



Organizacion CSA Ltd.

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

PCT

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

07-105204

SOLICITUD DE PATENTE DE

INVENCION

TITULO: PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE COMPUESTOS
BICICLICOS

SOLICITANTE: SB PHARMCO PUERTO RICO INC., Y NEUROCRINE
BIOSCIENCES INC.

DIRECCION: BEV Tower, 8th Floor, 254 Munoz Rivera Avenue, San Juan,
Puerto Rico 00918. Puerto Rico; 12790 El Camino Real, San Diego, California
92130. E.U.A.

AGL 31/407

APODERADO: J. IAN RAISBECK

BOGOTÁ 08 de Octubre de 2007

P2007/000168

591 30/04/09

33

5-5



No. 07-105204- -00000-0000

Fecha: 2007-10-08 15:58:02 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONAL
Act. 411 PRESENTACION Folios: 134

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

P2007/000168

SOLICITUD DE:

1

☒

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 Munoz Rivera Avenue,
San Juan, Puerto Rico 00918. Puerto Rico; 12790 El Camino Real,
San Diego, California 92130. E.U.A.

Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América

Lugar de Constitución: Estados Unidos de América

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 Btá
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/EP2006/003531 Fecha Abril 6, 2006

Publicación Internacional No. WO 2006/108693 Fecha Octubre 19, 2006

6

Título (54) PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACIÓN DE COMPUESTOS
BICICLICOS

7

Clasificación Internacional (51) C07D 471/04, C07D 207/22 : A 6 K 31/403

8

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

GB

(32) Fecha

Abril 8, 2005

(31) Número de Solicitud

0507198.0

9

Comprobante de pago No. 07- 77,742

Fecha Septiembre 25, 2007

10

ANEXOS

☒

Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.

☐

Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.

☒

Poderes, si fuere el caso. Adjunto copia simple ver expediente No. 06-060.442

☐

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/EP2006/003531

Sergio BACCHI

Via Alessandro Fleming 2
37135 Verona
Italia
Nacionalidad: Italiana

Monica DELPOGETTO

Via Alessandro Fleming 2
37135 Verona
Italia
Nacionalidad: Italiana

Simone GUELF

GlaxoSmithKline
Via Alessandro Fleming 2
37135 Verona
Italia
Nacionalidad: Italiana

Alcide PERBONI

Via Alessandro Fleming 2
37135 Verona
Italia
Nacionalidad: Italiana

Arianna RIBECAL

Via Alessandro Fleming 2
37135 Verona
Italia
Nacionalidad: Italiana

Paolo STABILE

Via Alessandro Fleming 2
37135 Verona
Italia
Nacionalidad: Italiana

Marsia TAMPIERI

Via Alessandro Fleming 2
37135 Verona
Italia
Nacionalidad: Italiana

A

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 07-105204-00000-0000

Fecha: 2007-10-08 15:58:02 Dep. 2020 NUECREACIONE
 Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
 Act. 411 PRESENTACION Folios: 134

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

REC. OFICIAL DE CAJA : 07 - 77,742
 FECHA : SEPTIEMBRE 25 DE 2007

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBEK	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	68290540	25/09/2007	5,836,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	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 : _____

5

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

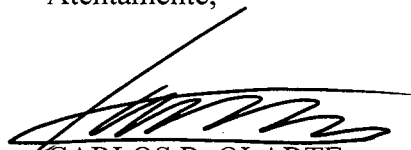
Ref.: Nueva solicitud de patente de invención titulada: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE COMPUESTOS BICICLICOS"
Solicitante: SB PHARMCO PUERTO RICO INC., y NEUROCRINE BIOSCIENCES INC.

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.

DILIGENCIA DE PRESENTACION PERSONAL Y
RECONOCIMIENTO DE CONTENIDO Y FIRMA.
EL ANTERIOR ESCRITO DIRIGIDO A:
NOTARIA Inclusa
FUE PRESENTADO PERSONALMENTE
A DE EL SEÑOR NOTARIO VEINTISIETE
DE SANTIAGO DE BOGOTÁ POR:
Carlos Olab
79782747
Y QUE LA FIRMA QUE LO
FIRMA POR EL.

NOY: 28 AGO 2007
HUELLA
MARIA EUGENIA ROJAS DE URUETA
NOTARIA VEINTISIETE
REPUBLICA DE COLOMBIA

y Como

de de 7420.50

REPÚBLICA DE COLOMBIA

MARIA EUGENIA ROJAS DE URUETA
NOTARIA
Notaria 27 Bogotá D.C.

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.


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,

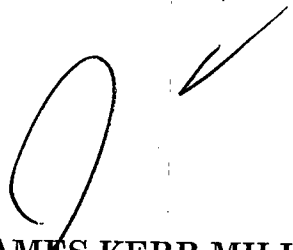
CERTIFICO:

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;

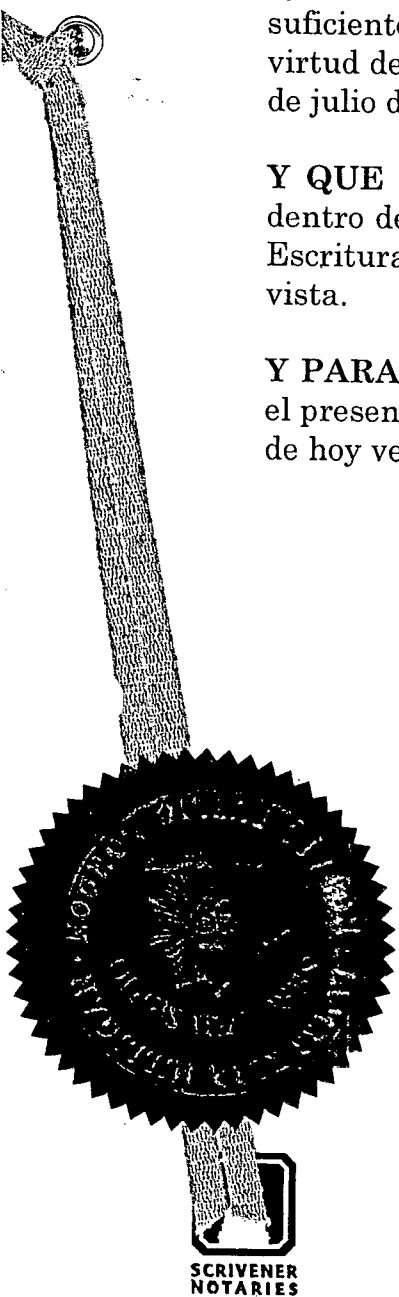
QUE el citado Señor Don **PETER JOHN GIDDINGS** está debida y suficientemente autorizado para firmar documentos de esta clase, en virtud del Poder otorgado en su favor por la referida Sociedad fechado el 11 de julio de 2002, copia del cual he tenido a la vista;

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.



JAMES KERR MILLIGAN
Notario Público de Londres, Inglaterra



SCRIVENER
NOTARIES



APOSTILLE

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

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

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

This public document / Le présent acte public

2. Has been signed by **James Kerr Milligan**
a été signé par
3. Acting in the capacity of **Notary Public**
agissant en qualité de
4. Bears the seal/stamp of **The Said Notary Public**
est revêtu du sceau/timbre de

5. at London/à Londres
6. Certified/Attesté
the/le **21 November 2003**
7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.

8. Number/sous No **G293253**

9. Stamp:
timbre:
10. Signature: **L. D. Wait**



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

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

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.

Poder

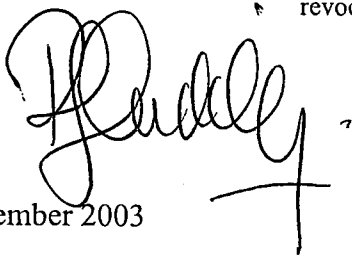
El suscrito,

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

signed the foregoing document.

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

3. That SB Pharmco Puerto Rico Inc. having its principal place of business located in Hato Rey, Puerto Rico

is duly incorporated, is currently in existence, and that the purposes for which the Power of Attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.

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

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

LIST 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)

Certificación Notarial

En esta fecha,

el Notario Público suscrito certifica:

1. Que

mayor de edad y domiciliado

suscribió el documento que antecede.

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

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):

NOTARY PUBLIC (Signature):

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

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.


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

W
(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 - INGLES / INGLES - ESPAÑOL
RESOLUCION No. 0138 DE FEBRERO 11, 2002
MINISTERIO DE JUSTICIA Y DEL DERECHO

PI4826

OLARTE RAISBECKOLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICESWORLD TRADE CENTER - TORRE C
CALLE 100 No. 8A-55 Piso 10
BOGOTA, COLOMBIA
TELEPHONE: +57-1 638-6200
FAX: +57-1 638-6201

www.olarteraisbeck.com

Power of Attorney**Poder**

The undersigned,

El suscrito,

domiciled in

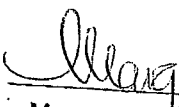
Neurocrine Biosciences Inc,
domiciliado en

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

Signature/Firma:


Margaret Valeur-Jensen
Senior VP and General Counsel

Date/Fecha: DAY/MONTH (SPELL OUT) YEAR

28 JANUARY 2004

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

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

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 10555 Science Center Drive, San Diego, CA 92121, USA,
signed the foregoing document.

1. Que

mayor de edad y domiciliado
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

4. Que
con sede principal ubicada en
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.

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
suscibir 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):

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):

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

NOTARY PUBLIC (Signature):

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

State of California

SECRETARY OF STATE

APOSTILLE

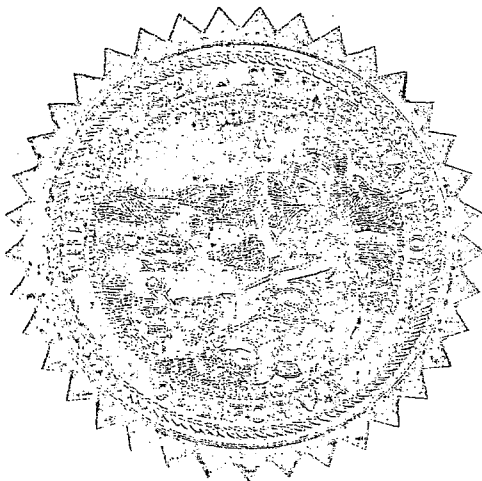
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

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*

14

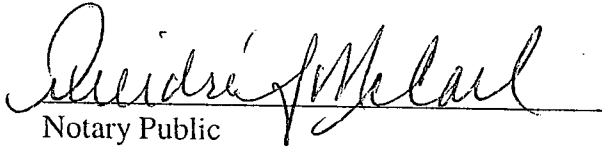
ACKNOWLEDGMENT

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

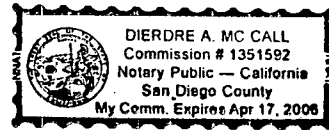
On 1/28/04, before me, Dierdre A. McCall, Notary Public, personally appeared Margaret E. Valeur-Jensen, personally known to me to be the person whose name is subscribed to the within instrument, and acknowledged to me that she executed the same in her authorized capacity and that by her signature on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



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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
19 October 2006 (19.10.2006)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2006/108693 A2

(51) International Patent Classification:
C07D 471/04 (2006.01) C07D 207/22 (2006.01)

(IT). TAMPIERI, Marsia [IT/IT]; GlaxoSmithKline, Via
Alessandro Fleming 2, I-37135 Verona (IT).

(21) International Application Number:
PCT/EP2006/003531

(74) Agent: GIDDINGS, Peter John; Corporate Intellectual
Property, CN925.1, 980 Great West Road, Brentford Mid-
dlesex TW8 9GS (GB).

(22) International Filing Date: 6 April 2006 (06.04.2006)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
0507198.0 8 April 2005 (08.04.2005) GB

(71) Applicants (for all designated States except US): **SB
Pharmco Puerto Rico Inc** [US/US]; The Prentice Hall
Corp System, c/o FGR Corporate Services Inc, Bbv Tower,
8th Floor, 254 Munoz Rivera Avenue, San Juan, Puerto
Rico 00918 (US). **Neurocrine Biosciences Inc** [US/US];
10555 Science Center Drive, San Diego, CA 92121 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **BACCHI, Sergio**
[IT/IT]; GlaxoSmithKline, Via Alessandro Fleming 2,
I-37135 Verona (IT). **DELPOGETTO, Monica** [IT/IT];
GlaxoSmithKline, Via Alessandro Fleming 2, I-37135
Verona (IT). **GUELFI, Simone** [IT/IT]; GlaxoSmithKline,
Via Alessandro Fleming 2, I-37135 Verona (IT). **PER-
BONI, Alcide** [IT/IT]; GlaxoSmithKline, Via Alessandro
Fleming 2, I-37135 Verona (IT). **RIBECAL, Arianna**
[IT/IT]; GlaxoSmithKline, Via Alessandro Fleming 2,
I-37135 Verona (IT). **STABILE, Paolo** [IT/IT]; Glaxo-
SmithKline, Via Alessandro Fleming 2, I-37135 Verona

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN,
CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,
GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KM, KN, 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.

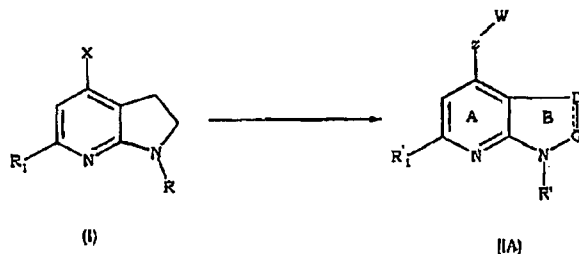
(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT,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

Published:

— without international search report and to be republished
upon receipt of that report

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

(54) Title: PROCESS FOR PREPARING BICYCLIC COMPOUNDS



(57) Abstract: The present invention relates to
a process for preparing compounds of formula
(IA), which are potent and specific antagonists of
corticotropin-releasing factor (CRF) receptors, from
intermediate compounds of formula (I), by a coupling
reaction catalysed by copper wherein the substituents
are as defined in the claims.

16

Process for preparing bicyclic compounds

The present invention relates to a novel process and an intermediate compound, useful for preparing key intermediates in the synthesis of various bicyclic compounds, which are
5 potent and specific antagonists of corticotropin-releasing factor (CRF) receptors.

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

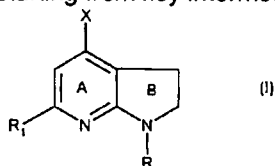
CRF has been found to produce profound alterations in endocrine, nervous and immune
10 system function. CRF is believed to be the major physiological regulator of the basal and stress-release of adrenocorticotrophic hormone ("ACTH"), Bendorphin and other proopioidmelanocortin ("POMC")-derived peptides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

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

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

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

The present invention relates to a novel process for preparing compounds of formula (IA),
25 as disclosed in WO 04/094420, starting from key intermediates of general formula (I),



The variables R, R₁, and X may be defined as follows, but compounds of formula (I) are useful in the preparation of various bicyclic CRF antagonists which include, but are not limited to, those described in WO 95/10506, WO 04/094420, WO 03/008412 and WO
30 95/33750, in which the meaning of R, R₁, and X may be different.

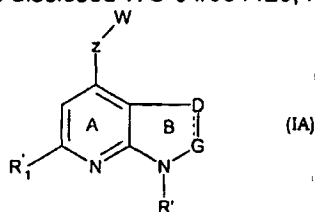
In compounds of formula (I) R, R₁, and X may have the following meanings:

R is aryl or heteroaryl, each of which may be substituted by 1 to 4 groups J selected from:
35 halogen, C1-C6 alkyl, C1-C6 alkoxy, halo C1-C6 alkyl, C2-C6 alkenyl, C2-C6 alkynyl, halo C1-C6 alkoxy, -C(O)R₂, nitro, hydroxy, -NR₃R₄, cyano, and or a group Z;

17

- R₁ is hydrogen, C3-C7 cycloalkyl, C1-C6 alkyl, C1-C6 alkoxy, C1-C6 thioalkyl, C2-C6 alkenyl, C2-C6 alkynyl, halo C1-C6 alkyl, halo C1-C6 alkoxy, halogen, NR₃R₄ or cyano;
 R₂ is a C1-C4 alkyl, -OR₃ or -NR₃R₄;
 5 R₃ is hydrogen or C1-C6 alkyl;
 R₄ is hydrogen or C1-C6 alkyl;
 R₅ is a C1-C6 alkyl, halo C1-C6 alkyl, C1-C6 alkoxy, halo C1-C6 alkoxy, C3-C7 cycloalkyl, hydroxy, halogen, nitro, cyano, -NR₃R₄, -C(O)R₂;
 10 X is an halogen.

Compounds of formula (IA), as disclosed WO 04/094420, have the following structure



wherein

the dashed line may represent a double bond;

- 15 R' corresponds to R;
 R'₁ corresponds to R₁;
 R'₂ corresponds to R₂;
 R'₃ corresponds to R₃;
 R'₄ corresponds to R₄;
 20 R'₅ corresponds to R₅;
 R'₆ is a C1-C6 alkyl, halo C1-C6 alkyl, C1-C6 alkoxy, halo C1-C6 alkoxy, C3-C7 cycloalkyl, hydroxy, halogen, nitro, cyano, -NR'₃R'₄, -C(O)R'₂;
 R'₇ is hydrogen, C1-C6 alkyl, halogen or halo C1-C6 alkyl;
 R'₈ is hydrogen, C3-C7 cycloalkyl, C1-C6 alkyl, C2-C6 alkenyl, C2-C6 alkynyl, NR'₃R'₄ or cyano;
 25 R'₉ is hydrogen, C3-C7 cycloalkyl, C1-C6 alkyl, C2-C6 alkenyl, C2-C6 alkynyl, NR'₃R'₄ or cyano;
 R'₁₀ is hydrogen, C3-C7 cycloalkyl, C1-C6 alkyl, C2-C6 alkenyl, C2-C6 alkynyl, NR'₃R'₄ or cyano;
 30 R'₁₁ is hydrogen, C3-C7 cycloalkyl, C1-C6 alkyl, C2-C6 alkenyl, C2-C6 alkynyl, NR'₃R'₄ or cyano;
 R'₁₂ is R'₃ or -C(O)R'₂;
 D is CR'₈R'₉ or is CR'₈ when double bonded with G;
 G is CR'₁₀R'₁₁ or is CR'₁₀ when double bonded with D or is CR'₁₀ when double bonded with X when X is carbon;
 35 W is a 4-8 carbocyclic membered ring, which may be saturated or may contain one to three double bonds, and

18

in which:

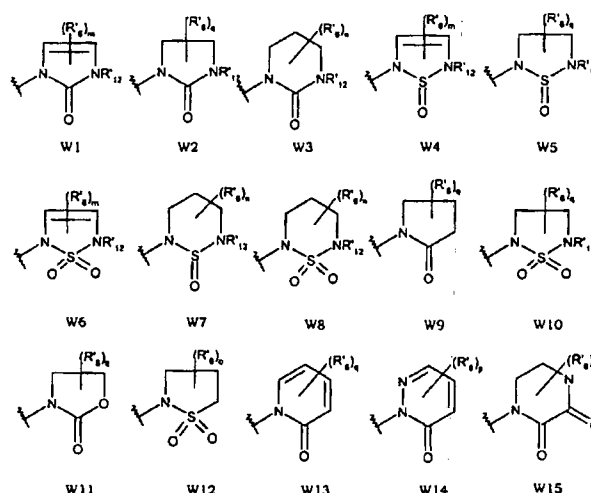
- one carbon atom is replaced by a carbonyl or $S(O)_m$; and
 - one to four carbon atoms may optionally be replaced by oxygen, nitrogen or NR'_{12} , $S(O)_m$, carbonyl, and such ring may be further substituted by 1 to 8 R'_8 groups;

5

Z is a 5-6 membered heterocycle, which may be substituted by 1 to 8 R'_5 groups;

m is an integer from 0 to 2.

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



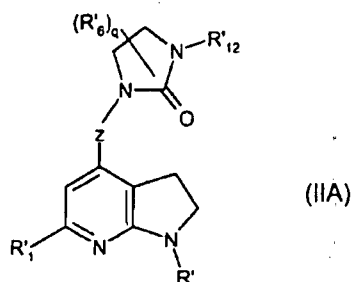
in which:

- 15 W1 represents a 1,3-dihydro-2H-imidazol-2-one derivative;
 W2 represents a imidazolidin-2-one derivative;
 W3 represents a tetrahydropyrimidin-2(1H)-one derivative;
 W4 represents a 2,5-dihydro-1,2,5-thiadiazole 1-oxide derivative;
 W5 represents a 1,2,5-thiadiazolidine 1-oxide derivative;
 20 W6 represents a 2,5-dihydro-1,2,5-thiadiazole 1,1-dioxide derivative;
 W7 represents a 1,2,6-thiadiazinane 1-oxide derivative;
 W8 represents a 1,2,6-thiadiazinane 1,1-dioxide derivative;
 W9 represents a pyrrolidin-2-one derivative;
 W10 represents a 2,5-dihydro-1,2,5-thiadiazolidine 1,1-dioxide derivative;
 25 W11 represents a 1,3-oxazolidin-2-one derivative;
 W12 represents a isothiazolidine 1,1-dioxide derivative;
 W13 represents a 2(1H)-pyridinone derivative;
 W14 represents a 3(2H)-pyridazinone;
 W15 represents a 2,3-piperazinedione derivative;

19

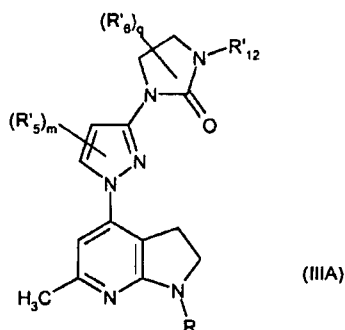
and q is an integer from 0 to 4, n is an integer from 0 to 6, p is an integer from 0 to 3 and m, R'₆ and R'₁₂ are defined as above.

In another aspect the present invention provides a process useful for the preparation of compounds of formula (IIA):



They correspond to compounds of formula (IA), in which W corresponds to a W2 derivative D and G are -CH₂ and R', R'₁, R'₆, R'₁₂, and Z have the meanings as previously defined.

In a further aspect the present invention provides a process useful for the preparation of compounds of formula (IIIA), corresponding to compounds of formula (IIA) in which R'1 is -CH₃, R' is a phenyl derivative, Z is a pyrazolyl derivative.



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

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

20

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

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

10 The term C1-C6 thioalkyl may be a linear or a branched chain thioalkyl group, for example thiomethyl, thioethyl, thiopropyl, thioisopropyl, thiobutyl, thiosec-butyl, thiotert-butyl and the like.

15 The term C2-C6 alkenyl defines straight or branched chain hydrocarbon radicals containing one or more double bond and having from 2 to 6 carbon atoms; examples of such groups include ethenyl, 2-propenyl, 3-butenyl, 2-butenyl, 2-pentenyl, 3-pentenyl, 3-methyl-2-butenyl or 3-hexenyl and the like.

20 The term C1-C6 alkoxy group may be a linear or a branched chain alkoxy group; examples of such groups include methoxy, ethoxy, propoxy, prop-2-oxy, butoxy, but-2-oxy or methylprop-2-oxy and the like.

The term halo C1-C6 alkoxy group may be a C1-C6 alkoxy group as defined before substituted with at least one halogen; examples of such groups include OCHF_2 or OCF_3 .

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

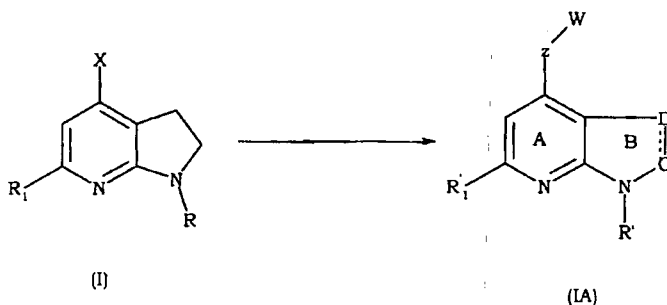
The term aryl means an aromatic carbocyclic moiety such as phenyl, biphenyl or naphthyl.

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

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

40 The term 5-6 membered heterocycle means, according to the above definition, a 5-6 monocyclic heterocyclic ring which is either saturated, unsaturated or aromatic, and which contains from 1 to 4 heteroatoms independently selected from nitrogen, oxygen and

- sulfur, and wherein the nitrogen and sulfur heteroatoms may be optionally oxidized, and the nitrogen heteroatom may be optionally quaternized. Heterocycles include heteroaryls as defined above. The heterocycle may be attached via any heteroatom or carbon atom. Thus, the term includes (but is not limited to) morpholinyl, pyridinyl, pyrazinyl, pyrazolyl, thiazolyl, triazolyl, imidazolyl, oxadiazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, pyrrolidinonyl, pyrrolidinyl, piperidinyl, hydantoinyl, valerolactamyl, oxiranyl, oxetanyl, tetrahydrofuranlyl, tetrahydropyranlyl, tetrahydropyridinyl, tetrahydropyrimidinyl, tetrahydrothiophenyl, tetrahydrothiopyranlyl, and the like.
- 10 In one aspect the present invention provides a process for preparing compounds of formula (IA) starting from compounds of formula (I), by a coupling reaction catalysed by copper



- 15 In one embodiment of the present invention the coupling reaction, similar to the Goldberg reaction, may be performed according to the following procedure.
- A solution of a suitable copper catalyst selected in the group consisting from: CuI, CuBr, Cu₂Br, Cu(AcO)₂, Cu₂O; and a suitable ligand selected in the group consisting from: *cis*- or *trans*- *N,N'*-dimethyl-1,2-cyclohexanediamine, a mixture of *cis*- and *trans*- *N,N'*-dimethyl-1,2-cyclohexanediamine, *cis*- or *trans*-1,2-cyclohexanediamine, a mixture of *cis*- and *trans*- 1,2-cyclohexanediamine, *N,N'*-dimethyl-1,2-diaminoethane, *NN,N'*-tetramethyl-1,2-diaminoethane, ethanolamine, 1,10-phenantroline, triphenylphosphine, BINAP, Acac; is prepared in a suitable solvent selected among polar aprotic solvents as defined above, or toluene, dioxane, 1,2-bis(methyloxy)ethane.
- 20 Then an inorganic or organic base as defined above is added followed by the reactive derivative of the upper residue (-W-Z) and the suitable intermediate compound (I).
- The resulting mixture is then kept at a temperature ranging from 80° to 150°C for 4-48 hr.
- 30 The mixture is then cooled at the end and worked as usual in order to provide a two layers mixture. The organic layer is constituted by a suitable organic solvent as described above. A suitable solvent may be added for improving the precipitation.

- In one aspect the present invention provides a process for preparing the following compounds:
- 35

- 1-{1-[1-(4-Methoxy-2-methylphenyl)-6-methyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl]-1H-pyrazol-3-yl}imidazolidin-2-one;
- 1-{1-[1-(4-Methoxy-2-methylphenyl)-6-methyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl]-1H-pyrazol-3-yl}-3-methylimidazolidin-2-one;
- 5 1-{1-[1-(2,4-Dichlorophenyl)-6-methyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl]-1H-pyrazol-3-yl}imidazolidin-2-one;
- 1-Acetyl-3-(1-{6-methyl-1-[2-methyl-4-(methyloxy)phenyl]-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl}-1H-pyrazol-3-yl)-2-imidazolidinone;
- 1-Acetyl-3-(1-{6-methyl-1-[2-methyl-4-(methyloxy)phenyl]-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl}-1H-pyrazol-3-yl)-2-imidazolidinone;
- 10 1-(1-{1-[4-(Ethyloxy)-2-methylphenyl]-6-methyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl]-1H-pyrazol-3-yl)-2-imidazolidinone;
- 1-[1-(6-Methyl-1-[2-methyl-4-[(1-methylethyl)oxy]phenyl]-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-imidazolidinone;
- 15 1-[1-(6-Methyl-1-[2-methyl-4-[(trifluoromethyl)oxy]phenyl]-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-imidazolidinone;
- 1-(6-{6-Methyl-1-[2-methyl-4-(methyloxy)phenyl]-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-2-pyridinyl)-2-imidazolidinone;
- 1-(4-{6-Methyl-1-[2-methyl-4-(methyloxy)phenyl]-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-2-pyrimidinyl)-2-imidazolidinone;
- 20 1-(2-{6-Methyl-1-[2-methyl-4-(methyloxy)phenyl]-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-4-pyrimidinyl)-2-imidazolidinone;
- 1-(1-{6-Methyl-1-[2-methyl-4-(methyloxy)phenyl]-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-3-yl)-2-imidazolidinone;
- 25 1-(3-{6-Methyl-1-[2-methyl-4-(methyloxy)phenyl]-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl}phenyl)-2-imidazolidinone;
- 1-(5-Methyl-1-{6-methyl-1-[2-methyl-4-(methyloxy)phenyl]-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl}-1H-pyrazol-3-yl)-2-imidazolidinone;
- 1-{1-[1-(4-Methoxy-2-methylphenyl)-6-methyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl]-1H-pyrazol-3-yl}pyrrolidin-2-one;
- 30 1-{1-[1-(4-Methoxy-2-methylphenyl)-6-methyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl]-1H-pyrazol-3-yl}tetrahydropyrimidin-2(1H)-one;
- 3-(1-{6-Methyl-1-[2-methyl-4-(methyloxy)phenyl]-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-3-yl)-1,3-oxazolidin-2-one;
- 35 Methyl 5-(1-{6-methyl-1-[2-methyl-4-(methyloxy)phenyl]-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl}-1H-pyrazol-3-yl)-1,2,5-thiadiazolidine-2-carboxylate 1,1-dioxide);
- 4-[3-(1,1-Dioxido-1,2,5-thiadiazolidin-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl]-6-methyl-1-[2-methyl-4-(methyloxy)phenyl]-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine;
- 4-[3-(1,1-Dioxido-2-isothiazolidinyl)-1H-pyrazol-1-yl]-6-methyl-1-[2-methyl-4-
- 40 (methyloxy)phenyl]-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine;
- 3-Methyl-1-(1-{6-methyl-1-[2-methyl-4-(methyloxy)phenyl]-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl}-1H-pyrazol-3-yl)-2(1H)-pyridinone;

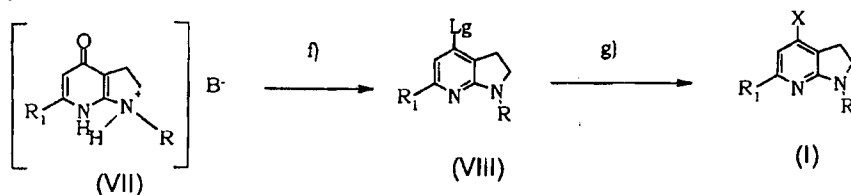


- 2-(1-{6-Methyl-1-[2-methyl-4-(methyloxy)phenyl]-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl}-1H-pyrazol-3-yl)-3(2H)-pyridazinone;
 1-(1-{6-Methyl-1-[2-methyl-4-(methyloxy)phenyl]-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl}-1H-pyrazol-3-yl)-1,3-dihydro-2H-imidazol-2-one;
 5 1-(1-{6-Methyl-1-[2-methyl-4-(methyloxy)phenyl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl}-1H-pyrazol-3-yl)-2-imidazolidinone;
 3-Methyl-4-[6-methyl-4-(3-thiazol-2-yl-pyrazol-1-yl)-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-1-yl]-benzonitrile;
 1-(4-Methoxy-2-methyl-phenyl)-6-methyl-4-(3-thiazol-2-yl-pyrazol-1-yl)-2,3-dihydro-1H-
 10 pyrrolo[2,3-b]pyridine.

In one aspect, the present invention provides the preparation of 1-(1-{6-methyl-1-[2-methyl-4-(methyloxy)phenyl]-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl}-1H-pyrazol-3-yl)-2-imidazolidinone and 1-(1-{6-methyl-1-[2-methyl-4-(trifluoromethyloxy)phenyl]-2,3-dihydro-
 15 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl}-1H-pyrazol-3-yl)-2-imidazolidinone which are reported in the Experimental section as illustrative of the procedure object of the present invention.

In one aspect, the present invention provides the new compounds of formula (VII).
 The compounds of formula (VII) are intermediates in the process for the preparation of
 20 compounds of formula (I), according to the following Scheme 1:

Scheme 1



wherein R, R₁, and X are defined as above, and Lg is a leaving group selected among the
 25 reactive derivatives of an alkylsulphonic acid and

- step f stands for the formation of a reactive derivative of the hydroxy pyridine
 of compounds (VII);
 step g stands for nucleophilic displacement of the reactive derivative of
 30 compounds (VIII) to give the halogenated compounds (I).

Step f stands for the formation of a reactive derivative (i.e. a leaving group, Lg) of the hydroxy pyridine. The leaving group may be a reactive derivative of an alkylsulphonic acid, which includes but it is not limited to mesylate, tosylate, triflate.
 35 To a suspension of intermediate compound (VII) in a suitable solvent which includes, but it is not limited to, chlorinated solvents (e.g. dichloromethane), an inorganic base in aqueous solution is added in order to provide the corresponding salt.

24

The suitable inorganic base may be selected from the group consisting of: sodium carbonate, sodium hydrogen carbonate, potassium carbonate, potassium hydrogen carbonate, sodium hydroxyde, potassium hydroxyde.

- 5 The salt so formed may be separated and then an organic amine is added at R.T. under N₂. In one embodiment of the present invention the organic amine may be pyridine or triethylamine.

The mixture is then cooled down to low temperature (below -10°C) and triflic anhydride or methanesulfonic anhydride or methanesulfonyl chloride is added carefully. The reaction mixture is then usually worked-up.

- 10 In another embodiment of the present invention the solution may be added with pure seeds of the desired intermediate compound (VIII), previously prepared.

Step g stands for nucleophilic displacement of the leaving group of compounds (VIII) to give the compounds of formula (I).

- 15 In one embodiment of the present invention X may be Iodine.

In another embodiment X may be Bromine.

- To a solution of intermediate compounds (VIII) in a suitable solvent which includes, but it is not limited to, a polar aprotic solvent selected in the group consisting of: dimethylformamide (DMF), dimethylsulfoxide (DMSO), N-methylpyrrolidinone (NMP),
20 acetonitrile, a linear or branched C1-C6 alcoholic solvent or an apolar solvents, an organic acid selected in the group consisting from: methansulfonic acid, acetic acid, p-toluenesulfonic acid, trifluoroacetic acid, fumaric acid was added, followed by the addition of a halide salt with alkaline ions which includes: LiCl, LiBr, LiI, NaCl, NaBr, NaI, KCl, KBr, or KI.

- 25 The resulting mixture is usually kept at a temperature ranging from 50 to 120°C for 2-24 hr. At the end the reaction mixture is worked-up as usual in order to provide a two layers mixture. The organic layer is usually constituted by a suitable organic solvent such as an etheral or ester solvent, as defined above.

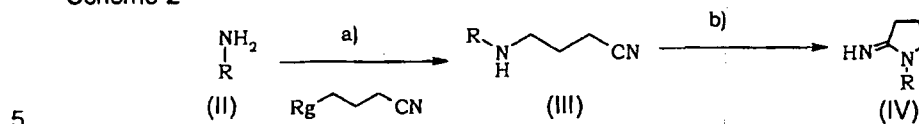
- 30 The crude product may be used as such in the next step for the formation of the bicyclic CRF antagonists which will be defined in the following

Compounds of formula (VI) may be prepared as disclosed in WO 04/062665 and WO 04/094420.

- 35 Compounds of formula (VI) may exist in the tautomeric form.



Scheme 2



wherein R is defined as above, R_g is a reactive group selected from: halogen, reactive derivative of an alkylsulphonic acid, and

- 10 step a stands for alkylation of the suitable aryl or heteroaryl amine of formula (II) with a reactive derivative of butyrronitrile in presence of a base by heating;
- step b stands for the formation of the pyrrolidinone moiety of compounds (IV) which will form the cycle B present in the final compounds (I), by
- 15 cyclisation of compounds (III), acid catalysed and by heating to give the desired compounds (IV).

The starting R-NH₂ may be a compound generally already known in literature. If not, it may be prepared using classical approach known to the skilled person.

20 Step a stands for alkylation of the suitable aryl or heteroaryl amine of formula (II) with a reactive derivative of butyronitrile in presence of a base by heating.

The suitable aryl or heteroaryl amine is dissolved in a proper solvent which includes, but it is not limited to, a tertiary C1-C6 dialkylamine.

25 In one embodiment of the present invention the tertiary C1-C6 dialkylamine may be triethylamine or diisopropylamine together, if necessary, with a polar aprotic solvent selected in the group consisting of: dimethylformamide (DMF), dimethylsulfoxide (DMSO), N-methylpyrrolidinone (NMP), acetonitrile.

The reaction is usually conducted at a temperature comprised in the range 100-150°C.

30 In one embodiment of the present invention the reactive derivative of butyronitrile is an halogen derivative. In a further embodiment the halogen may be Cl or Br.

The reactive derivative is added dropwise under N₂. The reaction mixture is then stirred for 2-6 hr. The mixture is then cooled down to R.T. and diluted with a suitable solvent which includes, but it is not limited to, linear, branched or cyclic C1-C6 dialkylether.

35 In one embodiment of the present invention the solvent may be selected from the group consisting of: methyl-t-butyl ether, diethylether, tetrahydrofuran, or dioxane.

The reaction mixture is then worked up as usual and at the end a suitable co-solvent is added. A suitable co-solvent may be selected in the group of C1-C10 cyclic alkanes.

In one embodiment of the present invention the co-solvent may be cyclohexane.

40 The crude product may be used as such in the next step.

26

Step b stands for the formation of the pyrrolidinone moiety of compounds (I) which will form the cycle B present in the final compounds (I), by cyclisation of compounds (III).

- 5 To a suspension of intermediate compounds (III) in a suitable solvent, which includes, but it is not limited to, a linear or branched C1-C6 alcoholic solvent or a C1-C10 aromatic solvent or a linear, branched or cyclic C1-C6 dialkylether.

In one embodiment of the present invention the alcoholic solvent may be iso-propanol; the aromatic solvent may be toluene and the ethereal solvent may be tetrahydrofuran (THF).

Then 1.5 eq. of an acid are added at R.T. under N₂.

- 10 The most suitable acid may be selected among the organic acid or inorganic acids common to the skilled person.

- Organic acids include, but are not limited to: acetic acid, malic acid, maleic acid, fumaric acid, lactic acid, tartaric acid, citric acid, formic acid, gluconic acid, succinic acid, pyruvic acid, oxalic acid, oxaloacetic acid, trifluoroacetic acid, benzoic acid, methanesulphonic acid, ethanesulphonic acid, benzenesulphonic acid, p-toluenesulphonic acid, methanesulphonic acid and isethionic acid.

Inorganic acids include, but are not limited to: hydrochloric acid, hydrobromic acid, hydroiodic acid, sulphuric acid, nitric acid, phosphoric acid, hydrogen phosphoric acid.

- 20 In one embodiment of the present invention the organic acid may be p-toluenesulfonic acid or methanesulfonic acid and the inorganic acid may be hydrochloric acid (HCl).

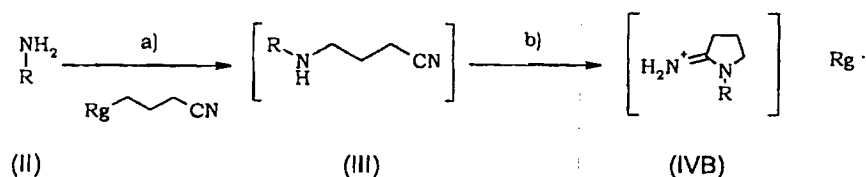
The mixture is then usually heated to reflux for 4-8 hr, and at the end worked as usual in order to provide a two layers mixture. The organic layer is usually constituted by a suitable organic solvent which includes, but it is not limited to, chlorinated solvents or esters of organic acids.

- 25 In one embodiment of the present invention the chlorinated solvent may be dichloromethane and the ester of organic acid may be ethylacetate.

The crude product may be used as such in the next step.

- 30 In one aspect of the present invention step a and step b may be performed continuously without isolating intermediate (III), according to the following Scheme 3, in order to produce compounds of formula (IVB), which can be used as compounds (IV) after treatment in basic conditions.

- 35 Scheme 3



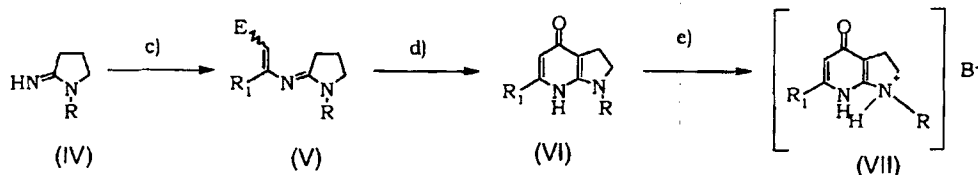
27

Compounds (IV) may be isolated as a suitable salt, for example hydrobromide, depending of the type of reactive butyronitrile used in step b). Then bromobutyronitrile will be used for obtaining compounds (IVB) as hydrobromide

The preparation of 1-[2-methyl-4-(trifluoromethoxy)phenyl]-2-pyrrolidinimine hydrobromide included in the Experimental Section is an illustration of this alternative way of performing the process of the present invention.

A process for the preparation of compounds (VII) is another embodiment of the present invention, starting from compounds of formula (IV) and comprising the following steps:

10 Scheme 4

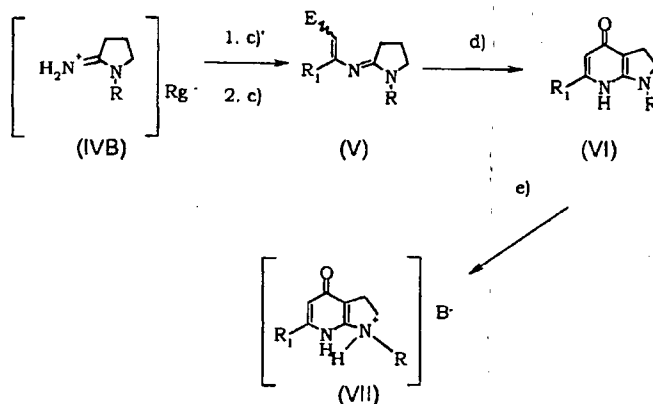


wherein R and R₁ are defined as above, and

- 15 step c stands for a Michael addition of compounds (IV) to a butynoate derivative by heating;
- step d stands for cyclisation in basic conditions to give the aromatic compounds (VI);
- 20 step e stands for salt formation by addition of the suitable acid to the compounds (VI).

Compounds (IV) may be replaced in Scheme 4 by compounds (IVB) providing an initial step c' of basic treatment in a suitable base as illustrated in the following Scheme 5.

Scheme 5



25

Step c stands for a Michael addition of intermediate compounds (IV) to a suitable butynoate derivative.

To a solution of intermediate compounds (IV) in a suitable solvent which includes but it is not limited to, an etheral solvent, a polar aprotic solvent or an alcoholic solvent as defined above, 1.0 - 1.5 eq of an ester derivative of 2-butyne is added at R.T. under N₂.

5 In one embodiment of the present invention the ester derivative of 2-butyne may be ethyl 2-butyne.

The mixture was heated to reflux and kept for 2-20 hr before allowing cooling down to R.T.. The reaction mixture was then evaporated to dryness. The crude oil may be used as such in the next step.

10 Step d stands for cyclisation in basic conditions of the intermediate compounds (V) to give the aromatic compounds (VI). To a solution of the intermediate compounds (V) in a suitable solvent selected among etheral solvents, alcoholic solvents or polar aprotics solvents as defined above, a suitable base selected in the group consisting from: potassium *t*-butoxide, lithium hexamethyldisilazane, diazabicyclo[2.2.2]octane, 1,8-
15 diazabicyclo[5.4.0]undecen-7-ene, sodium hydride; is added at R.T. under N₂.

The reaction mixture is then generally heated to reflux and stirred for 2-14 hr and at the end worked as usual in order to provide a two layers mixture. The organic layer is usually constituted by a suitable organic solvent which includes, but it is not limited to, chlorinated solvents.

20 In one embodiment of the present invention the chlorinated solvent may be dichloromethane.

The crude product may be used as such in the next step.

25 Step e stands for the formation of compounds (VII) by addition of the suitable acid to the intermediate compounds (VI).

A compound (VI) is dissolved in a suitable solvent which includes, but it is not limited to, a linear, branched or cyclic C1-C6 dialkylether, a linear or branched aliphatic C1-C6 ketonic solvent. The solution is then treated with a suitable inorganic acid.

30 In one embodiment of the present invention the ketonic solvent may be acetone or 2-butanone, the etheral solvent may be tetrahydrofuran (THF) and the acid may be a sulphonic acid. In a further embodiment the sulphonic acid may be *p*-toluenesulphonic acid or methanesulphonic acid.

In another embodiment the solution may be added with pure seeds of the desired intermediate compound (VII), previously prepared.

35 After 2-10 hr the suspension is filtered and the cake washed with another solvent.

The collected solid is then dried in the usual way.

40 We have found, and it is another embodiment of the present invention, that the formation of compounds (VII) improves the process management as far as regards the purification procedures. In fact, by the introduction of these salts formation it is now possible to have reasonable clean intermediates without using chromatographic procedures. In addition

29

isolation of such intermediates allows a better control over the impurity profile in the next steps.

5 EXAMPLES

In the Intermediates and Examples unless otherwise stated:

All temperatures refers to °C. Infrared spectra were measured on a FT-IR instrument.
10 Compounds were analysed by direct infusion of the sample dissolved in acetonitrile into a mass spectra operated in positive electro spray (ES⁺) ionisation mode. Proton Magnetic Resonance (¹H-NMR) spectra were recorded at 400 MHz, chemical shifts are reported in ppm downfield (d) from Me₄Si, used as internal standard, and are assigned as singlets (s), broad singlets (bs), doublets (d), doublets of doublets (dd), triplets (t), quartets (q) or
15 multiplets (m). A strategy comprising of NOE (Nuclear Overhauser Effect) correlation and/or ¹H,¹⁵N long range scalar correlations measurements has been implemented in order to allow elucidation of possible regio-isomers structure of compounds of the present invention. Proposed structures were verified by measurement of the vicinity in the space of key hydrogens, thus 1D Nuclear Overhauser difference spectra were used to measure
20 ¹H,¹H-dipole-dipole correlations.

In cases where NOE measurements were not conclusive, ¹H,¹⁵N long range scalar correlations were measured via ¹H,¹⁵N-HMBC experiments. A delay corresponding to an average long range scalar coupling 2,3J(¹H,¹⁵N) of 6Hz was set for optimal result.
Column chromatography was carried out over silica gel (Merck AG Darmstadt, Germany). The following abbreviations are used in the text: EtOAc = ethyl acetate, cHex =
25 cyclohexane, CH₂Cl₂ = DCM, dichloromethane, Et₂O = diethyl ether, DMF = N,N'-dimethylformamide, DIPEA = N,N-diisopropylethylamine, MeOH = methanol, Et₃N = triethylamine, TFA = trifluoroacetic acid, THF = tetrahydrofuran, NMP = N-methyl-2-pyrrolidinone, MTBE = methyl-*tert*-butyl ether, IPA = isopropanol, DABCO =
30 Diazabicyclo[2.2.2]octane, DBU = 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undecen-7-ene, BINAP = 2,2'-Bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl, Acac = 2,4-Pentanedione, MEK = methyl ethyl ketone.

The method HPLC used for the purity determination is the following:

35	Column	Phenomenex Luna 3μ C18(2) - 50 x 2.0 mm
	Wavelength	220 nm
	Flow	1 mL
	Injection volume	5 uL (2 uL)
	Temperature	40°C
40	Run Time	10 min
	Sample conc.	ca. 0,5 mg / mL (ca. 1 mg / mL)
	Mobile Phase	Solution A: 0.05% TFA in water

30

Gradient

Solution B: 0.05% TFA in ACN

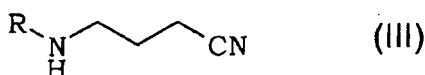
FAST gradient:

0.00 – 8.00 min:.....from 100% A down to 5%

8.01 – 8.10 min:.....from 5% A up to 100%

8.11– 10.00 min:.....100% of A

5

EXAMPLE 1Preparation of intermediate (III)

10

A solution of tertiary amines (e.g. TEA, DIPEA; 1 eq) and RNH₂ (1 eq.) in polar aprotic solvent (e.g. DMF, NMP) was heated to 100-150°C. 4-X- butyrronitrile, where X = Cl or Br; 1 eq) was added dropwise under N₂. The reaction mixture was heated for 2-6 hr. The mixture was cooled down to R.T. and diluted with ether (e.g. MTBE, Et₂O). Water was added and the phases were separated. The organic layer was further washed with water and evaporated to low volume. New ether was added and the mixture again evaporated to low volume. The mixture was treated with cyclic alkanes (e.g. cyclohexane) over 20 minutes and the resulting suspension aged at room temperature for 1-5 hr. The suspension was filtered and the cake washed with a mixture ether /alkane mixture. The title compound was collected as a solid.

20

4-[[2-methyl-4-(methoxy)phenyl]amino]butanenitrile

Yield: 65-70% th

25 4-[[2-methyl-6-(methoxy)-3-pyridinyl]amino]butanenitrile

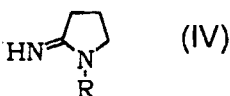
Yield: 80%

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

30 Table 1-1

Cpd. No.	R	Analytical Data
1-1	2-methyl-4-methoxy-phenyl	NMR (¹ H, CDCl ₃): NMR (¹ H, DMSO-d ₆): δ 6.65 (d, 1H), 6.63 (dd, 1H), 6.47 (d, 1H), 4.49 (bt, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.10 (q, 2H), 2.59 (t, 2H), 2.09 (s, 3H), 1.86 (m, 2H). M/S (m/z): 205 [MH] ⁺ HPLC % a/a > 99

1-2	2-methyl-4-methoxy-3-pyridinyl	NMR (¹ H, DMSO-d ₆): δ 6.94 (d, 1H), 6.53 (d, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.28 (t, 2H), 3.14 (bs, 1H), 2.50 (t, 2H), 2.33 (s, 3H), 1.97 (m, 2H) M/S (m/z): 206 [MH] ⁺ HPLC % a/a 81%
-----	--------------------------------	--

EXAMPLE 2**Preparation of Intermediates (IV)**

5

To a suspension of intermediate (III) in alcoholic solvents (e.g IPA), aromatic solvents (e.g. Toluene) or etheral solvents (e.g THF), an organic acid (e.g. p-toluenesulfonic acid; methanesulfonic acid) or a mineral acid (e.g. HCl 5-6N in IPA) (1.5 eq) was added at R.T. under N₂. The mixture was heated to reflux for 4-8 hr, allowed to cool down to R.T. and evaporated to low volume. Water was added, the clear solution evaporated again to low volume and treated with NaOH aqueous solution. The mixture was extracted with organic solvent (DCM, ethyl acetate) and the organic layer further washed with NaCl aqueous solution. The organic layer was evaporated down to dryness. The crude product was used as such in the next step.

10

1-[2-methyl-4-(methyloxy)phenyl]-2-pyrrolidinimine

4-[[2-Methyl-4-(methyloxy)phenyl]amino]butanenitrile (0.78Kg) was treated with HCl 10% in water (2.34L) and the solution heated to 85°C. After 4 hour the mixture was cooled down to 20°C, diluted with NaOH 10% and extracted with DCM. The aqueous layer was further extracted with DCM. The combined organic layers were washed with NaCl 15%. The collected organic phase was diluted with THF, distilled to about 1L volume (50°C jacket, 250mbar). THF was added and the mixture distilled again to about 1L. Fresh THF was added one more time and the mixture again distilled down to about 4L. The product is used as such in the next step.

20

Yield: 95-99% th

1-[2-methyl-6-(methyloxy)-3-pyridinyl]-2-pyrrolidinimine

Yield: 78% th

25

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

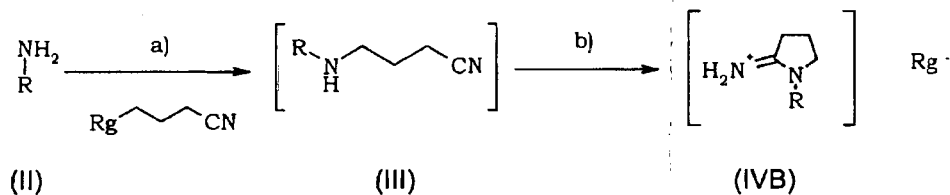
32

Table 2-1

Cpd. No.	R	Analytical Data
2-1	2-methyl-4-methoxy-phenyl	NMR (¹ H, DMSO-d ₆): δ 7.09 (d, 1H), 6.87 (d, 1H), 6.80 (dd, 1H), 5.8-5.4 (b, 1H), 3.75 (s, 1H), 3.54 (t, 2H), 2.51 (t, 2H), 2.11 (s, 3H), 2.01 (m, 2H). M/S (m/z): 205 [MH] ⁺ HPLC % a/a > 98
2-2	2-methyl-4-methoxy-3-pyridynyl	NMR (¹ H, DMSO-d ₆): δ 7.53 (d, 1H), 6.68 (d, 1H), 6.1-5.8 (b, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.55 (t, 2H), 2.50 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.02 (m, 2H) M/S (m/z): 205 [MH] ⁺ HPLC % a/a 86%
2-3	2-methyl-4-(trifluoromethoxy)-phenyl	NMR (¹ H, CDCl ₃): δ 7.84 (d, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.09 (d, 1H), 6.98 (d, 1H), 6.63 (s, 1H), 4.68 (s, 1H), 4.10 (t, 2H), 3.91 (t, 2H), 3.63 (t, 2H), 3.50 (t, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.29 (s, 3H). MS (m/z): 459 [MH] ⁺

EXAMPLE 3**Preparation of Compounds (IVB)**

5

**1-[2-methyl-4-(trifluoromethoxy)phenyl]-2-pyrrolidinimine hydrobromide**

- 10 2-Methyl-4-trifluoromethoxyaniline (30g) was dissolved in NMP (90 ml). The resulting solution was heated up to 100 °C. Neat bromobutyronitrile (1.1 eq; 17.2 mL) was then added and the resulting solution was heated at 115-118 °C for 2-4 hours.



The reaction was then allowed to cool to 45°C in 30 min. A seed of the desired compound (0.03g) was added. MTBE (270 ml) was added at 45°C in 30-40 min. The resulting suspension was cooled to 20°C in 20 min, stirred for 2 hrs and then was filtered. The cake was washed with a mixture of 3:1 MTBE/ NMP (3 x 60 mL) and the solid dried overnight at 70 °C for 6 hrs.

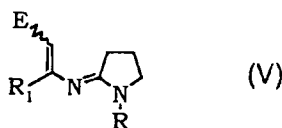
Yield: 88 % th from 2-Methyl-4-trifluoromethoxyaniline

NMR (1H, DMSO-d6): 9.83 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.41 (dd, 1H), 3.92 (t, 2H), 3.08 (m, 2H), 2.24 (m, 2H), 2.24 (s, 3H).

HPLC % a/a 99%

EXAMPLE 4

Preparation of Intermediates (V)



15

To a solution of intermediate (IV) in etheral solvent (e.g. THF), polar aprotic solvents (e.g. acetonitrile), or alcoholic solvents (e.g. IPA); ethyl-2-butyrate (1.0- 1.5 eq) was added at R.T. under N₂. The mixture was heated to reflux and aged for 2-20 hr before allowing cooling down to R.T.. The reaction mixture was evaporated to dryness. The crude oil was used as such in the next step.

20

Ethyl-3-(((2E)-1-[2-methyl-4-(methoxy)phenyl]-2-pyrrolidinylidene)amino)-2-butyrate

The solution containing 1-[2-methyl-4-(methoxy)phenyl]-2-pyrrolidinimine, as previously prepared, was treated with ethyl-2-butyrate (0.49L). The mixture was heated to reflux for 12-14 hours. The mixture was allowed to cool to room temperature. The product is used as such in the next step.

25

Yield 80-90% th

30

Ethyl-3-(((2E)-1-[2-methyl-6-(methoxy)-3-pyridinyl]-2-pyrrolidinylidene)amino)-2-butyrate

Yield 89% th

35

Ethyl-3-(((2E)-1-[2-methyl-4-(trifluoromethoxy)phenyl]-2-pyrrolidinylidene)amino)-2-butyrate

1-[2-methyl-4-(trifluoromethoxy)phenyl]-2-pyrrolidinimine hydrobromide (1.4 kg) was treated with 10% NaOH aq. solution (4.2 L) and extracted with DCM (4.2 L). The aqueous layer was further extracted with DCM (2.8 L). The combined organic layers were

washed with aqueous sodium chloride w/v 15% (5.6 L). The collected organic phase was diluted with toluene (7 L), distilled to 2.8 L, diluted with toluene (14 L) and distilled to 2.8 L. The solution was treated with ethyl-2-butyrate (1.1eq, 0.53 L). The mixture was heated to reflux for about 9 hours. The mixture was allowed to cool to room temperature. The product is used as such in the next step.

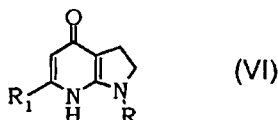
All the analytical data are set forth in the following Table 3-1

Table 3-1

Cpd. No.	R	Analytical Data
3-1	2-methyl-4-methoxy-phenyl	M/S (m/z): 317 [MH] ⁺ HPLC % a/a > 90
3-2	2-methyl-4-methoxy-3-pyridinyl	M/S (m/z): 318 [MH] ⁺ HPLC % a/a 79%

EXAMPLE 5

Preparation of Intermediates (VI)



15

To a solution of intermediate (V) in etheral solvents (e.g. THF), alcoholic solvents (e.g. IPA), polar aprotics solvents (e.g. acetonitrile, DMF) was added at R.T. under N₂, a base (e.g. *t*-BuOK, LiHMDS, DABCO, DBU, NaH). The reaction mixture was heated to reflux and stirred for 2-14 hr. The solution was allowed to cool down to R.T., evaporated to low volume and diluted with chlorinated solvent (e.g. DCM). The organic layer was washed with sat. aq. NH₄Cl; followed by NaCl aqueous solution. The organic layer was evaporated to dryness and the crude product was used as such in the next step.

6-methyl-1-[2-methyl-4-(methoxy)phenyl]-1,2,3,7-tetrahydro-4H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-one

25

The solution from the previous step containing ethyl-3-(((2*E*)-1-[2-methyl-4-(methoxy)phenyl]-2-pyrrolidinylidene)amino)-2-butyrate was treated with *t*-BuOK 1M in THF (7.8L; prepared by dissolution of solid *t*BuOK- 2eq- in THF). The *t*-BuOK solution was added the first 20% in 30 minutes and the remaining part in 40-50 minutes. The mixture was refluxed for 6 hours. Then it was cooled to 20°C, concentrated (50°C jacket, 300-250 mbar), diluted with NH₄Cl sat. sol. and extracted with DCM. The aqueous layer was back extracted with DCM. The combined organic phases were washed with NaCl

30

15%. The organic layer was distilled down to about 1L, diluted with MEK and evaporated down to about 4L. Fresh MEK was added and the mixture was concentrated down to about 4L. The product is used as such in the next step.

Yield 75-85% th

5

6-methyl-1-[2-methyl-6-(methyloxy)-3-pyridinyl]-1,2,3,7-tetrahydro-4H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-one

Yield: 15-20% th

10

6-methyl-1-[2-methyl-4-(trifluoromethyloxy)phenyl]-1,2,3,7-tetrahydro-4H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-one

The solution from the previous step containing ethyl-3-(((2E)-1-[2-methyl-4-(trifluoromethyloxy)phenyl]-2-pyrrolidinylidene)amino)-2-butenate was treated with t-BuOK 1M in THF (8.26 L; prepared by dissolution of solid tBuOK- 2eq- in THF). The t-BuOK solution was added in 30 minutes. The mixture was refluxed for 3 hours. Then it was cooled to 20°C, concentrated to 4.2 L (50°C jacket, 300-250mbar), diluted with NH₄Cl sat. sol. (7 L) and extracted with DCM (11.2 L). The aqueous layer was back extracted with DCM (4.2 L). The combined organic phases were washed with NaCl 15% (2.8 L). The organic layer was distilled down to 2.8 L (50°C jacket, 300mbar), diluted with THF (11.2 L) and evaporated down to 2.8 L. Fresh THF (7 L) was added. The solution was treated with CH₃SO₃H (0.28 L) in a dropwise fashion over 1 hr. Precipitation occurred during the addition of the acid. The suspension was aged for 4-6 hours, then filtered and the cake washed with THF (5.6 L). The collected solid was placed in the oven at 70°C, under reduced pressure for at least 5-6 hours.

25

Overall yield: 50-65%

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

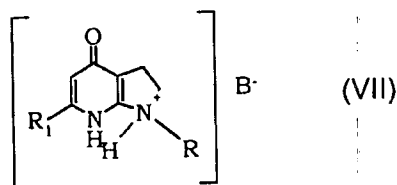
30

Table 4-1

Cpd. No.	R	Analytical Data
4-1	2-methyl-4-methoxy-phenyl	NMR (¹ H, DMSO-d ₆): δ 9.8 (b, 1H), 7.08 (d, 1H), 6.80 (d, 1H), 6.75 (dd, 1H), 5.92 (s, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.68 (t, 2H), 2.89 (t, 2H), 2.12 (s, 3H), 2.02 (s, 3H). M/S (m/z): 271 [MH] ⁺ HPLC % a/a 75-80

36

4-2	2-methyl-4-methoxy-3-pyridynyl	NMR (¹ H, DMSO-d ₆): δ 9.93 (bs, 1H), 7.55 (d, 1H), 6.67 (d, 1H), 5.99 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.73 (t, 2H), 2.94 (t, 2H), 2.28-2.07 (2s, 6H). M/S (m/z): 272 [MH] ⁺ HPLC % a/a 35-40
-----	--------------------------------	---

EXAMPLE 6**Preparation of Intermediates (VII)**

5

Intermediate (VI) was dissolved in etheral solvents (e.g THF), ketonic solvents (e.g acetone, 2-butanone), treated with sulphonic acid (e.g p-toluensulphonic; methanesulphonic, triflic anhydride) and seeded with intermediate (VII). After 2-10 hr the suspension was filtered and the cake washed with further solvent. The collected solid was placed in the oven at 40°C under reduced pressure for 10-24 hr.

10

6-methyl-1-[2-methyl-4-(methoxy)phenyl]-1,2,3,7-tetrahydro-4H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-one methanesulfonate

15

The solution containing 6-methyl-1-[2-methyl-4-(methoxy)phenyl]-1,2,3,7-tetrahydro-4H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-one as previously prepared, was treated with CH₃SO₃H (0.187L) in a dropwise fashion over 20-25 minutes (temperature rose from 20°C to 30°C internally) and seeded with the title compound. Precipitation occurred soon after seeding. The suspension was aged for 6 hours, then filtered and the cake washed with 2-butanone. The collected solid was placed in the oven at 40°C, under reduced pressure for 10-12 hours. Yield: 90-95% th

20

6-methyl-1-[2-methyl-4-(methoxy)phenyl]-1,2,3,7-tetrahydro-4H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-one 4-methylbenzenesulfonate

25

Yield: 54% th

6-methyl-1-[2-methyl-4-(trifluoromethoxy)phenyl]-1,2,3,7-tetrahydro-4H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-one trifluoromethanesulfonate

30

A saturated aqueous solution of NaHCO₃ (6 L) was added at room temperature to a suspension of 6-methyl-1-[2-methyl-4-(trifluoromethoxy)phenyl]-1,2,3,7-tetrahydro-4H-

pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-one (1 Kg) in dichloromethane (10 L). The resulting mixture was stirred for 20 min at room temperature. The separated organic phase was washed with a 15 % (w/v) aqueous solution of NaCl (3 L), then was diluted with CH₂Cl₂ (10 L). The resulting solution was distilled down to 10 L. Fresh CH₂Cl₂ (5 L) was added and the solution was concentrated to 10 L. Fresh CH₂Cl₂ (5 L) was added and the solution was concentrated again to 10 L. The solution as such is used in the next step.

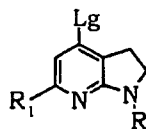
All the analytical data are set forth in the following Table 5-1

Table 5-1

Cpd. No.	R	Analytical Data
5-1	2-methyl-4-methoxy-phenyl	NMR (¹ H, DMSO-d ₆): δ 12.36-12.70 (2bs, 2H), 7.33 (d, 1H), 7.00 (d, 1H), 6.92 (dd, 1H), 6.26 (s, 1H), 4.02 (bm, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.11 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.25-2.20 (2s, 6H). HPLC a/a > 98
5-2	2-methyl-4-methoxy-3-pyridynyl	NMR (¹ H, DMSO-d ₆): δ 12.34-12.00 (2bs, 2H), 7.50 (d, 2H), 7.32 (d, 1H), 7.13 (d, 2H), 7.00 (d, 1H), 6.92 (dd, 1H), 6.26 (s, 1H), 4.02 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.11 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.24-2.19 (2s, 6H). HPLC a/a > 98
5-3	2-methyl-4-trifluoromethoxy	NMR (¹ H, DMSO-d ₆): 12.48 (s, 1H), 12.06 (s, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.48(d, 1H), 7.36 (dd, 1H), 6.30 (s, 1H), 4.04 (s, 2H), 3.11 (t, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.26(s, 6H). HPLC % a/a 98%

EXAMPLE 7

Preparation of Intermediates (VIII)



(VIII)

30

To a suspension of intermediate (VII) in chlorinated solvents (e.g. DCM), an inorganic base in aqueous solution was added. After phase separation the organic one was washed with NaCl aqueous solution and dried. An amine (e.g. pyridine, TEA) was added at R.T. under N₂ at the organic solution. The mixture was cooled down to low temperature (below -10°C) and triflic anhydride or methanesulfonic anhydride or methanesulfonyl chloride was added in a dropwise fashion. The reaction mixture was allowed to warm up to 5°C over 30 minutes and treated with sat. aq NaHCO₃. Phases were separated and the organic one was further washed with water and concentrated to oil. The oil was dissolved in alcoholic solvent (IPA) and seeded with intermediate (VIII). The suspension was stirred for 1-4 hr, then water was added over 30 minutes and the mixture aged for additional 1-5 hr. The suspension was filtered, the cake washed with an alcohol/water mixture 1/1, collected and dried in the oven at 35-40°C under high vacuum for 12-14 hours. The title compound was obtained as a solid.

- 15 6-methyl-1-[2-methyl-4-(methyloxy)phenyl]-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl trifluoromethanesulfonate
6-Methyl-1-[2-methyl-4-(methyloxy)phenyl]-1,2,3,7-tetrahydro-4H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-one methanesulfonate as previously prepared (0.4Kg; 1eq) was suspended in DCM (4L) and treated with NaHCO₃ sat. sol. (2.4L). Phases were allowed to separate and the organic one washed with NaCl 15%. The organic layer was diluted with DCM and the solution distilled down to 4L. Fresh DCM added again and the mixture distilled down to 4 residual litres. The solution was treated with Pyridine (0.097L, 1.1eq) and cooled down to -15°C. Triflic anhydride (0.193L, 1.05eq) was added over 60min keeping the temperature below -10°C. The mixture was allowed to warm up to 5°C over 20min and quenched with NaHCO₃ sat. over 20 minutes keeping temperature at 5°C. The biphasic mixture was allowed to warm up to R.T. while stirring for additional 20 minutes to complete CO₂ evolution; then allowed to separate. The organic one further washed with water, distilled down to 1.6L (50°C jacket, 250mbar) and diluted with IPA. The solution was distilled down to about 2L (50°C jacket, 100-150mbar), diluted with fresh IPA and again distilled down to about 2L (50°C jacket, 100-150mbar). The solution was brought to room temperature and seeded with the title compound. The slurry was aged for 60min. Water was added over 30min and the resulting suspension aged for 90min before being filtered. The cake was washed with IPA-water 1:1, collected and placed in the oven at 35°C, under reduced pressure overnight.
- 35 Yield: 80-85% th

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

Yield: 82% th

40

6-methyl-1-[2-methyl-4-(trifluoromethyloxy)phenyl]-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl trifluoromethanesulfonate

29

Pyridine (1.1 equiv, 0.21 L) was added to the solution containing 6-methyl-1-[2-methyl-4-(trifluoromethoxy)phenyl]-1,2,3,7-tetrahydro-4H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-one trifluoromethanesulfonate and the resulting mixture was cooled down to -15 °C. Neat trifluoromethanesulfonic anhydride (1.05 equiv, 0.41 L) was then added dropwise maintaining the temperature ranging below -10 °C, then the solution was heated up to 5 °C in 40 min. A saturated aqueous solution of NaHCO₃ (5 L) was then added dropwise in 30 min, keeping the temperature below 5 °C. The solution was finally heated up to 20 °C in 30 min. The separated organic layer was then washed with water (5 L) and concentrated to 4 L. Fresh IPA (8 L) was then added and the resulting solution was distilled down to 8 L. Fresh IPA (8 L) was added and the solution was distilled down to 8 L. The solution was cooled down to room temperature. A yellow solid precipitated at room temperature. The resulting suspension was stirred for 0.5 h at room temperature, then water (8 L) was added and the suspension was stirred overnight, filtered and the solid was washed with a mixture of IPA/water 1:1 (2x2 L) and dried overnight at 40 °C under high vacuum.

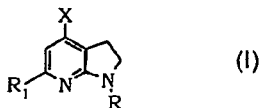
Overall yield: 80-95%

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

Table 6-1

Cpd. No.	R	Analytical Data
6-1	2-methyl-4-methoxy-phenyl	NMR (¹ H, DMSO-d ₆): δ 7.17 (d, 1H), 6.85 (d, 1H), 6.77 (dd, 1H), 6.40 (s, 1H), 3.89 (t, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.16 (t, 2H), 2.17-2.11 (2s, 6H) M/S (m/z): 403 [MH] ⁺ HPLC % a/a > 99
6-2	2-methyl-4-methoxy-3-pyridinyl	NMR (¹ H, DMSO-d ₆): δ 7.22 (d, 1H), 6.89 (d, 1H), 6.82 (dd, 1H), 6.49 (s, 1H), 3.91 (t, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.52 (s, 3H), 3.18 (t, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.15 (s, 3H) M/S (m/z): 349 [MH] ⁺ HPLC % a/a > 99

6-3	2-methyl-4-trifluoromethoxyphenyl	NMR (1H, DMSO-d6): 7.44 (d, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.24 (d, 1H), 6.52 (s, 1H), 3.99 (t, 2H), 3.22 (t, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.21 (s, 3H). HPLC a/a 98%
-----	-----------------------------------	--

EXAMPLE 8General preparation of compounds of formula (I)

5

To a solution of intermediate (VIII) in polar aprotic solvents (e.g. DMF, NMP, acetonitrile), alcoholic solvents (e.g. IPA) or apolar solvents (e.g. toluene) was added an organic acid (e.g. methanesulfonic acid, acetic acid, p-toluenesulfonic acid, trifluoroacetic acid, fumaric acid) followed by a halide salt (e.g. LiX, NaX, KX; X = Cl, Br, I) and the resulting mixture

10

was heated at 50-120°C for 2-24 hr.

The mixture was allowed to cool down to R.T. and diluted with ethereal or estereal solvents (e.g. MTBE, AcOEt) and washed with NaOH 1 N; the organic phase was washed twice with water then dried over Na₂SO₄. The removal of solvents under reduced pressure

15

gave the intermediate (VIII) that was used as such in the next step.

3-Chloro-6-methyl-1-[2-methyl-4-(methoxy)phenyl]-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine

Yield: 85-95% th

3-Bromo-6-methyl-1-[2-methyl-4-(methoxy)phenyl]-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine

To a solution of 6-methyl-1-[2-methyl-4-(methoxy)phenyl]-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl trifluoromethanesulfonate as previously prepared (1.2 Kg, 1.0 eq) in DMF (4.2 L) under a N₂ atmosphere, CH₃SO₃H (232.25 mL) was added followed by sodium bromide (460.33 g). The resulting mixture was heated at 85°C for 2.5 h.

The mixture was diluted with MTBE and washed with NaOH 1 N; the aqueous phase was extracted again with MTBE and the combined organic phases washed twice with water. The organic layer was distilled down to 3.0 L (50°C jacket, 500 mbar), diluted with fresh DMF and again distilled down to 3.0 L (50°C jacket, 100-150mbar). The DMF solution was used as such in the next step.

Yield 85-95% th

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

To a solution of 6-methyl-1-[2-methyl-4-(methoxy)phenyl]-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl trifluoromethanesulfonate (300 g, 1.0 eq.) in NMP (1.05 L) under a N₂

atmosphere, CH₃SO₃H (58.06 mL) was added followed by potassium iodide (185.7 g). The resulting mixture was heated at 85°C for 7 h.

- The mixture was diluted with AcOEt and washed with NaOH 1 N; the organic phases washed twice with water. The organic layer was distilled down to about 1 L (50°C jacket, 500 mbar), diluted with fresh NMP and again distilled down to about 1 L (50°C jacket, 100-150mbar). The NMP solution was used as such in the next step. The HPLC purity was greater then 92 % a/a.
- Yield: 85-95% th

10 4-Iodo-6-methyl-1-[2-methyl-6-(methyloxy)-3-pyridinyl]-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine

The title compound may be prepared according to the procedure described above.

15 3-Iodo-6-methyl-1-[2-methyl-4-(trifluoromethyloxy)phenyl]-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine

To a solution of 6-methyl-1-[2-methyl-4-(trifluoromethyloxy)phenyl]-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl trifluoromethanesulfonate (0.4 kg) in NMP (1.6 L) under a N₂ atmosphere, CH₃SO₃H (0.068 L, 1.2 equiv) was added followed by potassium iodide (2.0 eq, 0.291 kg). The resulting mixture was heated to 90°C for 2 hrs.

- 20 The mixture was cooled down to 25°C, diluted with AcOEt (4 L) and washed with NaOH 1 N (2 L) to reach pH=8-9, then the organic layer was washed 2 times with water (1.6 L). The organic layer was distilled down to 1.2 L, further ethyl acetate was added (2 L) diluted and the mixture was distilled down to 1.2 L. NMP (0.8 L) was added and again distilled down to 1.2 L. The NMP solution was used s such in the next step.
- 25 The HPLC purity was greater then 95 % a/a.

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

Table 7-1

Cpd. No.	X	R	Analytical Data
7-1	Cl	2-methyl-4-methoxy-phenyl	NMR (¹ H, DMSO-d ₆): δ 7.17 (d, 1H), 6.87 (d, 1H), 6.80 (dd, 1H), 6.43 (s, 1H), 3.86 (t, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.11 (t, 2H), 2.14 (2s, 6H) M/S (m/z): 289/291 [MH] ⁺ HPLC % a/a > 92%

42

7-2	Br	2-methyl-4-methoxy-phenyl	NMR (¹ H, DMSO-d ₆): δ 7.17 (d, 1H), 6.87 (d, 1H), 6.80 (dd, 1H), 6.56 (s, 1H), 3.86 (t, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.06 (t, 2H), 2.15-2.14 (2s, 6H) M/S (m/z): 333/335 [MH] ⁺ HPLC % a/a > 90%
7-3	I	2-methyl-4-methoxy-phenyl	NMR (¹ H, DMSO-d ₆): δ 7.17 (d, 1H), 6.87 (d, 1H), 6.80 (dd, 1H), 6.56 (s, 1H), 3.86 (t, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.06 (t, 2H), 2.15-2.14 (2s, 6H) M/S (m/z): 381 [MH] ⁺ HPLC % a/a > 90%

EXAMPLE 9**General preparation of compounds of formula (IA)**

- 5 A solution of a copper catalyst (e.g. CuI, CuBr, Cu₂Br, Cu(AcO)₂, Cu₂O) and a ligand (e.g. *cis*- or *trans*- *N,N'*-dimethyl-1,2-cyclohexanediamine, a mixture of *cis*- and *trans*- *N,N'*-dimethyl-1,2-cyclohexanediamine, *cis*- or *trans*-1,2-cyclohexanediamine, a mixture of *cis*- and *trans*- 1,2-cyclohexanediamine, *N,N'*-dimethyl-1,2-diaminoethane, *NN,N'*-tetramethyl-1,2-diaminoethane, ethanolamine, 1,10-phenantroline, PPh₃, BINAP, Acac)
- 10 was prepared in a suitable solvent (e.g. DMF, NMP, DMSO, acetonitrile, dioxane, toluene).
- Then an inorganic or organic base (e.g. potassium carbonate, cesium carbonate, potassium phosphate, *ter*-BuOK, DBU, TEA, DIPEA) was added followed by the Z-W-reactive derivative and the intermediate (VIII). The resulting mixture was heated at 80°-
- 15 150°C for 4-48 hr.
- The mixture was cooled at 60°C and water was added dropwise. The suspension was stirred at room temperature for 1 hr, then the white precipitate was filtered and washed upon the filter once with a 1/ 2 mixture of DMF/ water, then twice with water. The solid was dried at 80°C for 24hr to obtain the title compound as crude.*
- 20 The crude was dissolved at room temperature in a suitable mixture, such as DCM / MeOH 9/ 1. The solution was filtered through a carbon pad washing upon the filter with a DCM/MeOH mixture 9/ 1. The mixture underwent a solvent exchange into a suitable solvent such as alcohols (e.g. Methanol) or aromatic ether (e. g. Anisole). The resulting suspension was aged for 2 hr, filtered and washed upon the filter with MeOH. The
- 25 collected solid was dried at 80°C for 24 hr to obtain the title compound.

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

23

1-(1H-pyrazol-3-yl)-2-imidazolidinone

A solution of 3-aminopyrazole (11Kg) in THF (44L) was treated with 2-chloroethyl isocyanate (41.9Kg). The mixture was aged for 6 hours, then n-Heptane was added over 30 minutes and the mixture cooled to 0-5°C. After 2 hours the suspension was filtered and the cake washed with cold n-Heptane resulting in 34.6 Kg of N-(2-chloroethyl)-3-((2-chloroethyl)amino)carbonylamino)-1H-pyrazole-1-carboxamide.

The above compound was dissolved in THF and treated with sodium ethoxide 21% wt/wt solution in ethanol over 3 hours. The slurry was aged at R.T. for 24 hours, then cooled to 0-5°C and aged for 2 additional hours. The suspension was filtered and the cake washed with ethanol (23L) to obtain 1-(1H-pyrazol-3-yl)-2-imidazolidinone as crude.

The crude was treated with water and aged for 3 hours. The suspension was filtered and the cake washed with water to obtain the title compound (11.96Kg).

Yield 52% th

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

To a suspension of CuI (11.36 g) in DMF (2.1 L), *trans*- N,N'-dimethyl-1,2-diaminocyclohexane (127.29 g) was added under a N₂ atmosphere and the green solution stirred at room temperature for 2-12 h (the colour became green-blue). Then potassium carbonate 325 mesh (1.237 Kg) and 1-(1H-pyrazol-3-yl)-2-imidazolidinone (1.135 Kg) were added followed by the solution of 3-bromo-6-methyl-1-[2-methyl-4-(methyloxy)phenyl]-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine as previously prepared, in DMF (3.0 L). The resulting mixture was heated at 125°C for 36-42 h. The mixture was then cooled at 60°C and 4.142 L of water were added dropwise. The suspension was stirred at room temperature for 0.5 h, then the white-brown precipitate was filtered and washed upon the filter with a 1:2 mixture of DMF/H₂O (3.5 L) then with water (3 L). The solid was dried at 80°C for 24 h.

Yield: 70% th

HPLC greater than 80% a/a

NMR (¹H, CDCl₃): δ 8.29 (d, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.85 (d, 1H), 6.79-6.74 (m, 3H), 3.91 (t, 2H), 3.82 (t, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.44 (t, 4H), 2.17 (s, 3H), 2.15 (s, 3H)

Structure confirmed by NOE experiment

MS (m/z): 405 [MH]⁺

The crude 1-(1-{6-methyl-1-[2-methyl-4-(methyloxy)phenyl]-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl}-1H-pyrazol-3-yl)-2-imidazolidinone (1.4 Kg) was dissolved at room temperature in a mixture of DCM/MeOH 9:1 (12.6 L). The solution was filtered through a carbon filter washing upon the filter with 4.2 L of the mixture DCM/MeOH 9:1. Then heptane (33.6 L) was added dropwise at room temperature to allow the precipitation of pure DS that was filtered after 2 h of ageing, washed upon the filter with 5.6 L of MeOH and dried at 80°C for 24 h.

29

Yield: 67% th
HPLC greater than 98% a/a

5 Alternative crystallisation

The crude 1-(1-{6-methyl-1-[2-methyl-4-(methyloxy)phenyl]-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl}-1H-pyrazol-3-yl)-2-imidazolidinone (933 g) was dissolved at reflux (70-80°C) in 11.2 L of a mixture anisole/ MeOH 7/3. The solution was distilled down to 9.33 L (80°C jacket, 500 mbar), was brought to room temperature and heptane (18.66 L) was added dropwise to allow the precipitation of the title compound. The pure DS was filtered after 2 h of ageing, washed upon the filter with 3.7 L of heptane and dried at 80°C for 24 h.

Yield 95% th
HPLC greater than 98% a/a

Alternative preparation of 1-{1-[1-(4-Methoxy-2-methylphenyl)-6-methyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl]-1H-pyrazol-3-yl}imidazolidin-2-one starting from 3-iodo-6-methyl-1-[2-methyl-4-(methyloxy)phenyl]-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine

20 1-{1-[1-(4-Methoxy-2-methylphenyl)-6-methyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl]-1H-pyrazol-3-yl}imidazolidin-2-one

To a suspension of CuI (4.74 g) in DMF (1.0 L), *trans*- N,N'-dimethyl-1,2-diaminocyclohexane (53.0 g) was added under a N2 atmosphere and the green solution stirred at room temperature for 2-12 h (the colour became green-blue). Then potassium carbonate 325 mesh (515.0 g) and 1-(1H-pyrazol-3-yl)-2-imidazolidinone (472.5 g) were added followed by the solution of 3-iodo-6-methyl-1-[2-methyl-4-(methyloxy)phenyl]-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine as previously prepared, in DMF (1.5 L). The resulting mixture was heated at 90°C for 15-25 h. The mixture was then cooled at 50°C and 5.0 L of water were added dropwise. The suspension was stirred at 5 °C 1-2 h, then the white-brown precipitate was filtered and washed upon the filter with a 1:2 mixture of DMF/H2O (1.5 L) then with water (1.5 L). The solid was dried at 80°C for 24 h.

35 Yield: 86% th
HPLC greater than 80% a/a
NMR (1H, CDCl3): 8.29 (d, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.85 (d, 1H), 6.79-6.74 (m, 3H), 3.91 (t, 2H), 3.82 (t, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.44 (t, 4H), 2.17 (s, 3H), 2.15 (s, 3H)
Structure confirmed by NOE experiment
40 MS (m/z): 405 [MH]⁺

25

The crude 1-(1-(6-methyl-1-[2-methyl-4-(methoxy)phenyl]-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-3-yl)-2-imidazolidinone (447.0 g) was dissolved at room temperature in a mixture of DCM/MeOH 9:1 (5.36 L). The solution was filtered through a carbon filter washing upon the filter with 3.0 L of the mixture DCM/MeOH 9:1. The solution was concentrated to 3.35 L and anisole (6.7 L) was added. The mixture was distilled again to 7.15 L and diluted with methanol (2.86 L). The resulting suspension was finally distilled down to 7.15 L allowing precipitation of pure DS that was filtered after 2-3 h of ageing, washed upon the filter with 1.8 L of anisole and then twice with MeOH (1.8 L). The DS was dried at 80°C for 24 h.

Yield: 73% th

HPLC greater than 98% a/a

Preparation of 1-[1-(6-Methyl-1-[2-methyl-4-[(trifluoromethyl)oxy]phenyl]-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-imidazolidin-2-one

CuI (0.02 eq, 3.34 g) was added to a solution of *trans*- N,N'-dimethyl-1,2-diaminocyclohexane (0.3 eq, 37.4 g) in NMP (0.8 L) under a N₂ atmosphere and the green solution stirred at room temperature for 13 h (the colour became deep-blue). Then potassium carbonate 325 mesh (3.0 eq, 0.363 kg), 1-(1H-pyrazol-3-yl)-2-imidazolidin-2-one (2.5 eq, 0.333 Kg) were added, followed by the solution of 3-Iodo-6-methyl-1-[2-methyl-4-(trifluoromethoxy)phenyl]-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine in NMP (0.8 L) washing with 0.2 L of NMP. The resulting mixture was heated at 90°C for 28 h. The mixture was then cooled to 35°C and CH₂Cl₂ (5.2 L), IPA (1.6 L) and H₂O (3.6 L) were added. The two phases were separated and the organic one washed three times with water (1.6 L)

The organic phase was filter on CUNO filter, washed twice with DCM/IPA 13/4 (1.6 L) then the solution was concentrated to 5.2 L, IPA (4 L) was added and the solution concentrated to 3.2 L. The solution was cooled to 50°C and seeded. The mixture was cooled to 25°C, stirred at this temperature for 3 hrs. The suspension was filtered and washed with IPA (2x 0.8 L). The solid was dried in a vacuum oven at 40°C for 5-6 hrs

Yield=52%

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

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

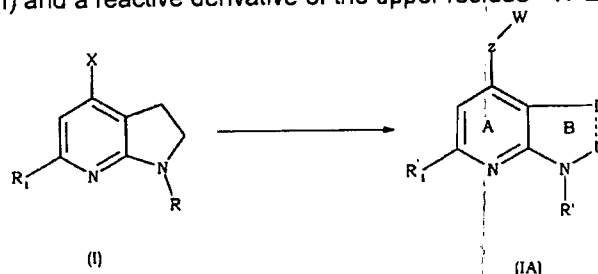
218

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

5

Claims

1. Process for preparing compounds of formula (IA) starting from compounds of formula (I) by a coupling reaction catalysed by copper between compounds of formula (I) and a reactive derivative of the upper residue -W-Z



- R is aryl or heteroaryl, each of which may be substituted by 1 to 4 groups J selected from:
halogen, C1-C6 alkyl, C1-C6 alkoxy, halo C1-C6 alkyl, C2-C6 alkenyl, C2-C6 alkynyl, halo C1-C6 alkoxy, -C(O)R₂, nitro, hydroxy, -NR₃R₄, cyano, and or a group Z;
- R₁ is hydrogen, C3-C7 cycloalkyl, C1-C6 alkyl, C1-C6 alkoxy, C1-C6 thioalkyl, C2-C6 alkenyl, C2-C6 alkynyl, halo C1-C6 alkyl, halo C1-C6 alkoxy, halogen, NR₃R₄ or cyano;
- R₂ is a C1-C4 alkyl, -OR₃ or -NR₃R₄;
- R₃ is hydrogen or C1-C6 alkyl;
- R₄ is hydrogen or C1-C6 alkyl;
- R₅ is a C1-C6 alkyl, halo C1-C6 alkyl, C1-C6 alkoxy, halo C1-C6 alkoxy, C3-C7 cycloalkyl, hydroxy, halogen, nitro, cyano, -NR₃R₄, -C(O)R₂;
- X is an halogen;
- and
- R' corresponds to R;
- R'₁ corresponds to R₁;
- R'₂ corresponds to R₂;
- R'₃ corresponds to R₃;
- R'₄ corresponds to R₄;
- R'₅ corresponds to R₅;
- R'₆ is a C1-C6 alkyl, halo C1-C6 alkyl, C1-C6 alkoxy, halo C1-C6 alkoxy, C3-C7 cycloalkyl, hydroxy, halogen, nitro, cyano, -NR₃R₄, -C(O)R₂;
- R'₇ is hydrogen, C1-C6 alkyl, halogen or halo C1-C6 alkyl;
- R'₈ is hydrogen, C3-C7 cycloalkyl, C1-C6 alkyl, C2-C6 alkenyl, C2-C6 alkynyl, NR₃R₄ or cyano;
- R'₉ is hydrogen, C3-C7 cycloalkyl, C1-C6 alkyl, C2-C6 alkenyl, C2-C6 alkynyl, NR₃R₄ or cyano;
- R'₁₀ is hydrogen, C3-C7 cycloalkyl, C1-C6 alkyl, C2-C6 alkenyl, C2-C6 alkynyl, NR₃R₄ or cyano;

200

- R'₁₁ is hydrogen, C3-C7 cycloalkyl, C1-C6 alkyl, C2-C6 alkenyl, C2-C6 alkynyl, NR'₃R'₄ or cyano;
 R'₁₂ is R'₃ or -C(O)R'₂;
 D is CR'₈R'₉ or is CR'₈ when double bonded with G;
 5 G is CR'₁₀R'₁₁ or is CR'₁₀ when double bonded with D or is CR'₁₀ when double bonded with X when X is carbon;
 W is a 4-8 carbocyclic membered ring, which may be saturated or may contain one to three double bonds, and in which:
 10 - one carbon atom is replaced by a carbonyl or S(O)_m; and
 - one to four carbon atoms may optionally be replaced by oxygen, nitrogen or NR'₁₂, S(O)_m, carbonyl, and such ring may be further substituted by 1 to 8 R'₈ groups;
 Z is a 5-6 membered heterocycle, which may be substituted by 1 to 8 R'₅ groups;
 15 m is an integer from 0 to 2.

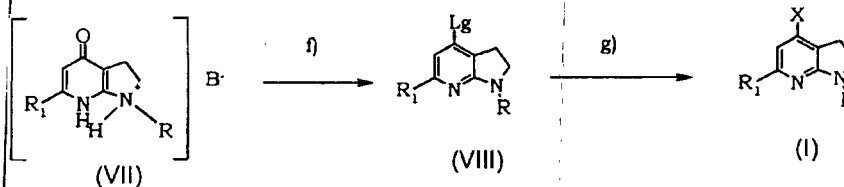
2. Process, according to claim 1, for preparing the following compounds of compounds of formula (IA):
- 20 1-[1-[1-(4-Methoxy-2-methylphenyl)-6-methyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl]-1H-pyrazol-3-yl]imidazolidin-2-one;
 1-[1-[1-(4-Methoxy-2-methylphenyl)-6-methyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl]-1H-pyrazol-3-yl]-3-methylimidazolidin-2-one;
 25 1-[1-[1-(2,4-Dichlorophenyl)-6-methyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl]-1H-pyrazol-3-yl]imidazolidin-2-one;
 1-Acetyl-3-(1-[6-methyl-1-[2-methyl-4-(methyloxy)phenyl]-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl]-1H-pyrazol-3-yl)-2-imidazolidinone;
 1-Acetyl-3-(1-[6-methyl-1-[2-methyl-4-(methyloxy)phenyl]-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl]-1H-pyrazol-3-yl)-2-imidazolidinone;
 30 1-[1-[1-[4-(Ethyloxy)-2-methylphenyl]-6-methyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl]-1H-pyrazol-3-yl]-2-imidazolidinone;
 1-[1-[6-Methyl-1-[2-methyl-4-[(1-methylethyl)oxy]phenyl]-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl]-1H-pyrazol-3-yl]-2-imidazolidinone;
 1-[1-[6-Methyl-1-[2-methyl-4-[(trifluoromethyl)oxy]phenyl]-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl]-1H-pyrazol-3-yl]-2-imidazolidinone;
 35 1-[6-Methyl-1-[2-methyl-4-(methyloxy)phenyl]-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl]-2-pyridinyl)-2-imidazolidinone;
 1-[4-[6-Methyl-1-[2-methyl-4-(methyloxy)phenyl]-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl]-2-pyrimidinyl]-2-imidazolidinone;
 40 1-[2-[6-Methyl-1-[2-methyl-4-(methyloxy)phenyl]-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl]-4-pyrimidinyl]-2-imidazolidinone;

29

1-(1-{6-Methyl-1-[2-methyl-4-(methyloxy)phenyl]-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl}-1H-pyrazol-3-yl)-2-imidazolidinone;
 1-(3-{6-Methyl-1-[2-methyl-4-(methyloxy)phenyl]-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl}phenyl)-2-imidazolidinone;
 5 1-(5-Methyl-1-{6-methyl-1-[2-methyl-4-(methyloxy)phenyl]-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl}-1H-pyrazol-3-yl)-2-imidazolidinone;
 1-(1-[1-(4-Methoxy-2-methylphenyl)-6-methyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl]-1H-pyrazol-3-yl)pyrrolidin-2-one;
 10 1-(1-[1-(4-Methoxy-2-methylphenyl)-6-methyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl]-1H-pyrazol-3-yl)tetrahydropyrimidin-2(1H)-one;
 3-(1-{6-Methyl-1-[2-methyl-4-(methyloxy)phenyl]-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl}-1H-pyrazol-3-yl)-1,3-oxazolidin-2-one;
 Methyl 5-(1-{6-methyl-1-[2-methyl-4-(methyloxy)phenyl]-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl}-1H-pyrazol-3-yl)-1,2,5-thiadiazolidine-2-carboxylate 1,1-dioxide);
 15 4-[3-(1,1-Dioxido-1,2,5-thiadiazolidin-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl]-6-methyl-1-[2-methyl-4-(methyloxy)phenyl]-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine;
 4-[3-(1,1-Dioxido-2-isothiazolidinyl)-1H-pyrazol-1-yl]-6-methyl-1-[2-methyl-4-(methyloxy)phenyl]-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine;
 20 3-Methyl-1-(1-{6-methyl-1-[2-methyl-4-(methyloxy)phenyl]-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl}-1H-pyrazol-3-yl)-2(1H)-pyridinone;
 2-(1-{6-Methyl-1-[2-methyl-4-(methyloxy)phenyl]-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl}-1H-pyrazol-3-yl)-3(2H)-pyridazinone;
 1-(1-{6-Methyl-1-[2-methyl-4-(methyloxy)phenyl]-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl}-1H-pyrazol-3-yl)-1,3-dihydro-2H-imidazol-2-one;
 25 1-(1-{6-Methyl-1-[2-methyl-4-(methyloxy)phenyl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl}-1H-pyrazol-3-yl)-2-imidazolidinone;
 3-Methyl-4-[6-methyl-4-(3-thiazol-2-yl-pyrazol-1-yl)-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-1-yl]-benzonitrile;
 30 1-(4-Methoxy-2-methylphenyl)-6-methyl-4-(3-thiazol-2-yl-pyrazol-1-yl)-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine.

2. Process for preparing compounds of formula (I) according to the following Scheme 1:

Scheme 1



50

wherein R, R₁, X are defined as in claim 1, and Lg is a leaving group selected among the reactive derivatives of an alkylsulphonic acid and;

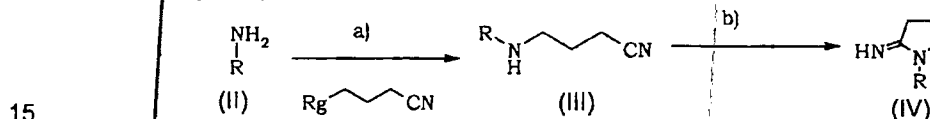
step f stands for the formation of a reactive derivative of the hydroxy pyridine of compounds (VII);

step g stands for nucleophilic displacement of the reactive derivative of compounds (VIII) to give the halogenated compounds (I).

3. An intermediate compound of formula (VII) as defined in claim 2, wherein R and R₁ are defined according to claim 1.

4. Process for the preparation of compounds (IV) starting from compounds of formula (II) and comprising the following steps according to Scheme 2:

Scheme 2



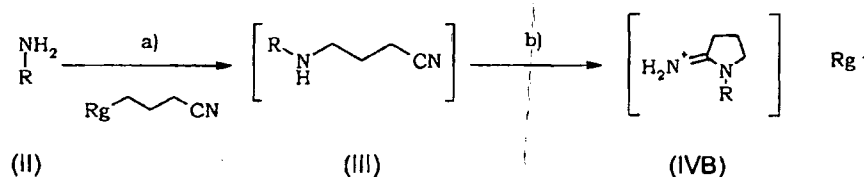
wherein R is defined as in claim 1, Rg is a reactive group selected from: halogen, reactive derivative of an alkylsulphonic acid, and

step a stands for alkylation of the suitable aryl or heteroaryl amine of formula (II) with a reactive derivative of butyronitrile in presence of a base by heating;

step b stands for the formation of the pyrrolidinone moiety of compounds (IV) which will form the cycle B present in the final compounds (I), by cyclisation of compounds (III), acid catalysed and by heating to give the desired compounds (IV).

5. Process for preparing compounds of formula (IVB) according to claim 3 in which step a and step b are performed continuously without isolating intermediate (III), according to the following Scheme 3.

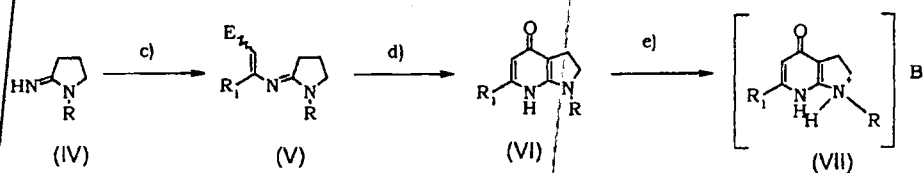
Scheme 3



6. An intermediate compound of formula (IVB) as defined in claim 5 in the preparation of compounds of formula (I), wherein R is defined according to claim 1 and Rg is defined as in claim 4.

7. Process for the preparation of compounds (VII) starting from compounds of formula (IV) and comprising the following steps:

Scheme 4



wherein R and R₁ are defined as in claim 1, and

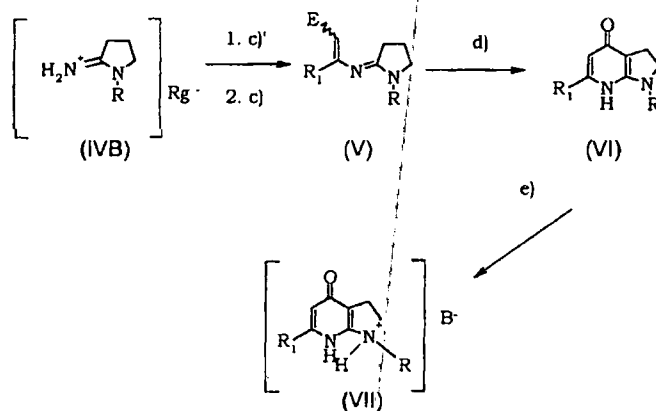
step c stands for a Michael addition of compounds (IV) to a butynoate derivative by heating;

step d stands for cyclisation in basic conditions to give the aromatic compounds (VI);

step e stands for salt formation by addition of the suitable acid to the compounds (VI).

15 8. Process for preparing of compounds (VII), according to claim 7, starting from compounds of formula (IV) in which compounds (IV) are replaced by compounds (IVB) according to the following Scheme 5:

Scheme 5



and
step c' stands for a basic treatment of compounds (IVB) with a suitable base.

52

PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE COMPUESTOS

BICICLICOS

MEMORIA DESCRIPTIVA

5

La presente invención se refiere a un procedimiento novedoso y a un compuesto intermediario, útil para la preparación de intermediarios clave en la síntesis de diversos compuestos bicíclicos, que son antagonistas potentes y específicos de los receptores del factor liberador de corticotropina (CRF).

10

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

15

Se encontró que el CRF produce alteraciones profundas en la función del sistema endocrino, nervioso e inmune. Se cree que el CRF es el regulador fisiológico principal de la liberación basal y bajo estrés de la hormona adrenocorticotrópica ("ACTH"), Bendorfina y otros péptidos derivados de la proopiomelanocortina ("POMC") a partir de la pituitaria anterior (Vale et al., Science 213: 1394-1397, 1981)

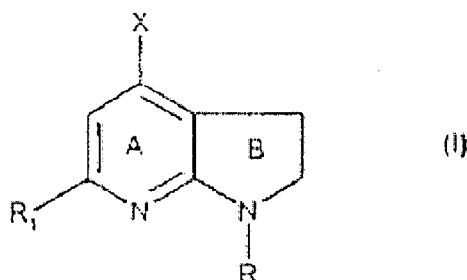
20

Además de su papel en la estimulación de la producción de ACTH POMC, CRF parece ser uno de los neurotransmisores clave del sistema nervioso central y desempeña un papel crucial en la integración de la respuesta general corporal al estrés.

53

La administración del CRF directamente al cerebro induce respuestas conductuales, fisiológicas y endócrinas idénticas a aquellas observadas por un animal expuesto a un ambiente con estrés. Por consiguiente, los datos clínicos sugieren que los antagonistas del receptor de CRF pueden representar fármacos antidepresivos y/o ansiolíticos novedosos que pueden ser útiles en el tratamiento de los trastornos neuropsiquiátricos que manifiestan hipersecreción de CRF.

La presente invención se refiere a un procedimiento novedoso para la preparación de compuestos de fórmula (IA), como se describe en WO 03/094420, iniciando a partir de los intermediarios clave de fórmula general (I),



15

Las variables R, R₁, y X se pueden definir como sigue, pero los compuestos de fórmula (I) son útiles en la preparación de varios antagonistas de CRF bicíclicos los cuales incluyen, pero no se limitan a, aquellos descritos en WO 95/10506, WO 04/094420, WO 03/008412 y WO 95/33750, en los cuales el significado de R, R₁, y X puede ser diferente.

20

En los compuestos de fórmula (I), R, R₁, y X pueden tener los siguientes significados:

R es arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales se puede sustituir por 1 a 4 grupos J seleccionados a partir de:

halógeno, alquilo de C1-C6, alcoxi de C1-C6, haloalquilo de C1-C6, alqueno de C2-C6, alquino de C2-C6, haloalcoxi de C1-C6, -C(O)R₅, nitro, hidroxilo, -NR₃R₄, ciano, y un grupo Z;

R₁ es hidrógeno, cicloalquilo de C3-C7, alquilo de C1-C6, alcoxi de C1-C6, tioalquilo de C1-C6, alqueno de C2-C6, alquino de C2-C6, haloalquilo de C1-C6, haloalcoxi de C1-C6, halógeno, NR₃R₄ o ciano;

R₂ es un alquilo de C1-C4, -OR₃ o -NR₃R₄;

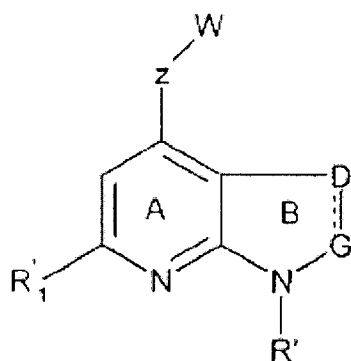
R₃ es hidrógeno o alquilo de C₁-C₆;

R₄ es hidrógeno o alquilo de C₁-C₆;

R₅ es un alquilo de C1-C6, haloalquilo de C1-C6, alcoxi de C1-C6, haloalcoxi de C1-C6, cicloalquilo de C3-C7, hidroxilo, halógeno, nitro, ciano, -NR₃R₄; -C(O)R₂;

X es un halógeno.

Los compuestos de fórmula (IA), como se describe en WO 04/094420, tienen la siguiente estructura:



(IA)

en donde

55

la línea punteada puede representar un enlace doble;

R' corresponde a R;

R'₁ corresponde a R₁;

R'₂ corresponde a R₂;

5 R'₃ corresponde a R₃;

R'₄ corresponde a R₄;

R'₅ corresponde a R₅;

R'₆ es un alquilo de C1-C6, haloalquilo de C1-C6, alcoxi de C1-C6, haloalcoxi de C1-C6, cicloalquilo de C3-C7, hidroxilo, halógeno, nitro, ciano, -NR'₃R'₄; -C(O)R'₂;

10 R'₇ es hidrógeno, alquilo de C1-C6, halógeno o haloalquilo de C1-C6;

R'₈ es hidrógeno, cicloalquilo de C3-C7, alquilo de C1-C6, alqueno de C2-C6, alquino de C2-C6, -NR'₃R'₄ o ciano;

15 R'₉ es hidrógeno, cicloalquilo de C3-C7, alquilo de C1-C6, alqueno de C2-C6, alquino de C2-C6, -NR'₃R'₄ o ciano;

R'₁₀ es hidrógeno, cicloalquilo de C3-C7, alquilo de C1-C6, alqueno de C2-C6, alquino de C2-C6, -NR'₃R'₄ o ciano;

20 R'₁₁ es hidrógeno, cicloalquilo de C3-C7, alquilo de C1-C6, alqueno de C2-C6, alquino de C2-C6, -NR'₃R'₄ o ciano;

R'₁₂ es R'₃ o -C(O)R'₂;

D es CR'₈R'₉ o es CR'₈ cuando forma un enlace doble con G;

56

G es $CR'_{10}R'_{11}$ o es CR'_{10} cuando forma un enlace doble con D o es CR'_{10} cuando forma un enlace doble con X cuando X es carbono;

W es un anillo carbocíclico de 4-8 miembros, que puede estar saturado o puede contener uno a tres enlaces dobles, y

5 en el cual:

- un átomo de carbono está reemplazado por un carbonilo o $S(O)_m$; y

- uno a cuatro átomos de carbono pueden estar opcionalmente reemplazados por oxígeno, nitrógeno o NR'_{12} , $S(O)_m$, carbonilo, y dicho anillo puede estar opcionalmente sustituido por 1 a 8 grupos R'_6 ;

10

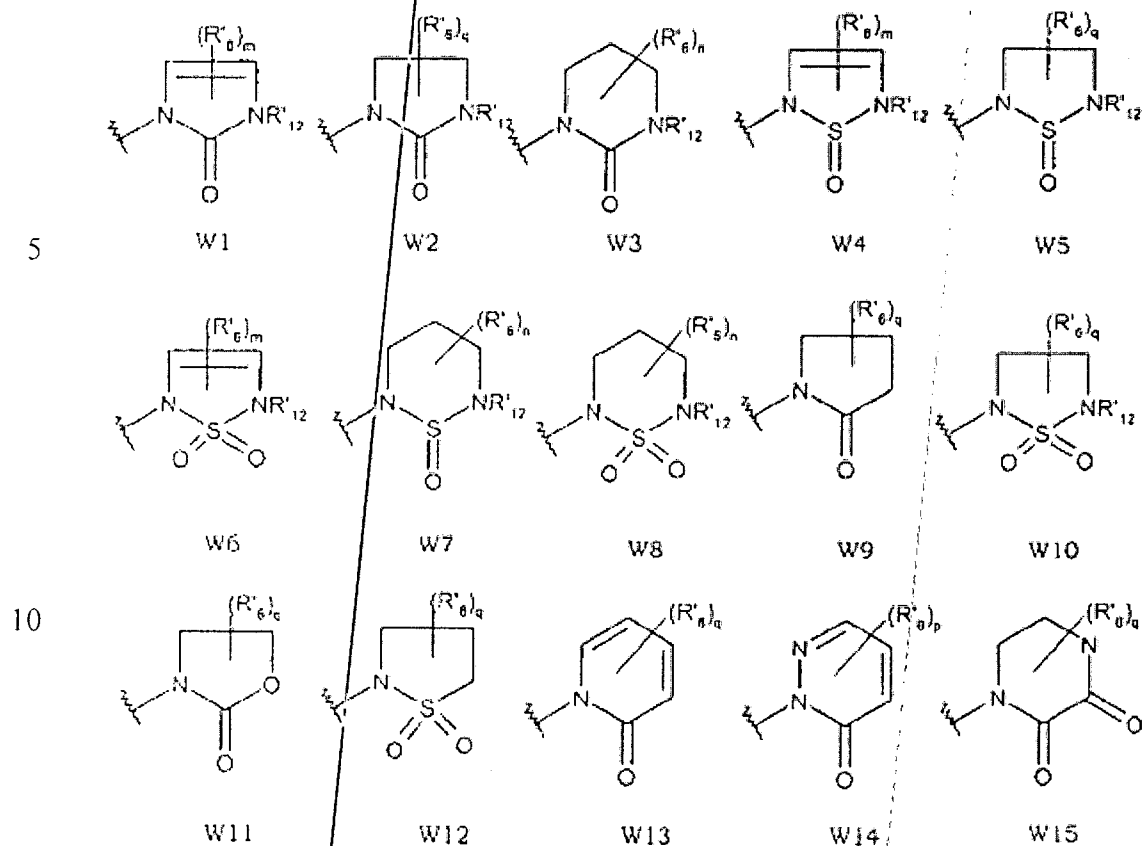
Z es un heterociclo de 5-6 miembros, el cual puede estar sustituido por 1 a 8 grupos R'_5 ;

m es un entero de 0 a 2.

15 El anillo representativo de la definición W incluye, pero no se limita a, las siguientes estructuras y derivados:

20

57



en las cuales:

- 15 W1 representa un derivado de 1,3-dihidro-2H-imidazol-2-ona;
 W2 representa un derivado de imidazolidin-2-ona;
 W3 representa un derivado de tetrahidropirimidin-2(1H)-ona;
 W4 representa un derivado de 2,5-dihidro-1,2,5-tiadiazol 1-óxido;
 W5 representa un derivado de 1,2,5-tiadiazolidina 1-óxido;
 20 W6 representa un derivado de 2,5-dihidro-1,2,5-tiadiazol 1,1-
 dióxido;
 W7 representa un derivado de 1,2,6-tiadiazinano 1-óxido;
 W8 representa un derivado de 1,2,6-tiadiazinano 1,1-dióxido;

W9 representa un derivado de pirrolidin-2-ona;

W10 representa un derivado de 2,5-dihidro-1,2,5-tidiazolidina
1,1-dióxido;

W11 representa un derivado de 1,3-oxazolidin-2-ona;

5 W12 representa un derivado de isotiazolidina 1,1-dióxido;

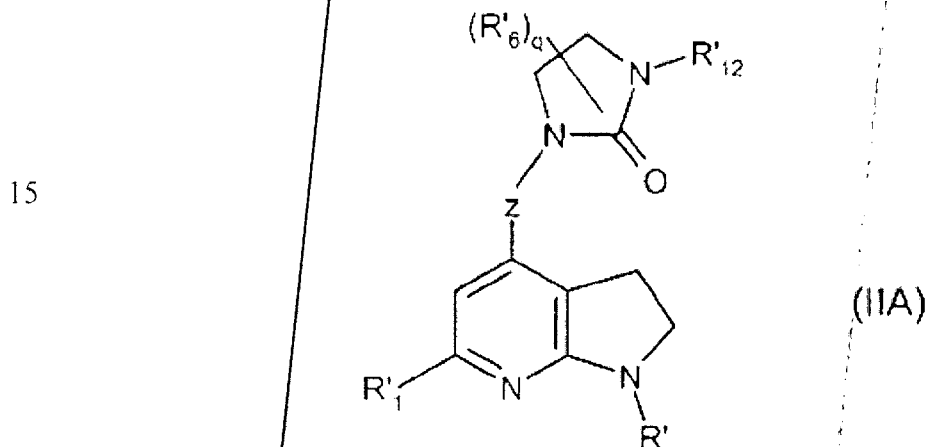
W13 representa un derivado de 2(1H)-piridinona;

W14 representa un derivado de 3(2H)-piridazinona;

W15 representa un derivado de 2,3-piperazinediona;

10 y q es un entero de 0 a 4, n es un entero de 0 a 6, p es un entero
de 0 a 3 y m, R'₆ y R'₁₂ son como se definieron anteriormente.

En otro aspecto la presente invención provee un procedimiento
útil para la preparación de compuestos de fórmula (IIA):

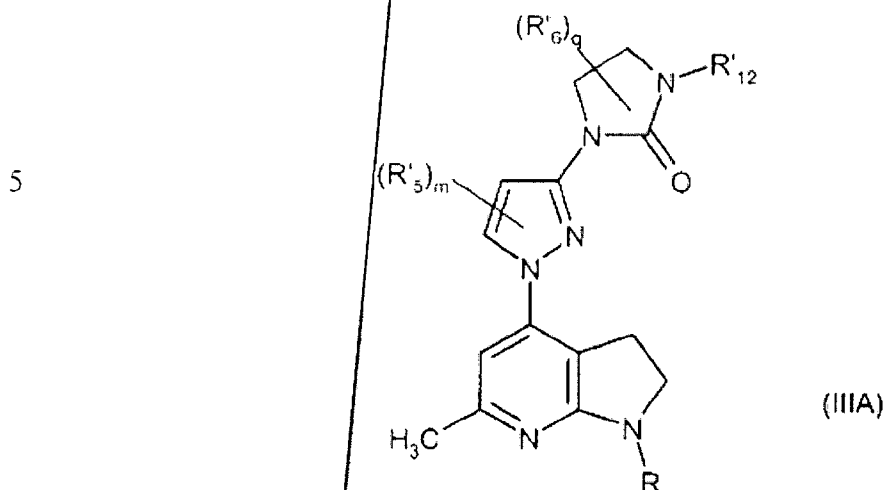


Estos corresponden a los compuestos de fórmula (IA), en la cual
20 W corresponde a un derivado W2, D y G son -CH₂ y R', R'₁, R'₆, R'₁₂, y Z
tienen los significados como se definieron previamente.

En un aspecto adicional la presente invención provee un
procedimiento útil para la preparación de compuestos de fórmula (IIIA), que

59

corresponden a los compuestos de fórmula (IIA) en la cual R'¹ es -CH₃, R' es un derivado fenilo, Z es un derivado pirazolilo.



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

15 El término grupo cicloalquilo de C3-C7 significa un anillo hidrocarburo monocíclico no aromático de 3 a 7 átomos de carbono; los ejemplos de dichos grupos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo; mientras que los cicloalquilos no saturados incluyen ciclopentenilo y ciclohexenilo, y los similares.

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

El término haloalquilo de C1-C6, o haloalquilo de C1-C2 significa un grupo alquilo que tiene uno o más átomos de carbono y en donde al menos

60

un átomo de hidrógeno es reemplazado con halógeno tal como por ejemplo un grupo trifluorometilo y los similares.

El término tioalquilo de C1-C6 puede ser un grupo tioalquilo de cadena lineal o ramificada, por ejemplo tiometilo, tioetilo, tiopropilo, 5 tioisopropilo, tiobutilo, tiosec-butilo, tioter-butilo y los similares.

El término alquenilo de C2-C6 define radicales hidrocarburo de cadena recta o ramificada que contienen uno o más enlaces dobles y que tienen de 2 a 6 átomos de carbono; los ejemplos de dichos grupos incluyen etenilo, 2-propenilo, 3-butenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 3-metil-2-butenilo o 3- 10 hexenilo y los similares.

El término grupo alcoxi de C1-C6 puede ser un grupo alcoxi de cadena lineal o ramificada; los ejemplos de dichos grupos incluyen metoxi, etoxi, propoxi, prop-2-oxi, butoxi, but-2-oxi o metilprop-2-oxi y los similares.

El término grupo haloalcoxi de C1-C6 puede ser un grupo alcoxi 15 de C1-C6 como se definió anteriormente sustituido con al menos un halógeno; los ejemplos de dichos grupos incluyen OCHF_2 u OCF_3 .

El término alquinilo de C2-C6 define radicales hidrocarburo de cadena recta o ramificada que contienen uno o más enlaces triples y que tienen de 2 a 6 átomos de carbono incluyendo acetilenilo, propinilo, 1-butinilo, 20 1-pentinilo, 3-metil-1-butinilo y los similares.

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

61

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

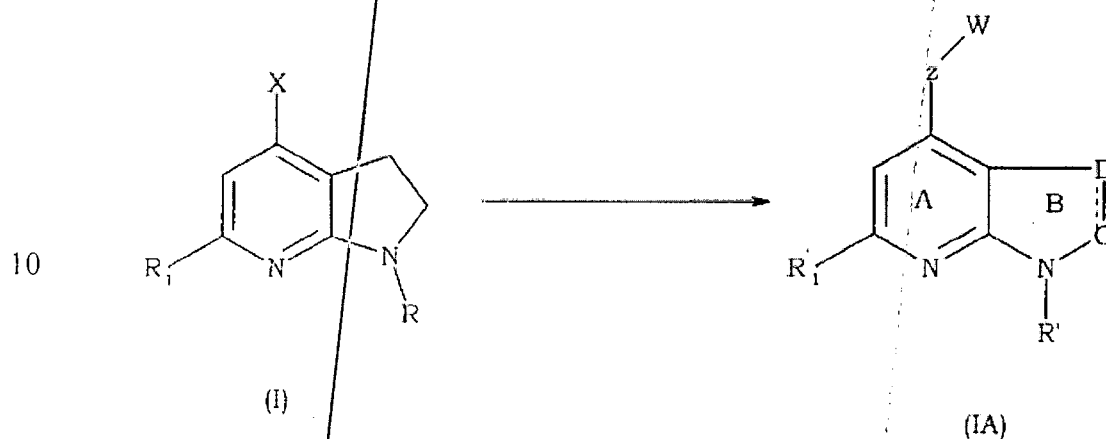
Los heteroarilos representativos incluyen (pero no se limitan a) furilo, benzofuranilo, tiofenilo, benzotiofenilo, pirrolilo, indolilo, isoindolilo, azaindolilo, piridilo, quinolinilo, isoquinolinilo, oxazolilo, isooxazolilo, benzoxazolilo, pirazolilo, imidazolilo, bencimidazolilo, tiazolilo, benzotiazolilo,
10 triazolilo, tetrazolilo, quinazolinilo, y benzodioxolilo.

El término heterociclo de 5-6 miembros significa, de conformidad con la definición anteriormente mencionada, un anillo heterocíclico monocíclico de 5-6 el cual está ya sea saturado, no saturado o aromático, y el cual contiene de 1 a 4 heteroátomos independientemente seleccionados a
15 partir de nitrógeno, oxígeno y azufre, y en donde los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados, y el heteroátomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado. Los heterociclos incluyen heteroarilos como se definió anteriormente. El heterociclo puede estar unido
vía cualquier heteroátomo o átomo de carbono. Por lo tanto, el término incluye
20 (pero no se limita a) morfolinilo, piridinilo, pirazinilo, pirazolilo, tiazolilo, triazolilo, imidazolilo, oxadiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, pirrolidinonilo, pirrolidinilo, piperidinilo, hidantoinilo, valerolactámilo, oxiranilo, oxetanilo,

62

tetrahidrofurano, tetrahidropirano, tetrahidropiridinilo, tetrahidropirimidinilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidrotiopirano, y los similares.

En un aspecto la presente invención provee un procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula (IA) iniciando a partir de compuestos de fórmula (I), mediante una reacción de acoplamiento catalizada por cobre



En una modalidad de la presente invención la reacción de acoplamiento, similar a la reacción de Goldberg, se puede llevar a cabo de conformidad con el siguiente procedimiento.

Una solución de un catalizador de cobre adecuado seleccionado en el grupo que consiste de: CuI, CuBr, Cu₂Br, Cu(AcO)₂, Cu₂O; y un ligando adecuado seleccionado en el grupo que consiste de: cis- o trans-N,N'-dimetil-1,2-ciclohexandiamina, una mezcla de cis- y trans-N,N'-dimetil-1,2-ciclohexandiamina, cis- o trans-1,2-ciclohexandiamina, una mezcla de cis- y trans-1,2-ciclohexandiamina, N,N'-dimetil-1,2-diaminoetano, NN, N,N'-tetrametil-1,2-diaminoetano, etanolamina, 1,10-fenantrolina, trifenilfosfina, BINAC, Acac; se preparó en un solvente adecuado seleccionado entre

20

solventes apróticos polares como se definió anteriormente, o tolueno, dioxano, 1,2-bis(metiloxi)etano.

Luego se añadió una base inorgánica u orgánica como se definió anteriormente seguido por el derivado reactivo del residuo superior (-W-Z) y el
5 compuesto intermediario adecuado (I).

La mezcla resultante se mantiene entonces a una temperatura con un intervalo de 30° a 150°C por 4-48 horas.

La mezcla se enfrió entonces al término y se procesó de manera usual con el objeto de proveer una mezcla en dos capas. La capa orgánica
10 está constituida por un solvente orgánico adecuado como se describió anteriormente. Un solvente adecuado se puede añadir para mejorar la precipitación.

En un aspecto la presente invención provee un procedimiento para la preparación de los siguientes compuestos:

15 1-{1-[1-(4-Metoxi-2-metilfenil)-6-metil-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il]-1H-pirazol-3-il}imidazolidin-2-ona;

1-{1-[1-(4-Metoxi-2-metilfenil)-6-metil-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il]-1H-pirazol-3-il}-3-metilimidazolidin-2-ona;

20 1-{1-[1-(2,4-diclorofenil)-6-metil-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il]-1H-pirazol-3-il}imidazolidin-2-ona;

1-Acetil-3-(1-{6-metil-1-[2-metil-4-(metiloxi)fenil]-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il}-1H-pirazol-3-il)imidazolidinona;

62

1-Acetil-3-(1-{6-metil-1-[2-metil-4-(metiloxi)fenil]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il}-1H-pirazol-3-il)-2-imidazolidinona;

1-(1-{1-[4-(etiloxi)-2-metilfenil]-6-metil-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il}-1H-pirazol-3-il)-2-imidazolidinona;

5 1-[1-(6-Metil-1-{2-metil-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-3-il]-2-imidazolidinona;

1-[1-(6-Metil-1-{2-metil-4-[(trifluorometil)oxi]fenil}-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-3-il]-2-imidazolidinona;

10 1-(6-{6-Metil-1-[2-metil-4-(metiloxi)fenil]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il}-2-piridinil)-2-imidazolidinona;

1-(4-{6-Metil-1-[2-metil-4-(metiloxi)fenil]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il}-2-pirimidinil)-2-imidazolidinona;

1-(2-{6-Metil-1-[2-metil-4-(metiloxi)fenil]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il}-4-pirimidinil)-2-imidazolidinona;

15 1-(1-{6-Metil-1-[2-metil-4-(metiloxi)fenil]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il}-1H-pirazol-3-il)-2-imidazolidinona;

1-(3-{6-Metil-1-[2-metil-4-(metiloxi)fenil]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il}-fenil)-2-imidazolidinona;

20 1-(5-Metil-1-{6-metil-1-[2-metil-4-(metiloxi)fenil]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il}-1H-pirazol-3-il)-2-imidazolidinona;

1-{1-[1-(4-metoxi-2-metilfenil)-6-metil-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1H-pirazol-3-il}-pirrolidin-2-ona;

65

1-{1-[1-(4-metoxi-2-metilfenil)-6-metil-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1H-pirazol-3-il}-tetrahidropirimidin-2(1H)-ona;

3-(1-{6-Metil-1-[2-metil-4-(metiloxi)fenil]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il}-1H-pirazol-3-il)-1,3-oxazolidin-2-ona;

5 Metil 5-(1-{6-metil-1-[2-metil-4-(metiloxi)fenil]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il}-1H-pirazol-3-il)-1,2,5-tiadiazolidina-2-carboxilato 1,1-dióxido);

4-[3-(1,1-Dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-1H-pirazol-1-il]-6-metil-1-[2-metil-4-(metiloxi)fenil]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina;

10 4-[3-(1,1-Dioxo-2-isotiadiazolidin)-1H-pirazol-1-il]-6-metil-1-[2-metil-4-(metiloxi)fenil]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina;

3-Metil-1-(1-{6-metil-1-[2-metil-4-(metiloxi)fenil]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il}-1H-pirazol-3-il)-2(1H)-piridinona;

15 2-(1-{6-Metil-1-[2-metil-4-(metiloxi)fenil]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il}-1H-pirazol-3-il)-3(2H)-piridazinona;

1-(1-{6-Metil-1-[2-metil-4-(metiloxi)fenil]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il}-1H-pirazol-3-il)-1,3-dihidro-(2H)-imidazol-2-ona;

1-(1-{6-Metil-1-[2-metil-4-(metiloxi)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il}-1H-pirazol-3-il)-2-imidazolidiona;

20 3-Metil-4-[6-metil-4-(3-tiazol-2-il-pirazol-1-il)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il]-benzonitrilo;

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

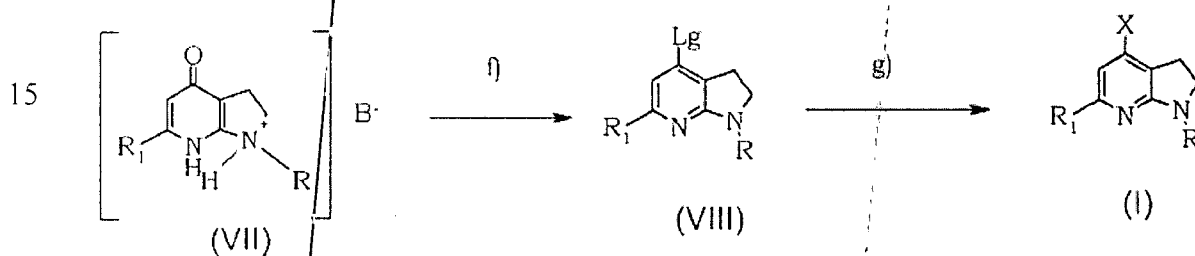
66

En un aspecto, la presente invención provee la preparación de 1-(1-{6-Metil-1-[2-metil-4-(metiloxi)fenil]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il}-1H-pirazol-3-il)-2-imidazolidinona y 1-(1-{6-metil-1-[2-metil-4-(trifluorometiloxi)fenil]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il}-1H-pirazol-3-il)-2-imidazolidinona las cuales se reportan en la sección experimental como ilustrativas del procedimiento objetivo de la presente invención.

En un aspecto, la presente invención provee los compuestos novedosos de fórmula (VII).

Los compuestos de fórmula (VII) son intermediarios en el procedimiento para la preparación de los compuestos de fórmula (I), de conformidad con el siguiente esquema 1:

ESQUEMA 1



en donde R, R₁ y X son como se definió anteriormente, y Lg es un grupo residual seleccionado entre los derivados reactivos de un ácido alquilsulfónico y

20

el paso f se establece para la formación de un derivado reactivo de hidroxipiridina de los compuestos (VII);

GX

el paso g se establece para el desplazamiento nucleofílico del derivado reactivo de los compuestos (VIII) para producir los compuestos halogenados (I).

5 El paso f se establece para la formación de un derivado reactivo (por ejemplo un grupo residual, Lg) de la hidroxipiridina. El grupo residual puede ser un derivado reactivo de un ácido alquilsulfónico, que incluye pero no se limita mesilato, tosilato, triflato.

10 A una suspensión del compuesto intermediario (VII) en un solvente adecuado que incluye, pero no se limita a, solventes clorados (por ejemplo diclorometano), se añadió una base inorgánica en solución acuosa con el objeto de proveer la sal correspondiente.

15 La base inorgánica adecuada se puede seleccionar a partir del grupo que consiste de: carbonato de sodio, carbonato ácido de sodio, carbonato de potasio, carbonato ácido de potasio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio.

La sal así formada se puede separar y luego se añade una amina orgánica a temperatura ambiente bajo N_2 . En una modalidad de la invención la amina orgánica puede ser piridina o trietilamina.

20 Posteriormente la mezcla se enfría a una temperatura baja (por debajo de $-10^\circ C$) y se añade cuidadosamente anhídrido triflico o anhídrido metansulfónico o cloruro de metansulfonilo. La mezcla de reacción se procesó entonces de manera usual.

63

En otra modalidad de la presente invención a la solución se le pueden añadir semillas puras del compuesto intermediario deseado (VIII), previamente preparado.

El paso g se establece para el desplazamiento nucleófilo del grupo residual de los compuestos (VIII) para producir los compuestos de fórmula (I).

En una modalidad de la presente invención X puede ser yodo.

En otra modalidad X puede ser bromo.

A una solución de los compuestos intermediarios (VIII) en un solvente adecuado que incluye, pero no se limita a, un solvente aprótico polar seleccionado en el grupo que consiste de: dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), N-metilpirrolidinona (NMP), acetonitrilo, un solvente alcohólico de C1-C6 de cadena lineal o ramificada o un solvente apolar, un ácido orgánico seleccionado en el grupo que consiste de: ácido metansulfónico, ácido acético, ácido p-toluensulfónico, ácido trifluoroacético, ácido fumárico se añadió, seguido por la adición de una sal de haluro con iones alcalinos que incluye: LiCl, LiBr, LiI, NaCl, NaBr, NaI, KCl, KBr, o KI.

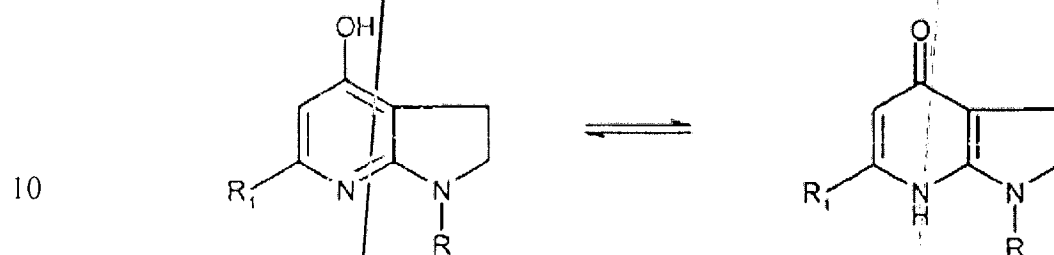
La mezcla resultante usualmente se mantiene a una temperatura que tiene un intervalo de 50 a 120°C por 2-24 horas. Al final la mezcla de reacción se procesó de manera usual con el objeto de proveer una mezcla en dos capas. La capa orgánica usualmente está constituida por un solvente orgánico adecuado tal como un solvente etéreo o éster, como se definió anteriormente.

69

El producto sin purificar se puede utilizar como tal en el siguiente paso para la formación de los antagonistas CRF bicíclicos que se definirán a continuación.

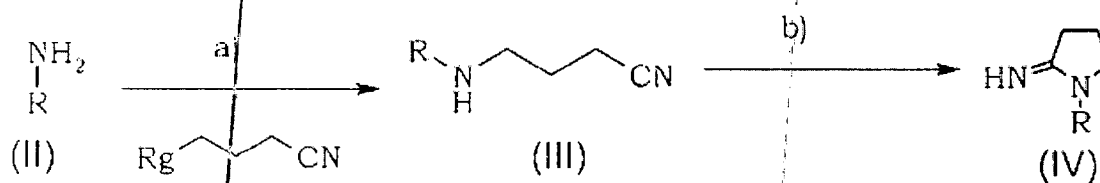
Los compuestos de fórmula (VI) se pueden preparar como se describe en WO 04/062665 y WO 04/094420.

Los compuestos de fórmula (VI) puede existir en la forma tautomérica.



Un procedimiento para la preparación de los compuestos (IV) es una modalidad de la presente invención, iniciando a partir de los compuestos de fórmula (II) y comprendiendo los siguientes pasos de conformidad con el esquema 2:

ESQUEMA 2



en donde R se define como anteriormente, Rg es un grupo reactivo seleccionado a partir de: halógeno, derivado reactivo de un ácido alquilsulfónico, y

el paso a se establece para la alquilación de arilo o heteroaril amina adecuada de fórmula (II) con un derivado reactivo de butironitrilo en presencia de una base mediante calentamiento;

5 el paso b se establece para la formación de la porción pirrolidinona de los compuestos (IV) que formarán el ciclo B presente en los compuestos finales (I), mediante la formación en ciclo de los compuestos (III), ácido catalizado y y mediante calentamiento para producir los compuestos deseados (IV).

10 El R-NH₂ inicial puede ser un compuesto ya generalmente conocido en la literatura. Si no lo es, éste se puede preparar utilizando el método clásico conocido por la persona experta en la técnica.

El paso a se establece para la alquilación de arilo o heteroaril amina adecuada de fórmula (II) con un derivado reactivo de butironitrilo en la presencia de una base mediante calentamiento.

15 El arilo o heteroaril amina adecuada se disuelve en un solvente adecuado el buen incluye, pero no se limita a, una dialquilamina terciaria de C1-C6.

20 En una modalidad de la presente invención la dialquilamina terciaria de C1-C6 puede ser trietilamina o diisopropilamina junto, si es necesario, con un solvente aprótico polar seleccionado en el grupo que consiste de: dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), N-metilpirrolidinona (NMP), acetonitrilo.

21

La reacción usualmente se lleva a cabo a una temperatura comprendida en el intervalo de 100-150°C.

En una modalidad de la presente invención el derivado reactivo del butironitrilo es un derivado de halógeno. En una modalidad adicional el
5 halógeno puede ser Cl o Br.

El derivado reactivo se añade gota a gota bajo N₂. La mezcla de reacción se agita entonces por 2-6 horas. Luego la mezcla se enfría a temperatura ambiente y se diluye con un solvente adecuado que incluye, pero no se limita a, dialquiléter de C1-C6 lineal, ramificado o cíclico.

10 En una modalidad de la presente invención el solvente se puede seleccionar a partir del grupo que consiste de: metil-t-butil éter, dietiléter, tetrahidrofurano, o dioxano.

La mezcla de reacción se procesa entonces de manera usual y al término se añade un co-solvente adecuado. Se puede seleccionar un co-
15 solvente adecuado en el grupo de alcanos cíclicos de C1-C10.

En una modalidad de la presente invención el co-solvente puede ser ciclohexano.

El producto sin purificar se puede utilizar como tal en el siguiente
paso.

20 El paso b se establece para la formación de la porción de pirrolidinona de los compuestos (I) que formarán el ciclo B presente en los compuestos finales (I), mediante formación en ciclo de los compuestos (III).

A una suspensión de los compuestos intermediarios (III) en un solvente adecuado, que incluye, pero no se limita a, un solvente alcohólico de C1-C6 lineal o ramificado o un solvente aromático de C1-C10 o un dialquiléter de C1-C6 lineal, ramificado o cíclico.

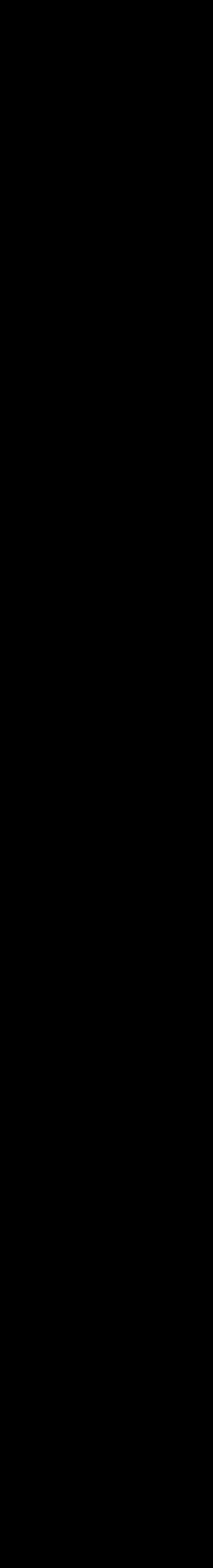
5 En una modalidad de la presente invención el solvente alcohólico puede ser isopropanol; el solvente aromático puede ser tolueno y el solvente etéreo puede ser tetrahidrofurano (THF). Entonces se añaden 1.5 equivalentes de un ácido a temperatura ambiente bajo N_2 .

10 El ácido más adecuado se puede seleccionar entre los ácidos orgánicos o inorgánicos comunes a la persona experta en la técnica.

Los ácidos orgánicos incluyen, pero no se limitan a: ácido acético, ácido málico, ácido maléico, ácido fumárico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido fórmico, ácido glucónico, ácido succínico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido oxaloacético, ácido trifluoroacético, ácido
15 benzoico, ácido metansulfónico, ácido etansulfónico, ácido bencensulfónico, ácido p-toluensulfónico, ácido metanosulfónico y ácido isetiónico.

Los ácidos inorgánicos incluyen, pero no se limitan a: ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, o ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido fosfórico ácido.

20 En una modalidad de la presente invención el ácido orgánico puede ser ácido p-toluensulfónico o ácido metansulfónico y el ácido inorgánico puede ser ácido clorhídrico (HCl).



6





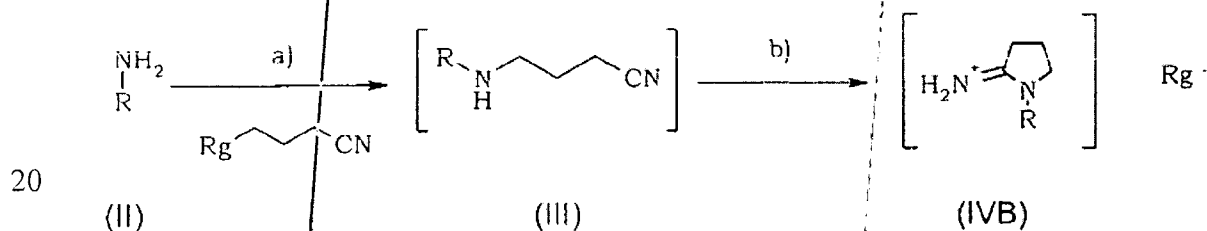
Posteriormente la mezcla usualmente se calienta a reflujo por 4-8 horas, y al final se procesa de manera usual con el objeto de proveer una mezcla de dos capas. La capa orgánica usualmente está constituida por un solvente orgánico adecuado el cual incluye, pero no se limita a, solventes clorados o ésteres de ácidos orgánicos.

En una modalidad de la presente invención el solvente clorado puede ser diclorometano y el éster del ácido orgánico puede ser acetato de etilo.

El producto sin purificar se puede utilizar como tal en el siguiente paso.

En un aspecto de la presente invención el paso a y el paso b se pueden llevar a cabo de manera continua sin aislar el intermediario (III), de conformidad con el siguiente esquema 3, con el objeto de producir los compuestos de fórmula (IVB), los cuales se pueden utilizar como compuestos (IV) después del tratamiento en condiciones básicas.

ESQUEMA 3



Los compuestos (IV) se pueden aislar como una sal adecuada, por ejemplo bromhidrato, dependiendo del tipo de butironitrilo reactivo

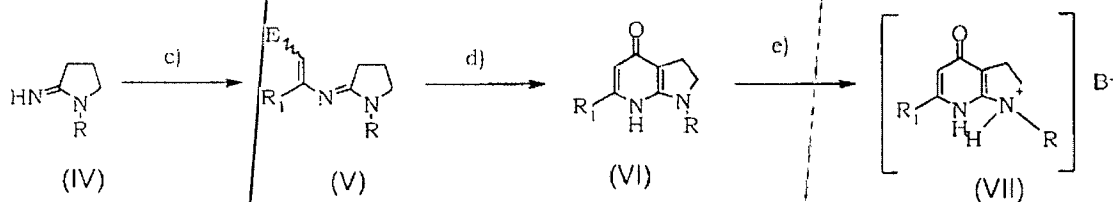
7A

utilizado en el paso b). Posteriormente el bromobutironitrilo será utilizado para la obtención de los compuestos (IVB) como bromhidrato.

La preparación de bromhidrato de 1-[2-metil-4-(trifluorometiloxi)fenil]-2-pirrolidinimina incluida en la sección experimental es una ilustración de esta manera alternativa para llevar a cabo el procedimiento de la presente invención.

Un procedimiento para la preparación de los compuestos (VII) es otra modalidad de la presente invención, iniciando a partir de los compuestos de fórmula (IV) y comprendiendo los siguientes pasos:

ESQUEMA 4



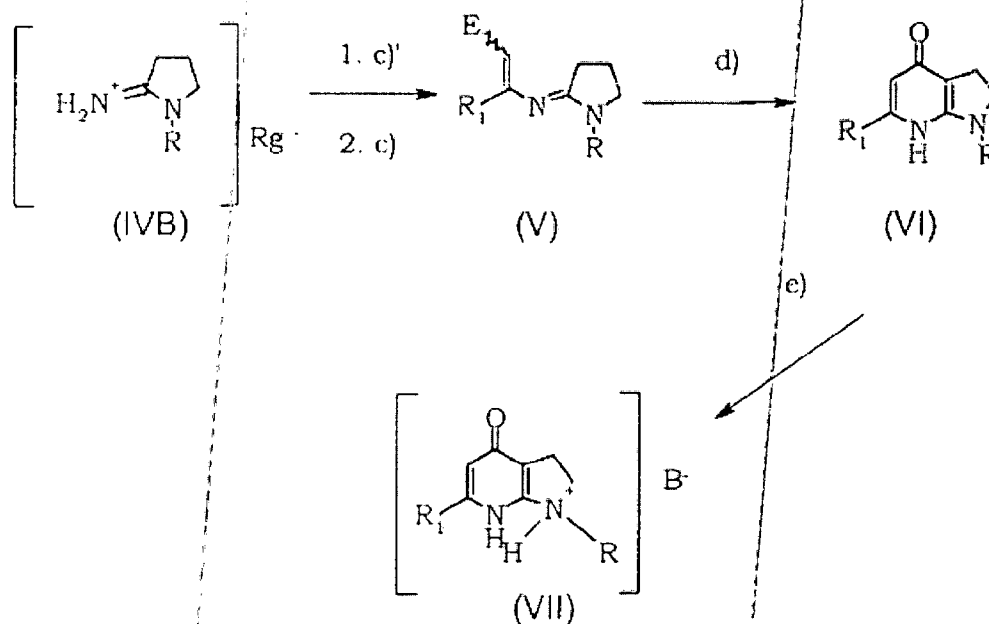
15

20

en donde R y R_1 , son como se definieron anteriormente y el paso c se establece para una adición de Michael de los compuestos (IV) hacia un derivado de butirato mediante calentamiento; el paso d se establece para la formación en ciclo en condiciones básicas para producir los compuestos aromáticos (VI); el paso e se establece para la formación de la sal mediante la adición del ácido adecuado a los compuestos (VI).

Los compuestos (IV) se pueda reemplazar en el esquema 4 por los compuestos (IVB) proveyendo un paso inicial c' de tratamiento básico en una base adecuada como se ilustra en el siguiente esquema 5.

5

ESQUEMA 5

10

15

El paso c se establece para una adición de Michael de los compuestos intermediarios (IV) a un derivado adecuado de butinoato.

20

A una solución de los compuestos intermediarios (IV) en un solvente adecuado que incluye pero no se limita a, un solvente etéreo, se añadió un solvente aprótico polar o un solvente alcohólico como se definió anteriormente, 1.0-1.5 equivalentes de un derivado éster de 2-butinoato a temperatura ambiente bajo N_2 .

En una modalidad de la presente invención el derivado éster de 2-butinoato puede ser etil 2-butinoato.

76

La mezcla se calentó a reflujo y se mantuvo así por 2-20 horas antes de permitir el enfriamiento a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se evaporó entonces hasta secado. El aceite sin purificar se puede utilizar como tal en el siguiente paso.

5 El paso d se establece para la formación en ciclo en condiciones básicas de los compuestos intermediarios (V) para producir los compuestos aromáticos (VI). A una solución de los compuestos intermediarios (V) en un solvente adecuado seleccionado entre solventes etéreos, solventes
10 alcohólicos o solventes apróticos polares como se definió anteriormente, se añadió una base adecuada seleccionada en el grupo que consiste de: t-butóxido de potasio, hexametildisilazano de litio, diazabicyclo[2.2.2]octano, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undecen-7-eno, hidruro de sodio; a temperatura ambiente bajo N₂.

La mezcla de reacción generalmente se calienta entonces a
15 reflujo y se agita por 2-14 horas y al final se procesa de manera usual con el objeto de proveer una mezcla de dos capas. La capa orgánica usualmente está constituida por un solvente orgánico adecuado el cual incluye, pero no se limita a, solventes clorados.

En una modalidad de la presente invención el solvente clorado
20 puede ser diclorometano.

El producto sin purificar se puede utilizar como tal en el siguiente paso.

27

El paso e se establece para la formación de los compuestos (VII) mediante la adición del ácido adecuado a los compuestos intermediarios (VI).

Un compuesto (VI) se disuelve en un solvente adecuado el cual incluye, pero no se limita a, un dialquiléter de C1-C6 lineal, ramificado o
5 cíclico, un solvente cetónico de C1-C6 alifático lineal o ramificado. La solución se trata entonces con un ácido inorgánico adecuado.

En una modalidad de la presente invención el solvente cetónico puede ser acetona o 2-butanona, el solvente etéreo puede ser tetrahidrofurano (THF) y el ácido puede ser un ácido sulfónico. En una
10 modalidad adicional el ácido sulfónico puede ser ácido p-toluensulfónico o ácido metansulfónico.

En otra modalidad a la solución se le pueden añadir semillas puras del compuesto intermediario deseado (VII), previamente preparado.

Después de 2-10 horas la suspensión se filtra y el concentrado
15 se lava con otro solvente.

El sólido recolectado se seca entonces de manera usual.

Los inventores han encontrado, y es otra modalidad de la presente invención, que la formación de los compuestos (VII) mejora el manejo del procesamiento en cuanto a lo que concierne a los procedimientos
20 de purificación. De hecho, mediante la introducción de esta formación de sales actualmente es posible tener intermediarios razonablemente limpios sin utilizar procedimientos cromatográficos. Además el aislamiento de dichos



intermediarios permite un mejor control sobre el perfil de impurezas en los siguientes pasos.

EJEMPLOS

5

En los intermediarios y ejemplos a menos que se establezca de otra manera:

Todas las temperaturas se refieren a °C. Los espectros infrarrojos se midieron en un aparato FT-IR. Los compuestos se analizaron
10 mediante infusión directa de la muestra disuelta en acetonitrilo en un espectro de masas operado en un modo de ionización por electroaspersión positiva (ES+). Los espectros de resonancia magnética del protón (¹H-RMN) se registraron a 400 MHz, los cambios químicos se reportan en ppm de campo bajo (δ) a partir de Me₄Si, utilizado como estándar interno, y son asignados
15 como singuletes (s), singuletes amplios (bs), dobletes (d), dobletes de dobletes (dd), tripletes (t), cuartetos (q) o multipletes (m). Una estrategia que comprende la correlación NOE (efecto Overhauser nuclear) y/o correlaciones escalares con un intervalo largo 1H,15N se ha implementado con el objeto de permitir la elucidación de una posible estructura de regio-isómeros de los
20 compuestos de la presente invención. Las estructuras propuestas se verificaron mediante la medición de la vecindad en el espacio de los hidrógeno clave, por lo tanto se utilizaron los espectros de diferencia Overhauser nuclear 1D para medir las correlaciones 1H,1H dipolo-dipolo.

En los casos en donde las mediciones NOE no eran conclusivas, se midieron las correlaciones escalares de intervalo largo $^1\text{H}, ^{15}\text{N}$ vía experimentos de $^1\text{H}, ^{15}\text{N}$ -HMBC. Un retraso correspondiente a un acoplamiento escala con un intervalo largo promedio $2,3J(^1\text{H}, ^{15}\text{N})$ de 6Hz se estableció para un resultado óptimo.

La cromatografía en columna se llevó a cabo sobre gel de sílice (Merck AG Darmstadt, Alemania). Las siguientes abreviaturas se utilizan en el texto: EtOAc = acetato de etilo, cHex = ciclohexano, CH_2Cl_2 = DCM, diclorometano, Et_2O = dietil éter, DMF = N,N'-dimetilformamida, DIPEA = N,N-diisopropiletilamina, DME = etilenglicol dimetil éter, MeOH = metanol, Et_3N = trietilamina, TFA = ácido trifluoroacético, THF = tetrahidrofurano, KOTBu = terbutóxido de potasio, NMP = N-metil-2-pirrolidinona, MTBE = metil-ter-butil éter, IPA = isopropanol, DABCO = Diazabicyclo[2.2.2]octano, DBU = 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undecen-7-eno, BINAP = 2,2'-Bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo, Acac = 2,4-Pentanediona, MEK = metil etil cetona.

El método de CLAR utilizado para la determinación de la pureza es el siguiente:

Columna	Phenomenex Luna 3 μ C18(2)-50 x 2.0 mm
Longitud de onda	220 nm
Flujo	1 mL
Volumen de inyección	5 μL (2 μL)
Temperatura	40°C
Tiempo de procesamiento	10 minutos



Concentración de la muestra cerca de 0.5 mg/ml (cerca de 1 mg/ml)

Fase móvil Solución A: 0.05% de TFA en agua

Solución B: 0.05% de TFA en ACN

5

Gradiente Gradiente RAPIDO:

abajo hasta 5%

0.00 - 8.00 minutos:..... A partir de 100% de A hacia

8.01-8.10 minutos:..... A partir de 5% de A hasta

100%

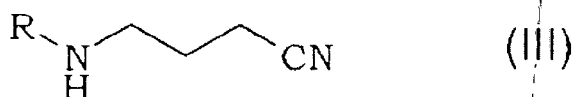
10

8.11-10.00 minutos:..... 100% de A

EJEMPLO 1

Preparación del intermediario (III)

15



20

Una solución de aminas terciarias (por ejemplo TEA, DIPEA; 1 equivalente) y RNH₂ (1 equivalente) en solvente aprótico polar (por ejemplo DMF, NMP) se calentó a 100-150°C. Se añadió 4-X-butironitrilo, en donde X = Cl o Br; 1 equivalente) gota a gota bajo N₂. La mezcla de reacción se calentó por 2-6 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con éter (por ejemplo MTBE, Et₂O). Se añadió agua y las fases se separaron. La capa orgánica se lavó adicionalmente con agua y se evaporó hasta un volumen bajo. Se añadió una nueva porción de éter y la mezcla se evaporó de

nuevo hasta un volumen bajo. La mezcla se trató con alcanos cíclicos (por ejemplo ciclohexano) durante 20 minutos y la suspensión resultante se envejeció temperatura ambiente por 1-5 horas. La suspensión se filtró y el concentrado se lavó con una mezcla de éter/alcano. El compuesto del título se recolectó como un sólido.

4-{[2-metil-4-(metiloxi)fenil]amino}butanonitrilo

Rendimiento: 65-70% th

4-{[2-metil-6-(metiloxi)-3-piridinil]amino}butanonitrilo

Rendimiento: 80%

Todos los datos analíticos se exponen en el siguiente cuadro 1-1

CUADRO 1-1

Compuesto No.	R	Datos analíticos
1-1	2-metil-4-metoxi-fenilo	RMN (^1H , CDCl_3): RMN (^1H , DMSO-d_6): δ 6.65 (d, 1H), 6.63 (dd, 1H), 6.47 (d, 1H), 4.49 (bt, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.10 (q, 2H), 2.59 (t, 2H), 2.09 (s, 3H), 1.86 (m, 2H). M/S (m/z): 205 [MH+] CLAR % a/a >99
1-2	2-metil-4-metoxi-3-piridinilo	RMN (^1H , DMSO-d_6): δ 6.94 (d, 1H), 6.53 (d, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.28 (t, 2H), 3.14 (bs, 1H), 2.50 (t, 2H), 2.33 (s, 3H), 1.97 (m, 2H). M/S (m/z): 206 [MH+] CLAR % a/a 81%

02

EJEMPLO 2**Preparación de los intermediarios (IV)**

5

A una suspensión del intermediario (III) en solventes alcohólicos (por ejemplo IPA), se añadieron solventes aromáticos (por ejemplo tolueno) o solventes etéreos (por ejemplo THF), un ácido orgánico (por ejemplo ácido p-toluensulfónico; ácido metansulfónico) o un ácido mineral (por ejemplo HCl 5-
10 6N en IPA) (1.5 equivalente) a temperatura ambiente bajo N₂. La mezcla se calentó a reflujo por 4-8 horas, se dejó enfriar a temperatura ambiente y se evaporó hasta un volumen bajo. Se añadió agua, la solución clara se evaporó de nuevo hasta un volumen bajo y se trató con una solución acuosa de NaOH. La mezcla se extrajo con solvente orgánico (DCM, acetato de etilo) y la capa
15 orgánica se lavó adicionalmente con una solución acuosa de NaCl. La capa orgánica se evaporó hasta secado. El producto sin purificar se utilizó como tal en el siguiente paso.

1-[2-metil-4-(metiloxi)fenil]-2-pirrolidinimina

20

4-[[2-metil-4-(metiloxi)-fenil]amino]butanonitrilo (0.78 kg) se trató con HCl al 10% en agua (2.34 L) y la solución se calentó a 85°C. Después de 4 horas la mezcla se enfrió a 20°C, se diluyó con NaOH al 10% y se extrajo con DCM. La capa acuosa se extrajo adicionalmente con DCM. Las capas

B3

orgánicas combinadas se lavaron con NaCl al 15%. La fase orgánica recolectada se diluyó con THF, se destiló hasta aproximadamente un volumen de 1 L (camisa de refrigeración a 50°C, 245 miliatmósferas). Se añadió THF y la mezcla se destiló de nuevo a aproximadamente 1 L. Se añadió THF recientemente preparado una vez más y la mezcla se destiló de nuevo a aproximadamente 4L. El producto se utilizó como tal en el siguiente paso.

Rendimiento: 95-99% th

1-[2-metil-4-(metiloxi)-3-piridinil]-2-pirrolidinimina

Rendimiento: 78% th

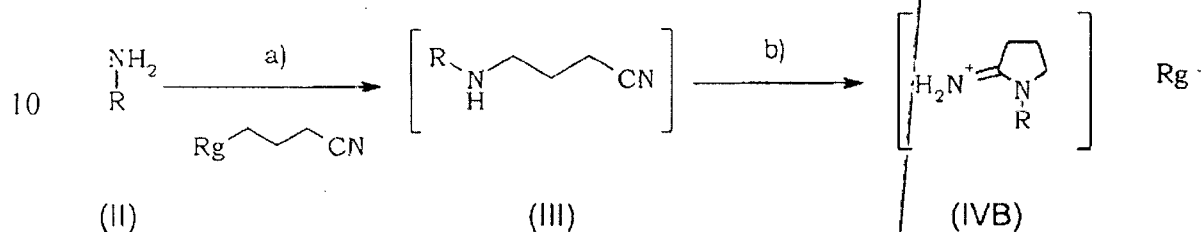
Todos los datos analíticos se exponen en el siguiente cuadro 2-1

CUADRO 2-1

Compuesto No.	R	Datos analíticos
2-1	2-metil-4-metoxi-fenilo	RMN (^1H , DMSO- d_6): δ 7.09 (d, 1H), 6.87 (d, 1H), 6.80 (dd, 1H), 5.8-5.4 (b, 1H), 3.75 (s, 1H), 3.54 (t, 2H), 2.51 (t, 2H), 2.11 (s, 3H), 2.01 (m, 2H). M/S (m/z): 205 [MH+] CLAR % a/a >98
2-2	2-metil-4-metoxi-3-piridinilo	RMN (^1H , DMSO- d_6): δ 7.53 (d, 1H), 6.68 (d, 1H), 6.1-5.8 (b, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.55 (t, 2H), 2.50 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.02 (m, 2H). M/S (m/z): 205 [MH+] CLAR % a/a 86%

2-3	2-metil-4-trifluorometoxi-fenilo	RMN (^1H , CDCl_3): δ 7.84 (d, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.09 (d, 1H), 6.98 (d, 1H), 6.63 (s, 1H), 4.68 (s, 1H), 4.10 (t, 2H), 3.91 (t, 2H), 3.63 (t, 2H), 3.50 (t, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.29 (s, 3H). M/S (m/z): 459 [MH $^+$]
-----	----------------------------------	---

5

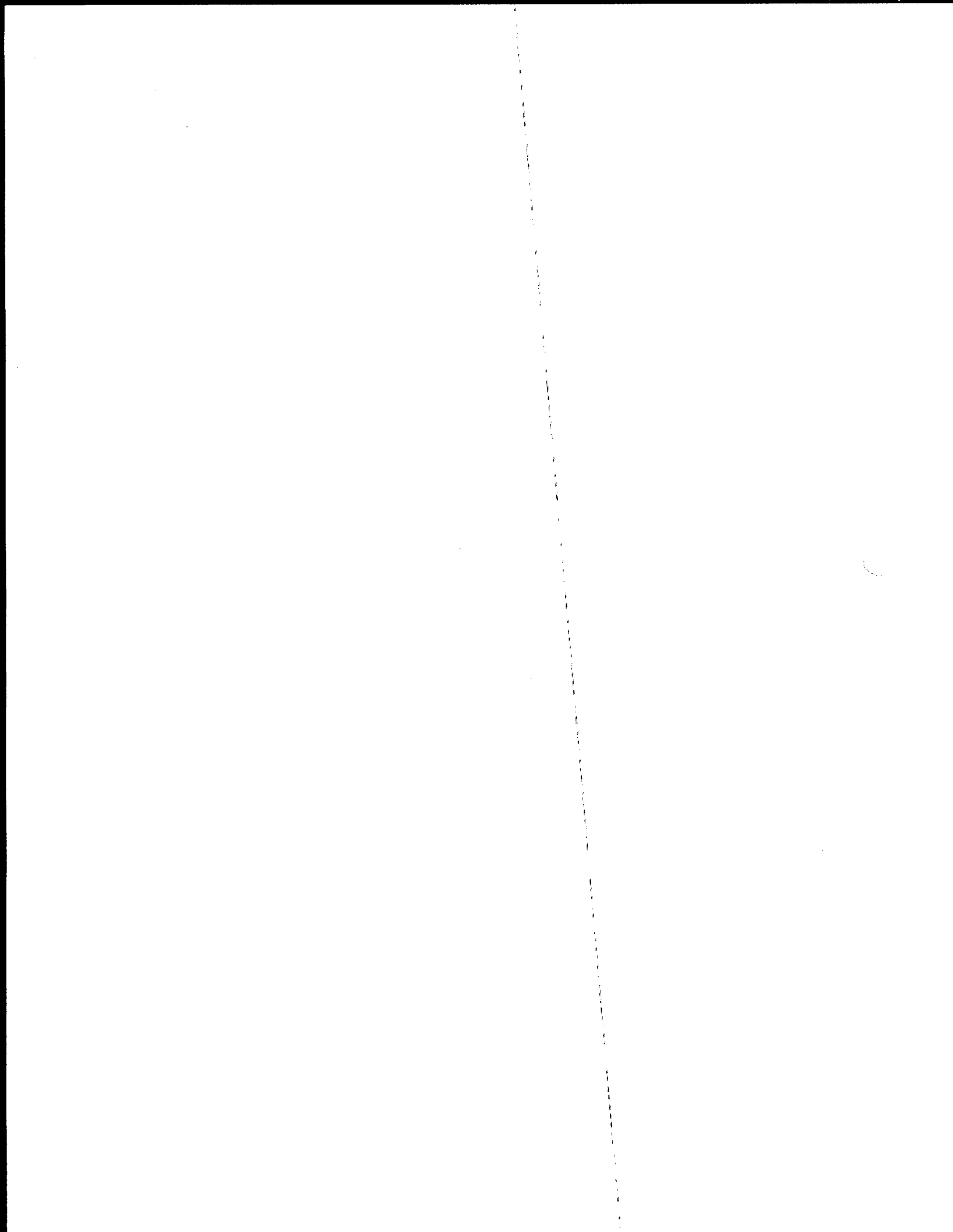
EJEMPLO 3**Preparación de los compuestos (IVB)**

Bromhidrato de 1-[2-metil-4-(trifluorometiloxi)fenil]-2-

pirrolidinimina

15 2-Metil-4-trifluorometiloxianilina (30 gramos) se disolvió en NMP (90 ml). La solución resultante se calentó hasta 100°C. Luego se añadió bromobutironitrilo puro (1.1 equivalentes; 17.2 mL) y la solución resultante se calentó a 115-118°C por 2-4 horas.

20 Luego la reacción se dejó enfriar a 45°C durante 30 minutos. Se añadió una semilla del compuesto deseado (0.03 g). Se añadió MTBE (270 ml) a 45°C durante 30-40 minutos. La suspensión resultante se enfrió a 20°C por 20 minutos, se agitó por 2 horas y luego se filtró. El concentrado se lavó



85

con una mezcla de MTBE/NMP 3:1 (3 x 60 ml) y el sólido se secó durante toda la noche a 70°C por 6 horas.

Rendimiento: 88% th a partir de 2-Metil-4-trifluorometiloxianilina

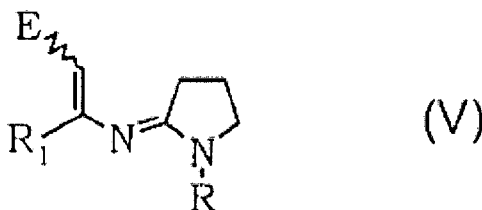
5 RMN (^1H , DMSO- d_6): 9.83 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.41 (dd, 1H), 3.92 (t, 2H), 3.08 (m, 2H), 2.24 (m, 2H), 2.24 (s, 3H).

CLAR % a/a 99%

10

EJEMPLO 4

Preparación de los intermediarios (V)



15

A una solución del intermediario (IV) el solvente etéreo (por ejemplo THF), se le añadieron solventes apróticos polares (por ejemplo acetonitrilo), o solventes alcohólicos (por ejemplo IPA); etil-2-butinoato (1.0-1.5 equivalente) a temperatura ambiente bajo N_2 . La mezcla se calentó a reflujo y se envejeció por 2-20 horas antes de permitir el enfriamiento

20 temperatura ambiente. La mezcla de reacción se evaporó hasta secado. El aceite sin purificar se utilizó como tal en el siguiente paso.

86

Etil-3-(((2E)-1-[2-metil-4-(metiloxi)fenil]-2-pirrolidinilideno)amino)-2-butenato

La solución que contiene 1-[2-metil-4-(metiloxi)fenil]-2-pirrolidinimina, como se preparó previamente, se trató con etil-2-butenato (1.1 equivalentes, 0.49 L). La mezcla se calentó a reflujo por 12-14 horas. La
5 mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente. El producto se utilizó como tal en el siguiente paso.

Rendimiento 80-90% th

10 Etil-3-(((2E)-1-[2-metil-6-(metiloxi)-3-piridinil]-2-pirrolidinilideno)amino)-2-butenato

Rendimiento 89% th

15 Etil-3-(((2E)-1-[2-metil-4-(trifluorometiloxi)fenil]-2-pirrolidinilideno)amino)-2-butenato

Bromhidrato de 1-[2-metil-4-(trifluorometoxi)fenil]-2-pirrolidinilideno (1.4 kg) se trató con una solución acuosa de NaOH al 10% (4.2 L) y se extrajo con DCM (4.2 L). La capa acuosa se extrajo
adicionalmente con DCM (2.8 L). Las capas orgánicas combinadas se lavaron
20 con cloruro de sodio acuoso p/v al 15% (5.6 L). La fase orgánica recolectada se diluyó con tolueno (7 L), se destiló hasta 2.8 L, se diluyó con tolueno (14 L) y se destiló hasta 2.8 L. La solución se trató con etil-2-butenato (1.1 equivalentes, 0.53 L). La mezcla se calentó a reflujo por aproximadamente 9

horas. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente. El producto se utilizó como tal en el siguiente paso.

Todos los datos analíticos se exponen en el siguiente cuadro 3-1

5

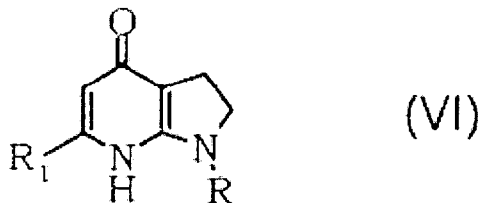
CUADRO 3-1

Compuesto No.	R	Datos analíticos
3-1	2-metil-4-metiloxi-fenilo	M/S (m/z): 317 [MH] ⁺ CLAR % a/a > 90
3-2	2-metil-4-metoxi-3-piridinilo	M/S (m/z): 318 [MH] ⁺ CLAR % a/a 79%

10

EJEMPLO 5

Preparación de los intermediarios (VI)



15

A una solución del intermediario (V) en solventes etéreos (por ejemplo THF), solventes alcohólicos (por ejemplo IPA), solventes apróticos polares (por ejemplo acetonitrilo, DMF) se le añadió a temperatura ambiente bajo N₂, una base (por ejemplo t-BuOK, LiHMDS, DABCO, DBU, NaH). La mezcla de reacción se calentó a reflujo y se agitó por 2-14 horas. La solución se dejó enfriar a temperatura ambiente, se evaporó hasta un volumen bajo y se diluyó con solvente clorado (por ejemplo DCM). La capa orgánica se lavó

20



con NH_4Cl acuoso saturado; seguido por una solución acuosa de NaCl . La capa orgánica se evaporó hasta secado y el producto sin purificar se utilizó como tal en el siguiente paso.

5 6-metil-1-[2-metil-4-(metiloxi)fenil]-1,2,3,7-tetrahidro-4H-
pirrolo[2,3-b]piridin-4-ona

La solución a partir del paso previo que contenía etil-3-((2E)-1-[2-metil-4-(metiloxi)fenil]-2-pirrolidinilideno)amino)-2-butenato se trató con t-BuOK 1M en THF (7.8 L; preparado por la disolución de tBuOK sólido - 2 equivalentes - en THF). Se añadió el primer 20% de la solución de t-BuOK durante 30 minutos y la parte remanente durante 40-50 minutos. La mezcla se sometió a reflujo por 6 horas. Luego se enfrió a 20°C , se concentró (camisa de refrigeración a 50°C , 294-245 miliatmósferas), se diluyó con solución saturada de NH_4Cl y se extrajo con DCM. La capa acuosa se extrajo de nuevo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con NaCl al 15%. La capa orgánica se destiló hasta aproximadamente 1 L, se diluyó con MEK y se evaporó hasta aproximadamente 4 L. Se añadió MEK recientemente preparado y la mezcla se concentró hasta aproximadamente 4 L. El producto se utilizó como tal en el siguiente paso.

20 Rendimiento 75-85% th

89

6-metil-1-[2-metil-6-(metiloxi)-3-piridinil]-1,2,3,7-tetrahidro-4H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ona

Rendimiento: 15-20% th

5 6-metil-1-[2-metil-4-(trifluorometiloxi)fenil]-1,2,3,7-tetrahidro-4H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ona

La solución a partir del paso previo que contenía etil-3-((2E)-1-[2-metil-4-(trifluorometiloxi)fenil]-2-pirrolidinilideno)amino)-2-butenato se trató con t-BuOK 1M en THF (8.26 L; preparado mediante la disolución de tBuOK sólido - 2 equivalentes - en THF). Se añadió la solución de t-BuOK durante 30 minutos. La mezcla se sometió a reflujo por 3 horas. Luego se enfrió a 20°C, se concentró a 4.2 L (camisa de refrigeración a 50°C, 294-245 miliatmósferas), se diluyó con solución saturada de NH₄Cl (7 L) y se extrajo con DCM (11.2 L). La capa acuosa se extrajo de nuevo con DCM (4.2 L). Las 10 fases orgánicas combinadas se lavaron con NaCl al 15% (2.8 L). La capa orgánica se destiló hasta aproximadamente 2.8 L (camisa de refrigeración a 50°C, 294 miliatmósferas), se diluyó con THF (11.2 L) y se evaporó hasta 2.8 L. Se añadió THF (7 L) recientemente preparado. La solución se trató con CH₃SO₃H (0.28 L) de manera gota a gota durante 1 hora. La precipitación se 15 presentó durante la adición del ácido. La suspensión se envejeció por 4-6 horas, luego se filtró y el concentrado se lavó con THF (5.6 L). El sólido recolectado se colocó en el horno a 70°C, bajo presión reducida por al menos 5-6 horas. 20

CD

Rendimiento general 50-65%

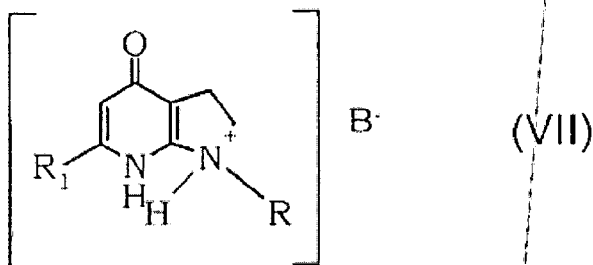
Todos los datos analíticos se exponen en el siguiente cuadro 4-1

CUADRO 4-1

Compuesto No.	R	Datos analíticos
4-1	2-metil-4-metoxi-fenilo	RMN (^1H , DMSO- d_6): δ 9.8 (b, 1H), 7.08 (d, 1H), 6.80 (d, 1H), 6.75 (dd, 1H), 5.92 (s, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.68 (t, 2H), 2.89 (t, 2H), 2.12 (s, 3H), 2.02 (s, 3H). M/S (m/z): 271 [MH] ⁺ CLAR % a/a 75-80
4-2	2-metil-4-metoxi-3-piridinilo	RMN (^1H , DMSO- d_6): δ 9.93 (bs, 1H), 7.55 (d, 1H), 6.67 (d, 1H), 5.99 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.73 (t, 2H), 2.94 (t, 2H), 2.28-2.07 (2s, 6H). M/S (m/z): 272 [MH] ⁺ CLAR % a/a 35-40

EJEMPLO 6

Preparación de los intermediarios (VII)



El intermediario (VI) se disolvió en solventes etéreos (por ejemplo THF), solventes cetónicos (por ejemplo acetona, 2-butanona), se trató con ácido sulfónico (por ejemplo p-toluensulfónico; metansulfónico, anhídrido

al

tríflico) y se sembró con el intermediario (VII). Después de 2-10 horas la suspensión se filtró y el concentrado se lavó con solvente adicional. El sólido recolectado se colocó en el horno a 40°C bajo presión reducida por 10-24 horas.

5

Metansulfonato de 6-metil-1-[2-metil-4-(metiloxi)fenil]-1,2,3,7-tetrahidro-4H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ona

La solución que contenía 6-metil-1-[2-metil-4-(metiloxi)fenil]-1,2,3,7-tetrahidro-4H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ona como se preparó previamente, se trató con CH₃SO₃H (0.187 L) de manera gota a gota durante 20-25 minutos (la temperatura se elevó de 20°C a 30°C internamente) y se sembró con el compuesto del título. La precipitación se presentó poco después de la siembra. La suspensión se envejeció por 6 horas, luego se filtró y el concentrado se lavó con 2-butanona. El sólido recolectado se colocó en el

10

15

horno a 40°C, bajo presión reducida por 10-12 horas.

Rendimiento: 90-95% th

4-metilbencensulfonato de 6-metil-1-[2-metil-4-(metiloxi)fenil]-1,2,3,7-tetrahidro-4H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ona

20

Rendimiento: 54% th

Trifluorometansulfonato de 6-metil-1-[2-metil-4-(trifluorometiloxi)fenil]-1,2,3,7-tetrahidro-4H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ona

Una solución acuosa saturada de NaHCO_3 (6 L) se añadió a temperatura ambiente a una suspensión de 6-metil-1-[2-metil-4-(trifluorometiloxi)fenil]-1,2,3,7-tetrahidro-4H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ona (1 kg) en diclorometano (10 L). La mezcla resultante se agitó por 20 minutos a temperatura ambiente. La fase orgánica separada se lavó con una solución acuosa al 15% (p/v) de NaCl (3 L), luego se diluyó con CH_2Cl_2 (10 L). La solución resultante se destiló hasta 10 L. Se añadió CH_2Cl_2 recientemente preparado (5 L) y la solución se concentró hasta 10 L. Se añadió CH_2Cl_2 recientemente preparado (5 L) y la solución se concentró de nuevo hasta 10 L. La solución como tal se utilizó en el siguiente paso.

Todos los datos analíticos se exponen en el siguiente cuadro 5-1

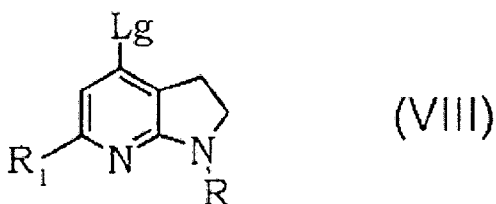
CUADRO 5-1

Compuesto No.	R	Datos analíticos
5-1	2-metil-4-metoxi-fenilo	RMN (^1H , DMSO-d_6): δ 12.36-12.70 (2bs, 2H), 7.33 (d, 1H), 7.00 (d, 1H), 6.92 (dd, 1H), 6.26 (s, 1H), 4.02 (bm, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.11 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.25-2.20 (2s, 6H). CLAR a/a 98

5-2	2-metil-4-metoxi-3-piridinilo	RMN (^1H , DMSO-d_6): δ 12.34-12.00 (2bs, 2H), 7.50 (d, 2H), 7.32 (d, 1H), 7.13 (d, 2H), 7.00 (d, 1H), 6.92 (dd, 1H), 6.26 (s, 1H), 4.02 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.11 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.24-2.19 (2s, 6H). CLAR a/a > 98
5-3	2-metil-4-trifluorometoxi	RMN (^1H , DMSO-d_6): δ 12.48 (s, 1H), 12.06 (s, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.36 (dd, 1H), 6.30 (s, 1H), 4.04 (s, 2H), 3.31 (t, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.26 (s, 6H). CLAR % a/a 98%

EJEMPLO 7

Preparación de los intermediarios (VIII)



15

A una suspensión del intermediario (VII) en solventes clorados (por ejemplo DCM), se le añadió una base inorgánica en solución acuosa. Después de la separación de la fase la capa orgánica se lavó con solución acuosa de NaCl y se secó. Se añadió amina (por ejemplo piridina, TEA) a temperatura ambiente bajo N_2 a la solución orgánica. La mezcla se enfrió a baja temperatura (por debajo de -10°C) y se añadió anhídrido triflico o anhídrido metansulfónico o cloruro de metansulfonilo de manera gota a gota. La mezcla de reacción se dejó calentar a 5°C durante 30 minutos y se trató

20

99

con NaHCO_3 acuoso saturado. Las fases se separaron y la capa orgánica se lavó adicionalmente con agua y se concentró hasta obtener un aceite. El aceite se disolvió en solvente alcohólico (IPA) y se sembró con el intermediario (VIII). La suspensión se agitó por 1-4 horas, luego se añadió
5 agua durante 30 minutos y la mezcla se envejeció por 1-5 horas adicionales. La suspensión se filtró, el concentrado se lavó con una mezcla de alcohol/agua 1/1, se recolectó y se secó en el horno a $35-40^\circ\text{C}$ bajo alto vacío por 12-14 horas. El compuesto del título se obtuvo como un sólido.

10 Trifluorometansulfonato de 6-metil-1-[2-metil-4-(metiloxi)fenil]-
2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilo

Metansulfonato de 6-metil-1-[2-metil-4-(metiloxi)fenil]-1,2,3,7-tetrahidro-4H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ona como se preparó previamente (0.4 kg; 1 equivalente) se suspendió en DCM (4 L) y se trató con solución saturada de
15 NaHCO_3 (2.4 L). Las fases se dejaron separar y la capa orgánica se lavó con NaCl al 15%. La capa orgánica se diluyó con DCM y la solución se destiló hasta 4 L. Se añadió de nuevo DC recientemente preparado y la mezcla se destiló hasta 4 litros residuales. La solución se trató con piridina (0.097 L, 1.1 equivalentes) y se enfrió a -15°C . Se añadió anhídrido triflico (0.193 L, 1.05
20 equivalentes) durante 60 minutos manteniendo la temperatura por debajo de -10°C . La mezcla se dejó calentar hasta 5°C durante 20 minutos y se detuvo con solución saturada de NaHCO_3 durante 20 minutos manteniendo la temperatura a 5°C . La mezcla bifásica se dejó calentar hasta temperatura

05

ambiente a la vez que se agitaba por 20 minutos adicionales para completar la evolución del CO₂; luego se dejó separar. La capa orgánica se lavó adicionalmente con agua, se destiló hasta 1.6 L (camisa de refrigeración a 50°C, 245 miliatmósferas) y se diluyó con IPA. La solución se destiló hasta
5 aproximadamente 2 L (camisa de refrigeración a 50°C, 98-148 miliatmósferas), se diluyó con IPA recientemente preparada y de nuevo se destiló hasta aproximadamente 2 L (camisa de refrigeración a 50°C, 98-148 miliatmósferas). La solución se llevó a temperatura ambiente y se sembró con el compuesto del título. La pasta aguada se envejeció por 60 minutos. Se
10 añadió agua durante 30 minutos y la suspensión resultante se envejeció por 90 minutos antes de ser filtrada. El concentrado se lavó con IPA-agua 1:1, se recolectó y se colocó en el horno a 35°C, bajo presión reducida durante toda la noche.

Rendimiento: 80-85% th

15

Metansulfonato de 6-metil-1-[2-metil-4-(metiloxi)fenil]-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilo

Rendimiento: 82% th

20

Trifluorometansulfonato de 6-metil-1-[2-metil-4-(trifluorometiloxi)fenil]-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilo

Se añadió piridina (1.1 equivalentes, 0.21 L) a la solución que contenía trifluorometansulfonato de 6-metil-1-[2-metil-4-(trifluorometiloxi)fenil]-

1,2,3,7-tetrahidro-4H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ona y la mezcla resultante se enfrió a -15°C . Luego se añadió anhídrido trifluorometansulfónico puro (1.05 equivalentes, 0.41 L) gota a gota, manteniendo el intervalo de temperatura por debajo de -10°C , luego la solución se calentó hasta 5°C durante 40 minutos.

5 Luego se añadió una solución acuosa saturada de NaHCO_3 (5 L) gota a gota durante 30 minutos, manteniendo la temperatura por debajo de 5°C . La solución se calentó finalmente hasta 20°C durante 30 minutos. La capa orgánica separada se lavó entonces con agua (5 L) y se concentró hasta 4 L. Luego se añadió IPA recientemente preparado (8 L) y la solución resultante se

10 destiló hasta 8 L. Se añadió IPA recientemente preparado (8 L) y la solución se destiló hasta 8 L. La solución se enfrió a temperatura ambiente. Un sólido de color amarillo se precipitó a temperatura ambiente. La suspensión resultante se agitó por 0.5 horas a temperatura ambiente, luego se añadió agua (8 L) y la suspensión se agitó durante toda la noche, se filtró y el sólido

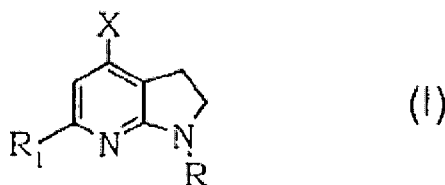
15 se lavó con una mezcla de IPA/agua 1:1 (2x2 L) y se secó durante toda la noche a 40°C bajo alto vacío.

Rendimiento general: 80-95%

Todos los datos analíticos se exponen en el siguiente cuadro 6-1

CUADRO 6-1

Compuesto No.	R	Datos analíticos
6-1	2-metil-4-metoxi-fenilo	RMN (^1H , DMSO- d_6): δ 7.17 (d, 1H), 6.85 (d, 1H), 6.77 (dd, 1H), 6.40 (s, 1H), 3.89 (t, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.16 (t, 2H), 2.17-2.11 (2s, 6H). M/S (m/z): 403 [MH] ⁺ CLAR % a/a > 99
6-2	2-metil-4-metoxi-3-piridinilo	RMN (^1H , DMSO- d_6): δ 7.22 (d, 1H), 6.89 (d, 1H), 6.82 (dd, 1H), 6.49 (s, 1H), 3.91 (t, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.52 (s, 3H), 3.18 (t, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.15 (s, 3H). M/S (m/z): 349 [MH] ⁺ CLAR % a/a > 99
6-3	2-metil-4-trifluorometoxifenil	RMN (^1H , DMSO- d_6): δ 7.44 (d, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.24 (d, 1H), 6.52 (s, 1H), 3.99 (t, 2H), 3.22 (t, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.21 (s, 3H). CLAR a/a 98%

EJEMPLO 8**Preparación general de los compuestos de fórmula (I)**

A una solución del intermediario (VIII) en solventes apróticos polares (por ejemplo DMF, NMP, acetonitrilo), solventes alcohólicos (por ejemplo IPA) o solventes apolares (por ejemplo tolueno) se le añadió un ácido



orgánico (por ejemplo ácido metansulfónico, ácido acético, ácido p-toluensulfónico, ácido trifluoroacético, ácido fumárico) seguido por una sal de haluro (por ejemplo LiX, NaX, KX; X = Cl, Br, I) y la mezcla resultante se calentó a 50-120°C por 2-24 horas.

5 La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se diluyó con solventes etéreos o a partir de ésteres (por ejemplo MTBE, AcOEt) y se lavó con NaOH 1N; la fase orgánica se lavó dos veces con agua luego se secó sobre Na₂SO₄. La remoción de los solventes bajo presión reducida produjo el intermediario (VIII) que se utilizó como tal en el siguiente paso.

10

3-Cloro-6-metil-1-[2-metil-4-(metiloxi)fenil]-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridina

Rendimiento: 85-95% th

15

3-Bromo-6-metil-1-[2-metil-4-(metiloxi)fenil]-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridina

A una solución de trifluorometansulfonato de 6-metil-1-[2-metil-4-(metiloxi)fenil]-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilo como se preparó previamente (1.2 kg, 1.0 equivalente) en DMF (4.2 L) bajo una atmósfera de N₂, CH₃SO₃H (232.25 ml) se añadió seguido por bromuro de sodio (460.33 g).
20 La mezcla resultante se calentó a 85°C por 2.5 horas.

La mezcla se diluyó con MTBE y se lavó con NaOH 1N; la fase acuosa se extrajo de nuevo con MTBE y las fases orgánicas combinadas se

lavaron dos veces con agua. La capa orgánica se destiló hasta 3.0 L (camisa de refrigeración a 50°C, 490 miliatmósferas), se diluyó con DMF recientemente preparado y se destiló de nuevo hasta 3.0 L (camisa de refrigeración a 50°C, 98-148 miliatmósferas). La solución de DMF se utilizó
5 como tal en el siguiente paso.

Rendimiento 85-95% th

3-Iodo-6-metil-1-[2-metil-4-(metiloxi)fenil]-2,3-dihidro-1H-
pirrolo[2,3-b]piridina

10 A una solución de trifluorometansulfonato de 6-metil-1-[2-metil-4-(metiloxi)fenil]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilo (300 g, 1.0 equivalente) en NMP (1.05 L) bajo una atmósfera de N₂, se le añadió CH₃SO₃H (58.06 mL) seguido por yoduro de potasio (185.7 g). La mezcla resultante se calentó a 85°C por 7 horas.

15 La mezcla se diluyó con AcOEt y se lavó con NaOH 1N; las fases orgánicas se lavaron dos veces con agua. La capa orgánica se destiló hasta aproximadamente 1 L (camisa de refrigeración a 50°C, 490 miliatmósferas), se diluyó con NMP recientemente preparado y se destiló de nuevo hasta aproximadamente 1 L (camisa de refrigeración a 50°C, 98-148
20 miliatmósferas). La solución de NMP se utilizó como tal en el siguiente paso. La pureza por CLAR fue mayor del 92% a/a.

Rendimiento: 85-95% th



we

4-Iodo-6-metil-1-[2-metil-6-(metiloxi)-3-piridinil]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina

El compuesto del título se puede preparar de conformidad con el procedimiento anteriormente descrito.

5

3-Iodo-6-metil-1-[2-metil-4-(trifluorometiloxi)fenil]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina

A una solución de trifluorometansulfonato de 6-metil-1-[2-metil-4-(trifluorometiloxi)fenil]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilo (0.4 kg) en NMP
10 (1.6 L) bajo una atmósfera de N₂, se añadió CH₃SO₃H (0.068 L, 1.2 equivalentes) seguido por yoduro de potasio (2.0 equivalentes, 0.201 kg). La mezcla resultante se calentó a 90°C por 2 horas.

La mezcla se enfrió a 25°C, se diluyó con AcOEt (4 L) y se lavó con NaOH 1N (2 L) hasta alcanzar un pH = 8-9, luego la capa orgánica se lavó
15 2 veces con agua (1.6 L). La capa orgánica se destiló hasta 1.2 L, se añadió acetato de etilo adicional (2 L) diluido y la mezcla se destiló hasta 1.2 L. Se añadió NMP (0.8 L) y se destiló de nuevo hasta 1.2 L. La solución de NMP se utilizó como tal en el siguiente paso.

La pureza por CLAR fue mayor del 95% a/a.

20

Todos los datos analíticos se exponen en el siguiente cuadro 7-1

607

CUADRO 7-1

Compuesto No.	X	R	Datos analíticos
7-1	Cl	2-metil-4-metoxi-fenilo	RMN (^1H , DMSO- d_6): δ 7.17 (d, 1H), 6.87 (d, 1H), 6.80 (dd, 1H), 6.43 (s, 1H), 3.86 (t, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.11 (t, 2H), 2.14 (2s, 6H). M/S (m/z): 289/291 [MH] ⁺ CLAR % a/a > 92%
7-2	Br	2-metil-4-metoxi-fenilo	RMN (^1H , DMSO- d_6): δ 7.17 (d, 1H), 6.87 (d, 1H), 6.80 (dd, 1H), 6.56 (s, 1H), 3.86 (t, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.06 (t, 2H), 2.15-2.14 (2s, 6H). M/S (m/z): 333/335 [MH] ⁺ CLAR % a/a > 90%
7-3	I	2-metil-4-metoxi-fenilo	RMN (^1H , DMSO- d_6): δ 7.17 (d, 1H), 6.87 (d, 1H), 6.80 (dd, 1H), 6.56 (s, 1H), 3.86 (t, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.06 (t, 2H), 2.15-2.14 (2s, 6H). M/S (m/z): 381 [MH] ⁺ CLAR % a/a > 90%



EJEMPLO 9

Preparación general de los compuestos de fórmula (IA)

Una solución de un catalizador de cobre (por ejemplo CuI, CuBr,
5 Cu₂Br, Cu(AcO)₂, Cu₂O) y un ligando (por ejemplo cis- o trans-N,N'-dimetil-
1,2-ciclohexandiamina, una mezcla de cis- y trans-N,N'-dimetil-1,2-
ciclohexandiamina, cis- o trans-1,2-ciclohexandiamina, una mezcla de cis- y
trans-1,2-ciclohexandiamina, N,N'-dimetil-1,2-diaminoetano, NN,N'N'-
tetrametil-1,2-diaminoetano, etanolamina, 1,10-fenantrolina, PPh₃, BINAP,
10 Acac) se preparó en un solvente adecuado (por ejemplo DMF, NMP, DMSO,
acetonitrilo, dioxano, tolueno).

Posteriormente se añadió una base inorgánica u orgánica (por
ejemplo carbonato de potasio, carbonato de cesio, fosfato de potasio, ter-
BuOK, DBU, TEA, DIPEA) seguido por el derivado de Z-W-reactivo y el
15 intermediario (VIII). La mezcla resultante se calentó 80°-150°C por 4-48 horas.

La mezcla se enfrió a 60°C y se añadió agua gota a gota. La
suspensión se agitó temperatura ambiente por 1 hora, luego el precipitado de
color blanco se filtró y se lavó sobre el filtro una vez con una mezcla 1/2 de
DMF/agua, luego dos veces con agua. El sólido se secó a 80°C por 24 horas
20 para obtener el compuesto del título como un producto sin purificar.

El producto sin purificar se disolvió a temperatura ambiente en
una mezcla adecuada, tal como DCM/MeOH 9/1. La solución se filtró a través
de una almohadilla de carbón lavando posteriormente el filtro con una mezcla

LB

de DCM/MeOH 9/1. La mezcla se sometió a un intercambio de solvente en un solvente adecuado tales como alcoholes (por ejemplo metanol) o un éter aromático (por ejemplo anisol). La suspensión resultante se envejeció por 2 horas, se filtró y se lavó sobre el filtro con MeOH. El sólido recolectado se
5 secó a 80°C por 24 horas para obtener el compuesto del título.

Preparación de 1-{1-[1-(4-Metoxi-2-metilfenil)-6-metil-2,3-dihidro-1H-pirrol-2,3-b]piridin-4-il]-1H-pirazol-3-il}-imidazolidin-2-ona

10 1-(1H-pirazol-3-il)-2-imidazolidinona

Una solución de 3-aminopirazol (11 kg) en THF (44 L) se trató con 2-cloroetil isocianato (41.9 kg). La mezcla se envejeció por 6 horas, luego se añadió n-heptano durante 30 minutos y la mezcla se enfrió a 0-5°C. Después de 2 horas la suspensión se filtró y el concentrado se lavó con n-
15 heptano frío resultando en 34.6 kg de N-(2-cloroetil)-3-(((2-cloroetil)amino)carbonil)amino)-1H-pirazol-1-carboxamida.

El compuesto anteriormente mencionado se disolvió en THF y se trató con una solución al 21% de etóxido de sodio p/p en etanol durante 3 horas. La pasta aguada se dejó envejecer a temperatura ambiente por 24
20 horas, luego se enfrió a 0-5°C y se envejeció por 2 horas adicionales. La suspensión se filtró y el concentrado se lavó con etanol (23 L) para obtener 1-(1H-pirazol-3-il)-2-imidazolidinona como un producto sin purificar.

W22

El producto sin purificar se trató con agua y se envejeció por 3 horas. La suspensión se filtró y el concentrado se lavó con agua para obtener el compuesto del título (11.96 kg).

Rendimiento 52% th

5

1-{1-[1-(4-Metoxi-2-metilfenil)-6-metil-2,3-dihidro-1H-pirrol-2,3-b]piridin-4-il]-1H-pirazol-3-il}imidazolidin-2-ona

A una suspensión de CuI (11.36 g) en DMF (2.1 L), se le añadió trans-N,N'-dimetil-1,2-diaminociclohexano (127.29 g) bajo una atmósfera de N₂ y la solución de color verde se agitó a temperatura ambiente por 2-12 horas (el color se volvió verde-azul). Posteriormente se añadieron carbonato de potasio malla 325 (1.237 kg) y 1-(1H-pirazol-3-il)-2-imidazolidinona (1.135 kg) seguidos por la solución de 3-bromo-6-metil-1-[2-metil-4-(metiloxi)fenil]-2,3-dihidro-1H-pirrol-2,3-b]piridina como se preparó previamente, en DMF (3.0 L). La mezcla resultante se calentó a 125°C por 36-42 horas. La mezcla se enfrió entonces a 60°C y se añadieron 4.142 L de agua gota a gota. La suspensión se agitó a temperatura ambiente por 0.5 horas, luego el precipitado de color blanco-café se filtró y se lavó sobre el filtro con una mezcla 1:2 de DMF/H₂O (3.5 L) luego con agua (3 L). El sólido se secó a 80°C por 24 horas.

Rendimiento 70% th.

CLAR mayor de 80% a/a.

105

RMN (^1H , CDCl_3): δ 8.29 (d, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.85 (d, 1H), 6.79-6.74 (m, 3H), 3.91 (t, 2H), 3.82 (t, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.44 (t, 4H), 2.17 (s, 3H), 2.15 (s, 3H).

Estructura confirmada por experimento NOE

5 MS (m/z): 405 [MH] $^+$

La 1-(1-{6-metil-1-[2-metil-4-(metoxi)fenil]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il}-1H-pirazol-3-il)-2-imidazolidinona (1.4 kg) sin purificar se disolvió a temperatura ambiente en una mezcla de DCM/MeOH 9:1 (12.6 L). La solución se filtró a través de un filtro de carbón, se lavó sobre el filtro con 4.2 L de la mezcla de DCM/MeOH 9:1. Luego se añadió heptano (33.6L) gota a gota a temperatura ambiente para permitir la precipitación de DS puro que se filtró después de 2 horas de envejecimiento, se lavó sobre el filtro con 5.6 L de MeOH y se secó a 80°C por 24 horas.

15 Rendimiento: 67% th

CLAR mayor de 98% a/a

Cristalización alternativa

20 La 1-(1-{6-metil-1-[2-metil-4-(metiloxi)fenil]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il}-1H-pirazol-3-il)-2-imidazolidinona sin purificar (933 g) se disolvió al reflujo (70-80°C) en 11.2 L de una mezcla de anisol/MeOH 7/3. La solución se destiló hasta 9.33 L (camisa de refrigeración a 80°C, 490 miliatmósferas), se llevó a temperatura ambiente y se añadió heptano (18.66

108

L) gota a gota para permitir la precipitación del compuesto del título. El DS puro se filtró después de 2 horas de envejecimiento, se lavó sobre el filtro con 3.7 L de heptano y se secó a 80°C por 24 horas.

Rendimiento 95% th

5 CLAR mayor de 98% a/a

Preparación alternativa de 1-{1-[1-(4-Metoxi-2-metilfenil)-6-metil-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1H-pirazol-3-il}imidazolidin-2-ona
10 iniciando a partir de 3-iodo-6-metil-1-[2-metil-4-(metiloxi)fenil]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina

1-{1-[1-(4-Metoxi-2-metilfenil)-6-metil-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1H-pirazol-3-il}imidazolidin-2-ona

A una suspensión de CuI (4.74 g) en DMF (1.0 L), se le añadió
15 trans-N,N'-dimetil-1,2-diaminociclohexano (53.0 g) bajo una atmósfera de N₂ y la solución de color verde se agitó a temperatura ambiente por 2-12 horas (el color se volvió verde-azul). Posteriormente se añadieron carbonato de potasio malla 325 (515.0 g) y 1-(1H-pirazol-3-il)-2-imidazolidinona (472.5 g) seguidos por la solución de 3-iodo-6-metil-1-[2-metil-4-(metiloxi)fenil]-2,3-dihidro-1H-
20 pirrolo[2,3-b]piridina como se preparó previamente, en DMF (1.5 L). La mezcla resultante se calentó a 90°C por 15-25 horas. La mezcla se enfrió entonces a 5°C y se añadieron 5.0 L de agua gota a gota. La suspensión se agitó a 5°C por 1-2 horas, luego el precipitado de color blanco-café se filtró y se lavó

157

sobre el filtro con una mezcla 1:2 de DMF/H₂O (1.5 L) luego con agua (1.5 L).

El sólido se secó a 80°C por 24 horas.

Rendimiento 86% th.

CLAR mayor de 80% a/a.

5 RMN (¹H, CDCl₃): δ 8.29 (d, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.85 (d, 1H), 6.79-6.74 (m, 3H), 3.91 (t, 2H), 3.82 (t, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.44 (t, 4H), 2.17 (s, 3H), 2.15 (s, 3H).

Estructura confirmada por experimento NOE

MS (m/z): 405 [MH]⁺

10

La 1-(1-6-metil-1-[2-metil-4-(metoxi)fenil]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-3-il)-2-imidazolidinona (447.0 g) sin purificar se disolvió a temperatura ambiente en una mezcla de DCM/MeOH 9:1 (5.36 L). La solución se filtró a través de un filtro de carbón, se lavó sobre
15 el filtro con 3.0 L de la mezcla de DCM/MeOH 9:1. La solución se concentró a 3.35 L y se añadió anisol (6.7 L). La mezcla se destiló de nuevo hasta 7.15 L y se diluyó con metanol (2.86 L). La suspensión resultante se destiló finalmente hasta 7.15 L permitiendo la precipitación de DS puro que se filtró después de 2-3 horas de envejecimiento, se lavó sobre el filtro con 1.8 L de anisol y luego
20 dos veces con MeOH (1.8 L). El DS se secó a 80°C por 24 horas.

Rendimiento: 73% th

CLAR mayor de 98% a/a

1000

Preparación de 1-[1-(6-Metil-1-[2-metil-4-
[(trifluorometoxi)oxi]fenil]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-3-
il]-2-imidazolidin-2-ona

CuI (0.02 equivalentes, 3.34 g) se añadió a una solución de
5 trans-N,N'-dimetil-1,2-diaminociclohexano (0.3 equivalentes, 37.4 g) en NMP
(0.8 L) bajo una atmósfera de N₂ y la solución de color verde se agitó
temperatura ambiente por 13 horas (el color se volvió azul oscuro).
Posteriormente se añadieron carbonato de potasio malla 325 (3.0
equivalentes, 0.363 kg), 1-(1H-pirazol-3-il)-2-imidazolidin-2-ona (2.5
10 equivalentes, 0.333 kg), seguidos por la solución de 3-iodo-6-metil-1-[2-metil-
4-(trifluorometiloxi)fenil]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina en NMP (0.8 L)
lavando con 0.2 L de NMP. La mezcla resultante se calentó a 90°C por 28
horas. La mezcla se enfrió entonces a 35°C y se añadieron CH₂Cl₂ (5.2 L),
IPA (1.6 L) y H₂O (3.6 L). Las dos fases se separaron y la fase orgánica se
15 lavó tres veces con agua (1.6 L).

La fase orgánica se filtró sobre un filtro CUNO, se lavó dos
veces con DCM/IPA 13/4 (1.6 L), luego la solución se concentró hasta 5.2 L,
se añadió IPA (4 L) y la solución se concentró hasta 3.2 L. La solución se
enfrió a 50°C y se sembró. La mezcla se enfrió a 25°C, se agitó esta
20 temperatura por 3 horas. La suspensión se filtró y se lavó con IPA (2x 0.8 L).
El sólido se secó en un horno al vacío a 40°C por 5-6 horas.

Rendimiento 52%



Todas las publicaciones, incluyendo pero no limitadas a las patentes y publicaciones de patentes, citadas en esta especificación se incorporan en la presente invención como referencia como si cada publicación individual estuviera específicamente e individualmente indicada para ser
5 incorporada como referencia en la presente invención.

Se debe entender que la presente invención abarca todas las combinaciones de elementos particulares y grupos preferidos descritos anteriormente en la presente invención.

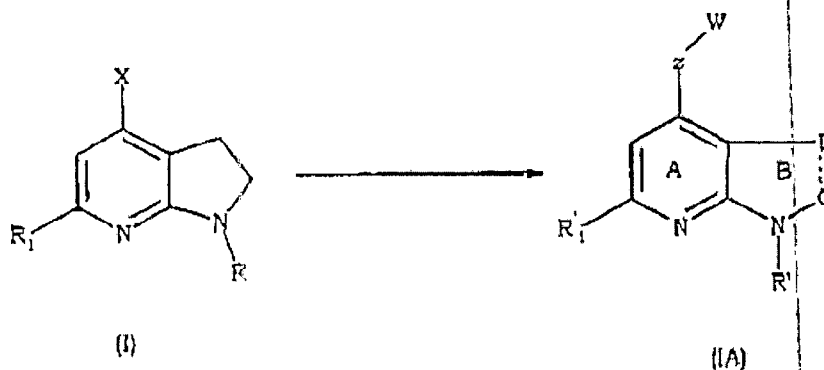
La aplicación de la cual esta descripción y reivindicaciones
10 forman parte, se puede utilizar como una base para prioridad con respecto a cualquier solicitud subsecuente. Las reivindicaciones de dicha solicitud subsecuente se pueden dirigir a cualquier característica o combinación de características descritas en la presente invención. Estos pueden tomar la forma de un producto, composición, procedimiento, o reivindicaciones de uso
15 y puede incluir, a manera de ejemplo y sin limitación, las siguientes reivindicaciones:



NOVEDAD DE LA INVENCIONREIVINDICACIONES

- 5 1.- Un procedimiento para la preparación de los compuestos de fórmula (IA) iniciando a partir de los compuestos de fórmula (I) mediante una reacción de acoplamiento catalizada por cobre entre los compuestos de fórmula (I) y un derivado reactivo del residuo superior -W-Z

10



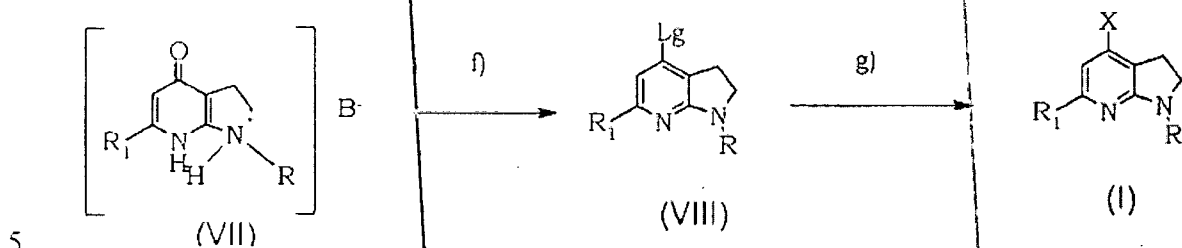
- R es arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales se puede sustituir por 1 a 4 grupos J seleccionados a partir de: halógeno, alquilo de C1-C6, alcoxi de C1-C6, haloalquilo de C1-C6, alquenilo de C2-C6, alquinilo de C2-C6, haloalcoxi de C1-C6, -C(O)R₅, nitro, hidroxilo, -NR₃R₄, ciano, y un grupo Z; R₁ es hidrógeno, cicloalquilo de C3-C7, alquilo de C1-C6, alcoxi de C1-C6, tioalquilo de C1-C6, alquenilo de C2-C6, alquinilo de C2-C6, haloalquilo de C1-C6, haloalcoxi de C1-C6, halógeno, NR₃R₄ o ciano; R₂ es un alquilo de C1-C4, -OR₃ o -NR₃R₄; R₃ es hidrógeno o alquilo de C1-C6; R₄ es hidrógeno o alquilo de C1-C6; R₅ es un alquilo de C1-C6, haloalquilo de C1-C6, alcoxi de C1-C6, haloalcoxi de C1-C6, cicloalquilo de C3-C7, hidroxilo, halógeno, nitro, ciano, -

NR_3R_4 ; $-\text{C}(\text{O})\text{R}_2$; X es un halógeno; y R' corresponde a R; R'₁ corresponde a R₁; R'₂ corresponde a R₂; R'₃ corresponde a R₃; R'₄ corresponde a R₄; R'₅ corresponde a R₅; R'₆ es un alquilo de C1-C6, haloalquilo de C1-C6, alcoxi de C1-C6, haloalcoxi de C1-C6, cicloalquilo de C3-C7, hidroxilo, halógeno, nitro, ciano, $-\text{NR}'_3\text{R}'_4$; $-\text{C}(\text{O})\text{R}'_2$; R'₇ es hidrógeno, alquilo de C1-C6, halógeno o haloalquilo de C1-C6; R'₈ es hidrógeno, cicloalquilo de C3-C7, alquilo de C1-C6, alqueno de C2-C6, alquino de C2-C6, $-\text{NR}'_3\text{R}'_4$ o ciano; R'₉ es hidrógeno, cicloalquilo de C3-C7, alquilo de C1-C6, alqueno de C2-C6, alquino de C2-C6, $-\text{NR}'_3\text{R}'_4$ o ciano; R'₁₀ es hidrógeno, cicloalquilo de C3-C7, alquilo de C1-C6, alqueno de C2-C6, alquino de C2-C6, $-\text{NR}'_3\text{R}'_4$ o ciano; R'₁₁ es hidrógeno, cicloalquilo de C3-C7, alquilo de C1-C6, alqueno de C2-C6, alquino de C2-C6, $-\text{NR}'_3\text{R}'_4$ o ciano; R'₁₂ es R'₃ o $-\text{C}(\text{O})\text{R}'_2$; D es $\text{CR}'_8\text{R}'_9$ o es CR'_8 cuando forma un enlace doble con G; G es $\text{CR}'_{10}\text{R}'_{11}$ o es CR'_{10} cuando forma un enlace doble con D o es CR'_{10} cuando forma un enlace doble con X cuando X es carbono; W es un anillo carbocíclico de 4-8 miembros, que puede estar saturado o puede contener uno a tres enlaces dobles, y en el cual: - un átomo de carbono está reemplazado por un carbonilo o $\text{S}(\text{O})_m$; y - uno a cuatro átomos de carbono pueden estar opcionalmente reemplazados por oxígeno, nitrógeno o NR'_{12} , $\text{S}(\text{O})_m$, carbonilo, y dicho anillo puede estar opcionalmente sustituido por 1 a 8 grupos R'₆; Z es un heterociclo de 5-6 miembros, el cual puede estar sustituido por 1 a 8 grupos R'₅; m es un entero de 0 a 2.

2.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque se utiliza para la preparación de los siguientes compuestos de fórmula (IIA): 1-{1-[1-(4-Metoxi-2-metilfenil)-6-metil-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1H-pirazol-3-il}imidazolidin-2-ona; 1-{1-[1-(4-Metoxi-2-metilfenil)-6-metil-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1H-pirazol-3-il}-3-metilimidazolidin-2-ona; 1-{1-[1-(2,4-diclorofenil)-6-metil-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1H-pirazol-3-il}imidazolidin-2-ona; 1-Acetil-3-(1-{6-metil-1-[2-metil-4-(metiloxi)fenil]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1H-pirazol-3-il}imidazolidinona; 1-Acetil-3-(1-{6-metil-1-[2-metil-4-(metiloxi)fenil]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1H-pirazol-3-il)-2-imidazolidinona; 1-(1-{1-[4-(etiloxi)-2-metilfenil]-6-metil-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1H-pirazol-3-il)-2-imidazolidinona; 1-[1-(6-Metil-1-{2-metil-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1H-pirazol-3-il)-2-imidazolidinona; 1-[1-(6-Metil-1-{2-metil-4-[(trifluorometil)oxi]fenil}-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1H-pirazol-3-il)-2-imidazolidinona; 1-(6-{6-Metil-1-[2-metil-4-(metiloxi)fenil]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-2-piridinil)-2-imidazolidinona; 1-(4-{6-Metil-1-[2-metil-4-(metiloxi)fenil]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-2-pirimidinil)-2-imidazolidinona; 1-(2-{6-Metil-1-[2-metil-4-(metiloxi)fenil]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-4-pirimidinil)-2-imidazolidinona; 1-(1-{6-Metil-1-[2-metil-4-(metiloxi)fenil]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1H-pirazol-3-il)-2-imidazolidinona; 1-(3-{6-Metil-1-[2-metil-4-(metiloxi)fenil]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-fenil)-2-imidazolidinona; 1-(5-Metil-1-{6-metil-1-[2-metil-4-(metiloxi)fenil]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1H-

pirazol-3-il)-2-imidazolidinona; 1-{1-[1-(4-metoxi-2-metilfenil)-6-metil-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1H-pirazol-3-il}-pirrolidin-2-ona; 1-{1-[1-(4-metoxi-2-metilfenil)-6-metil-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1H-pirazol-3-il}-tetrahidropirimidin-2(1H)-ona; 3-(1-{6-Metil-1-[2-metil-4-(metiloxi)fenil]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1H-pirazol-3-il)-1,3-oxazolidin-2-ona; Metil 5-(1-{6-metil-1-[2-metil-4-(metiloxi)fenil]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il}-1H-pirazol-3-il)-1,2,5-tiadiazolidina-2-carboxilato 1,1-dióxido); 4-[3-(1,1-Dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-1H-pirazol-1-il]-6-metil-1-[2-metil-4-(metiloxi)fenil]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina; 4-[3-(1,1-Dioxo-2-isotiadiazolidin)-1H-pirazol-1-il]-6-metil-1-[2-metil-4-(metiloxi)fenil]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina; 3-Metil-1-(1-{6-metil-1-[2-metil-4-(metiloxi)fenil]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1H-pirazol-3-il)-2(1H)-piridinona; 2-(1-{6-Metil-1-[2-metil-4-(metiloxi)fenil]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1H-pirazol-3-il)-3(2H)-piridazinona; 1-(1-{6-Metil-1-[2-metil-4-(metiloxi)fenil]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1H-pirazol-3-il)-1,3-dihidro-(2H)-imidazol-2-ona; 1-(1-{6-Metil-1-[2-metil-4-(metiloxi)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1H-pirazol-3-il)-2-imidazolidiona; 3-Metil-4-[6-metil-4-(3-tiazol-2-il-pirazol-1-il)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il]-benzonitrilo; 1-(4-Metoxi-2-metil-fenil)-6-metil-4-(3-tiazol-2-il-pirazol-1-il)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina.

20 2.- Un procedimiento para la preparación de los compuestos de fórmula (I) de conformidad con el siguiente esquema 1:

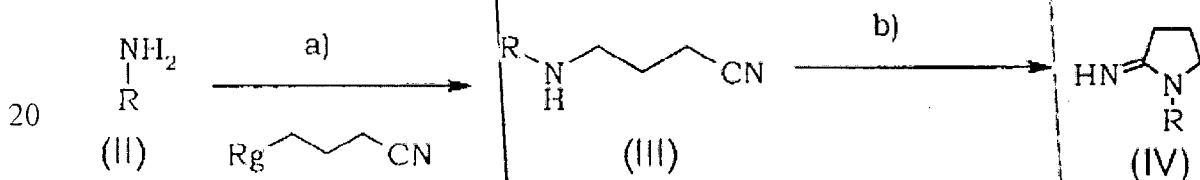
ESQUEMA 1

en donde R, R₁ y X son como se definieron en la reivindicación 1, y Lg es un grupo residual seleccionado entre los derivados reactivos de un ácido alquilsulfónico y el paso f se establece para la formación de un derivado reactivo de hidroxipiridina de los compuestos (VII); el paso g se establece para el desplazamiento nucleofílico del derivado reactivo de los compuestos (VIII) para producir los compuestos halogenados (I).

10

3.- El compuesto intermediario de fórmula (VII) de conformidad con la reivindicación 2, caracterizado además porque R y R₁ se definieron de conformidad con la reivindicación 1.

15 4.- Un procedimiento para la preparación de los compuestos (IV) iniciando a partir de los compuestos de fórmula (II) y que comprende los siguientes pasos de conformidad con el esquema 2:

ESQUEMA 2

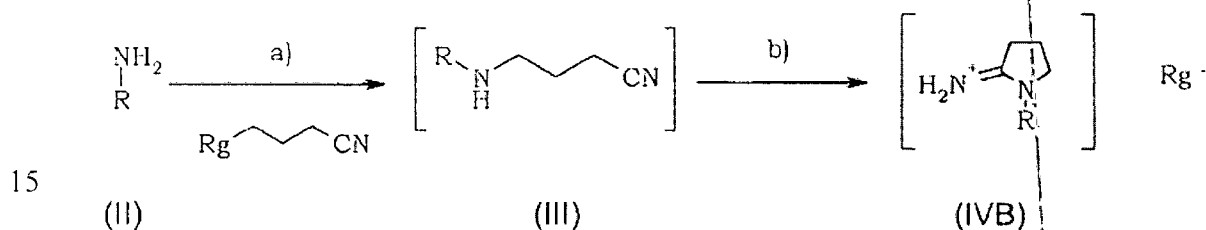
en donde R se define como en la reivindicación 1, Rg es un grupo reactivo seleccionado a partir de: halógeno, derivado reactivo de un ácido

115

alquilsulfónico, y el paso a se establece para la alquilación de arilo o heteroaril amina adecuada de fórmula (II) con un derivado reactivo de butironitrilo en la presencia de una base mediante calentamiento; el paso b se establece para la formación de la porción de pirrolidinona de los compuestos (IV) que formarán el ciclo B presente en los compuestos finales (I), mediante formación en ciclo de los compuestos (III), catalizada por ácido y mediante calentamiento para producir los compuestos deseados (IV).

5.- El procedimiento para la preparación de los compuestos de fórmula (IVB) de conformidad con la reivindicación 3, caracterizado además porque el paso a y el paso b se llevan a cabo de manera continua sin el aislamiento del intermediario (III), de conformidad con el siguiente esquema 3.

ESQUEMA 3

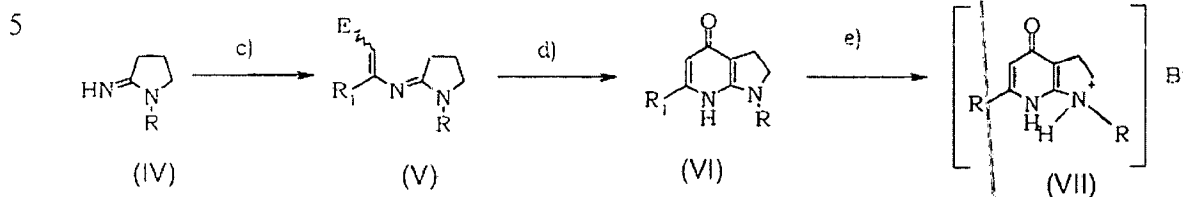


6.- El compuesto intermediario de fórmula (IVB) de conformidad con la reivindicación 5, caracterizado además porque se utiliza en la preparación de los compuestos de fórmula (I), en donde R se define de conformidad con la reivindicación 1 y Rg es como se definió en la reivindicación 4.

126

7.- Un procedimiento para la preparación de los compuestos (VII) iniciando a partir de los compuestos de fórmula (IV) y comprendiendo los siguientes pasos:

ESQUEMA 4

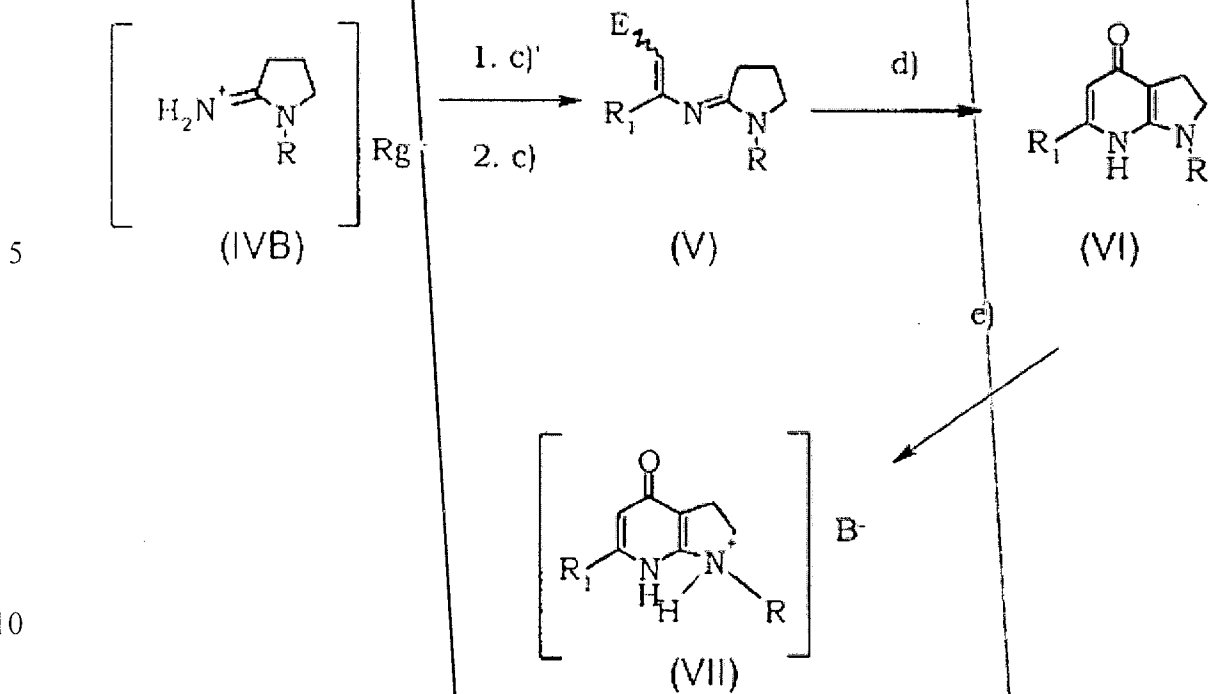


en donde R y R₁, se definen como en la reivindicación 1, y el paso c se establece para una adición de Michael de los compuestos (IV) hacia un derivado de butinoato mediante calentamiento; el paso d se establece para la formación en ciclo en condiciones básicas para producir los compuestos aromáticos (VI); el paso e se establece para la formación de la sal mediante la adición del ácido adecuado a los compuestos (VI).

10

8.- El procedimiento para la preparación de los compuestos (VII), de conformidad con la reivindicación 7, caracterizado además porque inicia a partir de los compuestos de fórmula (IV) en la cual los compuestos (IV) se reemplazan por los compuestos (IVB) de conformidad con el siguiente esquema 5:

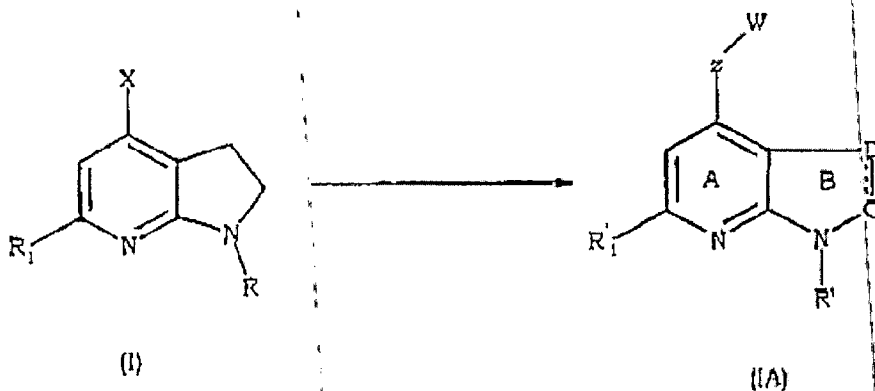
15

ESQUEMA 5

y el paso c' se establece para un tratamiento básico de los compuestos (IVB) con una base adecuada.

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula (IA), que son antagonistas potentes y específicos de los receptores del factor liberador de corticotropina (CRF), a partir de compuestos intermediarios de fórmula (I), mediante una reacción de acoplamiento catalizada por cobre en donde los sustituyentes son como se definen en la reivindicaciones.



MA

P07/1759F

PATENT COOPERATION TREATY

119

From the INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

To: GLAXOSMITHKLINE Attn. Giddings, Peter John Corp. Intel. Prop. (CN925.1) 980 Great West Road Brentford, Middlesex TW8 9GS GRANDE BRETAGNE	GLAXOSMITHKLINE Corporate IP Received BRENTFORD 10 APR 2007		NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT AND THE WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY, OR THE DECLARATION (PCT Rule 44.1)
	ATTY: []	ADMIN: []	
	IFM: []	ON/UPDATED ON: []	
	ATTY CHECKED/FILE []		

Applicant's or agent's file reference	MMV/PB61355	Date of mailing (day/month/year)	11/04/2007
International application No.	PCT/EP2006/00353	FOR FURTHER ACTION	See paragraphs 1 and 4 below
Applicant	VERONA FILB	International filing date (day/month/year)	06/04/2006
SB PHARMCO PUERTO RICO INC			

1. ☒ The applicant is hereby notified that the international search report and the written opinion of the International Searching Authority have been established and are transmitted herewith.

Filing of amendments and statement under Article 19:
 The applicant is entitled, if he so wishes, to amend the claims of the International Application (see Rule 46):

When? The time limit for filing such amendments is normally two months from the date of transmittal of the International Search Report.

Where? Directly to the International Bureau of WIPO, 34 chemin des Colombettes
 1211 Geneva 20, Switzerland, Facsimile No.: (41-22) 338.82.70

For more detailed instructions, see the notes on the accompanying sheet.

2. ☐ The applicant is hereby notified that no international search report will be established and that the declaration under Article 17(2)(a) to that effect and the written opinion of the International Searching Authority are transmitted herewith.

3. ☐ **With regard to the protest** against payment of (an) additional fee(s) under Rule 40.2, the applicant is notified that:

☐ the protest together with the decision thereon has been transmitted to the International Bureau together with the applicant's request to forward the texts of both the protest and the decision thereon to the designated Offices.

☐ no decision has been made yet on the protest; the applicant will be notified as soon as a decision is made.

4. **Reminders**

Shortly after the expiration of **18 months** from the priority date, the international application will be published by the International Bureau. If the applicant wishes to avoid or postpone publication, a notice of withdrawal of the international application, or of the priority claim, must reach the International Bureau as provided in Rules 90bis.1 and 90bis.3, respectively, before the completion of the technical preparations for international publication.

The applicant may submit comments on an informal basis on the written opinion of the International Searching Authority to the International Bureau. The International Bureau will send a copy of such comments to all designated Offices unless an international preliminary examination report has been or is to be established. These comments would also be made available to the public but not before the expiration of 30 months from the priority date.

Within **19 months** from the priority date, but only in respect of some designated Offices, a demand for international preliminary examination must be filed if the applicant wishes to postpone the entry into the national phase **until 30 months** from the priority date (in some Offices even later); otherwise, the applicant must, **within 20 months** from the priority date, perform the prescribed acts for entry into the national phase before those designated Offices.

In respect of other designated Offices, the time limit of **30 months** (or later) will apply even if no demand is filed within 19 months.

See the Annex to Form PCT/IB/301 and, for details about the applicable time limits, Office by Office, see the *PCT Applicant's Guide*, Volume II, National Chapters and the WIPO Internet site.

Name and mailing address of the International Searching Authority  European Patent Office, P.B. 5818 Patentaan 2 NL-2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo rl, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Federico Bonomelli 3552
---	---

NOTES TO FORM PCT/ISA/220

These Notes are intended to give the basic instructions concerning the filing of amendments under article 19. The Notes are based on the requirements of the Patent Cooperation Treaty, the Regulations and the Administrative Instructions under that Treaty. In case of discrepancy between these Notes and those requirements, the latter are applicable. For more detailed information, see also the *PCT Applicant's Guide*, a publication of WIPO.

In these Notes, "Article", "Rule", and "Section" refer to the provisions of the PCT, the PCT Regulations and the PCT Administrative Instructions, respectively.

INSTRUCTIONS CONCERNING AMENDMENTS UNDER ARTICLE 19

The applicant has, after having received the international search report and the written opinion of the International Searching Authority, one opportunity to amend the claims of the international application. It should however be emphasized that, since all parts of the international application (claims, description and drawings) may be amended during the international preliminary examination procedure, there is usually no need to file amendments of the claims under Article 19 except where, e.g. the applicant wants the latter to be published for the purposes of provisional protection or has another reason for amending the claims before international publication. Furthermore, it should be emphasized that provisional protection is available in some States only (see *PCT Applicant's Guide*, Volume I/A, Annexes B1 and B2).

The attention of the applicant is drawn to the fact that amendments to the claims under Article 19 are not allowed where the International Searching Authority has declared, under Article 17(2), that no international search report would be established (see *PCT Applicant's Guide*, Volume I/A, paragraph 296).

What parts of the international application may be amended?

Under Article 19, only the claims may be amended.

During the international phase, the claims may also be amended (or further amended) under Article 34 before the International Preliminary Examining Authority. The description and drawings may only be amended under Article 34 before the International Examining Authority.

Upon entry into the national phase, all parts of the international application may be amended under Article 28 or, where applicable, Article 41.

When?

Within 2 months from the date of transmittal of the international search report or 16 months from the priority date, whichever time limit expires later. It should be noted, however, that the amendments will be considered as having been received on time if they are received by the International Bureau after the expiration of the applicable time limit but before the completion of the technical preparations for international publication (Rule 46.1).

Where not to file the amendments?

The amendments may only be filed with the International Bureau and not with the receiving Office or the International Searching Authority (Rule 46.2).

Where a demand for international preliminary examination has been/is filed, see below.

How?

Either by cancelling one or more entire claims, by adding one or more new claims or by amending the text of one or more of the claims as filed.

A replacement sheet must be submitted for each sheet of the claims which, on account of an amendment or amendments, differs from the sheet originally filed.

All the claims appearing on a replacement sheet must be numbered in Arabic numerals. Where a claim is cancelled, no renumbering of the other claims is required. In all cases where claims are renumbered, they must be renumbered consecutively (Section 205(b)).

The amendments must be made in the language in which the international application is to be published.

What documents must/may accompany the amendments?

Letter (Section 205(b)):

The amendments must be submitted with a letter.

The letter will not be published with the international application and the amended claims. It should not be confused with the "Statement under Article 19(1)" (see below, under "Statement under Article 19(1)").

The letter must be in English or French, at the choice of the applicant. However, if the language of the international application is English, the letter must be in English; if the language of the international application is French, the letter must be in French.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference MMV/PB61355		FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/EP2006/003531	International filing date (day/month/year) 06/04/2006	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 08/04/2005	
Applicant SB PHARMCO PUERTO RICO INC			
This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau. This international search report consists of a total of <u>7</u> sheets. ☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.			
1. Basis of the report a. With regard to the language, the international search was carried out on the basis of: ☒ the international application in the language in which it was filed ☐ a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b)) b. ☐ With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, see Box No. I. 2. ☐ Certain claims were found unsearchable (See Box No. II) 3. ☒ Unity of invention is lacking (see Box No. III) 4. With regard to the title, ☒ the text is approved as submitted by the applicant ☐ the text has been established by this Authority to read as follows: 5. With regard to the abstract, ☐ the text is approved as submitted by the applicant ☒ the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority 6. With regard to the drawings, a. the figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No. _____ ☐ as suggested by the applicant ☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure ☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention b. ☐ none of the figures is to be published with the abstract			

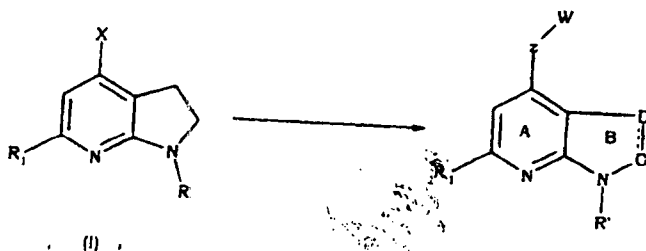
INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP2006/003531

Box No. IV Text of the abstract (Continuation of item 5 of the first sheet)

The present invention relates to a process for preparing compounds of formula (IA), which are potent and specific antagonists of corticotropin-releasing factor (CRF) receptors, from intermediate compounds of formula (I), by a coupling reaction catalysed by copper wherein the substituents are as defined in the claims.



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2006/003531

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D471/04 C07D207/22

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

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2004/094420 A (SB PHARMCO PUERTO RICO INC; NEUROCRINE BIOSCIENCES INC; ANDREOTTI, DAN) 4 November 2004 (2004-11-04) cited in the application scheme 2, claims; examples 2-1, 3-1, 4-1, 7-1, 8-1	1-4, 8, 9
X	WO 2004/062665 A (SB PHARMCO PUERTO RICO INC; NEUROCRINE BIOSCIENCES INC; GLAXO GROUP LI) 29 July 2004 (2004-07-29) scheme 3, claims; example 4 ----- -/--	1-4, 8, 9

☒ 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.

& document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

23 March 2007

Date of mailing of the international search report

11/04/2007

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Gavriliu, Daniela

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2006/003531

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	DATABASE CA [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; BOUILLON, JEAN-PHILIPPE ET AL: "Reactions of trifluoromethylated enamines with iminium chlorides and analogs. Synthesis of new 2-aza-1,3-dienes and pyridin-4-ones" XP002426289 retrieved from STN Database accession no. 1997:346092 see compounds with rn: 191726-19-9 or 191726-20-2 abstract & BULLETIN DE LA SOCIETE CHIMIQUE DE FRANCE , 134(1), 47-57 CODEN: BSCFAS; ISSN: 0037-8968, 1997, -----	3,4,8,9

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2006/003531

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:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see additional sheet

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.:
1-4, 8-9

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☒ No protest accompanied the payment of additional search fees.

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1-2

Process for preparing compounds of formula (Ia) using as starting material compounds of formula (I)

2. claims: 3, 4, 8-9

Compounds of formula (VII), their preparation and their use for preparing compounds of formula (I)

3. claims: 5-7

Process for preparing compounds of formula (IV) or formula (IVB) using as starting material compounds of formula (II)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2006/003531

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 2004094420	A	04-11-2004	AU 2004232551	A1	04-11-2004
			BR PI0409117	A	28-03-2006
			CA 2521929	A1	04-11-2004
			EP 1611133	A1	04-01-2006
			EP 1618107	A1	25-01-2006
			WO 2004094419	A1	04-11-2004
			JP 2006522798	T	05-10-2006
			JP 2006522799	T	05-10-2006
			KR 20060021826	A	08-03-2006
			MA 27796	A1	01-03-2006
			MX PA05010874	A	21-03-2006
WO 2004062665	A	29-07-2004	EP 1583531	A1	12-10-2005
			JP 2006515334	T	25-05-2006

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

To:

see form PCT/ISA/220

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY (PCT Rule 43bis.1)

Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA/220

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No.
PCT/EP2006/003531

International filing date (day/month/year)
06.04.2006

Priority date (day/month/year)
08.04.2005

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. C07D471/04 C07D207/22

Applicant
SB PHARMCO PUERTO RICO INC

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☐ Box No. II Priority
- ☒ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☒ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☐ Box No. VI Certain documents cited
- ☒ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. FURTHER ACTION

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:



European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d
Fax: +49 89 2399 - 4465

Date of completion of
this opinion

see form
PCT/ISA/210

Authorized Officer

Gavriliu, Daniela

Telephone No. +49 89 2399-8274



**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/EP2006/003531

128

Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of:
 - ☒ the international application in the language in which it was filed
 - ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1 (b)).
2. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:
 - a. type of material:
 - ☐ a sequence listing
 - ☐ table(s) related to the sequence listing
 - b. format of material:
 - ☐ on paper
 - ☐ in electronic form
 - c. time of filing/furnishing:
 - ☐ contained in the international application as filed.
 - ☐ filed together with the international application in electronic form.
 - ☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.
3. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
4. Additional comments:

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/EP2006/003531

129

Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of

☐ the entire international application

☒ claims Nos. 5-7

because:

☐ the said international application, or the said claims Nos. relate to the following subject matter which does not require an international search (*specify*):

☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

☒ no international search report has been established for the whole application or for said claims Nos. 5-7

☐ a meaningful opinion could not be formed without the sequence listing; the applicant did not, within the prescribed time limit:

☐ furnish a sequence listing on paper complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.

☐ furnish a sequence listing in electronic form complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.

☐ pay the required late furnishing fee for the furnishing of a sequence listing in response to an invitation under Rules 13ter.1(a) or (b).

☐ a meaningful opinion could not be formed without the tables related to the sequence listings; the applicant did not, within the prescribed time limit, furnish such tables in electronic form complying with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions, and such tables were not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.

☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in electronic form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions.

☐ See Supplemental Box for further details

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/EP2006/003531

130

Box No. IV Lack of unity of invention

1. ☒ In response to the invitation (Form PCT/ISA/206) to pay additional fees, the applicant has, within the applicable time limit:
- ☒ paid additional fees
 - ☐ paid additional fees under protest and, where applicable, the protest fee
 - ☐ paid additional fees under protest but the applicable protest fee was not paid
 - ☐ not paid additional fees
2. ☐ This Authority found that the requirement of unity of invention is not complied with and chose not to invite the applicant to pay additional fees.
3. This Authority considers that the requirement of unity of invention in accordance with Rule 13.1, 13.2 and 13.3 is
- ☐ complied with
 - ☒ not complied with for the following reasons:
see separate sheet
4. Consequently, this report has been established in respect of the following parts of the international application:
- ☐ all parts.
 - ☒ the parts relating to claims Nos. 1-4, 8-9

Box No. V Reasoned statement under Rule 43b/s.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	<u>3, 4, 8, 9</u>
	No: Claims	<u>1-2</u>
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	<u>1-4, 8, 9</u>
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-4, 8-9</u>
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/EP2006/003531

131

Box No. VII Certain defects in the international application

The following defects in the form or contents of the international application have been noted:

see separate sheet

132

Re Item IV

Lack of unity of invention

The separate inventions of the present application are:

1. Further process for preparing compounds of formula (IA) starting from compounds of formula (I) (claims 1-2)
2. Further intermediates of formula (VII) their preparation and their use for preparing compounds of formula (I) (claims 3, 4, 8, 9).
3. Further processes for preparing compounds of formula (IV) and (IVB) starting from compounds of formula (II) (claims 5-7).

The present claims 1-9 are not so linked as to form a single general inventive concept (Rule 13.1 PCT) because the special technical feature providing a link between the inventions 1-4 does not make contribution over the prior art (Rule 13.2 PCT). The present claim 1 and 2 relate to a process for the preparation of compounds of formula (IA) starting from compounds (I). The present claims 3, 4, 8 and 9 relate to preparation of compounds (I) starting from compounds of formula (VII). Compounds of formula (I) are already disclosed by WO2004/0944220 (see scheme 2 page 20). In addition, the reaction used for the preparation of compounds of formula (I) is a halogenation and belongs therefore to a completely different class of reaction than reaction used in claims 1 and 2. The present claims 5-7 relate to the preparation of compounds (IV) and (IVB) starting from compounds (II). Again the type of reaction used (cyclisation) differs from claims 1 and 2 and claims 3, 4, 8 and 9. Since the common technical feature between the processes claimed by the claims 1, 2 and claims 3, 4, 8, 9 are the compounds of formula (I) and the common technical feature between the processes claimed by the claims 5-7 and claims 3, 4, 8, 9 are the compounds of formula (IV), compounds which are already disclosed by WO2004/094420, the present claims 1-9 do not fulfill the requirements of Rule 13.1 and 13.2 PCT.

Re Item V

Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1

2

3

4

5

135

1. Reference is made to the following documents:

- D1: WO 2004/094420 A (SB PHARMCO PUERTO RICO INC; NEUROCRINE BIOSCIENCES INC; ANDREOTTI, DAN) 4 November 2004 (2004-11-04) cited in the application
- D2: WO 2004/062665 A (SB PHARMCO PUERTO RICO INC; NEUROCRINE BIOSCIENCES INC; GLAXO GROUP LI) 29 July 2004 (2004-07-29)
- D3: DATABASE CA [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; BOUILLON, JEAN-PHILIPPE ET AL: "Reactions of trifluoromethylated enamines with iminium chlorides and analogs. Synthesis of new 2-aza-1,3-dienes and pyridin-4-ones" XP002426289 retrieved from STN Database accession no. 1997:346092

2. Novelty (Article 33(1) and 33(2) PCT)

Invention 1:

Present claim 1 overlap with D1 (see scheme 2-page 20). Examples 2-1, 3-1, 4-1, 7-1, 8-1) disclosed by D1 seems to be novelty destroying for the process claimed by the present claim 1. The same applies for scheme 3 and example 4-4 of D2. Consequently, the present claimed subject-matter does not fulfill the requirements of Article 33(1) and 33(2)PCT.

Invention 2:

Present claim 4 discloses intermediates of formula (VII) useful to prepare compounds of formula (I) (claim 3). Claims 8 and 9 relate to processes for preparing the above-mentioned compound of formula (VII). Since the present salt compounds of formula (VII) are novel over the corresponding free base compounds of the prior art on account that there are salts, the present claims 3,4, 8 and 9 seems to fulfill the requirements of Article 33(1) and (2) PCT.

3. Inventive step (Article 33(1) and 33(3) PCT)

Invention 1:

Considering the fact that the documents D1-D2 disclose reactions which fall under

134

the general process claimed by the present claim 1, an inventive step could be related only to some of the specific processes claimed by the present claim 2, which seems to be novel embodiments over the prior art. However, since copper catalysed coupling between a halogen derivative of formula (I) and heterocycle derivative are equally disclosed by D1 (see D1 examples 2-1, 3-1, 4-1, 7-1 and 8-1) it is not clear at present where an inventive step may reside.

Invention 2

The subject-matter claimed by the present invention 2 relates to a specific intermediate (VII) and its preparation as well its use for preparing compounds of formula (I). D1-2, which are regarded as being the closest prior art documents for the present invention 2, discloses the same process (see compounds with rn: 727993-68-2 and 786700-41-2 of D1 and scheme 3 of D2) as in the present case (see claims 3, 8 and 9) with the single difference that for the process as disclosed in D1-D2 the pyrrolo[2,3-b]pyridine is used as a free base (see compound XXB of D2) and not as a salt only through the fact they are not salts as for the present compounds, the skilled person would expect that the same qualitative effect be maintained in such similar compounds and processes. Consequently, the subject-matter claimed by the present invention 2 does not fulfill the requirements of Article 33(1) and (3) PCT.

Re Item VII

Certain defects in the international application

1. In claim 1 seems that the D-C bond form compounds of formula (IA) should correspond to a -CH₂-CH₂- bond as drawn for the compounds of formula (I).
2. Numerous errors in the dependency of dependent claims.



No. 07-105204-00000-0000

Fecha: 2007-10-08 15:58:02 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONAL
Act. 411 PRESENTACION Folios: 134



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

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 ☐

Claudia M. Nova Cortes

Firma Responsable

Fecha

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: Info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia