se lavó con MeOH/H₂O frío (1:1) hasta que el filtrado se aclaró y luego se secó al vacío para proporcionar 5c (3.0 g) como un sólido blancuzco, el cual se utilizó inmediatamente sin ninguna purificación adicional.

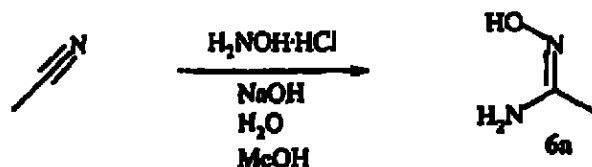
Paso 5D:

Al compuesto 5c (preparado anteriormente) se agregó hidrocioruro (RS)- metil 2- amino butirato (40 mL) y tamices moleculares 4 angstrom. La mezcla de reacción se calentó a 110 °C durante 5 horas. Se agregó acetato de etilo y bicarbonato de sodio acuoso a la mezcla de reacción enfriada, luego la capa orgánica se lavó tres veces con salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y evaporó para proporcionar un sólido amarillo crudo. La purificación mediante cromatografía de gel de sílice utilizando 30% acetato de etilo/hexanos como eluyente proporcionó 5d (800 mg, 28%) como un sólido blancuzco.

178
~~177~~

EJEMPLO 6

SINTESIS DEL REACTIVO M- HIDROXI- ACETAMIDINA



5 Paso 6:

Se agregó hidróxido de sodio (39 g de una solución acuosa 50%) a una suspensión de hidrocloreuro de hidroxilamina (34 g) en metanol (100 mL) a temperatura ambiente. Se agregó acetoneitrilo (20 g) y la mezcla se calentó a 60 °C durante 15 horas. La mezcla se enfrió y los solventes se evaporaron, luego se agregó 300 mL de etanol al residuo. El sólido se filtró y se enjuagó con 200 mL de etanol, luego el filtrado se evaporó a un volumen de 75 mL. El precipitado resultante se recolectó mediante filtración, se lavó con etanol, luego se secó al vacío para proporcionar oxima de acetamida 6a (19.5 g) como un sólido blanco.

También preparados por este método son:

6b: oxima de propionamida y

15 6C: oxima de butiramida.

EJEMPLO 7

SINTESIS DEL REACTIVO 2,2,2- TRIFLUORO- N- HIDROXI- ACETAMIDINA



20 Paso 7:

Se agregó una solución de metóxido de sodio (3.59 mL de una solución al 50% por peso en metanol) a una suspensión de hidrocloreuro de hidroxilamina (10.9 g) en metanol (200 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 10 minutos luego se filtró, y el sólido se enjuagó con metanol. El filtrado se enfrió y agitó en un baño de hielo, luego se burbujeó gas de trifluoroacetoneitrilo (16.7 g) en la solución durante 30 minutos. La mezcla de reacción se dejó

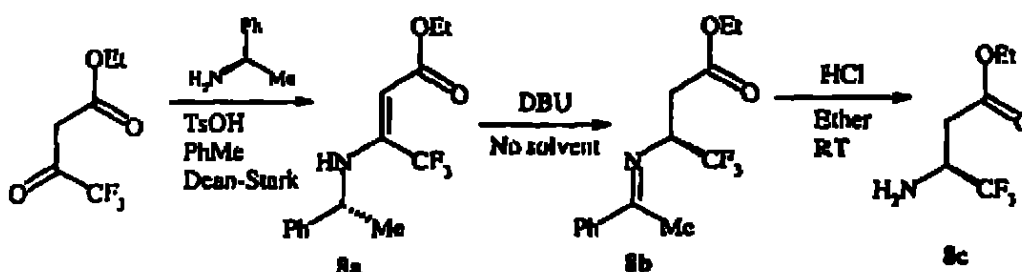
calentar a temperatura ambiente luego se evaporó a un volumen de 100 mL) y se filtró para remover sólidos. El filtrado se evaporó para proporcionar un sólido ceroso crudo (18 g). Una porción de este se purificó adicionalmente mediante destilación al vacío *bulb-to-bulb*, proporcionando el compuesto 7 como un sólido ceroso.

179
~~170~~

5

EJEMPLO 8

SISTESIS DEL REACTIVO ESTER ETILICO DEL ÁCIDO (S)- 4,4,4- TRIFLUORO- 3- METIL- BUTIRICO



Paso 8A:

Se agregó benzilamina de (R)- alfa- metilo (16.0 g) a una solución de 4,4,4-trifluorobutirato de etilo (24.4 g) en tolueno (75 mL). Se agregó hidrato del ácido *p*-Toluensulfónico (630 mg), y la mezcla se calentó a reflujo con abstinencia de agua mediante una trampa Dean- Stark. Luego de 2 horas, la mezcla se enfrió, se agregó acetato de etilo (100 mL), y la solución se lavó con bicarbonato de sodio acuoso seguido por salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y evaporó a un aceite amarillo. El aceite se sometió a destilación al vacío (recolección entre 102- 110 °C, ca. 5 mm Hg), proporcionando 17.5 g del compuesto 8a como un aceite incoloro.

Paso 8B:

Se agregó DBU (18.1 mL) al compuesto 8a (817.44 g) y la mezcla marrón se calentó a 70 °C durante 12 horas. La mezcla fría se aplicó a un tapón de gel de sílice, eluyendo con 4:1 hexanos/acetato de etilo para proporcionar el compuesto 8b (14.5 g) como un aceite amarillo.

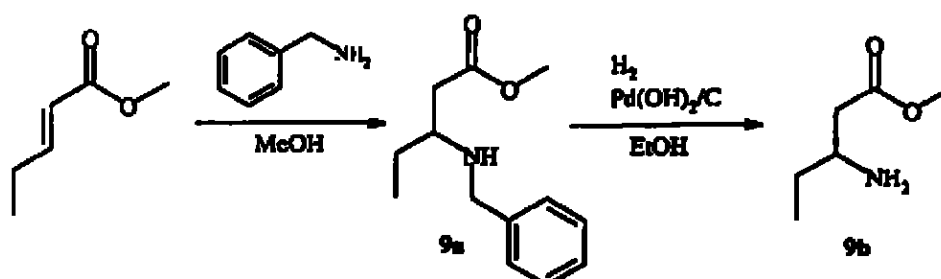
Paso 8c:

180
479

Se agregó ácido clorhídrico (7.0 mL, 2N) a una solución del compuesto 8b (800 mg) en éter (10 mL). La mezcla se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 15 horas luego las capas se separaron. La capa acuosa se lavó 3 veces con éter luego se evaporó hasta sequedad. El residuo se co- evaporó dos veces con tolueno, luego se secó al vacío para proporcionar el compuesto 8c (410 mg) como una goma.

EJEMPLO 9

SINTESIS DEL REACTIVO ESTER METILICO DEL ÁCIDO 3- AMINO- PENTANÓICO



Paso 9A:

Se agregó benzilamina (2.51 mL) a una solución de *trans*- 2- pentenoato de etilo (2.62 g) en metanol (10 mL). El frasco de reacción se selló y la solución se calentó a 85 °C durante 3 horas. El solvente se evaporó, y el residuo se cromatograficó en gel de sílice, eluyendo con 3:1 hexasanos/acetato de etilo para proporcionar 9a (2.9 g) como un aceite amarillo.

Paso 9B:

Una mezcla de 9a (2.3 g), hidróxido de paladio en carbón de leña (530 mg), y etanol (10 mL) se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de hidrogeno (1 atmosfera, globo) durante 17 horas. La mezcla de reacción se roció con nitrógeno luego se filtró y evaporó. El residuo se disolvió en DCM, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó para proporcionar el compuesto 9b (1.7 g) como un aceite incoloro, contaminado con aproximadamente 20% del éster etílico correspondiente.

EJEMPLO 10

SINTESIS DEL REACTIVO HIDROCLORURO DEL ESTER (S)- NORVALINA- METÍLICO

181
~~180~~

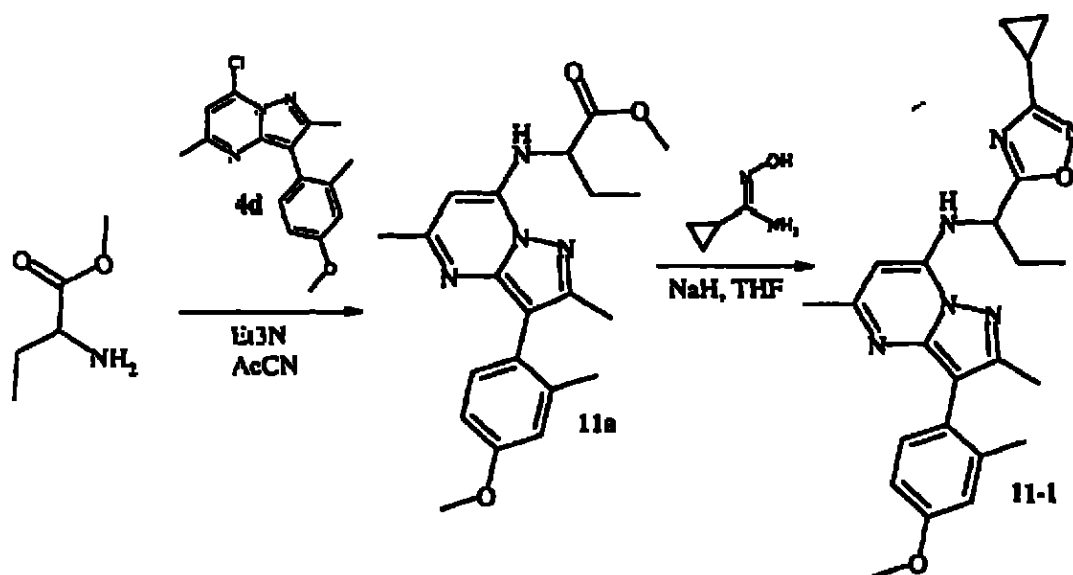


Paso 10:

Se agregó cloruro de acetilo (3.0 mL) a metanol (60 mL) con agitación en un baño de hielo. Se agregó (S)- norvalina (3.0 g) a la solución de metanol, y la mezcla se calentó a reflujo durante 19 horas. La solución fría se evaporó hasta sequedad, luego el residuo se co- evaporó tres veces con tolueno, luego se secó al vacío para proporcionar el compuesto 10 (4.3 g) como un sólido blanco.

EJEMPLO 11

SINTESIS DE [1- (3- CICLOPROPIL- [1,2,4]OXADIAZOL- 5- IL)- PROPIL]- [3- (4- METOXI- 2- METIL- FENIL)- 2,5- DIMETIL- PIRAZOLO[1,5- A]PIRIMIDIN- 7- YL]AMINA



Paso 11A:

182
181

Se agregó sal de hidrócluro de (RS)- metil- 2- aminobutirato (0.81 g) a una solución del compuesto 4d (0.800 g) en acetonitrilo anhidro (4 mL). Se agregó trietilamina (0.74 mL), y la mezcla se calentó en un tubo sellado en un reactor de microondas a 150 °C durante 35 minutos. El solvente se evaporó, y el residuo crudo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice utilizando 2:1 hexanos/acetato de etilo como un eluyente para proporcionar el compuesto 11a (0.585 g, 58%) como un sólido levemente amarillo.

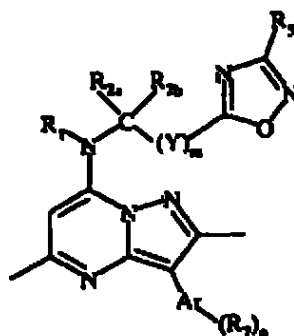
Paso 11B:

Se agregó hidruro de sodio (7 mg de una suspensión al 60% en un aceite mineral) a una suspensión de N- Hidroxiciclopropancarboxamidina (20 mg) en THF anhidro (1 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos, la solución de 11a (50 mg) en THF anhidro (0.5 mL), y la mezcla se calentó a 75 °C durante 1 hora. La mezcla se enfrió y se concentró, luego el residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice, utilizando 2:1 hexanos/acetato de etilo como un eluyente para proporcionar el compuesto 11- 1 (20 mg) como un aceite amarillo.

Dependiendo de la pirazolo- [1,5- a]- pirimidina, éster amino ácido y reactivo de oxima, se prepararon los compuestos en la siguiente tabla:

Tabla 1.

183
~~182~~



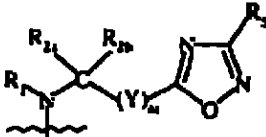
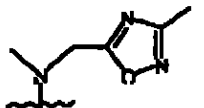
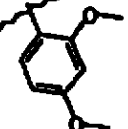
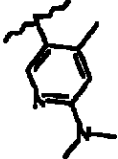
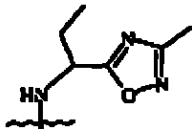
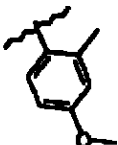
Cmpd			MW	MS	t _R	HPLC Method
11-1			432.52	433.0	5.81	1
11-2			392.46	393.0	4.75	3
11-3			468.56	469.2	6.122	1
11-4			434.54	435.1	6.022	1
11-5			420.51	421.0	5.629	1

184
185

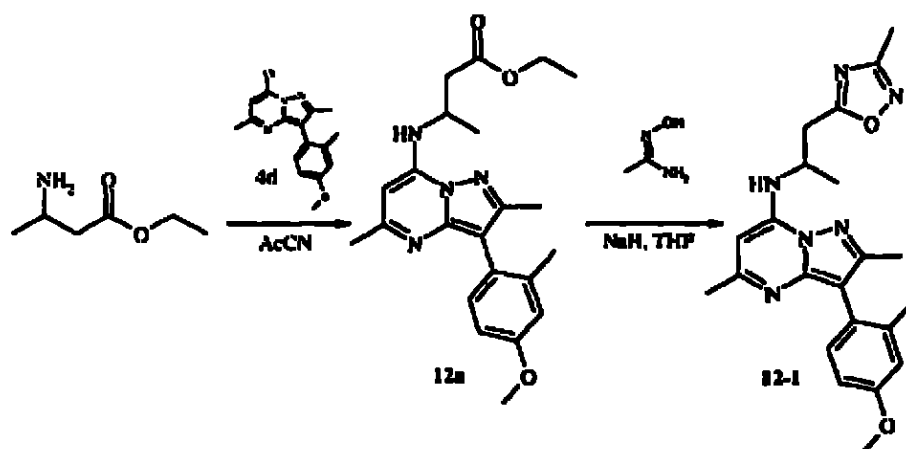
Cmpd			MW	MS	IR	HPLC Method
11-6			378.43	379.0	4.316	1
11-7			404.47	405.0	5.086	1
11-8			406.49	407.0	5.291	1
11-9			432.52	433.0	5.436	1
11-10			406.49	407.0	4.761	1
11-11			460.46	461.0	6.444	1
11-12			430.51	431.0	5.388	1
11-13			404.47	405.0	4.666	1
11-14			418.50	419.0	5.085	1

185
18A

Cmpd			MW	MS	t _R	HPLC Method
11-15			406.49	407.0	5.358	1
11-16			458.44	459.0	6.083	1
11-17			420.51	421.0	5.158	1
11-18			448.57	449.2	4.105	1
11-19			434.50	435.0	5.369	1
11-20			422.49	422.8	1.323	2
11-21			408.46	408.8	1.352	2
11-22			436.51	436.8	1.324	2
11-23			450.54	450.8	1.317	2

Cmpd			MW	MS	t _R	HPLC Method
11-24			408.46	408.8	1.431	2
11-25			482.59	482.8	1.539	2
11-26			406.49	407.2	1.923	1

**SINTESIS DE [3-(4- METOXI- 2- METIL- FENIL)- 2,5- DIMETIL- PIRAZOLO[1,5-
A]PIRIMIDIN- 7- IL][1- METIL- 2- (3- METIL- [1,2,4]OXADIAZOL- 5- IL)- ETIL]- AMINA**



3- aminobutirato de (R,S)- etilo (150 mg) se agregó a una solución de 4d (150 mg) en acetonitrilo anhidro (0.75 mL). La mezcla se calentó en un tubo sellado en un reactor de microondas a 150 °C durante 35 minutos. El solvente fue evaporado, luego el residuo crudo fue

187
~~186~~

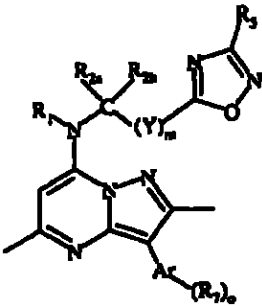
purificado mediante cromatografía de gel de sílice utilizando 2:1 hexas/acetato de etilo como eluyente para proporcionar el compuesto 12a (170 mg, 76%) como un aceite amarillo.

Paso 12 B:

5 Se agregó hidruro de sodio (21 mg de una suspensión al 60% en aceite mineral) a una suspensión de oxima de acetamida (60 mg) en THF anhidro (2 mL) a temperatura ambiente. La mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 45 minutos, luego se agregó una solución de 12a (160 mG) en THF anhidro(1.6 mL), el frasco de reacción fue sellado y la mezcla fue
10 purificado mediante cromatografía de gel de sílice, utilizando 1:1 hexas/acetato de etilo como eluyente para proporcionar 12- 1 (72 mg) como un aceite amarillo oscuro.

Dependiendo de la pirazolo- [1,5a]- pirimidina, éster aminoacido y reactivo de oxima, se prepararon los compuestos en la siguiente tabla:

15 Tabla 2.



Cmpd			MW	MS	tr'
12-1			406.49	407.0	4.831
12-2			468.56	469.0	6.358
12-3			460.46	461.0	4.676

188
~~187~~

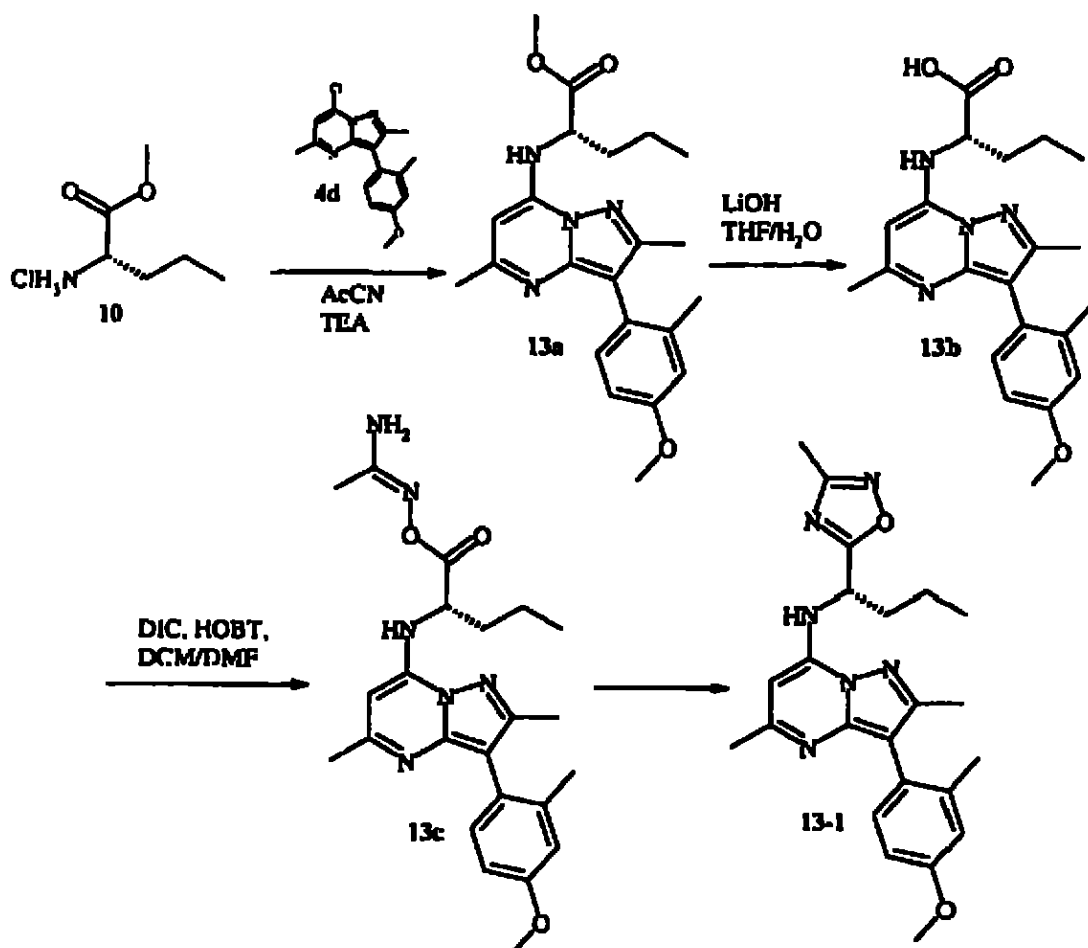
Cmpd			MW	MS	t_R^*
12-4			432.52	433.0	4.544
12-5			434.54	435.1	4.687
12-6			432.52	433.1	4.726
12-7			434.54	435.1	4.961
12-8			406.49	407.0	4.541
12-9			420.51	421.1	5.022
12-10			462.55	463.0	5.714
12-11			436.51	437.0	5.050

*Toda HPLC utilizó el método analítico 1.

189
109

EJEMPLO 13

SINTESIS DE [3- (4- METOXI- 2- METIL- FENIL)- 2,5- DIMETIL- PIRAZOLO[1,5- A]PIRIMIDIN- 7- IL]- [(S)- 1- (3- METIL- [1,3,4]OXADIAZOL- 5- IL)- BUTIL]- AMINA



5 Paso 13A:

Una mezcla del compuesto 10 (416 mg) y 4d (500 mg), trietilamina (0.35 ml) y acetonitrilo (4 mL) se calentó a 150 °C en un reactor de microondas durante 35 minutos. La mezcla fue particionada entre acetato de etilo y bicarbonato de sodio acuoso, luego la capa orgánica fue secada sobre sulfato de sodio, filtrada, y concentrada. El residuo fue

10 cromatograficado sobre gel de sílice, eluyendo con 4:1 hexanos/acetato de etilo 13a (340 mg) como un aceite amarillo

Paso 13B:

Se agregó hidrato de hidróxido de litio (44 mg) a una mezcla del compuesto 13a (320 mg), THf (2 mL), y agua (1 mL). La mezcla fue agitada vigorosamente a temperatura ambiente durante 30 minutos, luego se agregó hexanos (5 mL). Las capas fueron separadas y luego la capa acuosa se acidificó con 2N ácido clorhídrico (0.6 mL, el pH final 3- 4). El precipitado resultante fue recolectado mediante filtración, lavado con agua, co- evaporado con tolueno, luego secado al vacío para proporcionar el compuesto 13b (215 mg) como un sólido amarillo.

Paso 13C:

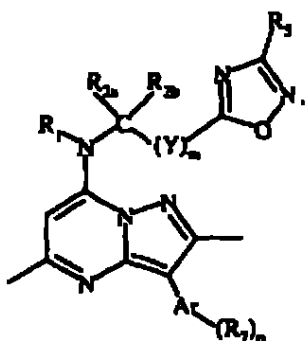
Una mezcla de 13b (160 mg), HOBT (79 mg), oxima de acetamida (47 mg), DCM (2 mL), y DMF (0.25 mL) se enfrió a - 15 °C. Se agregó DIC (0.085 mL) y la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente durante 2 horas. Los solventes fueron evaporados. Luego se agregó acetato de etilo (50 ml) y la mezcla fue lavada una vez con bicarbonato de sodio acuoso saturado. Luego una vez con 10% de fosfato de hidrógeno de potasio acuoso. La capa de acetato de etilo fue secada sobre sulfato de sodio, filtrada y concentrada para proporcionar el compuesto 13c.

Paso 13D:

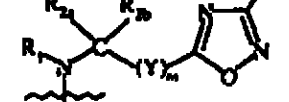
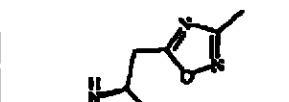
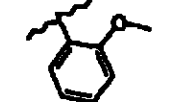
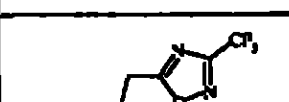
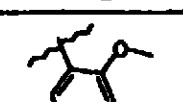
Se agregó piridina (1.5 mL) al compuesto 13c preparado en el paso anterior, luego la mezcla fue calentada en un tubo sellado a 100 m°C durante 2.5 horas. El solvente fue evaporado. El residuo fue adsorbido en éter luego se filtró para remover DIU, enjuagando con varias porciones de éter. El filtrado se evaporó, luego el residuo fue cromatograficado sobre gel de sílice, eluyendo con 3:1 hexanos/acetato de etilo para proporcionar el compuesto 13- 1 como un aceite amarillo. La base libre 13- 1 (115 mg) se disolvió en éter (2 mL), luego se agregó 2 M HCl en éter (0.205 mL) a temperatura ambiente, resultando en la formación de un precipitado blanco. El sobrenadante fue decantado, el sólido restante fue lavado dos veces con éter. El secado al vacío a 35 °C proporcionó 13- 1 sal de hidrocioruro (121 mg) como un sólido blanco.

Dependiendo de la pirazolo- [1,5a]- pirimidina, éster de ácido amínico y reactivo de oxima, se prepararon los compuestos en la siguiente tabla:

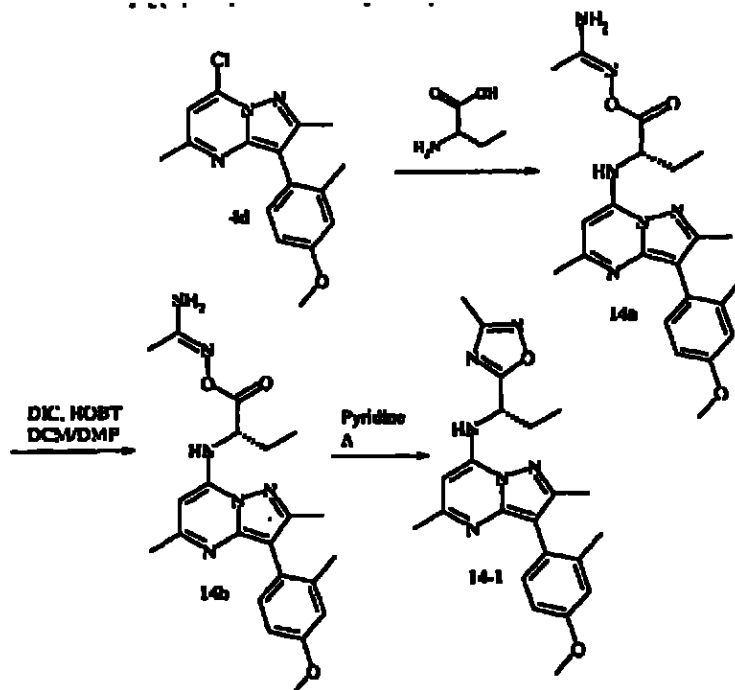
Tabla 3.



Cmpd			MW	MS	t _R	HPLC Method
13-1			420.51	421.1	20.990	3
13-2			460.46	461.1	5.440	1
13-3			460.46	461.0	5.991	1
13-4			480.88	481.1	14.033	3
13-5			460.46	461.1	5.458	1
13-6			480.88	480.7	6.215	1
13-7			476.46	477.1	13.596	3

Cmpd			MW	MS	IR	HPLC Method
13-8			476.46	477.0	5.115	I
13-9			530.43	530.7	6.288	I

**SÍNTESIS DE [3- (4- METOXI- 2- METIL- FENIL)- 2,5- DIMETIL- PIRAZOLO[1,5-
A]PIRIMIDIN- 7- IL]- [(S)- 1- (3- METIL- [1,2,4]OXADIAZOL- 5- IL)- PROPIL]- AMINA**



64

193

Se agregó una solución de bicarbonato de sodio (28.7 g) y ácido (S)- 2- aminobutírico (21.7 g) en agua a una solución de 4d (39.7 g) en dioxano (250 mL). La mezcla se agito y calentó hasta reflujo (baño de 102 °C) durante 14 horas. La mezcla fue enfriada a temperatura ambiente, luego se agregó HCl concentrado (16 mL) durante 10 minutos para pH final 4.5. Se formó un precipitado blanco copioso. La mezcla fue concentrada a un peso de aproximadamente 250 g, luego el residuo fue sometido a co- evaporación con varias porciones de acetato de etilo, resultando en una pasta aguada acuosa descolorida y gruesa. La mezcla fue filtrada, y la torta filtrada fue lavada con agua (total 350 mL). Luego la torta filtrada se seco al vacío a 35 °C, proporcionando el compuesto 14 a (45.2 g) como un sólido blanco.

Paso alterno 14A:

Se suspendió NaHCO_3 (97.45 g, 1.16 mol) y ácido (S)- 2- aminobutírico (74.25 g, 0.72 mol) en agua (900 mL). A esto se agregó una solución de cloropirimidina 4d (134.4 g) en dioxano (900 mL) y la mezcla resultante se calentó hasta reflujo y se agito durante 2.5 horas. La mezcla fue enfriada a temperatura ambiente, y acidificada a pH 4 agregando HCl concentrado (88 mL aproximadamente) por goteo formando un precipitado blanco copioso. La mezcla fue concentrada al vacío y el sólido resultante se convirtió en pasta aguada en agua (1 L), se agitó y filtró lavando con agua. Se observó más precipitado del producto a partir de los líquidos madres y se obtuvieron dos rendimientos más. Los sólidos combinados fueron secados al vacío para proporcionar el ácido carboxílico deseado 14a como un sólido de color crema (159.3 0.4 mol, >93% pureza). En un tratamiento final alterno, la mezcla de reacción es filtrada inmediatamente después de la acidificación con HCl concentrado y el sólido es disuelto en cloruro de metileno. El agua restante en el sólido se separó y removió y la capa de cloruro de metileno fue secada y concentrada para proporcionar 14a.

Paso 14B:

El compuesto 14a se suspendió (10 g) en tolueno (50 mL) y se evaporó hasta sequedad. Se agregó DCM seco (100 mL) seguido por HOBT (4.8 g) y oxima de acetamida (2.7 g). Se agregó DMF anhidro (11 mL), luego la mezcla de reacción fue agitada y enfriada en un baño de glicol de etileno/hielo seco a una temperatura interna de - 15.5 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. Luego se agregó DIC ((5.3 mL) por jeringa. La mezcla de reacción fue agitada y se dejó calentar durante

2 horas, después de lo cual la temperatura interna fue +16.5 °C. Los solventes fueron evaporados, luego se agregó acetato de etilo (150 mL) y la mezcla fue lavada una vez con 10% de fosfato de dihidrógeno potásico acuoso, dos veces con bicarbonato de sodio acuoso saturado, se lavó nuevamente con 10% fosfato de dihidrogeno potásico acuoso, y finalmente con salmuera. La
5 capa de acetato de etilo fue secada sobre sulfato de sodio, filtrada, y concentrada para proporcionar el compuesto crudo 14b.

Paso Alternativo 14B:

El compuesto 4a (411.91 g, 0.95 mol) fue suspendido en CH₂CH₂ (3.8 l) y DMF (300 mL),
10 a lo cual se agregó acetamidoxima 895.12 g, 1.28 mol) y HOBt (167.56 g, 1.24 mol) bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla fue enfriada a una temperatura interna de - 30 °C y se agregó por goteo DIC (194.15 mol) para mantener la temperatura a - 20 °C. La reacción se agitó a esa temperatura durante 1 hora y luego se dejó calentar a 10 °C durante las siguientes 3 horas. La mezcla fue concentrada al vacío y disuelta en EtOAc (5 l). La solución de EtOAc fue lavada con
15 NaHCO₃ (3 x 1.5 L, acuoso saturado), KH₂PO₄ (1500 mL, 1M), salmuera (2 x 1.5 L), secada con (MgSO₄) y concentrada al vacío para proporcionar 14b como una espuma de color amarillo.

Paso 14C:

Se agregó piridina (50 mL) al compuesto 14b del paso 14B, luego la mezcla se calentó
20 bajo nitrógeno a 100 °C durante 4 horas. La solución resultante se dejó enfriar, el solvente fue evaporado, y el residuo fue co- evaporado dos veces con acetato de etilo y una vez con heptano. El residuo fue adsorbido en 50 mL de éter, luego filtrado para remover DIU, enjuagado con varias porciones de éter. El filtrado fue evaporado, luego el residuo fue cromatografiado sobre gel de sílice, eluyendo con 2:1 hexanos/acetato de etilo para proporcionar el compuesto 14- 1
25 parcialmente purificado como una espuma levemente amarilla. La espuma fue co- evaporada dos veces con heptano, luego se agregó 5:1 heptano/acetato de etilo (60 mL), y la pasta aguada resultante fue agitada a temperatura ambiente durante 24 horas. El sólido fue filtrado y enjuagado con hexanos, proporcionando la base libre de 14- 1 (0.7 g) como un sólido blanco. El filtrado fue concentrado y un segundo rendimiento de base libre 14- 1 (0- 7g) fue recolectado, también como
30 un sólido blanco.

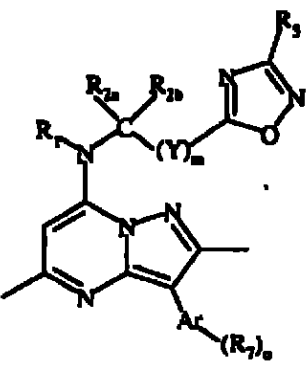
La base libre 14- 1 (6.0 g) se disolvió en 80 mL de acetona y se enfrió en un baño de glicol de etileno/hielo seco a - 12 °C (interna). Se agregó cloruro de hidrogeno (8.9 Ml de una solución 2.0 M en éter) en una porción. La solución de color amarillo claro fue agitada durante 1 minuto, luego el solvente fue evaporado. El residuo fue co- evaporado con dos porciones de acetona, luego se secó al vacío para proporcionar una espuma ámbar. La espuma fue pulverizada y luego secada al vacío a temperatura ambiente durante 24 horas, proporcionando la sal de hidrocloreuro 14- 1 (6.7 g) como un polvo de color canela amorfo.

Paso Alterno 14C:

El compuesto 4b del paso alternativo 14B fue disuelto en peridina (1.8 L), calentado a 100 °C, agitado durante 2 horas y luego fue concentrado al vacío para proporcionar un aceite marrón viscoso. La purificación mediante cromatografía rápida eluyendo con EtOAc:hexano (1:9, 2:8, 3:7, 4:6) proporcionó un sólido color crema. Este sólido fue convertido en pasta aguada en héptano (4 L) y molido a un polvo fino mediante agitación para proporcionar 14- 1 como un sólido cristalino (248.5 g, 98.3 % pureza)

Dependiendo de la pirazolo- [1,5a]- pirimidina, éster de ácido amínico y reactivo de oxima, se prepararon los compuestos en la siguiente tabla:

Tabla 4.



Cmpd			MW	MS	t _R	
14-1			406.49	407.0	4.915	
14-2			406.49	407.0	4.82	
14-3			432.52	433.1	4.987	
14-4			426.91	427.0	20.71	

EJEMPLO 14A

CARACTERIZACIÓN DE LA FORMA POLIMORFA DE [3- (4- METOXI- 2- METIL- FENIL)- 2,5- DIMETIL- PIRAZOLO[1,5A]PIRIMIDIN- 7- IL]- [(S)- 1- (3- METIL- [1,3,4]OXADIAZOL- 5- IL)- PROPIL]- AMINA

La base libre 14- 1 preparada como se mostró en el paso alterno 14C proporcionando 248.5 g de 14- 1 se puede caracterizar mediante, por ejemplo, espectrometría de difracción de polvo de rayos- X, espectrometría Raman y/o Calorimetría de Barrido Diferencial (DSC). La base libre de 14- 1 muestra el patrón XPRD de la figura 1 y se identificó como la forma polimorfa de [3- (4- metoxi- 2- metil- fenil)- 2,5- dimetil- pirazolo[1,5- a]pirimidin- 7- il]- [(s)- 1- (3- metil- [1,2,4]oxadiazol- 5- il)- propil]- amina.

La tabla 1 muestra los ángulos XRPD y los espaciamientos d para la forma polimorfa 1 de [3- (4- metoxi- 2- metil- fenil)- 2,5- dimetil- pirazolo[1,5- a]pirimidin- 7- il]- [(s)- 1- (3- metil- [1,2,4]oxadiazol- 5- il)- propil]- amina.

Tabla 1 líneas Espectrales de Difracción de Polvo de Rayos- X de la forma polimorfa 1

197

Grados 2- θ	Valor d en Angstroms
6.721	13.1397
8.361	10.5663
10.698	8.26247
11.757	7.52055
13.323	6.64016
15.112	5.85779
15.492	5.71491
15.959	5.54892
18.222	4.86461
18.965	4.67554
20.291	4.37294
21.428	4.14338
21.974	4.04163
22.664	3.92018
24.002	3.70457
25.082	3.54736
26.268	3.38993
26.941	3.30677
30.544	2.92437
31.289	2.85642

El patrón de difracción de polvo de rayos- X de la forma polimorfa 1 como se muestra en la figura 1 exhibe picos predominantes (expresados en grados 2θ (+/- 0.15 grados 2θ) en una o más de las siguientes posiciones: 6.721, 11.757, 13.323, 18.222, 21.426 y 21.974. Más específicamente, tales picos característicos están en 11.757 y 21.974, y adicionalmente en 6.721 y además en 13.323, 18.222, y 21.426.

Descripción de las Figuras:

La Figura 1 muestra datos de difracción de polvos de rayos- x obtenidos para la forma polimorfa 1 de [3- (4- metoxi- 2- metil- fenil)- 2,5- dimetil- pirazolo[1,5- a]pirimidin- 7- il)- [(s)- 1- (3- metil- [1,2,4]oxadiazol- 5- il)- propil]- amina como se describió antes. La forma 1 se caracterizó por tener un patrón XRPD con señales sustancialmente como se listó en la Tabla 1.

198

La Figura 2 muestra el espectro Raman de la forma polimorfa 1 de [3- (4- metoxi- 2- metil- fenil)- 2,5- dimetil- pirazolo[1,5- a]pirimidin- 7- il)- [(s)- 1- (3- metil- [1,2,4]oxadiazol- 5- il)- propil]- amina.

La Figura 3 muestra un termograma de Calorimetría de Barrido Diferencial (DSC) de la Forma Polimorfa 1 de [3- (4- metoxi- 2- metil- fenil)- 2,5- dimetil- pirazolo[1,5- a]pirimidin- 7- il)- [(s)- 1- (3- metil- [1,2,4]oxadiazol- 5- il)- propil]- amina.

Se reconocerá que los datos de espectros y difracción variarán levemente según varios factores tales como temperatura, concentración e instrumentación utilizados. La persona con experiencia reconocerá que las posiciones de picos XRPD son afectadas por las diferencias en altura de muestras. Las posiciones máximas citadas en la presente por lo tanto son sometidas a una variación de +/- 0.15 grados 2- θ .

Como se muestra en la Figura 3, la forma polimorfa 1 exhibe un pico endotérmico predominante en aproximadamente 108.3°C. Se debe reconocer que el pico endotérmico como se midió es dependiente de un número de factores incluyendo la maquina empleada, la tasa de calentamiento, el estándar de calibración, humedad y la pureza de la muestra utilizada. Por consiguiente, el término "aproximadamente 108.3 °C" pretende incluir tales variaciones de instrumentos.

Difracción de Polvo de Rayos- X

El análisis de Difracción de Polvo de Rayos- X (XRPD) se realizó sobre Broker D5005, utilizando el detector Sol- X. Las condiciones de adquisición fueron: radiación: Cu K α , tensión de generador: 40 kV, corriente de generador: 50 mA, ángulo de inicio: 2.0 °2 θ , ángulo final: 45.0 °2 θ , tamaño de paso: 0.02 °2 θ , tiempo por paso: 0.5 segundos. La muestra se preparó sobre un portamuestras con cero ruido.

Espectroscopia Raman

Configuración de Instrumentos: Sistema Óptico Kaiser Kaiser RXN1 Micro Raman.
Muestra sobre bandeja de muestra A1, láser 1 = 785 nm.

199

Calorimetría de Barrido Diferencial (DSC)

- 5 Configuración de Instrumentos: PE DSC 7, bandeja de muestras no hermética, corre @ 10K/min a 150°C, muestra 1- 5- 5 mg.

EJEMPLO 14B

- 10 SINTESIS Y CARACTERIZACION DE LA FORMA POLIMORFA 2 DE [3- (4- METOXI- 2- METIL- FENIL)- 2,5- DIMETIL- PIRAZOLO[1,5- A]PIRIMIDIN- 7- IL]- [(S)- 1- (3- METIL- [1,2,4]OXADIAZOL- 5- IL)- PROPIL]- AMINA

- 15 La Forma Polimorfa 2 de [3- (4- metoxi- 2- metil- fenil)- 2,5- dimetil- pirazolo[1,5- a]pirimidin- 7- il]- [(s)- 1- (3- metil- [1,2,4]oxadiazol- 5- il)- propil]- amina se preparó como sigue:

- 20 La Forma polimorfa 1 de [3- (4- metoxi- 2- metil- fenil)- 2,5- dimetil- pirazolo[1,5- a]pirimidin- 7- il]- [(s)- 1- (3- metil- [1,2,4]oxadiazol- 5- il)- propil]- amina (0.74 g) se convirtió en pasta aguada en isopropanol acuoso al 50% (4mL). La temperatura fue ciclada entre 0 y 40°C durante 24 horas, luego la mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 3 días, luego la temperatura fue ciclada entre 0 y 40°C durante 24 horas. El sólido residual fue filtrado y secado a temperatura ambiente para proporcionar 0.70 g de la forma polimorfa 2 de [3- (4- metoxi- 2- metil- fenil)- 2,5- dimetil- pirazolo[1,5- a]pirimidin- 7- il]- [(s)- 1- (3- metil- [1,2,4]oxadiazol- 5- il)- propil]- amina.

- 25 La preparación de la forma polimorfa 2 de [3- (4- metoxi- 2- metil- fenil)- 2,5- dimetil- pirazolo[1,5- a]pirimidin- 7- il]- [(s)- 1- (3- metil- [1,2,4]oxadiazol- 5- il)- propil]- amina se repitió a gran escala como sigue.

- 30 La base libre 14- 1 se preparó en una forma análoga como se describió anteriormente en el EJEMPLO 14, excepto por la falta de la purificación cromatográfica presente en el paso 14C. La formación y liberación sucesiva de la sal de mesilato proporcionó un compuesto deseado con una alta pureza sin la necesidad de una cromatografía.

La Base Libre 14- 1 (2.48 kg, 6.10 mol, pureza química 90%) se agitó con acetato de n-butilo (12- 5 L) durante 30 a 45 minutos luego se agregó ácido Metano sulfónico (1.2 eq, 7.32 Mol, 703 g). Después de agitar durante 2- 3 horas entre 25- 30°C la mezcla se filtró. El sólido fue lavado con pasta aguada con acetato de n- butilo (5L) seguido por Heptano (7.5 L), luego secado durante 4- 6 horas a 50 ±5°C al vacío para proporcionar sal de Mesilato (2.48 kg, pureza química 97.375).

La sal de mesilato se agitó con agua DM (12.5 L) durante 15 a 30 minutos. Se agregó amoniaco acuoso a un pH de 9.0- 10. La suspensión se extrajo con acetato de etilo (3 x 7.5 L), luego los extractos combinados se lavaron con agua DM (5L) y solución de salmuera al 20% (5L). La solución orgánica se concentró al vacío por debajo de 50±5°C, retirando 85 a 90% del solvente, luego el residuo se enfrió a 30±5 °C. Se agregó heptano (15 L) y la mezcla se agitó durante 2 a 3 horas a 25- 30 °C luego 60 a 70% del solvente se destiló al vacío por debajo de 50±5 °C. La mezcla se enfrió a 30±5°C, se agitó durante 1 a 2 horas, luego se filtró. El sólido fue lavado con pasta aguada con Heptano (5L) luego secado al vacío por debajo de 50±5°C para proporcionar la forma polimorfa 1 de [3- (4- metoxi- 2- metil- fenil)- 2,5- dimetil- pirazolo[1,5-a]pirimidin- 7- il]- [(s)- 1- (3- metil- [1,2,4]oxadiazol- 5- il)- propil]- amina (1.70 kg, pureza química 99.34%).

Una mezcla de la Forma poliforma 1 (1.37 kg, 3.37 Mol, pureza por HPLC 99.34%) de [3- (4- metoxi- 2- metil- fenil)- 2,5- dimetil- pirazolo[1,5- a]pirimidin- 7- il]- [(s)- 1- (3- metil- [1,2,4]oxadiazol- 5- il)- propil]- amina y acetato de etilo (2.05 L) se calentó entre 40 y 45 °C (se observó una solución clara). Luego la solución se enfrió a 30±5°C y se agregó Heptano (6.85 L) antes de calentar a 60±2.5 °C. La Forma Polimorfa 2 de material de inicio de [3- (4- metoxi- 2- metil- fenil)- 2,5- dimetil- pirazolo[1,5- a]pirimidin- 7- il]- [(s)- 1- (3- metil- [1,2,4]oxadiazol- 5- il)- propil]- amina se preparó como se describió anteriormente, (0.5% por peso) se agregó a 60±2.5 °C luego la mezcla se enfrió a 40±2.5 °C, luego se calentó a 50±2.5°C cuando material de inicio adicional se agregó (0.5% por peso). La pasta aguada resultante fue enfriada a 30±5°C y agitada durante 12 horas a 30±5 °C. Se agregó heptano (2.74 L) y la mezcla se agitó durante 12 horas más a 30±5 °C. La pasta aguada se filtró y la pasta aguada sólida se lavó con Heptano (2.74 L). El sólido se filtró al vacío a 50±5°C durante 8 horas para proporcionar 0.97 kg de la Forma

polimorfa 2 de [3- (4- metoxi- 2- metil- fenil)- 2,5- dimetil- pirazolo[1,5- a]pirimidin- 7- il]- [(s)- 1- (3- metil- [1,2,4]oxadiazol- 5- il)- propil]- amina (HPLC pureza de 99.58%).

201

Método HPLC

- 5
- Columna: Zorbax SB- C18(150x4.6 mm), 3.5 micras
- Fase Móvil- A: TFA al 0.05% (Acuoso)
- Fase Móvil- B: TFA al 0.025% (Acetonitrilo)
- Temperatura de Columna: 40°C
- Tasa de Flujo: 1.9 ml/min
- 10
- Longitud de Onda de Detección: 225 nm
- Volumen de Inyección: 5µl
- Tiempo de Corrida: 30 min
- Concentración: 0.3 mg/ml
- Programa Gradiente: gradiente lineal

15

Tiempo en min	Fase Movil- A(%)	Fase Movil- B(%)
0	75	25
25	5	95
29	5	95
30	75	25

- Tiempo de corrida post: 5 min
- Tiempo de retención: Forma 2 aproximadamente 9 min
- Diluyente: Fase Móvil- A: Fase Móvil- B (1:1

20

La forma polimorfa 2 de [3- (4- metoxi- 2- metil- fenil)- 2,5- dimetil- pirazolo[1,5- a]pirimidin- 7- il]- [(s)- 1- (3- metil- [1,2,4]oxadiazol- 5- il)- propil]- amina muestra el patrón XPRD (Figura 4).

- 25
- La tabla 2 muestra los ángulos XRPD y espaciamientos d para la forma polimorfa 2 de [3- (4- metoxi- 2- metil- fenil)- 2,5- dimetil- pirazolo[1,5- a]pirimidin- 7- il]- [(s)- 1- (3- metil- [1,2,4]oxadiazol- 5- il)- propil]- amina.

Tabla 2: Líneas Espectrales de Difracción de Polvo de Rayos- X de la Forma Polimorfa 1

202

Grado 2- θ	Valor d en Ångstroms
10.415	8.48651
12.125	7.29347
12.36	7.15526
13.177	6.7136
13.527	6.5406
15.121	5.85426
16.045	5.51918
16.331	5.42339
19.457	4.55852
20.133	4.40682
20.2941	4.2386
21.28	4.1718
22.239	3.99412
22.823	3.89318
23.51	3.78098
24.714	3.59933
25.488	3.49186
26.261	3.39074
27.858	3.19988
29.537	3.02169

5 Descripción de las Figuras:

La Figura 4 muestra los datos de difracción de polvo de rayos- X obtenidos para la Forma Polimorfa 2 de [3- (4- metoxi- 2- metil- fenil)- 2,5- dimetil- pirazolo[1,5- a]pirimidin- 7- il)- [(s)- 1- (3- metil- [1,2,4]oxadiazol- 5- il)- propil]- amina como se describió anteriormente. La forma 2 se caracterizó por tener un patrón XRPD con señales sustancialmente como se listó en la Tabla 1.

La Figura 5 muestra el espectro Raman de la Forma polimorfa 2 de [3- (4- metoxi- 2- metil- fenil)- 2,5- dimetil- pirazolo[1,5- a]pirimidin- 7- il)- [(s)- 1- (3- metil- [1,2,4]oxadiazol- 5- il)- propil]- amina.

203

La Figura 6 muestra un termograma de Calorimetría de Barrido Diferencial (DSC) de la Forma Polimorfa 2 de [3- (4- metoxi- 2- metil- fenil)- 2,5- dimetil- pirazolo[1,5- a]pirimidin- 7- il)- [(s)- 1- (3- metil- [1,2,4]oxadiazol- 5- il)- propil]- amina.

Se reconocerá que los espectros y datos de difracción variarán levemente según diferentes factores tales como la temperatura, concentración e instrumentación utilizada. La persona con experiencia reconocerá que las posiciones pico XRPD son afectadas por las diferencias en altura de muestra. Las posiciones pico citadas en la presente por lo tanto son sometidas a una variación de +/- 0.15 grados 2- teta.

Como se muestra en la Figura 6, la forma polimorfa 6 exhibe un pico endotérmico predominante en 115.1 °C. Se debe reconocer que el pico endotérmico como se midió es dependiente de un número de factores incluyendo la maquina empleada, la tasa de calentamiento, el estándar de calibración, la humedad y la pureza de la muestra utilizada. Por consiguiente, el término "115.1 °C aprox." pretende incluir tales variaciones de instrumentos.

Difracción de polvo de rayos- X

El análisis de Difracción de Polvo de Rayos- X (XRPD) se realizó sobre Broker D5005, utilizando detector Sol- X. Las condiciones de adquisición fueron: radiación: Cu K α , tensión de generador: 40 kV, corriente de generador: 50 mA, ángulo de inicio: 2.0 °2 θ , ángulo final: 45.0 °2 θ , tamaño de paso: 0.04 °2 θ , tiempo por paso: 1 segundo. La muestra se preparó sobre portamuestras con cero ruido.

Espectroscopia Raman

Configuración de Instrumentos: Sistema Óptico Kaiser Kaiser RXN1 MicroRaman. Muestra sobre la bandeja de muestra A1, láser 1 = 785nm.

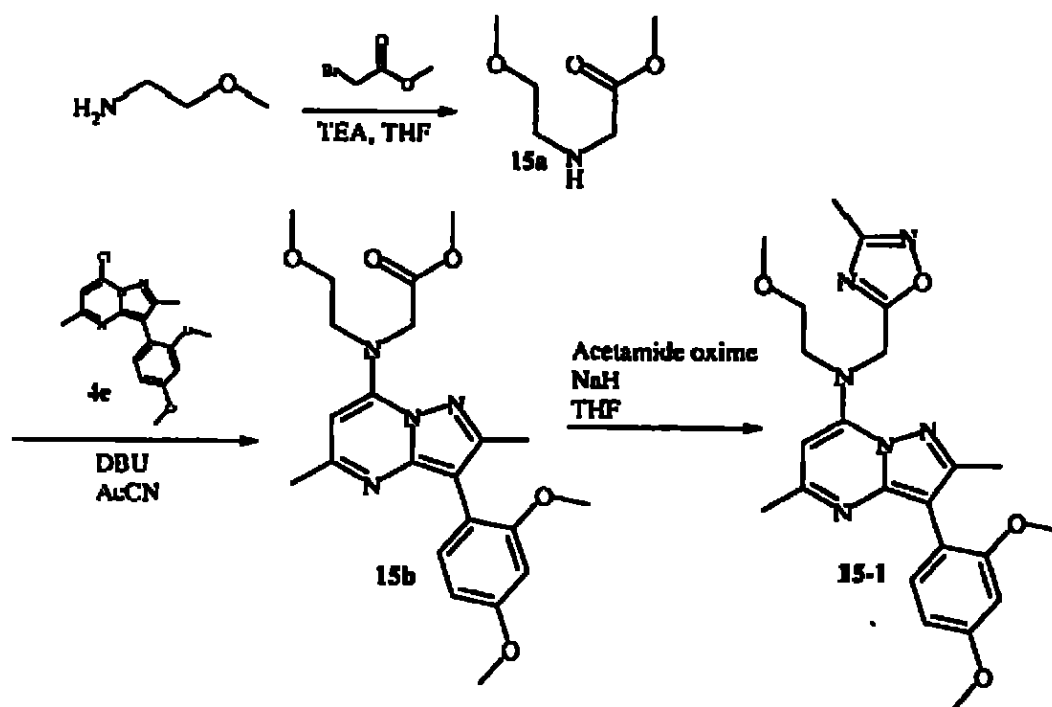
Calorimetría de Barrido Diferencial (DSC)

Configuración de Instrumentos: Q 1000 TA, bandeja de muestras no hermética, corrido a 10K/min hasta 150°C, Flujo N2 = 50 mL/min, muestra 1.5- 5 mg.

20A

EJEMPLO 15

SINTESIS DE [3- (2,4- DIMETOXI- FENIL)- 2,5 -DIMETIL- PIRAZOLO[1,5- A]PIRIMIDIN- 7- IL]- (2- METOXI- ETIL)- (3- METIL- [1,2,4]OXADIAZOL- 5- ILMETIL)- AMINA



5

paso 15A:

A una solución de 2- metoxietilamina (2.9 mL) en THF (40 mL) se agregó trietilamina (9.3 mL) seguido por bromoacetato de metilo (2.8 mL). La mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 16 horas, luego el solvente fue evaporado. El residuo se disolvió en acetato de etilo (100 mL), se lavó con agua (2x 50mL), salmuera (50 mL), luego la capa orgánica fue secada sobre sulfato de magnesio y concentrada. El residuo fue purificado mediante cromatografía de gel de sílice utilizando 95:5 diclorometano/metanol como eluyente para proporcionar 15a (1.8 g, 37% rendimiento) como un liquido incoloro. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): 2.78 (t, 2H, J=3Hz), 3.33 (s, 3H), 3.43 (s, 2H), 3.48 (t, 2H, J=3Hz), 3.70 (s, 3H).

15

Paso 15B:

Se agregó DBU (0.22 mL) y compuesto 15a (220 mg) a una solución del compuesto 4e (400 mg) en acetonitrilo (4 mL). La solución fue agitada y calentada a 80 °C durante 16 horas. La mezcla enfriada fue concentrada, luego se agregó acetato de etilo (20 mL). La mezcla fue lavada

205

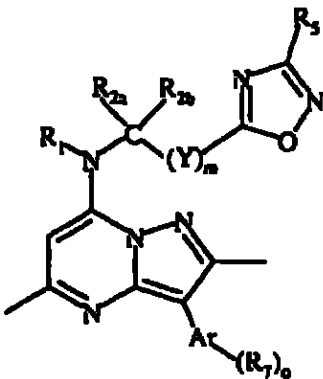
con agua (2 x 10 mL), luego se lavó con salmuera (10 mL), y la capa orgánica resultante fue
 secada sobre sulfato de magnesio, filtrada y concentrada. El residuo fue purificado mediante
 cromatografía de columna de gel de sílice utilizando 95:5 diclorometano/metanol como eluyente
 para proporcionar el compuesto 15b como un aceite. Masa 428.8 (MH⁺); HPLC: método analítico
 2, tiempo de conservación 1.46 min.

Paso 15C:

Una suspensión de oxima de acetamida (60 mg en THF anhidro (5 mL) fue agitada a
 temperatura ambiente mientras se agregó NaH (32 mg de 60% de dispersión en aceite). La
 mezcla fue agitada durante 45 minutos a temperatura ambiente, luego se agregó una solución del
 compuesto 15b 8173 mg) en THF anhidro (5 mL). La mezcla fue sometida a reflujo durante 2
 horas. La mezcla enfriada se concentró, luego se absorbió en acetato de etilo (10 mL) y se lavó
 con agua (2 x 10 mL) y salmuera (10 mL). La capa orgánica resultante fue secada sobre sulfato
 de magnesio, filtrada, y evaporada. El residuo se purificó mediante LC/MS preparativa para
 proporcionar el compuesto 15- 1. masa: 452.8 (MH⁺); HPLC: método analítico 2, tiempo de
 conservación 1.406 min.

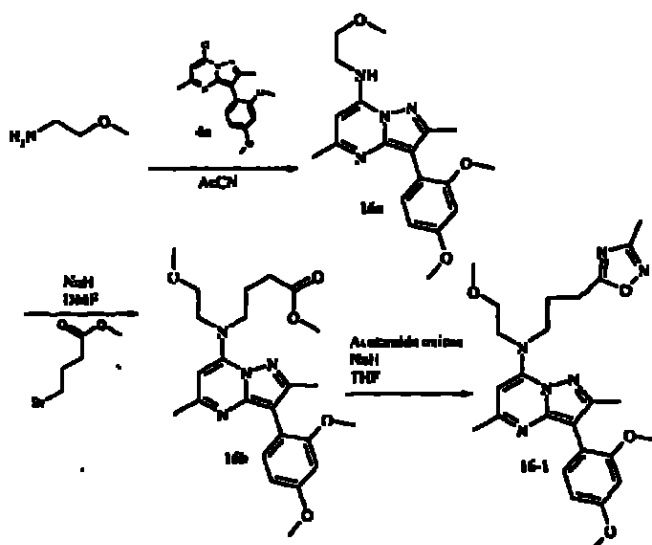
Dependiendo de la pirazolo- [1,4a]- pirimidina, éster de ácido amínico y reactivo de
 oxima, se prepararon los compuestos en la siguiente tabla:

Tabla 5.



Cmpd			MW	MS	t _R	
15-1			452.51	452.8	1.408	
15-2			432.53	433.2	3.192	
15-3			450.54	450.2	3.22	
15-4			436.51	436.8	1.17	

SINTESIS DE [3-(2,4-DIMETOXI-FENIL)-2,5-DIMETIL-PIRAZOLO[1,5-A]PRIMIDIN-7-IL]-(2-METOXI-ETIL)-[3-(3-METIL-[1,2,4]OXADIAZOL-5-IL)-PROPIL]-AMINA



Paso 16A:

Al compuesto 4e (200 mg) en acetonitrilo (5 mL) se agregó 2- metoxietilamina (2 mL). La solución fue agitada y calentada a 80 °C durante 16 horas. La mezcla fue concentrada al vacío.

El residuo fue disuelto en acetato de etilo (5 mL), y la solución resultante fue lavada con agua (2 x 5mL) y salmuera (5 mL). El secado sobre sulfato de magnesio, filtración, y concentración proporcionó un aceite amarillo, compuesto 16a, el cual se utilizó sin purificación adicional en el siguiente paso.

207

5 **Paso 16B:**

Se agregó hidruro de sodio (76 mg de una dispersión en aceite al 60%) a una solución de 16a preparada en el paso 16A en DMF (5 mL). Después de 5 minutos a temperatura ambiente, se agregó 4- bromobutirato de metilo (0.21 mL). La mezcla fue calentada durante 48 horas a 60 °C en un frasco sellado. La mezcla enfriada fue concentrada, adsorbida en acetato de etilo (25 mL) y lavada sucesivamente con agua (2 x 10 mL) y salmuera. La capa orgánica fue secada sobre sulfato de magnesio, filtrada, y concentrada. El residuo crudo 16b fue utilizado sin purificación adicional.

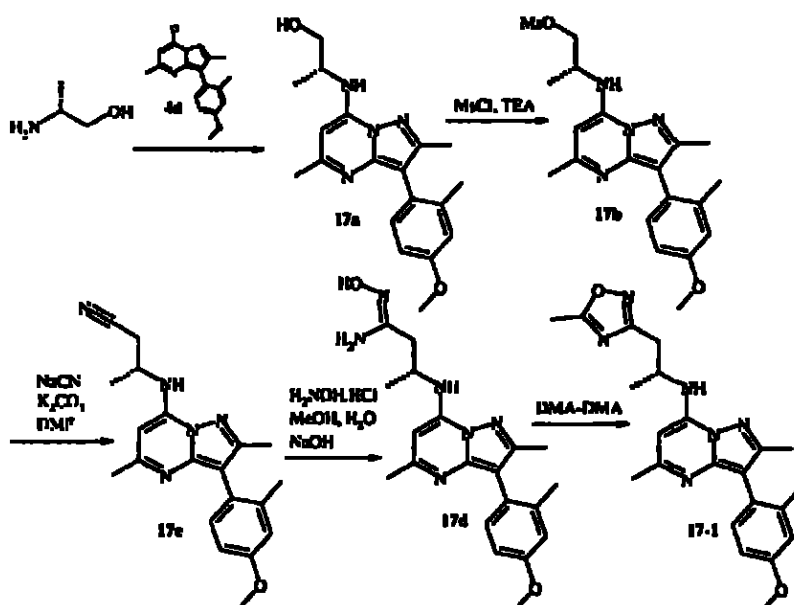
Paso 16C:

15 El compuesto crudo 16b, preparado como en el paso 16B, fue sometido al procedimiento del paso 15C. La mezcla de reacción cruda fue diluida con metanol, luego se purificó directamente mediante LC/MS preparativa para proporcionar el compuesto 16- 1. masa: 480.8 (MH⁺); HPLC: Método analítico 2, tiempo de conservación 1.353 min.

20

EJEMPLO 17

SINTESIS DE [3- (4- METOXI- 2- METIL- FENIL)- 2,5- DIMETIL- PIRAZOLO[1,5-A]PIRIMIDIN- 7- IL]- [(R)- 1- METIL- 2- (5- METIL- [1,2,4]OXADIAZOL- 3- IL)- ETIL]- AMINA



Paso 17A:

Una mezcla del compuesto 4d (1.0 g), (R)- 2- amino- 1- propanol (0.5 g), trietilamino (0.91 mL), y acetonitrilo (5 mL) fue calentada con agitación a 90 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción fue particionada entre bicarbonato de sodio acuoso saturado y acetato de etilo. La capa acuosa fue extraída con una porción adicional de acetato de etilo, luego las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre sulfato de sodio y concentradas para proporcionar el compuesto 17a como un aceite amarillo, el cual fue utilizado sin purificación adicional.

Paso 17B:

Una solución de cloruro de metanosulfonilo (0.68 g) en DCM (1.0 mL) se agregó por goteo a una mezcla agitada de compuesto crudo 17a (preparado como), trietilamina (0.91 mL), y DCM. Se obtuvo una solución marrón clara, y la mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 30 min. Se agregó una solución de bicarbonato de sodio, y la mezcla fue extraída con acetato de etilo (2 x 25 mL). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas una vez con una solución de carbonato de potasio y luego secadas sobre sulfato de sodio, filtradas, y concentradas para proporcionar el compuesto 17b como una espuma blanca. Este material fue utilizado sin purificación adicional.

Paso 17C:

209

Se agregó cianuro de sodio en polvo (0.33 g) y carbonato de potasio (0.92 g) a una solución del compuesto 17b (preparado como) en DMF (10 mL). La mezcla fue calentada en un tubo sellado a 100 °C durante 4 horas, formando un gel espeso. Se agregó una solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado (25 mL) y la mezcla fue extraída con acetato de etilo (2 x 25 mL). Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre sulfato de sodio, filtradas, y concentradas. El residuo fue purificado mediante cromatografía de gel de sílice utilizando 30% de acetato de etilo en hexano como eluyente, proporcionando el compuesto 17c (0.72 g, 62% rendimiento) como un aceite levemente amarillo.

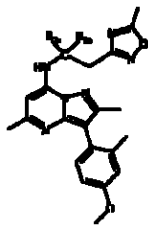
Paso 17D:

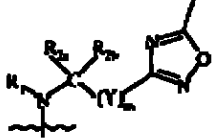
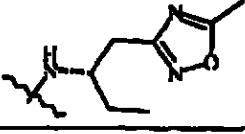
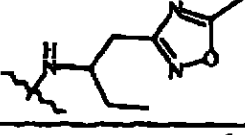
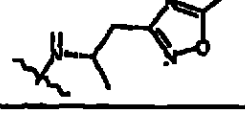
Una solución del compuesto 17c (200 mg) en etanol (4 mL) fue tratada con hidrócloruro de hidroxilamina 850 mg e hidróxido de potasio (40 mg). La mezcla fue agitada y calentada a 100 °C en un tubo sellado durante 4 horas. La mezcla enfriada fue filtrada, y la torta de filtrado fue lavada dos veces con 5 mL de etanol frío. Los filtrados combinados fueron concentrados proporcionando el compuesto 17d como un sólido blanco el cual fue utilizado sin purificación adicional.

Paso 17E:

El compuesto 17d (preparado como) se disolvió en N,N- dimetilacetamida dimetilacetal (4 mL). La mezcla fue calentada a 100 °C durante 2 horas. La mezcla fue concentrada y el residuo fue purificado mediante cromatografía de gel de sílice, eluyendo con 30% de acetato de etilo en hexano. El producto fue convertido en la sal de HCl siguiendo el procedimiento del paso 14C: 72 mg (28% rendimiento).

Dependiendo de la pirazolo- (1,5a]- pirimidina, éster de ácido amínico y reactivo de oxima, se prepararon los compuestos en la siguiente tabla:
Tabla 6.

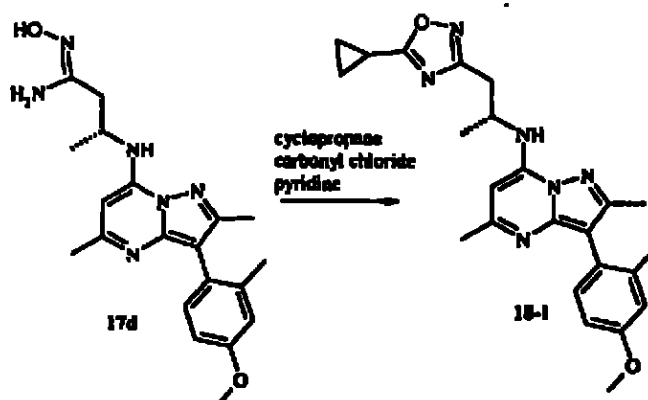


Cmpd		MW	MS	t _R ⁺
17-1		406.49	407	4.37
17-2		420.51	421	4.63
17-3		420.51	421	4.84
17-4		406.49	407	4.70

Toda HPLC empleo el método analítico 1.

EJEMPLO 18

SINTESIS DE [(R)- 2- (5- CICLOPROPIL- [1,2,4]OXADIAZOL- 3- IL)- 1- METIL- ETIL]- [3-
5 (4- METOXI- 2- METIL- FENIL)- 2,5- DIMETIL- PIRAZOLO[1,5- A]PIRIMIDIN- 7- IL]-
AMINA

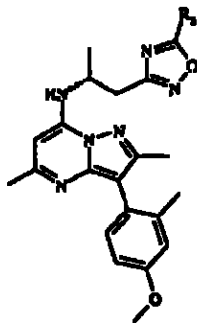


Paso 18A:

El compuesto crudo 17d (100 mg) se disolvió en 2 mL de piridina y se trato con cloruro de ciclopropanocarbonilo (0.024 mL). La mezcla fue calentada en un tubo sellado a 80 °C durante 2 horas, Luego el solvente fue evaporado y el residuo fue purificado mediante LC/MS preparativa.

Dependiendo de la pirazolo- (1,5a)- pirimidina y reactivo de cloruro de carbonilo, se prepararon los compuestos en la siguiente tabla:

Tabla 7.

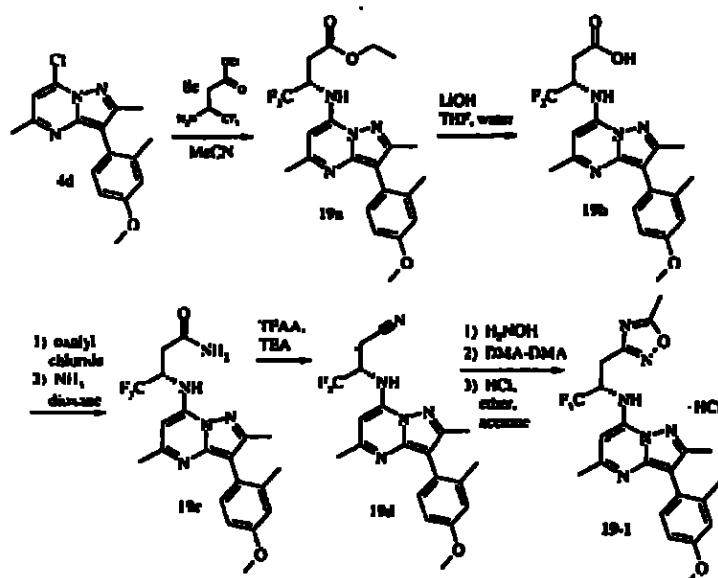


Cmpd	R ₃	MW	MS	t _R ^a
18-1		432.52	433	5.36
18-2		460.46	461	5.14

*Toda HPLC empleo método analítico 1.

EJEMPLO 19

SINTESIS DE [3- (4- METOXI- 2- METIL- FENIL)- 2,5- DIMETIL- PIRAZOLO[1,5-
A]PIRIMIDIN- 7- IL]- [(s)- 2,2,2- TRIFLUORO- 1- (5- METIL- [1,2,4]OXADIAZOL- 3-
ILMETIL- ETIL]- AMINA



Paso 19A:

Una mezcla de 4d (565 mg) y 8c (400 mg) en acetonitrilo (3.5 mL) fue calentada en un tubo sellado en un reactor de microondas a 150 °C durante 30 minutos. Se agregó una solución de bicarbonato de sodio acuoso, y la mezcla fue extraída una vez con 3:1 hexanos/acetato de etilo luego una vez con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre sulfato de sodio, filtradas y concentradas. El residuo fue purificado mediante cromatografía de gel de sílice utilizando 3:1 hexanos/acetato de etilo como eluyente para proporcionar 19a (410 mg, 53%) como un aceite levemente amarillo.

Paso 19B:

Una mezcla de 19a (1.1 g), hidróxido de litio 8300 mg), THF (10 mL), y agua (2 mL) se calentó a 90 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción enfriada fue tratada con ácido clorhídrico 4M (5 mL) y agua (25 mL), y la mezcla resultante fue extraída dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre sulfato de sodio, filtradas y evaporadas para proporcionar 19 b crudo (1.1 g) como un aceite amarillo, el cual se utilizó sin purificación adicional.

Paso 19C:

Una solución de 19b crudo (1.1 g) en THF (10 mL) a temperatura ambiente fue tratada con cloruro de oxalilo (0.34 g), seguido por dos gotas de DMF. Se observó evolución vigorosa de gas, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción fue concentrada, luego se agregó amoníaco (20 mL de una solución 2.0M en dioxano), y la suspensión resultante fue agitada a temperatura ambiente durante 16 horas. Se agregó una solución de bicarbonato de sodio acuoso, y la mezcla fue extraída dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas fueron combinadas, secadas sobre sulfato de sodio, filtradas, y concentradas para proporcionar 19c (700 mg) como un aceite verde pálido, el cual se utilizó sin purificación adicional.

Paso 19D:

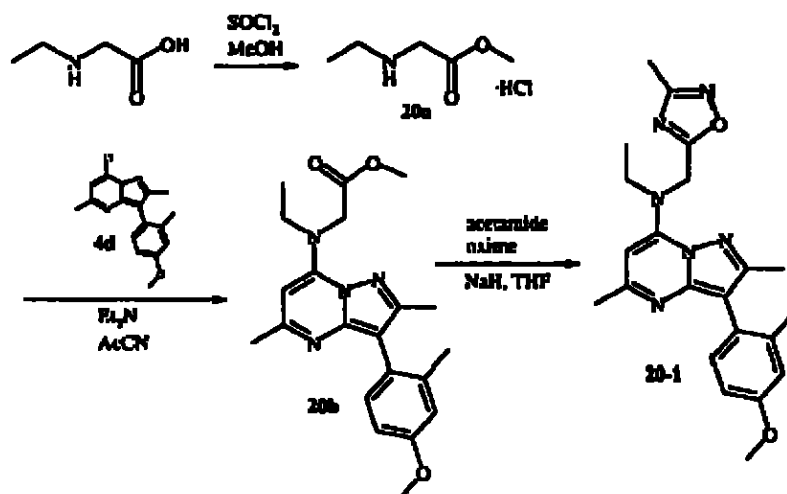
Una solución de 19c (700 mg) y TEA (750 mg) en dioxano (10 mL) fue tratada a temperatura ambiente con anhídrido trifluoroacético (1.5 g). La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 2 horas, luego se agregó una solución de bicarbonato de sodio acuoso y la mezcla fue extraída dos veces con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre sulfato de sodio, filtradas, y concentradas. El residuo fue purificado mediante cromatografía de gel de sílice, utilizando 30% de acetato de etilo en hexanos como eluyente, proporcionando 19d (400 mg) como un aceite amarillo.

Paso 19E:

A una solución de 19d (400 mg) en etanol (10 mL) se agregó hidrocloreuro de hidroxilamina (85 mg) e hidróxido de potasio 870 mg). La mezcla fue calentada a 100 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción fue enfriada a temperatura ambiente y filtrada, y la torta filtrante se lavó con etanol. Los filtrados combinados fueron concentrados, luego el residuo se disolvió en DMA- DMA y se calentó a 90 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción fue concentrada, y el residuo fue purificado mediante cromatografía de gel de sílice, eluyendo con 3:1 hexanos/acetato de etilo para proporcionar la base libre 19e (70 mg) como un aceite amarillo. La base libre se disolvió en acetona (5 mL) y se trató con cloruro de hidrógeno (2 mL de 2.0 M solución en éter). La mezcla fue concentrada al vacío para proporcionar 19- 1 sal de HCl (75 mg) como un sólido amarillo. Masa 461.0 (MH⁺); HPLC: método analítico 1, tiempo de conservación 5.28 min.

EJEMPLO 20

SINTESIS DE ETIL- [3- (4- METOXI- 2- METIL- FENIL)- 2,5- DIMETIL- PIRAZOLO[1,5-A]PIRIMIDIN- 7- IL]- (3- METIL- [1,2,4]OXADIAZOL- 5- ILMETIL)- AMINA



Paso 20A:

Se agregó cloruro de tionilo (0.71 ml) cuidadosamente a una solución fría de glicina de N-etilo (0.50 g) disuelta en metanol anhidro (8 mL). La mezcla fue calentada a 60 °C durante 14 horas en un tubo sellado. La mezcla fue concentrada luego sometida a co- evaporación con touleno (2X) y acetonitrilo (3X). El secado al vacío proporcionó la sal de hidrocloreuro del éster amino 20a como un sólido gomoso blanco, lo cual se realizó directamente sin purificación adicional.

Paso 20B:

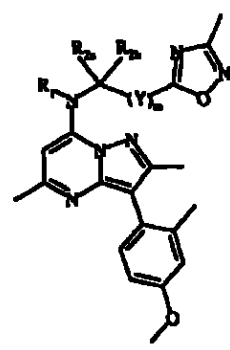
La condensación de los compuestos 20a y 4d mediante el procedimiento del paso 11A proporcionó el compuesto 20b (164 mg) como un aceite amarillo después de la cromatografía de gel de sílice.

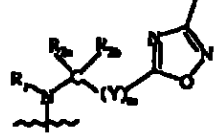
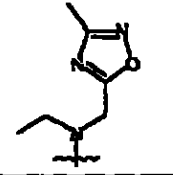
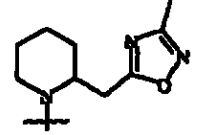
Paso 20C:

El compuesto 20b (164 mg) se sometió al procedimiento del paso 11B para proporcionar el compuesto 20- 1 (105 mg) como un aceite levemente amarillo después de la cromatografía de gel de sílice empleando eluyente de hexasanos/acetato de etilo.

Dependiendo de la pirazolo- (1,5a]- pirimidina, éster de ácido amínico y reactivo de oxima, se prepararon los compuestos en la siguiente tabla:

Tabla 8.



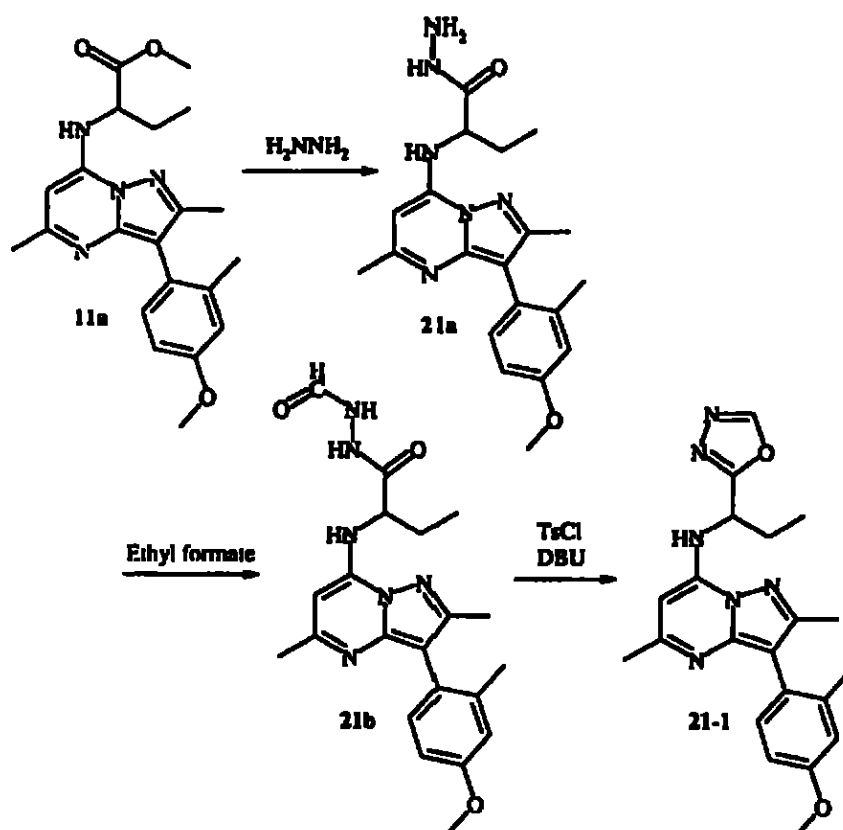
Cmpd		MW	MS	t _R *
20-1		406.49	407.0	5.135
20-2		446.55	447.1	5.660

*Toda HPLC empleó el método analítico 1.

5

EJEMPLO 21

SINTESIS DE [3- (4- METOXI- 2- METIL- FENIL)- 2,5- DIMETIL- PIRAZOLO[1,5-
A]PIRIMIDIN- 7- IL]- (1- [1,3,4]OXADIAZOL- 2- IL- PROPIL)- AMINA



Paso 21A:

Se agregó hidrato de hidrazina (0.50 mL) a una suspensión del compuesto 11a (230 mg) en etanol (1.5 mL) a temperatura ambiente. El frasco de reacción fue sellado y calentado con agitación a 75 °C durante 17 horas. La solución clara fue enfriada y concentrada para proporcionar la hidrazida compuesto 21a como un aceite (230 mg).

Paso 21B:

Se disolvió 21^a crudo a partir del paso anterior (70 mg) en formato de etilo (2 mL) y se calentó a 65 °C durante 72 horas. La solución enfriada fue concentrada para proporcionar la diacil- hidrazina cruda compuesto 21b (70 mg) como un aceite.

Paso 21C:

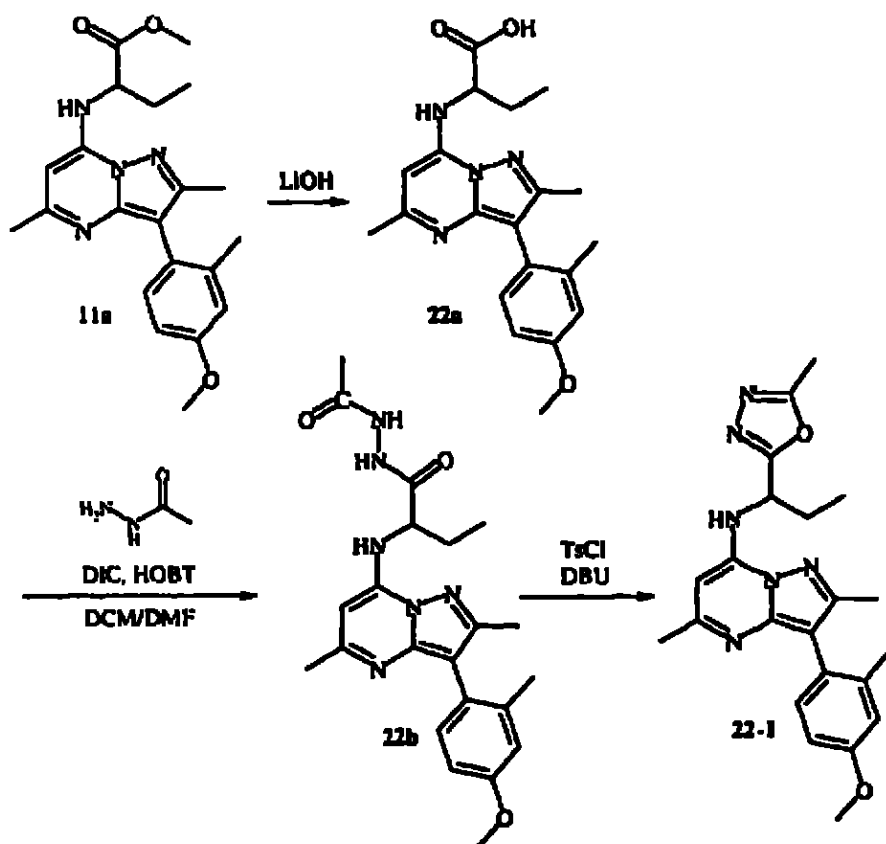
Una mezcla del compuesto 21b del paso anterior (29 mg), cloruro p- toluensulfonilo (27 mg), DBU (0.053 mL), y THF (0.5 mL) fue calentada en un reactor de microondas a 150 °C durante 10 minutos. Se agregó una solución de bicarbonato de sodio acuoso, y la mezcla fue

extraída con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados fueron secados sobre sulfato de sodio, filtrados, y evaporados. El residuo fue purificado mediante cromatografía del gel de sílice, eluyendo con 1:2 hexanos/acetato de etilo para proporcionar el compuesto 21-1 como un aceite amarillo (12 mg). Masa: 393.0 (MH^+); HPLC: método analítico 4, tiempo de conservación 2.40 min.

217

EJEMPLO 22

SINTESIS DE [3- (4- METOXI- 2- METIL- FENIL)- 2,5- DIMETIL- PIRAZOLO[1,5- A]PIRIMIDIN- 7- IL]- [1- (5- METIL- [1,3,4]OXADIAZOL- 2- IL)- PROPIL]- AMINA



10

Paso 22A:

El compuesto 11a fue sometido a hidrólisis de hidróxido de litio según el procedimiento del paso 13C proporcionando el compuesto 22a como un sólido blanco ceroso.

Paso 22B:

El compuesto 22a (100 mg) y N- acetilhidrazina se sometieron al procedimiento del paso 14B. El extracto de acetato de etilo crudo fue secado sobre sulfato de magnesio, filtrado y concentrado para proporcionar el compuesto 22b (110 mg, 96%) como un sólido blanco.

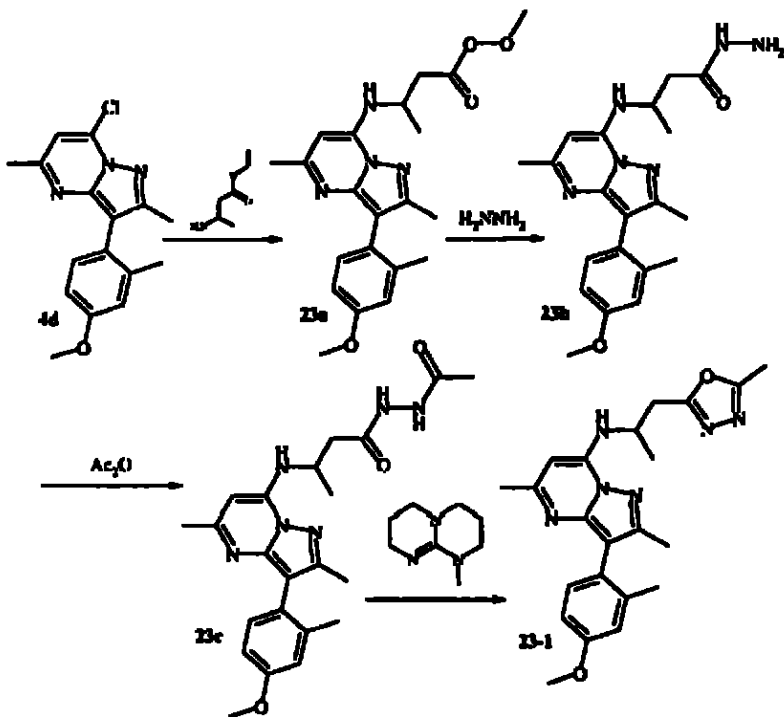
5 Paso 22C:

El compuesto 22b (50 mg) fue sometido al procedimiento del paso 21C con calentamiento en un reactor de microondas a 150°C durante 15 minutos. El resultante fue purificado mediante cromatografía de gel de sílice de capa delgada, eluyendo con 48.48:4 hexasano/acetato de etilo/metanol para proporcionar el compuesto 22- 1 (8 mg, 71%) como un sólido. Masa: 407.0 (MH⁺); HPLC: método analítico 1, tiempo de conservación 4.543 min.

10

EJEMPLO 23

SINTESIS DE [3- (4- METOXI- 2- METIL- FENIL)- 2,5- DIMETIL- PIRAZOLO[1,5-A]PIRIMIDIN- 7- IL]- [1- METIL- 2- (5- METIL- [1,3,4]OXADIAZOL- 2- IL)- ETIL]- AMINA



Paso 23 A:

219

Se agregó 3- aminobutirato de (RS)- etilo (435 mg) al compuesto 4d (500 mg) según el procedimiento del paso 11a para proporcionar el compuesto 23a (540 mg) después de la cromatografía de gel de sílice utilizando 2.1 héxanos/acetato de etilo como eluyente.

5 **Paso 23 B:**

El compuesto 23a (400 mg) fue sometido al procedimiento del paso 21A para proporcionar el compuesto 23 b (367 mg).

Paso 23C:

10 Una solución del compuesto 23b (180 mg) y trietilamina (0.100 mL) en DCM (4 mL) se trató con anhídrido acético (0.53 mL) a temperatura ambiente. Después de 17 horas, se agregó trietilamina (0.100 mL) y anhídrido acético adicional (0.53 mL). El solvente fue evaporado, luego se agregó una solución de bicarbonato de sodio acuoso y la mezcla fue extraída con DCM (4x 10 mL). Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con salmuera, secados sobre sulfato de sodio, filtrados y evaporados. El residuo fue cromatograficado sobre gel de sílice eluyendo con 5% metanol en DCM para proporcionar el compuesto 23c (165 mg).

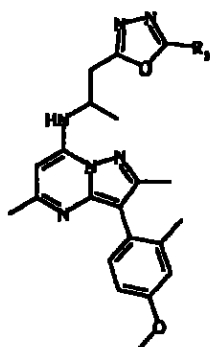
Paso 23D:

20 El compuesto 23c (50 mg) fue sometido al procedimiento del paso 21C substituyendo 1,3,4, 6,7,8- hexahidro- 1- metil- 2H- pirimido[1,2- A]pirimidina en lugar de DBU. La purificación mediante cromatografía de gel de sílice de capa delgada (1:1 héxanos/acetona como eluyente) proporcionó el compuesto 23- 1 (12 mg).

Dependiendo de la pirazolo- (1,5a]- pirimidina, éster de ácido amínico y reactivo de oxima, se prepararon los compuestos en la siguiente tabla:

25 Tabla 9.

no



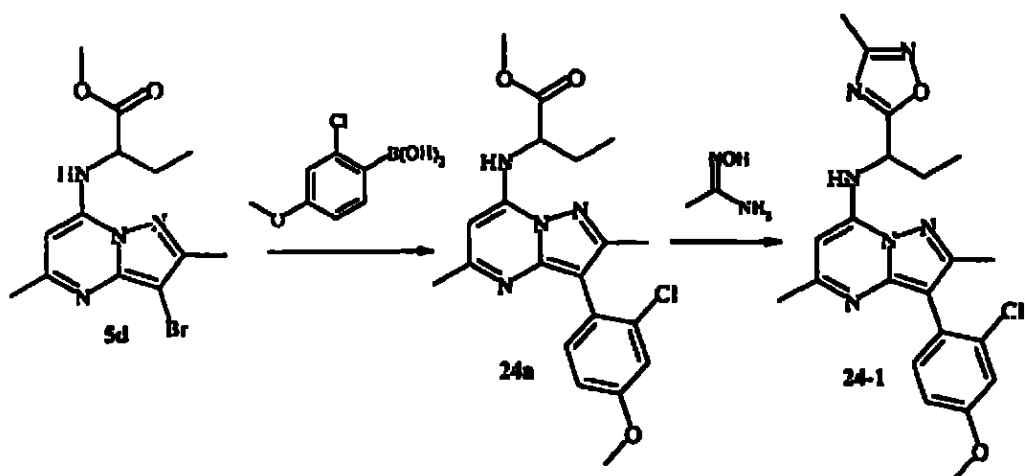
Cmpd	R ₃	MW	MS	t _R
23-1	CH_3	406.49	407.0	4.391
23-2	CF_3	460.46	461.0	5.644

*Toda HPLC empleo método analítico 1.

5

EJEMPLO 24

SINTESIS DE [3- (2- CLORO- 4- METOXI- FENIL)2,5- DIMETIL- PIRAZOLO[1,5- A]PIRIMIDIN- 7- IL]- [1- (3- METIL- [1,2,4]OXADIAZOL- 5- IL)- PROPIL]- AMINA



Paso 24a:

10 Al compuesto 5d (100 mg) se agregó ácido de 2- cloro- 4- metoxifenilborónico (70 mg) seguido por carbonato de potasio (80 mg) y una solución de dioxano/agua (0.9 mL/0.2 mL). La mezcla de reacción se regó con nitrógeno durante 5 minutos, luego se agregó tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (80 mg), y el frasco de reacción fue sellado y calentado a 85 °C durante 16 horas, el solvente fue evaporado, y el residuo fue purificado directamente mediante

221

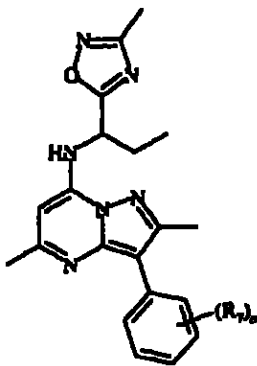
cromatografía de gel de sílice de capa delgada utilizando 30% de acetato de etilo en hexanos como eluyente, proporcionando el compuesto 24a como un sólido (31 mg, 26%). LC/MS: 403.0 (MH⁺)

5 **Paso 24B:**

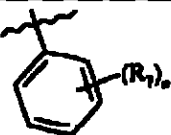
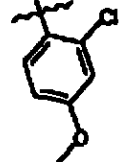
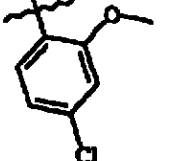
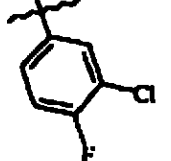
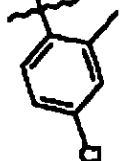
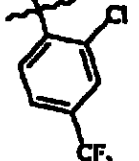
El compuesto 24a (31 mg) y acetamidoxima fueron sometidos al procedimiento de S1Bb para proporcionar el compuesto 24- 1 (5.17 mg) después de la cromatografía de gel de sílice de capa delgada (1:1 hexanos/acetato de etilo eluyente).

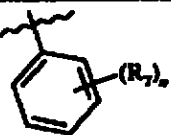
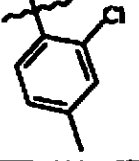
Dependiendo de la pirazolo- (1,5a]- pirimidina, éster de ácido amínico y reactivo de oxima, se prepararon los compuestos en la siguiente tabla:

Tabla 10



22

Cmpd		MW	MS	t _R *
24-1		426.91	427.0	4.76
24-2		426.91	427.0	4.887
24-3		414.87	415.0	5.209
24-4		410.91	411.0	4.91
24-5		464.88	464.9	5.888

Cmpd		MW	MS	t _R *
24-6		410.91	411.0	5.102

*Toda HPLC empleó el Método Analítico 1.

23

Los compuestos de este invento se pueden evaluar para actividad de unión al receptor del CRF mediante un ensayo de unión de radioligandos estándar como se describió generalmente por Grigoriadis (*Mol. Pharmacol* vol50, pp679- 686, 1996) y Hoare (*Mol. Pharmacol* vol63 pp751-765, 2003). Mediante la utilización de ligandos CRF radiorotulados, el ensayo se puede utilizar para evaluar la actividad de unión de los compuestos del presente invento con cualquier subtipo de receptor del CRF.

Brevemente, el ensayo de unión involucra el desplazamiento de un ligando CRF radiorotulado a partir del receptor del CRF. Más específicamente, el ensayo de unión es realizado en placas de ensayo de 96 pozos utilizando membranas de células 1- 10µg a partir de células establemente transfectadas con receptores del CRF humanos. Cada pozo recibe 0.05 mL de amortiguador de ensayo aproximadamente (ej., solución salina amortiguada por fosfato de Dulbecco, 10 mM de cloruro de magnesio, 2 mM de EGTA) conteniendo el compuesto de interés o un ligando de referencia (por ejemplo, sauvagina, urocortina I o CRF), 0.05 mL de [¹²⁵I]tirosina-sauvagina (concentración final ~150 pM o aproximadamente el K_D como se determinó mediante análisis Scatchard) y 0.1 mL de una suspensión de membrana celular conteniendo el receptor del CRF. La mezcla es incubada durante 2 horas a 22°C seguido por la separación del radioligando unido y libre mediante filtración rápida sobre filtros de fibra de vidrio. Después de tres lavadas, los filtros son secados y la radioactividad (electrones Auger desde ¹²⁵I) es contada utilizando un contador de centelleo. Todos los datos de unión de radioligandos se pueden analizar utilizando los programas de ajuste de curvas por mínimos cuadrados no lineales Pris (GraphPad Software Inc) o XLfit (ID Business Solutions Ltd).

EJEMPLO 26

ACTIVIDAD DE LA ADENILATO CICLASA ESTIMULADA POR CRF

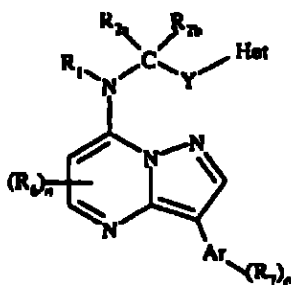
Los compuestos del presente invento se pueden evaluar mediante varias pruebas funcionales. Por ejemplo, los compuestos del presente invento se pueden clasificar para actividad de la adenilato ciclasa estimulada por CRF. Un ensayo para la determinación de actividad de la adenilato ciclasa estimulada por CRF se puede realizar como se describió generalmente por Battaglia (*Sinapsis* 1:572, 1987) con modificaciones para adaptar el ensayo a preparaciones celulares completas.

Más específicamente, la mezcla de ensayo estándar puede contener lo siguiente en un volumen final de 0.1 mL: L- glutamina 2 mM, HEPES 20 mM, y IMBX 1 mM en amortiguador DMEM. En estudios de estimulación, las células completas con los receptores del CRF transfectados son sembradas en placas de 96 pozos e incubadas durante 30 min a 37°C con varias concentraciones CRF- relacionados y no relacionados para establecer el perfil de rango- orden farmacológico del subtipo de receptor particular. Después de incubación, AMPc en las muestras se midió utilizando kits estándares comercialmente disponibles, tal como AMPc- Screen™ de Applied Biosystems. Para la evaluación funcional de los compuestos, las células y una concentración simple de CRF o péptidos relacionados produciendo estimulación de 50% de producción AMPc, son incubadas junto con varias concentraciones de compuestos competidores durante 30 min a 37°C, y AMPc se determinó como se describió anteriormente.

Se apreciará que, aunque las realizaciones específicas del invento se han descrito en la presente para propósitos de ilustración, se pueden realizar varias modificaciones sin apartarse del espíritu y alcance del invento. Por consiguiente, el invento no está limitado excepto por las reivindicaciones anexas.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la siguiente estructura:



5

o una sal farmacéuticamente aceptable, éster, solvato, estereoisómero y profármacos del mismo,

en donde:

10

R_1 es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, haloalquilo, haloalquilo sustituido, alcoxialquilo, alcoxialquilo sustituido, arilaquilo, arilalquilo sustituido, heterocicloalquilo, o heterocicloalquilo sustituido;

15

R_{2a} y R_{2b} son independientemente hidrógeno, alquilo C1- C6, alquilo C1- C6 sustituido, haloalquilo C1- C6, haloalquilo c1- C6 sustituido, arilaquilo, arilalquilo sustituido, alcoxialquilo C1- C6, alcoxialquilo C1- C6, alquilsulfonilalquilo, aminoalquilo, monoalquilaminoalquilo o dialquilaminoalquilo;

ó

R_1 junto con el nitrógeno al cual está fijado y R_{2a} o R_{2b} junto con el carbono al cual R_{2a} y R_{2b} están fijados forman un anillo heterocíclico de 4- 7 miembros;

ó

20

R_{2a} y R_{2b} junto con el átomo de carbono al cual están fijados forman un anillo de 3- 7 miembros opcionalmente conteniendo dentro del anillo -O-, -S-, o -N(R_3)- ;

R_3 es alquilo, alquilo sustituido, arilaquilo, arilalquilo sustituido, acilo, -C(O)OR₈, -C(O)NR₉R₁₀, o S(O)₂R₁₁;

25

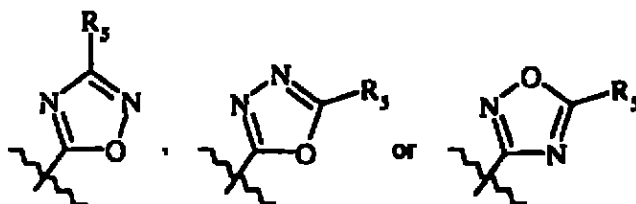
Y en cada ocurrencia es independientemente un enlace directo o -C(R_{4a} R_{4b})_m- ;
m es 1 ó 2;

R_{4a} y R_{4b} son independientemente hidrógeno, alquilo C1- C6, alquilo C1- C6 sustituido, arilaquilo, arilaquilo sustituido, alcoxialquilo C1- C6, alcoxialquilo c1- C6 sustituido, alquilsulfonilalquilo, aminoalquilo, monoalquilaminoalquilo o dialquilaminoalquilo;

ó

- 5 R_{4a} y R_{4b} junto con el átomo de carbono al cual están fijados forman un anillo de 3- 7 miembros opcionalmente conteniendo dentro del anillo -O-, -S- o -N(R_3)- ;

Het es



- 10 R_5 es hidrógeno, halógeno, alquilo c1- C6, alquilo C1- C6 sustituido, alcoxilo c1- C6, alcoxilo C1- C6 sustituido, amino, alquilamino o dialquilamino;

R_6 en cada ocurrencia es independientemente halógeno, alquilo C1- C6 o alquilo C1- C6 sustituido;

n es un entero entre 0- 3 inclusive;

Ar es fenilo o piridilo;

- 15 R_7 en cada ocurrencia es independientemente halógeno, alquilo, alquilo sustituido, alcoxilo C1- C6, alcoxilo C1- C6 sustituido, -NR₉R₁₀, alquilsulfonilo o alquilsulfonilo sustituido;

o es un entero entre 0- 3 inclusive; y

- 20 cada uno entre R_8 , R_9 , R_{10} y R_{11} es hidrógeno, alquilo C1- C6, alquilo C1- C6 sustituido, arilaquilo, arilaquilo sustituido, alcoxialquilo C1- C6, alcoxialquilo C1- C6 sustituido, alquilsulfinilalquilo, aminoalquilo, monoalquilaminoalquilo o dialquilaminoalquilo.

2. Un compuesto según la reivindicación 1, en donde:

- 25 R_1 es hidrógeno, alquilo C1- C6, alquilo sustituido C1- C6, haloalquilo C1- C6, haloalquilo sustituido C1- C6 o alcoxialquilo, alcoxialquilo sustituido

R_{2a} y R_{2b} son independientemente hidrógeno, alquilo C1- C6, alquilo C1- C6 sustituido, haloalquilo C1- C6, haloalquilo c1- C6 sustituido;

ó

227

R_1 junto con el nitrógeno al cual está fijado y R_{2a} o R_{2b} junto con el carbono al cual R_{2a} y R_{2b} están fijados forman un anillo heterocíclico de 4- 7 miembros;

ó

R_{2a} y R_{2b} junto con el átomo de carbono al cual están fijados forman un anillo carboxílico de 3- 7 miembros;

R_3 es hidrógeno, halógeno, alquilo C1- C6, alquilo C1- C6 sustituido, haloalquilo C1- C6 o haloalquilo C1- C6 sustituido;

R_6 en cada ocurrencia es independientemente alquilo C1- C6 o alquilo C1- C6 sustituido; n es 0, 1 ó 2;

R_7 en cada ocurrencia es independientemente halógeno, alquilo c1- C6, alquilo C1- C6 sustituido, alcoxilo C1- C6, alcoxilo c1- C6 sustituido, o $-NR_9R_{10}$; y o es 1 ó 2.

3. Un compuesto según la reivindicación 2, en donde:

R_1 es hidrógeno, alquilo C1- C6, haloalquilo C1- C6, o alcoxialquilo;

R_{2a} y R_{2b} son independientemente hidrógeno, alquilo C1- C6, alquilo C1- C6 sustituido o haloalquilo C1- C6

o

R_1 junto con el nitrógeno al cual está fijado y R_{2a} o R_{2b} junto con el carbono al cual R_{2a} y R_{2b} están fijados forman un anillo heterocíclico de 4- 7 miembros;

o

R_{2a} y R_{2b} junto con el átomo de carbono al cual están fijados forman un anillo carboxílico de 3- 7 miembros;

Y es un enlace directo o $-C(R_{4a}R_{4b})-$ donde R_{4a} y R_{4b} son cada uno hidrógeno;

R_5 es alquilo c1- C6 o haloalquilo C1- C6;

R_6 en cada ocurrencia es independientemente alquilo C1- C6;

n es 1 ó 2;

R_7 en cada ocurrencia es independientemente halógeno, alquilo C1- C6, alcoxilo C1- C6, o $-NR_9R_{10}$; y

218

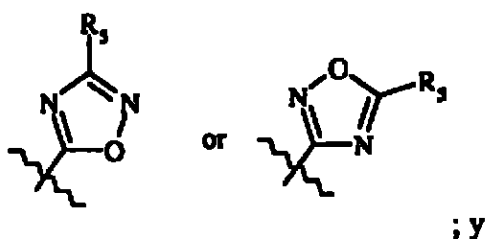
o es 1 ó 2.

4. Un compuesto según la reivindicación 3, en donde:

- 5 R_1 es hidrógeno;
 R_{2a} y R_{2b} son independientemente hidrógeno o alquilo C1- C6; o
 R_1 junto con el nitrógeno al cual está fijado y R_{2a} o R_{2b} junto con el carbono al cual R_{2a} y
10 R_{2b} están fijados forman un anillo heterocíclico de 4- 7 miembros;
ó
10 R_{2a} y R_{2b} junto con el átomo de carbono al cual están fijados forman un anillo carbocíclico
de 3- 7 miembros;
 R_5 es alquilo c1- C6 o haloalquilo C1- C6;
 R_6 en cada ocurrencia es independientemente alquilo C1- C6;
n es 1;
15 Ar es fenilo;
 R_7 en cada ocurrencia es alquilo C1- C6, alcoxilo C1- C6, o $-NR_9R_{10}$; y
o es 2.

5. Un compuesto según la reivindicación 4, en donde:

- 20 R_1 es hidrógeno;
 R_{2a} y R_{2b} son independientemente hidrógeno o alquilo C1- C6;
 R_5 es alquilo C1- C6 o haloalquilo C1- C6;
 R_6 en cada ocurrencia es independientemente alquilo c1- C3;
25 Het es



R₇ en cada ocurrencia es alquilo C1- C6 o alcoilo C1- C6.

6. Un compuesto según la reivindicación 5, en donde:

uno entre R_{2a} y R_{2b} es alquilo C1- C6 y el otro es hidrógeno;

R₅ es alquilo C1- C6; y

Un R₇ es alquilo C1- C6 y el otro es alcoilo C1- C6.

7. Un compuesto según la reivindicación 1, en donde el compuesto es seleccionado del grupo de:

[1- (3- ciclopropil- [1,2,4]oxadiazol- 5- il)- propil]- [3- (4- metoxi- 2- metil- fenil)- 2,5- dimetil- pirazol[1,5- a]pirimidin- 7- il]- amina;

[1- (3- isopropil- [1,2,4]oxadiazol- 5- il)- propil]- [3- (4- metoxi- 2- metil- fenil)- 2,5- dimetil- pirazol[1,5- a]pirimidin- 7- il]- amina;

[3- (4- metoxi- 2- metil- fenil)- 2,5- dimetil- pirazol[1,5- a]pirimidin- 7- il]- [1- (3- metil- [1,2,4]oxadiazol- 5- il)- 2- fenil- etil- amina;

[1- (3- isopropil- [1,2,4]oxadiazol- 5- il)- propil]- [3- (4- metoxi- 2- metil- fenil)- 2,5- dimetil- pirazol[1,5- a]pirimidin- 7- il]- amina;

[3- (4- metoxi- 2- metil- fenil)- 2,5- dimetil- pirazol[1,5- a]pirimidin- 7- il]- [1- (3- metil- [1,2,4]oxadiazol- 5- il)- butil]- amina;

[3- (4- metoxi- 2- metil- fenil)- 2,5- dimetil- pirazol[1,5- a]pirimidin- 7- il]- (3- metil- [1,2,4]oxadiazol- 5- ilmetil)- amina;

(3- ciclopropil- [1,2,4]oxadiazol- 5- ilmetil)- [3- (4- metoxi- 2- metil- fenil)- 2,5- dimeril- pirazol[1,5- a]pirimidin- 7- il]- amina;

(3- isopropil- [1,2,4]oxadiazol- 5- ilmetil)- [3- (4- metoxi- 2- metil- fenil)- 2,5- dimetil- pirazol[1,5- a]pirimidin- 7- il]- amina;

[2- (3- ciclopropil- [1,2,4]oxadiazol- 5- il)- (R)- 1- metil- etil]- [3- (4- metoxi- 2- metil- fenil)- 2,5- dimetil- fenil)- 2,5- dimetil- pirazol[1,5- a]pirimidin- 7- il]- amina;

[3- (4- metoxi- 2- metil- fenil)- 2,5- dimetil- pirazol[1,5- a]pirimidin- 7- il]- [(R)- 1- metil- 2- (3- metil- [1,2,4]oxadiazol- 5- il)etil]- amina;

[3- (4- metoxi- 2- metil- fenil)- 2,5- dimetil- pirazolo[1,5- a]pirimidin- 7- il]- [1- (3- trifluorometil- [1,2,4]oxadiazol- 5- il)- propil]- amina;

[1- (3- ciclopropil- [1,2,4]oxadiazol- 5- il)- ciclopropil]- [3- (4- metoxi- 2- metil- fenil)- 2,5- dimetil- pirazol[1,5- a]pirimidin- 7- il]- amina;

5 [3- (4- metoxi- 2- metil- fenil)- 2,5- dimetil- pirazolo[1,5- a]pirimidin- 7- il]- [1- (3- metil- [1,3,4]oxadiazol- 5- il)- ciclopropil]- amina;

[1- (3- etil- [1,2,4]oxadiazol- 5- il)- ciclopropil]- [3- (4- metoxi- 2- metil- fenil)- 2,5- dimetil- pirazol[1,5- a]pirimidin- 7- il]- amina;

10 [3- (4- metoxi- 2- metil- fenil)- 2,5- dimetil- pirazol[1,5- a]pirimidin- 7- il]- (3- propil- [1,2,4]oxadiazol- 5- ilmetil)- amina;

[3- (4- metoxi- 2- metil- fenil)- 2,5- dimetil- pirazolo[1,5- a]pirimidin- 7- il]- [1- (3- trifluorometil- [1,2,4]oxadiazol- 5- il)- ciclopropil]- amina;

[2- (3- etil- [1,2,4]oxadiazol- 5- il)- (R)- 1- metil- etil]- [3- (4- metoxi- 2- metil- fenil)- 2,5- dimetil- pirazolo- [1,5- a]pirimidin- 7- il]- amina;

15 [3- (6- dimetilamino- 4- metil- piridin- 3- il)- 2,5- dimetil- pirazolo[1,5- a]pirimidin- 7- il]- [3- metil- (R)- 1- (3- metil- [1,2,4]oxadiazol- 5- il)- butil]- amina;

3- (2,4- dimetoxi- fenil)- 2,5- dimetil- 7- [(S)- 2- (3- metil- [1,2,4]oxadiazol- 5- il)- pirrolidin- 1- il]- pirazolo[1,5- a]pirimidina;

20 [3- (2,4- dimetoxi- fenil)- 2,5- dimetil- pirazolo[1,5- a]pirimidin- 7- il]- [1- (3- metil- [1,2,4]oxadiazol- 5- il)- propil]amina;

[3- (2,4- dimetoxi- fenil)- 2,5- dimetil- pirazolo[1,5- a]pirimidin- 7- il]- [1- (3- metil- [1,2,4]oxadiazol- 5- il)- etil]- amina;

[3- (2,4- dimetoxi- fenil)- 2,5- dimetil- pirazolo[1,5- a]pirimidin- 7- il]- [1- (3- metil- [1,2,4]oxadiazol- 5- il)butil]- amina;

25 [3- (2,4- dimetoxi- fenil)- 2,5- dimetil- pirazolo[1,5- a]pirimidin- 7- il]- [3- metil- 1- (3- metil- [1,2,4]oxadiazol- 5- il)- butil]- amina;

[3- (2,4- dimetoxi- fenil)- 2,5- dimetil- pirazolo[1,5- a]pirimidin- 7- il]- metil- (3- metil- [1,2,4]oxadiazol- 5- ilmetil)- amina;

30 Bencil- [3- (6- dimetilamino- 4- metil- piridin- 3- il)- 2,5- dimetil- pirazolo[1,5- a]pirimidin- 7- il]- (3- metil- [1,2,4]oxadiazol- 5- ilmetil)- amina;

[3- (4- metoxi- 2- metil- fenil)- 2,5- dimetil- pirazolo[1,5- a]pirimidin- 7- il]- [1- (3- metil- [1,3,4]oxadiazol- 5- il)- propil]- amina;

[3- (4- metoxi- 2- metil- fenil)- 2,5- dimetil- pirazolo[1,5- a]pirimidin- 7- il]- [1- metil- 2- (3- metil- [1,2,4]oxadiazol- 5- il)- etil]- amina;

5 Bencil- [3- (4- metoxi- 2- metil- fenil)- 2,5- dimetil- pirazolo[1,5- a]pirimidin- 7- il]- (3- metil- [1,2,4]oxadiazol- 5- ilmetil)- amina;

[3- (4- metoxi- 2- metil- fenil)- 2,5- dimetil- pirazolo[1,5- a]pirimidin- 7- il]- [2,2,2- trifluoro- 1- (3- metil- [1,2,4]oxadiazol- 5- ilmetil)etil]- amina;

10 [2- (3- ciclopropil- [1,2,4]oxadiazol- 5- il)- 1- metil- etil]- [3- (4- metoxi- 2- metil- fenil)- 2,5- dimetil- pirazolo[1,5- a]pirimidin- 7- il]- amina;

[2- (3- isopropil- [1,2,4]oxadiazol- 5- il)- 1- metil- etil]- [3- (4- metoxi- 2- metil- fenil)- 2,5- dimetil- pirazolo[1,5- a]pirimidin- 7- il]- amina;

[2- (3- ciclopropil- [1,2,4]oxadiazol- 5- il)- (S)- 1- metil- etil]- [3- (4- metoxi- 2- metil- fenil)- 2,5- dimetil- pirazolo[1,5- a]pirimidin- 7- il]- amina;

15 [2- (3- isopropil- [1,2,4]oxadiazol- 5- il)- (S)- 1- metil- etil]- [3- (4- metoxi- 2- metil- fenil)- 2,5- dimetil- pirazolo[1,5- a]pirimidin- 7- il]- amina;

[3- (4- metoxi- 2- metil- fenil)- 2,5- dimetil- pirazolo[1,5- a]pirimidin- 7- il]- [(S)- 1- metil- 2- (3- metil- [1,2,4]oxadiazol- 5- il)- etil]- amina;

20 [3- (4- metoxi- 2- metil- fenil)- 2,5- dimetil- pirazolo[1,5- a]pirimidin- 7- il]- [1- (3- metil- [1,2,4]oxadiazol- 5- ilmetil)- propil]- amina;

[1- (3- ciclopropil- [1,3,4]oxadiazol- 5- ilmetil)- propil]- [3- (2,4- dimetoxi- fenil)- 2,5- dimetil- pirazolo[1,5- a]pirimidin- 7- il]- amina;

[3- (2,4- dimetoxi- fenil)- 2,5- dimetil- pirazolo[1,5- a]pirimidin- 7- il]- [1- (3- metil- [1,3,4]oxadiazol- 5- ilmetil)- propil]- amina;

25 [3- (4- metoxi- 2- metil- fenil)- 2,5- dimetil- pirazolo[1,5- a]pirimidin- 7- il]- [(S)- 1- (3- metil- [1,2,4]oxadiazol- 5- il)- butil]- amina;

[3- (4- metoxi- 2- metil- fenil)- 2,5- dimetil- pirazolo[1,5- a]pirimidin- 7- il]- [2,2,2- trifluoro- (S)- 1- (3- metil- [1,2,4]oxadiazol- 5- ilmetil)- etil]- amina;

30 [3- (4- metoxi- 2- metil- fenil)- 2,5- dimetil- pirazolo[1,5- a]pirimidin- 7- il]- [1- metil- 2- (3- trifluorometil- [1,2,4]oxadiazol- 5- il)- etil]- amina;

23

[3- (2- cloro- 4- metoxi- fenil)- 2,5- dimetil- pirazolo[1,5- a]pirimidin- 7- il]- [2,2,2- trifluoro- (S)- 1- (3- metil- [1,2,4]oxadiazol- 5- ilmetil)- etil]- amina;

[3- (4- metoxi- 2- metil- fenil)- 2,5- dimetil- pirazolo[1,5- a]pirimidin- 7- il]- [(R)- 1- metil- 2- (3- trifluorometil- [1,2,4]oxadiazol- 5- il)- etil]- amina;

5 [3- (2- cloro- 4- metoxi- fenil)- 2,5- dimetil- pirazolo[1,5- a]pirimidin- 7- il]- [(R)- 1- metil- 2- (3- trifluorometil- [1,2,4]oxadiazol- 5- il)- etil]- amina;

[3- (2,4- dimetoxi- fenil)- 2,5- dimetil- pirazolo[1,5- a]pirimidin- 7- il]- [(R)- 1- metil- 2- (3- trifluorometil- [1,2,4]oxadiazol- 5- il)- etil]- amina;

10 [3- (2,4- dimetoxi- fenil)- 2,5- dimeril- pirazolo[1,5- a]pirimidin- 7- il]- [2,2,2- trifluoro- (S)- 1- (3- metil- [1,2,4]oxadiazol- 5- ilmetil)- etil]- amina;

[3- (2,4- dimetoxi- fenil)- 2,5- dimetil- pirazolo[1,5- a]pirimidin- 7- il]- [2,2,2- trifluoro- (S)- 1- (3- trifluorometil- [1,2,4]oxadiazol- 5- ilmetil)- etil]- amina;

[3- (4- metoxi- 2- metil- fenil)- 2,5- dimetil- pirazolo[1,5- a]pirimidin- 7- il]- [(S)- 1- (3- metil- [1,2,4]oxadiazol- 5- il)- propil]- amina;

15 [3- (4- metoxi- 2- metil- fenil)- 2,5- dimetil- pirazolo[1,5- a]pirimidin- 7- il]- [(R)- 1- (3- metil- [1,2,4]oxadiazol- 5- il)- propil]- amina;

3- (4- metoxi- 2- metil- fenil)- 2,5- dimetil- 7- [(S)- 2- (3- metil- [1,2,4]oxadiazol- 5- ilmetil)- pirrolidin- 1- il]- pirazol[1,5- a]pirimidina;

20 [3- (2- cloro- 4- metoxi- fenil)- 2,5- dimetil- pirazol[1,5- a]pirimidin- 7- il]- [(S)- 1- (3- metil- [1,2,4]oxadiazol- 5- il)- propil]- amina;

[3- (2,4- dimetoxi- fenil)- 2,5- dimetil- pirazolo[1,5- a]pirimidin- 7- il]- (2- metoxi- etil)- 3- metil- [1,2,4]oxadiazol- 5- ilmetil)- amina;

(5- {2,5- dimetil- 7- [(S)- 2- (3- metil- [1,2,4]oxadiazol- 5- il)- pirrolidin- 1- il]- pirazolo[1,5- a]pirimidin- 3- il}- 4- metil- piridin- 2- il)- dimetil- amina;

25 [3- (6- dimetilamino- 4- metil- piridin- 3- il)- 2,5- dimetil- pirazolo[1,5- a]pirimidin- 7- il]- (2- metoxi- etil)- (3- metil- [1,2,4]oxadiazol- 5- ilmetil)- amina;

[3- (4- etoxi- fenil)- 2,5- dimetil- pirazolo[1,5- a]pirimidin- 7- il]- (2- metoxi- etil)- (3- metil- [1,3,4]oxadiazol- 5- ilmetil)- amina;

30 [3- (2,4- dimetoxi- fenil)- 2,5- dimetil- pirazolo[1,5- a]pirimidin- 7- il]- (2- metoxi- etil)- [3- (3- metil- [1,2,4]oxadiazol- 5- il)- propil]- amina;

[3- (4- metoxi- 2- metil- fenil)- 2,5- dimetil- pirazolo[1,5- a]pirimidin- 7- il]- [(R)- 1- metil- 2- (5- metil- [1,2,4]oxadiazol- 3- il)- etil]- amina;

[3- (4- metoxi- 2- metil- fenil)- 2,5- dimetil- pirazolo[1,5- a]pirimidin- 7- il]- [(S)- 1- (5- metil- [1,2,4]oxadiazol- 3- ilmetil)- propil]- amina;

5 [3- (4- metoxi- 2- metil- fenil)- 2,5- dimetil- pirazolo[1,5- a]pirimidin- 7- il]- [(R)- 1- (5- metil- [1,2,4]oxadiazol- 3- ilmetil)- propil]- amina;

[3- (4- metoxi- 2- metil- fenil)- 2,5- dimetil- pirazolo[1,5- a]pirimidin- 7- il]- [(S)- 1- metil- 2- (5- metil- [1,2,4]oxadiazol- 3- il)- etil]- amina;

10 [(R)- 2- (5- ciclopropil)- [1,2,4]oxadiazol- 3- il)- 1- metil- etil]- [3- (4- metoxi- 2- metil- fenil)- 2,5- dimetil- pirazolo[1,5- a]pirimidin- 7- il]- amina;

[3- (4- metoxi- 2- metil- fenil)- 2,5- dimetil- pirazolo[1,5- a]pirimidin- 7- il]- [(R)- 1- metil- 2- (5- trifluorometil- [1,2,4]oxadiazol- 3- il)- etil]- amina;

[3- (4- metoxi- 2- metil- fenil)- 2,5- dimetil- pirazolo[1,5- a]pirimidin- 7- il]- [(S)- 2,2,2- trifluoro- 1- (5- metil- [1,2,4]oxadiazol- 3- ilmetil)- etil]- amina;

15 Etil- [3- (4- metoxi- 2- metil- fenil)- 2,5- dimetil- pirazolo[1,5- a]pirimidin- 7- il]- (3- metil- [1,2,4]oxadiazol- 5- ilmetil)- amina;

3- (4- metoxi- 2- metil- fenil)- 2,5- dimetil- 7- [2- (3- metil- [1,2,4]oxadiazol- 5- ilmetil)- piperidin- 1- il]- pirazolo[1,5- a]- pirimidina;

20 [3- (4- metoxi- 2- metil- fenil)- 2,5- dimetil- pirazolo[1,5- a]pirimidin- 7- il]- [1- (5- metil- [1,3,4]oxadiazol- 2- il- propil)- amina;

[3- (4- metoxi- 2- metil- fenil)- 2,5- dimetil- pirazolo[1,5- a]pirimidin- 7- il]- [1- metil- 2- (5- metil- [1,3,4]oxadiazol- 2- il)- etil]- amina;

[3- (4- metoxi- 2- metil- fenil)- 2,5- dimetil- pirazolo[1,5- a]pirimidin- 7- il]- [1- metil- 2- (5- trifluorometil- [1,3,4]oxadiazol- 2- il)- etil]- amina;

25 [3- (2- cloro- 4- metoxi- fenil)- 2,5- dimetil- pirazolo[1,5- a]pirimidin- 7- il]- [1- (3- metil[1,2,4]oxadiazol- 5- il)- propil]- amina;

[3- (4- cloro- 2- metoxi- fenil)- 2,5- dimetil- pirazolo[1,5- a]pirimidin- 7- il]- [1- (3- metil[1,2,4]oxadiazol- 5- il)- propil]- amina;

30 [3- (3- cloro- 4- fluoro- fenil)- 2,5- dimetil- pirazolo[1,5- a]pirimidin- 7- il]- [1- (3- metil- [1,2,4]oxadiazol- 5- il)- propil]- amina;

[3- (4- cloro- 2- metil- fenil)- 2,5- dimetil- pirazolo[1,5- a]pirimidin- 7- il]- [1- (3- metil[1,2,4]oxadiazol- 5- il)- propil]- amina;

239

[3- (2- cloro- 4- trifluorometil- fenil)- 2,5- dimetil- pirazolo[1,5- a]pirimidin- 7- il]- [1- (3- metil[1,2,4]oxadiazol- 5- il)- propil]- amina; y

5 [3- (2- cloro- 4- metil- fenil)- 2,5- dimetil- pirazolo[1,5- a]pirimidin- 7- il]- [1- (3- metil- [1,2,4]oxadiazol- 5- il)- propil]- amina.

8. Un compuesto según la reivindicación 7, en donde el compuesto es seleccionado a partir del grupo:

10 [3- (2,4- dimetoxi- fenil)- 2,5- dimetil- pirazolo[1,5- a]pirimidin- 7- il]- [2,2,2- trifluoro- (S)- 1- (3- metil- [1,2,4]oxadiazol- 5- il)- etil]- amina;

[3- (4- metoxi- 2- metil- fenil)- 2,5- dimetil- pirazolo[1,5- a]pirimidin- 7- il]- [(S)- 1- (3- metil- [1,2,4]oxadiazol- 5- il)- propil]- amina;

15 [3- (4- metoxi- 2- metil- fenil)- 2,5- dimetil- pirazolo[1,5- a]pirimidin- 7- il]- [(R)- 1- (3- metil- [1,2,4]oxadiazol- 5- il)- propil]- amina;

[3- (2- cloro- 4- metoxi- fenil)- 2,5- dimetil- pirazolo[1,5- a]pirimidin- 7- il]- [(R)- 1- (3- metil- [1,2,4]oxadiazol- 5- il)- propil]- amina; y

[3- (4- metoxi- 2- metil- fenil)- 2,5- dimetil- pirazolo[1,5- a]pirimidin- 7- il]- [(R)- 1- metil- 2- (5- trifluorometil- [1,2,4]oxadiazol- 3- il)- etil]- amina.

20

9. Un compuesto según la reivindicación 8, en donde el compuesto es seleccionado del grupo que consta de:

[3- (4- metoxi- 2- metil- fenil)- 2,5- dimetil- pirazolo[1,5- a]pirimidin- 7- il]- [(S)- 1- (3- metil- [1,2,4]oxadiazol- 5- il)- propil]- amina y

25 [3- (4- metoxi- 2- metil- fenil)- 2,5- dimetil- pirazolo[1,5- a]pirimidin- 7- il]- [(R)- 1- (3- metil- [1,2,4]oxadiazol- 5- il)- propil]- amina.

10. Un compuesto según la reivindicación 9, en donde el compuesto es [3- (4- metoxi- 2- metil- fenil)- 2,5- dimetil- pirazolo[1,5- a]pirimidin- 7- il]- [(S)- 1- (3- metil- [1,2,4]oxadiazol- 5- il)- propil]- amina.

30

11. Un compuesto farmacéutico según la reivindicación 9, en donde el compuesto es [3- (4- metoxi- 2- metil- fenil)- 2,5- dimetil- pirazolo[1,5- a]pirimidin- 7- il]- [(R)- 1- (3- metil- [1,2,4]oxadiazol- 5- il)- propil]- amina.

235

5 12. Forma polimorfa 1 de [3- (4- metoxi- 2- metil- fenil)- 2,5- dimetil- pirazolo[1,5- a]pirimidin- 7- il]- [(S)- 1- (3- metil- [1,2,4]oxadiazol- 5- il)- propil]- amina.

13. La forma polimorfa 1 de la reivindicación 12 en donde la polimorfa exhibe un endoterma predominante de 108.3 °C aproximadamente.

10

14. La forma polimorfa 1 de la reivindicación 12 en donde la polimorfa exhibe un patrón de difracción de polvo de rayos- X que tiene picos expresados en grados 2θ (+/- 0.15 grados 2θ) a 6.721, 11.757, y 21.974.

15 15. Una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable o diluyente y una cantidad farmacéuticamente efectiva de un compuesto según la reivindicación 1.

20 16. La composición farmacéutica que comprende un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable y una cantidad farmacéuticamente efectiva de un compuesto según la reivindicación 8.

25 17. Una composición farmacéutica que comprende un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable y una cantidad farmacéuticamente efectiva de un compuesto según la reivindicación 10.

30 18. Un método para tratar un individuo que tiene una condición susceptible a tratamiento con un antagonista CRF que comprende administración a dicho individuo de una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y una cantidad farmacéuticamente efectiva de un compuesto según la reivindicación 1.

19. Un método para tratar un individuo que tiene una condición susceptible a tratamiento con un antagonista CRF que comprende administración a dicho individuo de una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y una cantidad farmacéuticamente efectiva de un compuesto según la reivindicación 8.

236

5

20. Un método para tratar un individuo que tiene un condición susceptible a tratamiento con un antagonista CRF comprendiendo la administración a dicho individuo de una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y una cantidad farmacéuticamente efectiva de la reivindicación 10.

10

21. Un método según la reivindicación 17, en donde dicha condición es un trastorno neuropsiquiátrico.

15

22. Un método según la reivindicación 18, en donde el trastorno neuropsiquiátrico es seleccionado del grupo de ansiedad, depresión y síndrome de intestino irritable.

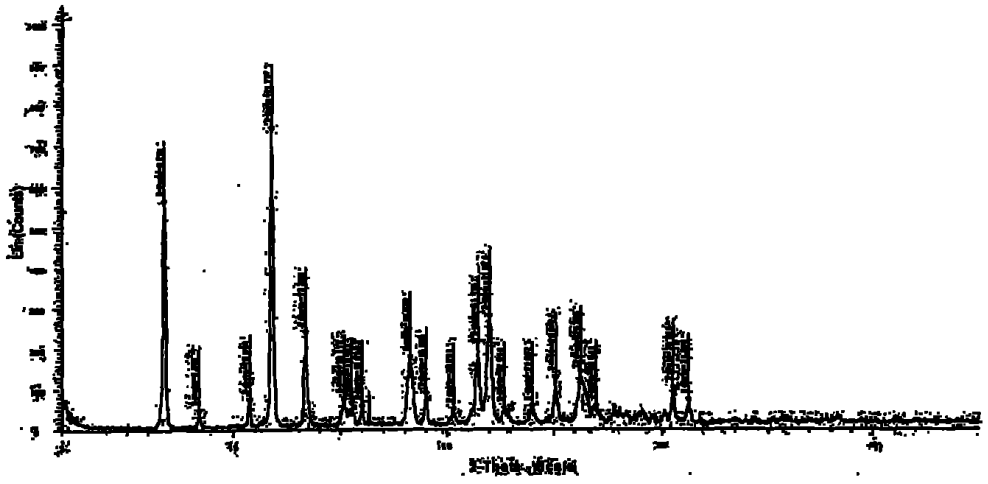
23. Un método según la reivindicación 19, en donde el trastorno neuropsiquiátrico es ansiedad.

20

24. Un método según la reivindicación 19, en donde el trastorno neuropsiquiátrico es depresión.

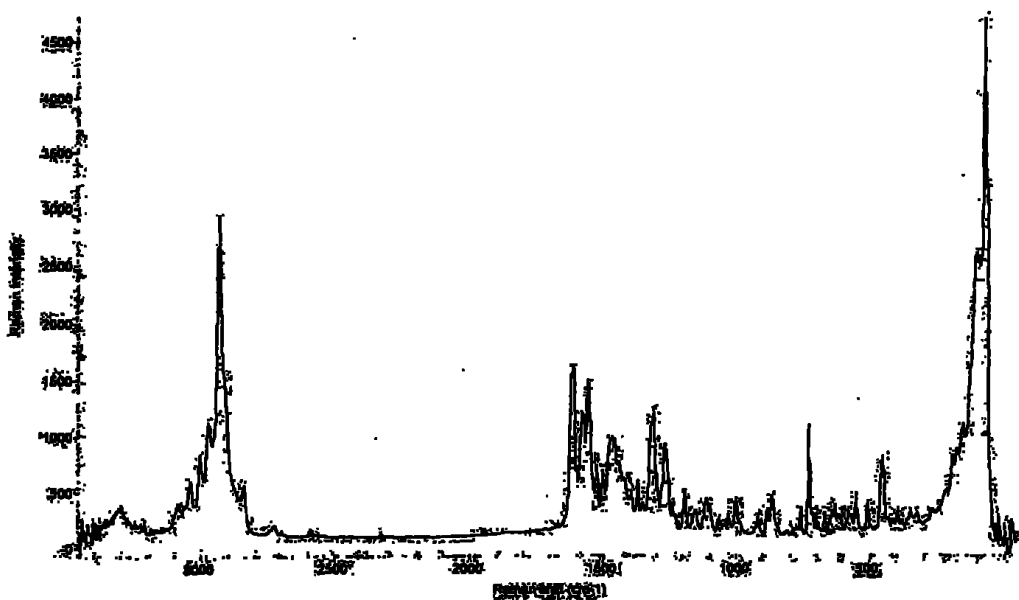
25. Un método según la reivindicación 19, en donde el trastorno neuropsiquiátrico es síndrome de intestino irritable.

FIG. 1



237

FIG. 2



238

FIG. 3

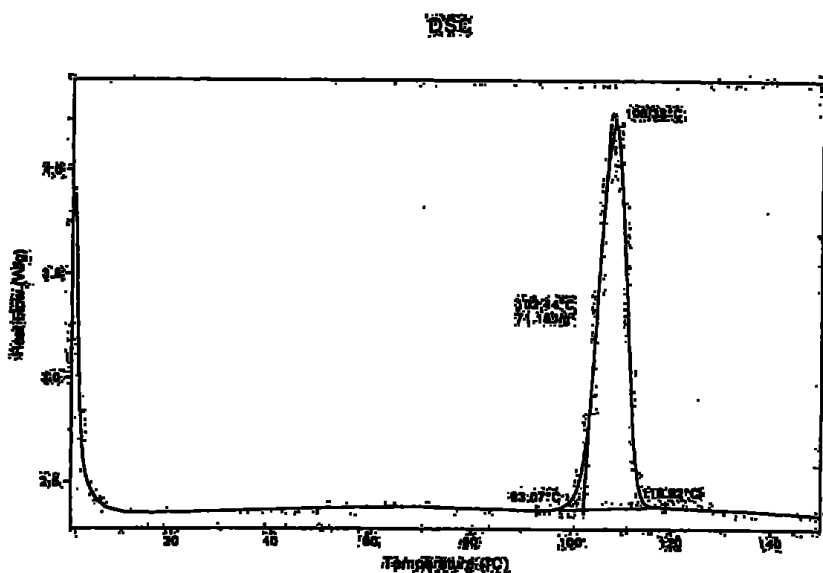
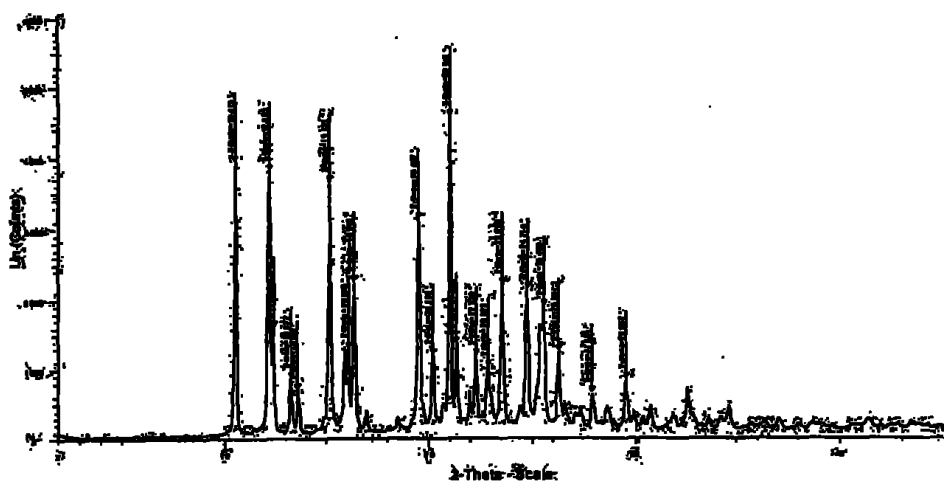


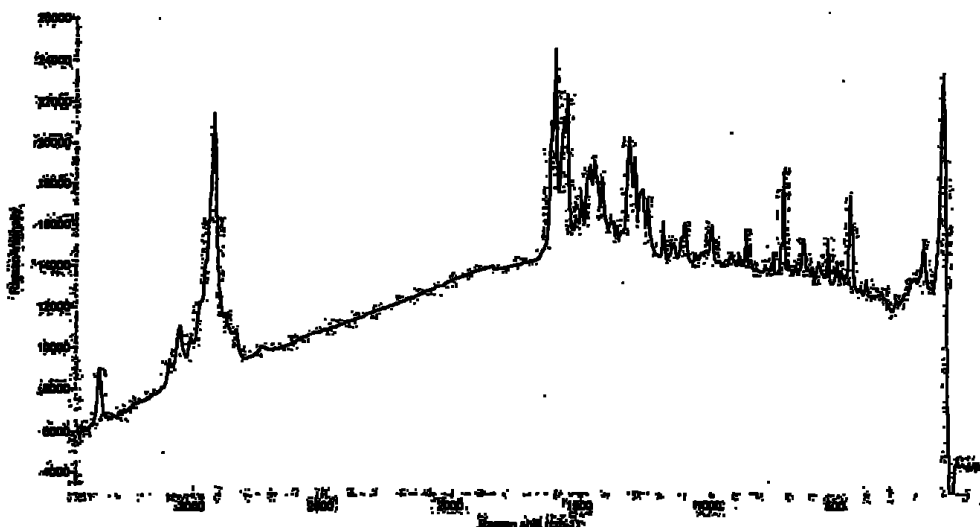
FIG. 4



~~290~~

291

FIG. 5



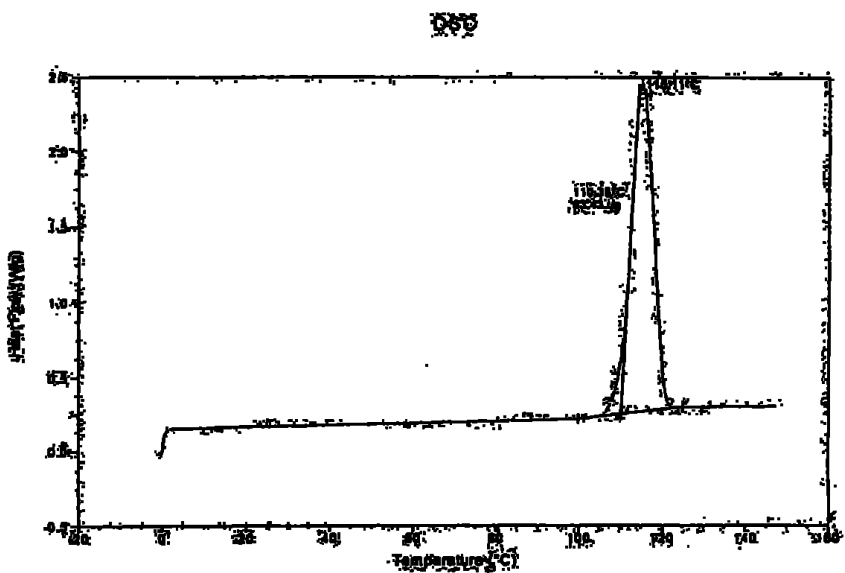
5/6

291

242

FIG. 6

242



PATENT COOPERATION TREATY

243

PCT

From the INTERNATIONAL BUREAU

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

MADDEN, Laura, K.
GlaxoSmithKline
Corporate Intellectual Property,
UW2220
709 Swedeland Road, P.O.Box 1539
King of Prussia, PA 19406-0939
United States of America

Date of mailing (day/month/year) 19 April 2006 (19.04.2006)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference PU61089	
International application No. PCT/US2005/037576	International filing date (day/month/year) 19 October 2005 (19.10.2005)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☐ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address

NEUROCRINE BIOSCIENCES INC.
2790 El Camino Real
San Diego, CA 92130
United States of America

State of Nationality

US

State of Residence

US

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☐ the name ☒ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address

NEUROCRINE BIOSCIENCES INC.
12790 El Camino Real
San Diego, CA 92130
United States of America

State of Nationality

US

State of Residence

US

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office ☐ the designated Offices concerned
☒ the International Searching Authority ☐ the elected Offices concerned
☐ the International Preliminary Examining Authority ☐ other:

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. (41-22) 338.89.70	Authorized officer Frédéric SONTAG (Fax 338 8970) Telephone No. (41-22) 338 8381
--	--

PATENT COOPERATION TREATY

2006 JUN 13 P 1:15

**NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE**

(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

MADDEN, Laura, K.
GlaxoSmithKline
Corporate Intellectual Property,
UW2220
709 Swedeland Road, P.O.Box 1539
King of Prussia, PA 19406-0939
United States of America

Date of mailing (day/month/year) 02 June 2006 (02.06.2006)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference PU61089	
International application No. PCT/US2005/037576	International filing date (day/month/year) 19 October 2005 (19.10.2005)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address

TELLEW, John, Edward
c/o Neurocrine Biosciences Inc.
2790 El Camino Real
San Diego, CA 92130
United States of America

State of Nationality

US

State of Residence

US

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☐ the name ☒ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address

TELLEW, John, Edward
c/o Neurocrine Biosciences Inc.
12790 El Camino Real
San Diego, CA 92130
United States of America

State of Nationality

US

State of Residence

US

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office ☒ the designated Offices concerned
☐ the International Searching Authority ☐ the elected Offices concerned
☐ the International Preliminary Examining Authority ☐ other:

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Frédéric SONTAG (Fax 338 8970)
Facsimile No. (41-22) 338.89.70	Telephone No. (41-22) 338 8391

PATENT COOPERATION TREATY

RECEIVED
ONLINE
PCT
2006 JUN 13 P 1:15
NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE

(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

MADDEN, Laura, K.
GlaxoSmithKline
Corporate Intellectual Property,
UW2220
709 Swedeland Road, P.O.Box 1539
King of Prussia, PA 19406-0939
United States of America

Date of mailing (day/month/year) 02 June 2006 (02.06.2006)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference PU61089	
International application No. PCT/US2005/037576	International filing date (day/month/year) 19 October 2005 (19.10.2005)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address

WILLIAMS, John, P.
c/o Neurocrine Biosciences Inc.
2790 El Camino Real
San Diego, CA 92130
United States of America

State of Nationality
US

State of Residence
US

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☐ the name ☒ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address

WILLIAMS, John, P.
c/o Neurocrine Biosciences Inc.
12790 El Camino Real
San Diego, CA 92130
United States of America

State of Nationality
US

State of Residence
US

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office ☒ the designated Offices concerned
☐ the International Searching Authority ☐ the elected Offices concerned
☐ the International Preliminary Examining Authority ☐ other:

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Frédéric SONTAG (Fax 338 8970)
Facsimile No. (41-22) 338.89.70	Telephone No. (41-22) 338 8391

PATENT COOPERATION TREATY

246

PCT

2006 JUN 13 P 1:15

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

MADDEN, Laura, K.
GlaxoSmithKline
Corporate Intellectual Property,
UW2220
709 Swedeland Road, P.O.Box 1539
King of Prussia, PA 19406-0939
United States of America

Date of mailing (day/month/year) 02 June 2006 (02.06.2006)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference PU61089	
International application No. PCT/US2005/037576	International filing date (day/month/year) 19 October 2005 (19.10.2005)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address LUO, Zhiyong c/o Neurocrine Biosciences Inc. 2790 El Camino Real San Diego, CA 92130 United States of America	State of Nationality CN	State of Residence US
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☐ the name ☒ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address LUO, Zhiyong c/o Neurocrine Biosciences Inc. 12790 El Camino Real San Diego, CA 92130 United States of America	State of Nationality CN	State of Residence US
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office ☒ the designated Offices concerned
☐ the International Searching Authority ☐ the elected Offices concerned
☐ the International Preliminary Examining Authority ☐ other:

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Frédéric SONTAG (Fax 338 8970)
Facsimile No. (41-22) 338.89.70	Telephone No. (41-22) 338 8381

PATENT COOPERATION TREATY

RECEIVED
ONLINEPCT
2006 JUN 13 P 1:14NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

MADDEN, Laura, K.
GlaxoSmithKline
Corporate Intellectual Property,
UW2220
709 Swedeland Road, P.O.Box 1539
King of Prussia, PA 19406-0939
United States of America

Date of mailing (day/month/year) 02 June 2006 (02.06.2006)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference PU61089	
International application No. PCT/US2005/037576	International filing date (day/month/year) 19 October 2005 (19.10.2005)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address LANIER, Marion c/o Neurocrine Biosciences Inc. 2790 El Camino Real San Diego, CA 92130 United States of America	State of Nationality US	State of Residence US
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☐ the name ☒ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address LANIER, Marion c/o Neurocrine Biosciences Inc. 12790 El Camino Real San Diego, CA 92130 United States of America	State of Nationality US	State of Residence US
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office	☒ the designated Offices concerned
☐ the International Searching Authority	☐ the elected Offices concerned
☐ the International Preliminary Examining Authority	☐ other:

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. (41-22) 338.89.70	Authorized officer Frédéric SONTAG (Fax 338 8970) Telephone No. (41-22) 338 8381
--	--

PATENT COOPERATION TREATY

298

RECEIVED
...LINE
2006 JUN 13 PCT 1:14

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE

(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

MADDEN, Laura, K.
GlaxoSmithKline
Corporate Intellectual Property,
UW2220
709 Swedeland Road, P.O.Box 1539
King of Prussia, PA 19406-0939
United States of America

Date of mailing (day/month/year) 02 June 2006 (02.06.2006)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference PU61089	
International application No. PCT/US2005/037576	International filing date (day/month/year) 19 October 2005 (19.10.2005)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address

ZHANG, Xiaohu
c/o Neurocrine Biosciences Inc.
2790 El Camino Real
San Diego, CA 92130
United States of America

State of Nationality

US

State of Residence

US

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☐ the name ☒ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address

ZHANG, Xiaohu
c/o Neurocrine Biosciences Inc.
12790 El Camino Real
San Diego, CA 92130
United States of America

State of Nationality

US

State of Residence

US

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office ☒ the designated Offices concerned
☐ the International Searching Authority ☐ the elected Offices concerned
☐ the International Preliminary Examining Authority ☐ other:

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. (41-22) 338.88.70	Authorized officer Frédéric SONTAG (Fax 338 8970) Telephone No. (41-22) 338 8391
--	--

PATENT COOPERATION TREATY

249

PCT

From the INTERNATIONAL BUREAU

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

MADDEN, Laura, K.
GlaxoSmithKline
Corporate Intellectual Property,
UW2220
709 Swedeland Road, P.O.Box 1539
King of Prussia, PA 19406-0939
United States of America

Date of mailing (day/month/year) 19 April 2006 (19.04.2006)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference PU61089	
International application No. PCT/US2005/037576	International filing date (day/month/year) 19 October 2005 (19.10.2005)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address ZHANG, Xiaohu c/o Neurocrine Biosciences Inc. 2790 El Camino Real San Diego, CA 92130 United States of America	State of Nationality CN	State of Residence US
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☐ the name ☐ the address ☒ the nationality ☐ the residence

Name and Address ZHANG, Xiaohu c/o Neurocrine Biosciences Inc. 2790 El Camino Real San Diego, CA 92130 United States of America	State of Nationality US	State of Residence US
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office ☐ the designated Offices concerned
☒ the International Searching Authority ☐ the elected Offices concerned
☐ the International Preliminary Examining Authority ☐ other:

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Frédéric SONTAG (Fax 338 8970)
Facsimile No. (41-22) 338.89.70	Telephone No. (41-22) 338 8391

PATENT COOPERATION TREATY

250

PCT
2006 JUN 13 P 1:14NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

MADDEN, Laura, K.
GlaxoSmithKline
Corporate Intellectual Property,
UW2220
709 Swedeland Road, P.O.Box 1539
King of Prussia, PA 19406-0939
United States of America

Date of mailing (day/month/year) 02 June 2006 (02.06.2006)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference PU61089	
International application No. PCT/US2005/037576	International filing date (day/month/year) 19 October 2005 (19.10.2005)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address MOORJANI, Manisha c/o Neurocrine Biosciences Inc. 2790 El Camino Real San Diego, CA 92130 United States of America	State of Nationality CA	State of Residence US
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☐ the name ☒ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address MOORJANI, Manisha c/o Neurocrine Biosciences Inc. 12790 El Camino Real San Diego, CA 92130 United States of America	State of Nationality CA	State of Residence US
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office ☒ the designated Offices concerned
☐ the International Searching Authority ☐ the elected Offices concerned
☐ the International Preliminary Examining Authority ☐ other:

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Frédéric SONTAG (Fax 338 8970)
Facsimile No. (41-22) 338.89.70	Telephone No. (41-22) 338 8391

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2005/037576

251

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
C07D487/04 A61K31/519 A61P25/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 6 060 478 A (GILLIGAN ET AL) 9 May 2000 (2000-05-09) claims 1,21-25	1-25
A	US 2003/139426 A1 (WILDE RICHARD G ET AL) 24 July 2003 (2003-07-24) claims; table 1	1-25

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family 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
- *B* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

13 February 2006

Date of mailing of the international search report

03/03/2006

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5816 Patentplan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 apo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Bosma, P

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2005/037576

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. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claims 18-25 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
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 8.4(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

PCT/US2005/037576

253

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)		Publication date
US 6060478	A	09-05-2000	US	6136809 A	24-10-2000
			US	6124289 A	26-09-2000
US 2003139426	A1	24-07-2003	NONE		

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-039099-00000-0000

Fecha: 2007-04-19 18:32:25 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYI Evt. 378 FASENACIONAL
Act. 411 PRESENTACION Folios: 253



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

254

**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT**

PATENTE DE INVENCION

☒

MODELO DE UTILIDAD ☐

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente ☒
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☒
- ◆ Descripción de la invención ☒
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes ☒
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☒

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial ☐
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

- ◆ Indicación de que se 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 trazado ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

Firma Responsable

Fecha 19 ABR 2007

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@slc.gov.co
www.slc.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

255

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
RAISBECK J. IAN
Apoderado(a) y/o Representante de
SB PHARMCO PUERTO RICO INC
NEUROCRINE BIOSCIENCES INC

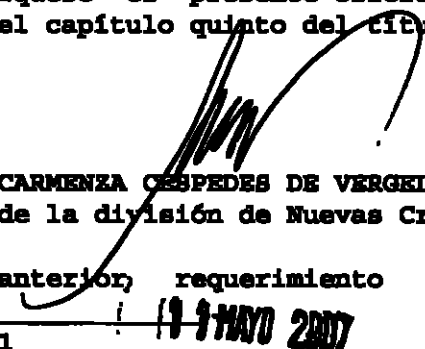
REFERENCIA	Radicación No.	7 39099
	Solicitud internacional	PT/US2005/037576
	Fecha inicio fase nacional	19/05/2007
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	5796

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 CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 19 MAYO 2007
adpall