



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 307 750**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61K 31/517 (2006.01)

A61K 51/00 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

C07D 239/70 (2006.01)

C07D 401/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **02730487 .2**

96 Fecha de presentación : **11.06.2002**

97 Número de publicación de la solicitud: **1395591**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **10.03.2004**

54 Título: **Antagonistas del factor de liberación de corticotropina.**

30 Prioridad: **12.06.2001 GB 0114343**
12.06.2001 GB 0114349
17.07.2001 GB 0117399

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.12.2008

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.12.2008

73 Titular/es: **GLAXO GROUP LIMITED**
Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue
Greenford, Middlesex UB6 0NN, GB

72 Inventor/es: **Di Fabio, Romano;**
Marchionni, Chiara;
Micheli, Fabrizio;
Pasquarello, Alessandra;
Perini, Benedetta y
St-Denis, Yves

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Antagonistas del factor de liberación de corticotropina.

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

El primer factor de liberación de corticotropina (denominado generalmente CRF por sus iniciales en inglés) se aisló a partir de hipotálamos ovinos y se identificó como un péptido de 41 aminoácidos (Vale *et al.*, Science, 213: 1394-1397, 1981).

Se ha descubierto que el CRF produce alteraciones profundas en las funciones endocrina, nerviosa y del sistema inmunológico. Se cree que el CRF es el regulador fisiológico principal de la liberación basal y bajo estrés de la hormona adrenocorticotrópica (denominada generalmente "ACTH" por sus iniciales en inglés), β -endorfina y otros péptidos derivados de proopiomelanocortina (denominada generalmente "POMC" por sus iniciales en inglés) desde la pituitaria anterior (Vale *et al.*, Science, 213: 1394-1397, 1981).

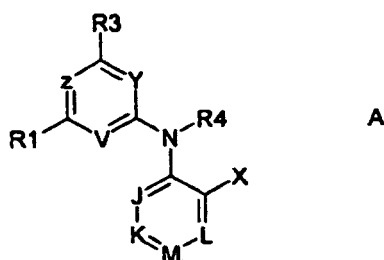
Además de su papel en la estimulación de la producción de ACTH y POMC, el CRF parece ser uno de los neurotransmisores fundamentales del sistema nervioso central y desempeña un papel crucial en la integración de la respuesta global del cuerpo al estrés.

La administración de CRF directamente al cerebro induce respuestas de comportamiento, fisiológicas y endocrinas idénticas a las observadas en un animal expuesto a un entorno con condiciones de estrés.

Por consiguiente, los datos clínicos sugieren que los antagonistas del receptor del CRF pueden ser útiles en el tratamiento de trastornos neuropsiquiátricos que manifiestan hipersecreción del CRF y, en particular, pueden representar nuevos fármacos antidepresivos y/o ansiolíticos.

Los primeros antagonistas del receptor del CRF eran péptidos (véase, por ejemplo, Rivier *et al.*, patente estadounidense N° 4.605.642; Rivier *et al.*, Science, 224: 889, 1984). Aunque estos péptidos establecieron que los antagonistas del receptor del CRF pueden atenuar las respuestas farmacológicas al CRF, los antagonistas del receptor del CRF peptídicos tienen los inconvenientes habituales de los agentes terapéuticos peptídicos, incluyendo la falta de estabilidad y una actividad oral limitada. Más recientemente, se ha informado acerca de antagonistas del receptor del CRF de molécula pequeña.

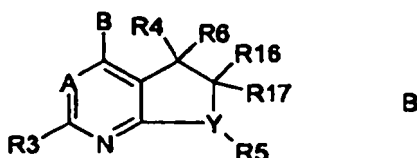
El documento WO 95/10506 describe, entre otros, compuestos de fórmula general A con actividad antagonista del CRF general



en la que Y puede ser CR29; V y Z pueden ser nitrógeno y carbono, R3 puede corresponder a un derivado de éter y R4 se puede tomar junto con R29 para formar un anillo de 5 miembros y es -CH(R28) cuando R29 es -CH(R30).

No existe ninguna descripción relacionada con los compuestos según la definición anterior.

El documento WO 95/33750 también describe compuestos de fórmula general B que tienen actividad antagonista del CRF,



en la que A e Y pueden ser nitrógeno y carbono y B puede corresponder a un derivado de éter.

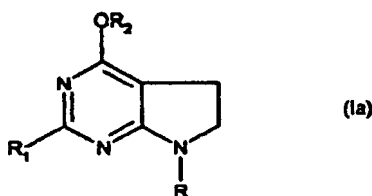
No existe ninguna descripción relacionada con los compuestos según la definición anterior.

Debido al significado fisiológico del CRF, sigue siendo un objetivo deseable el desarrollo de moléculas pequeñas biológicamente activas que tengan una actividad de enlace significativa al receptor del CRF y que sean capaces de antagonizar el receptor del CRF. Estos antagonistas del receptor del CRF podrían ser útiles en el tratamiento de trastornos o enfermedades endocrinas, psiquiátricas y neurológicas, incluyendo trastornos relacionados con el estrés en general.

Aunque se ha avanzado significativamente en la obtención de la regulación del CRF a través de la administración de antagonistas del receptor del CRF, sigue existiendo la necesidad en la técnica de antagonistas del receptor del CRF de molécula pequeña eficaces. También existe la necesidad de composiciones farmacéuticas que contengan estos antagonistas del receptor del CRF, así como métodos relacionados con el uso de las mismas para tratar, por ejemplo, trastornos relacionados con el estrés. La presente invención satisface estas necesidades y proporciona otras ventajas relacionadas.

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

La presente invención proporciona compuestos de fórmula (Ia), incluyendo sus estereoisómeros, profármacos, y sales o solvatos farmacéuticamente aceptables



en la que:

R es fenilo o piridinilo y cada uno de los grupos R anteriores puede estar sustituido con 1 a 4 grupos elegidos entre:

halógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, halo-alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, -COR₄ y ciano;

R₁ es metilo;

R₂ corresponde a un grupo CHR₆R₇;

R₃ es hidrógeno o alquilo C₁-C₆;

R₄ independientemente de R₃, tiene los mismos significados;

R₆ es hidrógeno, alquenilo C₂-C₆ o alquilo C₁-C₆, en el que cada uno de los grupos R₆ anteriores puede estar sustituido con uno o más grupos elegidos entre: alcoxi C₁-C₆ e hidroxilo;

R₇ independientemente de R₆, tiene los mismos significados.

Las sales de adición de ácidos de los aminocompuestos en forma de base libre de la presente invención se pueden preparar por métodos bien conocidos en la técnica y pueden formarse a partir de ácidos orgánicos e inorgánicos. Los ácidos orgánicos adecuados incluyen ácidos maleico, málico, fumárico, benzoico, ascórbico, succínico, metanosulfónico, p-toluenosulfónico, acético, oxálico, propiónico, tartárico, salicílico, cítrico, glucónico, láctico, mandélico, cinámico, aspártico, esteárico, palmítico, glicólico, glutámico y bencenosulfónico. Los ácidos inorgánicos adecuados incluyen los ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfórico y nítrico. De esta manera, la expresión "sal farmacéuticamente aceptable" de estructura (I) pretende incluir cualquiera y todas las formas salinas aceptables.

Los solvatos pueden ser, por ejemplo, hidratos.

Las referencias en la parte siguiente de la presente memoria a un compuesto según la invención incluyen tanto compuestos de fórmula (I) como sus sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables junto con solvatos farmacéuticamente aceptables.

Además, dentro del contexto de esta invención se incluyen los profármacos. Los profármacos son cualquier vehículo unido covalentemente que libera un compuesto de la estructura (I) *in vivo* cuando dicho profármaco se administra a un paciente. Los profármacos se preparan en general modificando grupos funcionales de manera que se escinda la

ES 2 307 750 T3

modificación, bien mediante una manipulación rutinaria o bien *in vivo*, produciendo el compuesto precursor. Los profármacos incluyen, por ejemplo, compuestos de esta invención en los que los grupos hidroxilo, amina o sulfhidrilo están unidos a cualquier grupo que, cuando se administra a un paciente, se escinde para formar los grupos hidroxilo, amina o sulfhidrilo. Por tanto, los ejemplos representativos de profármacos incluyen (pero sin limitarse a ellos) derivados de acetato, formato y benzoato de grupos funcionales alcohol, sulfhidrilo y amina de los compuestos de estructura (I). Además, en el caso de un ácido carboxílico (-COOH), pueden emplearse ésteres, tales como ésteres metílicos, ésteres etílicos y similares.

Con respecto a los estereoisómeros, los compuestos de estructura (I) pueden tener centros quirales y pueden existir como racematos, mezclas racémicas y como enantiómeros o diastereómeros individuales. Todas estas formas isómeras se incluyen dentro de la presente invención, incluyendo sus mezclas. Además, algunas de las formas cristalinas de los compuestos de estructura (I) pueden existir como polimorfos, que se incluyen en la presente invención.

La expresión alquilo C₁-C₆, tal como se utiliza en la presente memoria, 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 estos grupos incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, ter-butilo, pentilo o hexilo.

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

La expresión haloalquilo C₁-C₆ significa un grupo alquilo que tiene uno o más átomos de carbono y en el que al menos un átomo de hidrógeno está sustituido con halógeno, tal como por ejemplo un trifluorometilo y similares.

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

La expresión grupo haloalcoxi C₁-C₆ puede ser un grupo alcoxi C₁-C₆ como se ha definido anteriormente, sustituido con al menos un halógeno, preferiblemente flúor, tal como difluorometoxi o trifluorometoxi.

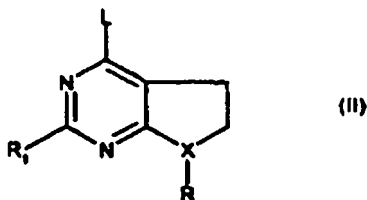
Los compuestos preferidos según la invención son:

- 7-(2,4-diclorofenil)-4-(1-etil-propoxi)-2-metil-6,7-dihidro-5H-pirrolol[2,3-d]pirimidina (1-1);
7-(2,4-diclorofenil)-4-(1-isopropil-2-metil-propoxi)-2-metil-6,7-dihidro-5H-pirrolol[2,3-d]pirimidina (1-2);
7-(2,4-diclorofenil)-4-(1-isopropil-3-metil-butoxi)-2-metil-6,7-dihidro-5H-pirrolol[2,3-d]pirimidina (1-3);
7-(2,4-diclorofenil)-4-(2-metoxi-1-metoximetil-etoxi)-2-metil-6,7-dihidro-5H-pirrolol[2,3-d]pirimidina (1-4);
7-(2,4-diclorofenil)-4-(2-etil-butoxi)-2-metil-6,7-dihidro-5H-pirrolol[2,3-d]pirimidina (1-5);
7-(2,4-diclorofenil)-4-(2-etoxi-1-etoximetil-etoxi)-2-metil-6,7-dihidro-5H-pirrolol[2,3-d]pirimidina (1-6);
7-(2,4-bis-trifluorometil-fenil)-4-(1-etil-propoxi)-2-metil-6,7-dihidro-5H-pirrolol[2,3-d]pirimidina (1-7);
7-(2,4-diclorofenil)-4-(1-etil-2-metil-aliloxi)-2-metil-6,7-dihidro-5H-pirrolol[2,3-d]pirimidina (1-8);
7-(2,4-diclorofenil)-4-(1-metoximetil-propoxi)-2-metil-6,7-dihidro-5H-pirrolol[2,3-d]pirimidina (1-9);
2-[7-(2,4-diclorofenil)-2-metil-6,7-dihidro-5H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-4-iloxi]butan-1-ol (1-10);
7-(2,4-bis-trifluorometil-fenil)-4-(1-metoximetil-propoxi)-2-metil-6,7-dihidro-5H-pirrolol[2,3-d]pirimidina (1-12);
4-[4-(1-etil-propoxi)-2-metil-5,6-dihidro-pirrolol[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-trifluorometil-benzamida (1-13);
4-(1-etil-propoxi)-7-[2-(1-etil-propoxi)-6-trifluorometil-piridin-3-il]-2-metil-6,7-dihidro-5H-pirrolol[2,3-d]pirimidina (1-14);
2-[4-(1-etil-propoxi)-2-metil-5,6-dihidro-pirrolol[2,3-d]pirimidin-7-il]-5-trifluorometil-benzonitrilo (1-15).

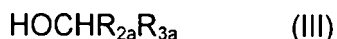
En general, los compuestos de estructura (I) pueden obtenerse de acuerdo con las técnicas de síntesis orgánica conocidas por los expertos en la técnica, así como mediante los métodos representativos descritos en los ejemplos.

Los compuestos de fórmula (I) y sus sales y solvatos se pueden preparar mediante los métodos generales esbozados en la parte siguiente de la presente memoria. En la siguiente descripción, los grupos R, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆ y R₇ tienen el significado definido previamente para los compuestos de Fórmula (I) a menos que se indique de otra forma.

Los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar por reacción de un compuesto de fórmula (II):



en la que L es un grupo saliente, preferiblemente un grupo halógeno (por ejemplo, cloro) con un compuesto alcohólico (III):



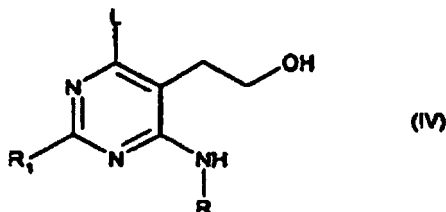
en el que R_{2a} y R_{3a} tienen los significados definidos anteriormente para R_2 y R_3 o son un grupo que se pueden convertir en ellos.

La reacción se puede realizar opcionalmente en un disolvente aprótico, tal como la N,N-dimetilformamida, en presencia de una base fuerte, tal como el hidruro de sodio, y con calentamiento.

Para la preparación de los compuestos de fórmula (I), en la que R_3 y/o R_2 son/es hidroxilo, la reacción se realiza convenientemente usando un intermedio de fórmula (II) en la que R_{3a} y/o R_{2a} son/es un grupo hidroxilo protegido.

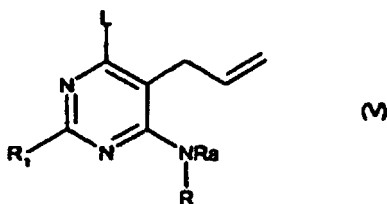
Cuando el grupo R_{3a} y/o R_{2a} son/es un grupo hidroxilo protegido, este es convenientemente un éter o un grupo aciloxi. Los ejemplos de éteres adecuados incluyen el tritil éter o un grupo hidrocarbilsililo, tal como un trialkilsililo, por ejemplo trimetilsililo o t-butilmethylsililo. Cuando el grupo hidroxilo protegido representa un grupo aciloxi, los ejemplos de grupos adecuados incluyen un alcanilo, por ejemplo acetilo o pivalilo; alquenoilo, por ejemplo alquilcarbonilo; aroilo, por ejemplo p-nitrobenzoilo; o alcocarbonilo, por ejemplo t-butoxicarbonilo.

Los compuestos de fórmula (IIa), equivalentes a los compuestos de fórmula (II) en los que X es nitrógeno, se pueden preparar por ciclación de un compuesto de fórmula (IV).



La ciclación tiene lugar en un disolvente aprótico, tal como tetrahydrofurano, y en presencia de una amina terciaria, tal como trietilamina, y cloruro de mesilo.

Los compuestos de fórmula (IV) se pueden preparar por oxidación de un compuesto de fórmula (V):



en la que R_a es un grupo protector del nitrógeno adecuado, al correspondiente aldehído seguido por reducción a alcohol y eliminación del grupo protector del nitrógeno.

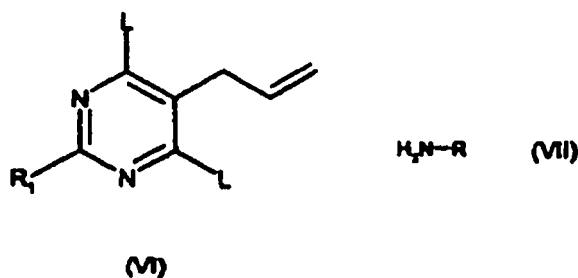
La oxidación se realiza con ozono a baja temperatura, por ejemplo -78°C , en un disolvente tal como diclorometano.

La reducción se realiza usando por ejemplo borohidruro de sodio en un disolvente, tal como un alcohol.

Los ejemplos de grupo protector del nitrógeno adecuados incluyen un alcocarbonilo, por ejemplo t-butoxicarbonilo y arilsulfonilo, por ejemplo fenilsulfonilo.

ES 2 307 750 T3

Los compuestos de fórmula (V) se pueden preparar por reacción de un compuesto de fórmula (VI), en la que L es como se ha definido anteriormente, con una amina (VII).



La reacción se realiza preferiblemente en un disolvente aprótico, tal como tetrahidrofurano, diclorometano o N,N-dimetilformamida, en presencia de una base fuerte, tal como el hidruro de sodio, y con calentamiento.

Los compuestos de fórmula (VI) y (VII) bien son compuestos conocidos o bien compuestos que se pueden preparar por métodos análogos a los descritos para compuestos conocidos.

En cualquiera de las reacciones anteriores, el grupo protector del nitrógeno y el grupo protector del hidroxilo se puede eliminar mediante procedimientos convencionales conocidos para eliminar dichos grupos (tales como los descritos en Protective Groups in Organic Chemistry, páginas 46-119, editado por J F W McOmie (Plenum Press, 1973)).

Así, cuando R_a es un alcóxicarbonilo, el grupo se puede eliminar por hidrólisis ácida usando por ejemplo ácido trifluoroacético.

Cuando, por ejemplo, el grupo protector del hidroxilo es un tritil éter, el grupo se puede eliminar por hidrólisis ácida usando por ejemplo ácido trifluoroacético.

Las sales farmacéuticamente aceptables se pueden preparar también a partir de otras sales, incluyendo otras sales farmacéuticamente aceptables, del compuesto de fórmula (I), utilizando métodos convencionales.

Los compuestos de fórmula (I) se pueden aislar con facilidad conjuntamente con moléculas de disolvente mediante cristalización o evaporación de un disolvente apropiado para dar los correspondientes solvatos.

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

La invención como se describe en la presente memoria también incluye compuestos marcados isotópicamente, que son idénticos a los de las fórmulas I, Ia y Ib, incluidos en el alcance de la invención, excepto por el hecho de que uno o más átomos se han reemplazado por un átomo que tiene una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico que se encuentra generalmente en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que se pueden incorporar en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor, yodo y cloro, tales como ^3H , ^{11}C , ^{14}C , ^{18}F , ^{123}I y ^{125}I .

Dentro del alcance de la presente invención se encuentran compuestos de la presente invención y sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos que contienen los isótopos mencionados anteriormente y/u otros isótopos de otros átomos. Los compuestos marcados isotópicamente de la presente invención, por ejemplo aquellos en los que se incorporan isótopos radioactivos tales como ^3H o ^{14}C , son útiles en ensayos de distribución de fármacos y/o sustratos en tejidos. Se prefieren particularmente los isótopos tritio, es decir ^3H , y carbono-14, es decir, ^{14}C , por su facilidad de preparación y detectabilidad. Los isótopos ^{11}C y ^{18}F son particularmente útiles en PET (tomografía de emisión de positrones), y los isótopos ^{123}I son particularmente útiles en SPECT (tomografía computerizada de emisión monofotónica), todos ellos útiles en imagen del cerebro. Además, la sustitución con isótopos más pesados, tales como deuterio, es decir ^2H , puede producir ciertas ventajas terapéuticas debidas a una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo una mayor semivida *in vivo* o menores requisitos de dosificación y, por lo tanto, pueden preferirse en algunas circunstancias. Los compuestos marcados isotópicamente de esta invención se pueden preparar generalmente realizando los procedimientos descritos en los esquemas y/o en los ejemplos siguientes, sustituyendo un reactivo no marcado isotópicamente por un reactivo marcado isotópicamente y fácilmente disponible.

Los antagonistas del receptor del CRF de la presente invención demuestran actividad en el sitio del receptor del CRF, incluyendo los receptores CRF 1 y CRF 2 y se pueden utilizar en el tratamiento de trastornos mediados por el CRF o receptores del CRF.

La eficacia de un compuesto como antagonista del receptor del CRF se puede determinar mediante diversos métodos de ensayo. Los antagonistas del CRF adecuados de esta invención son capaces de inhibir el enlace específico del CRF a su receptor y antagonizar las actividades asociadas con el CRF. Se puede evaluar la actividad como antagonista del CRF de un compuesto de estructura (I) mediante uno o más ensayos generalmente aceptados para este propósito, que incluyen, pero sin limitarse a ellos, los ensayos descritos por DeSouza *et al.* (J. Neuroscience, 7: 88, 1987) y Battaglia *et al.* (Synapse, 1: 572, 1987).

El ensayo de enlace a los receptores del CRF se realizó utilizando la técnica homogénea de proximidad de centelleo (SPA). El ligando se enlaza a una preparación de membranas recombinantes que expresan los receptores del CRF que, a su vez, se enlazan a esferas de SPA revestidas con aglutinina de germen de trigo. En la parte experimental se describirán los detalles de los experimentos.

Con referencia a las afinidades de enlace al receptor del CRF, los antagonistas del receptor del CRF de esta invención tienen una K_i menor de $10 \mu\text{m}$.

En un modo de realización preferido de esta invención, un antagonista del receptor del CRF tiene un valor de K_i menor que $1 \mu\text{m}$.

En un modo de realización más preferido, el valor de K_i es menor que $0,1 \mu\text{m}$ y más preferiblemente menor que $0,01 \mu\text{m}$. Como se indica con más detalle a continuación, los valores de K_i de compuestos representativos de esta invención se ensayaron mediante los métodos indicados en el ejemplo 2.

Los compuestos preferidos que tienen una K_i menor que $1 \mu\text{m}$ son los compuestos número 1-5, 1-6 y 1-14,

Los compuestos más preferidos que tienen una K_i menor que $0,1 \mu\text{m}$ son los compuestos número 1-2, 1-4, 1-8, 1-10, 1-13 y 1-15.

Los compuestos incluso más preferidos que tienen una K_i menor que $0,1 \mu\text{m}$ son los compuestos número 1-1, 1-3, 1-7, 1-9 y 1-12.

Los compuestos de la invención son útiles en el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central en los que están implicados los receptores del CRF, en particular, en el tratamiento o prevención de trastornos depresivos graves, incluyendo depresión bipolar, depresión unipolar, episodios depresivos graves aislados o recurrentes con o sin manifestaciones psicóticas, manifestaciones catatónicas, manifestaciones melancólicas, manifestaciones atípicas o al comienzo del posparto, el tratamiento de la ansiedad y el tratamiento de los trastornos de pánico. Otros trastornos de estados de ánimo incluidos dentro de la expresión trastornos depresivos graves incluyen trastorno distímico de aparición temprana o tardía y con o sin manifestaciones atípicas, depresión neurótica, trastornos de estrés posttraumático y fobia social; demencia de tipo Alzheimer, de aparición temprana o tardía, con estado de ánimo deprimido; demencia vascular con estado de ánimo deprimido; trastornos del estado de ánimo inducidos por el alcohol, anfetaminas, cocaína, alucinógenos, inhalantes, opioides, fenciclidina, sedantes, hipnóticos, ansiolíticos y otras sustancias; trastorno esquizoafectivo de tipo depresivo; y trastorno de ajuste con estado de ánimo deprimido. Los trastornos depresivos graves también pueden ser el resultado de un trastorno médico general que incluye, pero sin limitarse a ellos, infarto de miocardio, diabetes, aborto natural o provocado, etc.

Los compuestos de la invención son útiles como analgésicos. En particular, son útiles en el tratamiento del dolor traumático, tal como el dolor posoperatorio; dolor de avulsión traumática, tal como plexo braquial; dolor crónico, tal como dolor artrítico como el que se produce en la osteoartritis, artritis reumatoide o psoriática; dolor neuropático, tal como neuralgia posherpética, neuralgia del trigémino, neuralgia segmental o intercostal, fibromialgia, causalgia, neuropatía periférica, neuropatía diabética, neuropatía inducida por quimioterapia, neuropatía relacionada con el SIDA, neuralgia occipital, neuralgia geniculada, neuralgia glossofaríngea, distrofia simpática refleja, dolor del miembro fantasma; diversas formas de cefaleas, tal como migraña, cefaleas de tensión agudas o crónicas, dolor temporomandibular, dolor del seno maxilar, cefalea en racimos; odontalgia; dolor oncológico; dolor de origen visceral; dolor gastrointestinal; dolor de nervios atrapados; dolor de lesiones deportivas; dismenorrea; dolor menstrual; meningitis; aracnoiditis; dolor musculoesquelético; dolor lumbar, por ejemplo estenosis espinal; disco prolapsado; ciática; angina; espondilitis anquilosante; gota; quemaduras; dolor de las cicatrices; picores; y dolor talámico, tal como el dolor talámico tras accidentes cerebrovasculares.

Los compuestos de la invención también son útiles para el tratamiento de la disfunción del apetito y la ingestión de alimentos, y en circunstancias tales como la anorexia, anorexia nerviosa y bulimia.

Los compuestos de la invención son también útiles en el tratamiento de los trastornos del sueño incluyendo disomnio, insomnio, apnea del sueño, narcolepsia y trastornos del ritmo circadiano.

Los compuestos de la invención son también útiles en el tratamiento o prevención de los trastornos cognitivos. Los trastornos cognitivos incluyen demencia, trastornos amnésicos y trastornos cognitivos no especificados de otra manera.

Además los compuestos de la invención son también útiles como potenciadores de la memoria y/o de la cognición en personas sanas sin insuficiencias cognitivas y/o de la memoria.

Los compuestos de la invención son también útiles en el tratamiento de la tolerancia a numerosas sustancias y de la dependencia de las mismas. Por ejemplo, son útiles en el tratamiento de la dependencia de la nicotina, alcohol, cafeína, fenciclidina (compuestos del tipo de la fenciclidina), o en el tratamiento de la tolerancia y dependencia de opiáceos (por ejemplo, cannabis, heroína, morfina) o benzodiazepinas; en el tratamiento de la adicción a la cocaína, hipnóticos sedantes, anfetaminas o fármacos relacionados con las anfetaminas (por ejemplo, dextroanfetamina y metilamfetamina) o una combinación de los mismos.

Los compuestos de la invención son también útiles como agentes antiinflamatorios. En particular, son útiles en el tratamiento de la inflamación en el asma, gripe, bronquitis crónica y artritis reumatoide; en el tratamiento de enfermedades inflamatorias del tracto gastrointestinal, como enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, enfermedad inflamatoria del intestino (IBD) y lesiones inducidas por fármacos antiinflamatorios no esteroideos; enfermedades inflamatorias de la piel, tales como herpes y eccema; enfermedades inflamatorias de la vejiga, tales como cistitis e impulsos de incontinencia; e inflamación ocular y dental.

Los compuestos de la invención son también útiles en el tratamiento de trastornos alérgicos, en particular trastornos alérgicos de la piel, tales como la urticaria, y de trastornos alérgicos de las vías respiratorias, tales como la rinitis.

Los compuestos de la invención son también útiles en el tratamiento de los vómitos, es decir náuseas, esfuerzos para vomitar y vómitos. Los vómitos comprenden vómitos agudos, vómitos retardados y vómitos anticipadores. Los compuestos de la invención son útiles en el tratamiento de vómitos inducidos de cualquier manera. Por ejemplo, los vómitos pueden ser inducidos por fármacos, tales como agentes quimioterapéuticos del cáncer, tales como agentes alquilantes, por ejemplo ciclofosfamida, carmustina, lomustina y clorambucilo; antibióticos citotóxicos, por ejemplo dactinomicina, doxorubicina, mitomicina-C y bleomicina; antimetabolitos, por ejemplo citarabina, metotrexato y 5-fluorouracilo; vinca-alcaloides, por ejemplo etopósido, vimblastina y vincristina; y otros tales como cisplatina, dacarbazina, procarbazona e hidroxiurea; y sus combinaciones; enfermedad por radiación; terapia de radiación, por ejemplo por irradiación del tórax o el abdomen, tal como en el tratamiento del cáncer; venenos; toxinas, tales como las toxinas provocadas por trastornos metabólicos o por infección, por ejemplo gastritis, o liberadas durante una infección gastrointestinal bacteriana o vírica; embarazo; trastornos vestibulares, tales como enfermedad del movimiento, vértigo, mareos y enfermedad de Meniere; enfermedad posoperatoria; obstrucción gastrointestinal; motilidad gastrointestinal reducida; dolor visceral, por ejemplo infarto de miocardio o peritonitis; migrañas; aumento de la presión intracraneal; disminución de la presión intracraneal (por ejemplo, mal de altura); analgésicos opioides, tales como morfina; y enfermedad de reflujo gastroesofágico, indigestión ácida, abuso de comida o bebida, acidez de estómago, amargor de estómago, pirosis/regurgitación, tal como pirosis episódica, pirosis nocturna y pirosis inducida por comidas, y dispepsia.

Los compuestos de la invención tienen un uso particular en el tratamiento de trastornos gastrointestinales, tales como el síndrome del intestino irritable (IBS); trastornos cutáneos, tales como psoriasis, pruritis y quemaduras solares; enfermedades vasoespásticas, tales como angina, cefalea vascular y enfermedad de Reynaud; isquemia cerebral, tal como vasoespasmio cerebral tras una hemorragia subaracnoide; enfermedades fibrosantes y del colágeno, tales como escleroderma y fascioliasis eosinófila; trastornos relacionados con una potenciación o supresión inmunológica, tales como lupus eritematoso sistémico y enfermedades reumáticas, tales como fibrositis; y tos.

Los compuestos de la invención son útiles para el tratamiento de lesiones neurotóxicas que se producen tras accidentes cerebrovasculares, accidentes cerebrovasculares tromboembólicos, accidentes cerebrovasculares hemorrágicos, isquemia cerebral, vasoespasmio cerebral, hipoglucemia, hipoxia, anoxia y parada cardíaca por asfixia perinatal.

La invención proporciona, por consiguiente, un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables para su utilización en terapia, en particular en medicina humana.

Como un aspecto adicional de la invención se proporciona también el uso de un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables para la preparación de un medicamento destinado a su utilización en el tratamiento de trastornos mediados por CRF.

En un aspecto alternativo o adicional se proporciona un método para el tratamiento de un mamífero, incluyendo al ser humano, en particular para el tratamiento de un trastorno mediado por el CRF, que comprende la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

Se apreciará que la referencia al tratamiento pretende incluir la profilaxis, así como el alivio de los síntomas demostrados.

Los compuestos de fórmula (I) pueden administrarse como producto químico en bruto, pero el ingrediente activo se presenta preferiblemente como una formulación farmacéutica.

Por consiguiente, la invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y está formulado para la administración por

ES 2 307 750 T3

cualquier vía conveniente. Dichas composiciones están preferiblemente en una forma adaptada para su utilización en medicina, en particular en medicina humana, y pueden formularse apropiadamente de manera convencional utilizando uno o más vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables.

- 5 De esta manera, los compuestos de fórmula (I) pueden formularse para administración oral, bucal, parenteral, tópica (incluyendo oftálmica y nasal), de depósito o rectal o en una forma adecuada para administración por inhalación o insuflación (a través de la boca o de la nariz).

- 10 Para la administración oral, las composiciones farmacéuticas pueden tomar la forma, por ejemplo, de comprimidos o cápsulas preparados por medios convencionales con excipientes farmacéuticamente aceptables, tales como agentes aglutinantes (por ejemplo, almidón de maíz pregelatinizado, polivinilpirrolidona o hidroxipropilmetilcelulosa); agentes de carga (por ejemplo, lactosa, celulosa microcristalina o hidrógeno-fosfato de calcio); lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio, talco o sílice); desintegrantes (por ejemplo, almidón de patata o glicolato sódico de almidón); o agentes humectantes (por ejemplo, laurilsulfato de sodio). Los comprimidos pueden revestirse mediante métodos bien conocidos en la técnica. Las preparaciones líquidas para la administración oral pueden tener la forma, por ejemplo, de disoluciones, jarabes o suspensiones, o se pueden presentar como un producto seco para su constitución con agua u otro vehículo adecuado antes de su uso. Estas preparaciones líquidas pueden prepararse por medios convencionales con aditivos farmacéuticamente aceptables, tales como agentes de suspensión (por ejemplo, jarabe de sorbitol, derivados de celulosa o grasas comestibles hidrogenadas); agentes emulsionantes (por ejemplo, lecitina o goma arábiga); vehículos no acuosos (por ejemplo, aceite de almendras, ésteres oleosos, alcohol etílico o aceites vegetales fraccionados); y conservantes (por ejemplo, p-hidroxibenzoatos de metilo o propilo o ácido sórbico). Las preparaciones también pueden contener sales de ajuste de pH, agentes potenciadores de sabor, colorantes y edulcorantes según convenga.
- 15
- 20

- 25 Las preparaciones para la administración oral se pueden formular de forma adecuada para proporcionar una liberación controlada del compuesto activo.

Para la administración bucal, la composición puede tomar la forma de comprimidos o formularse de una manera convencional.

- 30 Los compuestos de la invención se pueden formular para la administración parenteral por inyección en embolada o infusión continua. Las formulaciones para inyectables se pueden presentar en forma de dosificación unitaria, por ejemplo, en ampollas, o en recipientes multidosis con un conservante añadido. Las composiciones pueden tomar formas tales como suspensiones, disoluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos, y pueden contener agentes de formulación tales como agentes de suspensión, estabilizantes y/o dispersantes. Como alternativa, el ingrediente activo puede estar en forma de polvo para reconstitución con un vehículo adecuado, p. ej. agua estéril sin pirógenos, antes de su uso.
- 35

- Los compuestos de la invención se pueden formular para la administración tópica en forma de pomadas, cremas, geles, lociones, pesarios, aerosoles o gotas (por ejemplo, gotas para los ojos, oídos o nariz). Las pomadas y las cremas pueden formularse, por ejemplo, con una base acuosa u oleosa con la adición de agentes espesantes y/o gelificantes adecuados. Las pomadas para administración oftálmica se pueden fabricar de manera estéril usando componentes esterilizados.
- 40

- Las lociones se pueden formular con una base acuosa u oleosa y en general también contendrán uno o más agentes emulsionantes, agentes estabilizantes, agentes dispersantes, agentes de suspensión, agentes espesantes, o agentes colorantes. Se pueden formular gotas con una base acuosa o no acuosa que también comprenden uno o más agentes dispersantes, agentes estabilizantes, agentes solubilizantes o agentes de suspensión. Pueden contener también un conservante.
- 45

- 50 Los compuestos de la invención también se pueden formular en composiciones rectales, tales como supositorios o enemas de retención, que contienen, por ejemplo, bases de supositorio convencionales, tales como manteca de cacao u otros glicéridos.

- Los compuestos de la invención también se pueden formular como preparaciones de efecto retardado. Estas formulaciones de actuación prolongada pueden administrarse por implantación (por ejemplo, por vía subcutánea o por vía intramuscular) o por inyección intramuscular. De esta manera, por ejemplo, los compuestos de la invención se pueden formular con materiales poliméricos o hidrófobos adecuados (por ejemplo, como una emulsión en un aceite aceptable) o resinas de intercambio iónico o como derivados poco solubles, por ejemplo, como una sal poco soluble.
- 55

- 60 Para la administración intranasal, los compuestos de la invención se pueden formular como disoluciones para su administración mediante un dispositivo adecuado de dosificación o de dosis unitaria o, como alternativa, como una mezcla en polvo con un vehículo adecuado para su administración utilizando un dispositivo de administración adecuado.

- 65 Una dosis propuesta de los compuestos de la invención es de 1 a aproximadamente 1000 mg al día. Se apreciará que pueda ser necesario realizar variaciones de rutina en la dosificación, dependiendo de la edad y el estado del paciente y la dosis exacta se dejará, en último término, a discreción del médico o veterinario que prescribe el tratamiento. La dosificación también dependerá de la vía de administración y del compuesto concreto seleccionado.

ES 2 307 750 T3

Así, para la administración parenteral, una dosis diaria estará comprendida, de forma típica, en el intervalo de 1 a aproximadamente 100 mg, preferiblemente de 1 a 80 mg al día. Para la administración oral, una dosis diaria estará comprendida típicamente dentro del intervalo de 1 a 300 mg, por ejemplo, de 1 a 100 mg.

5

Ejemplos

En los intermedios y ejemplos, salvo que se indique lo contrario:

10 Los puntos de fusión (p.f.) se determinaron en un aparato de p.f. Gallenkamp, y están sin corregir. Todas las temperaturas están indicadas en °C. Los espectros de infrarrojos fueron medidos en un instrumento FT-IR. Los espectros de resonancia magnética de protón (RMN de ¹H) fueron registrados a 400 MHz, los desplazamientos químicos se indican en ppm campo abajo (δ) a partir del Me₄Si, usado como patrón interno, y se asignan como singuletes (s), dobletes (d),
15 dobletes de dobletes (dd), tripletes (t), cuartetos (q) o multipletes (m). La cromatografía en columna se llevó a cabo sobre gel de sílice (Merck AG Darmstadt, Alemania). Se usan las siguientes abreviaturas en el texto: EtOAc = acetato de etilo, cHex = ciclohexano, CH₂Cl₂ = diclorometano, Et₂O = éter dietílico, DMF = N,N-dimetilformamida, DIPEA = N,N-diisopropiletilamina, MeOH = metanol, Et₃N = trietilamina, TFA = ácido trifluoroacético, THF = tetrahidrofurano, DIBAL-H = hidruro de diisobutilaluminio, DMAP = dimetilaminopiridina, LHMDs = hexametildisilazano de litio; Tlc se refiere a una cromatografía en capa fina sobre placas de sílice, y un secado se refiere a una disolución
20 secada sobre sulfato de sodio anhidro; t.a. (TA) se refiere a la temperatura ambiente.

Intermedio 1

25 5-Alil-4,6-dihidroxi-2-metil-pirimidina

Se añadió sodio (2 g) en porciones a MeOH anhidro (100 ml), a 0°C en atmósfera de N₂. Después de consumirse el sodio metálico, se añadió hidrocloreto de acetamida (8,4 g). Después de 10 minutos de agitación, se filtró el NaCl precipitado. Se añadió alil-malonato de dietilo (6 ml) a la disolución de acetamida libre y la mezcla se agitó a
30 temperatura ambiente durante 2 días. La mezcla de reacción se concentró y después se neutralizó con ácido clorhídrico concentrado y se filtró para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (4,25 g).

RMN (¹H, DMSO-d₆): δ 11,61 (bs, 2H), 5,75 (m, 1H), 4,92 (m, 1H), 4,84 (m, 1H), 2,94 (d, 2H), 2,19 (s, 3H).

35 EM (m/z): 166 [M]⁺.

Intermedio 2

40 5-Alil-4,6-dicloro-2-metil-pirimidina

Se mezcló el intermedio 1 (6,0 g) con POCl₃ (70 ml) y se calentó a reflujo durante 3 horas. La disolución resultante se enfrió a temperatura ambiente y se vertió lentamente en hielo/agua (600 ml) con agitación vigorosa. El producto se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaHCO₃ saturado (60 ml) y
45 salmuera (40 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a vacío. El aceite bruto se purificó por cromatografía ultra-rápida (gel de sílice, cHex 100%). El compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite amarillo claro (4,78 g).

RMN (¹H, CDCl₃): δ 5,85 (m, 1H), 5,15 (dq, 1H), 5,11 (dq, 1H), 3,61 (dt, 2H), 2,67 (s, 3H).

50

EM (m/z): 202 [M]⁺.2Cl; 167 [MH-Cl]⁺, 1Cl.

Intermedio 3

55

(5-Alil-6-cloro-2-metil-pirimidin-4-il)-(2,4-dicloro-fenil)-amina

Una disolución de 2,4-dicloroanilina (798 mg) en THF anhidro (22 ml), en atmósfera de N₂, se trató con hidruro de sodio (95% en aceite mineral, 393 mg) a 0°C durante 15 minutos antes de añadir el intermedio 2 (1 g). La mezcla
60 se calentó a reflujo durante 3 horas y se inactivó con agua (20 ml). El producto se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía ultra-rápida (gel de sílice, EtOAc/cHex 4/96) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (725 mg).

65 RMN (¹H, CDCl₃): δ 8,52 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,27 (dd, 1H), 7,21 (bs, 1H), 5,90 (m, 1H), 5,26 (m, 2H), 3,58 (m, 2H), 2,57 (s, 3H).

EM (m/z): 327 [M]⁺, 3Cl.

ES 2 307 750 T3

Intermedio 4

ter-Butil éster del ácido (5-alil-6-cloro-2-metil-pirimidin-4-il)-(2,4-dicloro-fenil)carbámico

A una disolución del intermedio 3 (146 mg) en CH_2Cl_2 anhidro (11 ml), en atmósfera de N_2 , se le añadió $(\text{Boc})_2\text{O}$ (194 mg) y DMAP (cat). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La disolución se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 15 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a sequedad a vacío. Por cromatografía ultra-rápida del producto bruto (gel de sílice, cHex/EtOAc 95:5) se obtuvo el compuesto del título como un aceite incoloro (164 mg).

RMN (^1H , CDCl_3): δ 7,47 (d, 1H), 7,20 (dd, 1H), 7,17 (d, 1H), 5,75 (tq, 1H), 5,05 (dd, 1H), 4,97 (dd, 1H), 3,52 (d, 2H), 2,58 (s, 3H), 1,44 (s, 9H).

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

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

Intermedio 5

ter-Butil éster del ácido [6-cloro-5-(2-hidroxi-etil)-2-metil-pirimidin-4-il]-(2,4-dicloro-fenil)carbámico

Una disolución del intermedio 4 (160 mg) en CH_2Cl_2 (9 ml) y CH_3OH (1 ml) se trató con ozono (5 g.h^{-1}) a -78°C durante 10 minutos. Cuando toda la alilpirimidina había desaparecido (determinado por tlc), la mezcla de reacción se gasificó primero con oxígeno y luego con nitrógeno durante 20 minutos. Se añadió NaBH_4 (56 mg) a la mezcla de reacción enfriada y se dejó que la temperatura subiera hasta temperatura ambiente. La disolución se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. A continuación se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con CH_2Cl_2 (3x10 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a sequedad a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía ultra-rápida (gel de sílice, cHex/EtOAc 85:15) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (120 mg).

RMN (^1H , CDCl_3): δ 7,49 (d, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,23 (dd, 1H), 3,93 (q, 2H), 3,05 (t, 2H), 2,59 (s, 1H), 1,89 (bs, 1H), 1,45 (s, 9H).

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

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

Intermedio 6

2-[4-*ter*-Butoxicarbonil(2,4-dicloro-fenil)amino]-6-cloro-2-metil-pirimidin-5-il]etil éster del ácido metanosulfónico

A una disolución del intermedio 5 (337 mg) en CH_2Cl_2 anhidro (15 ml), a temperatura ambiente en atmósfera de N_2 , se le añadió Et_3N (545 μl) y $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{Cl}$ (120 μl). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 18 horas. Se añadieron agua (15 ml) y EtOAc (15 ml), se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con EtOAc adicional (2 x 15 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con H_2O (20 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía ultra-rápida (gel de sílice, cHex/EtOAc 75:25) para dar el compuesto del título como una espuma blanca (327 mg).

RMN (^1H , CDCl_3): δ 7,49 (d, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,26 (m, 1H), 4,52 (t, 2H), 3,24 (t, 2H), 2,98 (s, 3H), 2,58 (s, 3H), 1,45 (s, 9H).

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

Intermedio 7

2-[4-Cloro-6-(2,4-dicloro-fenilamino)-2-metil-pirimidin-5-il]-etil éster del ácido metanosulfónico

Una disolución del intermedio 6 (327 mg) en TFA al 20% en CH_2Cl_2 (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se eliminó el disolvente a vacío y el residuo se repartió entre EtOAc (10 ml) y NaHCO_3 acuoso saturado (10 ml) y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3x10 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a sequedad a vacío para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (224 mg).

RMN (^1H , CDCl_3): δ 8,39 (d, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,44 (bs, 1H), 7,34 (dd, 1H), 4,56 (t, 2H), 3,28 (t, 2H), 3,03 (s, 3H), 2,61 (s, 3H).

EM (m/z): 410 $[\text{MH}]^+ \cdot 3\text{Cl}$.

ES 2 307 750 T3

Intermedio 8

4-Cloro-7-(2,4-dicloro-fenil)-2-metil-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidina

A una disolución del intermedio 7 (224 mg) en THF anhidro (10 ml), a temperatura ambiente en atmósfera de N₂, se le añadió NaH (aceite mineral 95%, 20 mg). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 horas. La disolución se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 15 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a sequedad a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía ultra-rápida (gel de sílice, cHex/EtOAc 75:25) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (158 mg).

RMN (¹H, CDCl₃): δ 7,51 (s, 1 H), 7,33 (m, 2H), 4,04 (t, 2H), 3,21 (t, 2H), 2,44 (s, 3H).

EM (m/z): 313 [MH]⁺, 3Cl;

Intermedio 9

(5-Alil-6-cloro-2-metil-pirimidin-4-il)-(2,4-bis-trifluorometil-fenil)-amina

Una disolución de 2,4-bis-trifluorometil-anilina (563 mg) en THF anhidro (4 ml), a temperatura ambiente en atmósfera de N₂, se trató con hidruro de sodio (80% en aceite mineral, 111 mg) a 0°C durante 15 minutos. A continuación se añadió el intermedio 2 (500 mg). La mezcla se calentó a hasta reflujo durante 3 horas y se inactivó con agua (10 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 15 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, los sólidos se filtraron y el disolvente se evaporó a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía ultra-rápida (gel de sílice, EtOAc/cHex 4:96) para dar el compuesto del título como un aceite marrón (260 mg).

RMN (¹H, CDCl₃): δ 8,55 (d, 1H), 7,88 (bs, 1H), 7,83 (bd, 1H), 7,19 (bs, 1H), 5,92 (m, 1H), 5,27 (m, 1H), 5,17 (m, 1H), 3,56 (m, 2H), 2,58 (s, 3H).

EM (m/z): 396 [MH]⁺.

Intermedio 10

ter-Butil éster del ácido (5-alil-6-cloro-2-metil-pirimidin-4-il)-(2,4-bis-trifluorometil-fenil)carbámico

A una disolución del intermedio 9 (435 mg) en CH₂Cl₂ anhidro (3 ml), en atmósfera de N₂ a temperatura ambiente, se le añadió (Boc)₂O (336 mg) y DMAP (cat). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 40 horas. La disolución se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con acetato EtOAc (3 x 15 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, los sólidos se filtraron y el disolvente se evaporó a vacío hasta sequedad. Por cromatografía ultra-rápida del producto bruto (gel de sílice, cHex/EtOAc 96:4) se obtuvo el compuesto del título como un aceite amarillo (460 mg).

RMN (¹H, CDCl₃): δ 7,96 (s, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 5,90 (m, 1H), 5,18 (dd, 1H), 5,13 (d, 1H), 3,56 (m, 2H), 2,50 (s, 3H), 1,41 (s, 9H).

IR (nujol, cm⁻¹): 1726.

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

Intermedio 11

ter-Butil éster del ácido (2,4-bis-trifluorometil-fenil)-[6-cloro-5-(2-hidroxi-etil)-2-metil-pirimidin-4-il]carbámico

Una disolución del intermedio 10 (460 mg) en CH₂Cl₂ anhidro (9 ml) y CH₃OH (1 ml) se trató con ozono (5 g.h⁻¹) a -78°C durante 20 minutos. Cuando todos los materiales iniciales desaparecieron (determinado por tlc en cHex/EtOAc 7:3), la mezcla de reacción se gasificó primero con oxígeno y después con nitrógeno durante 5 minutos. Se le añadió a la mezcla de reacción enfriada NaBH₄ (137 mg) y se dejó que la temperatura subiera a temperatura ambiente. La disolución se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. A continuación se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, los sólidos se filtraron y el disolvente se evaporó a vacío hasta sequedad. El producto bruto se purificó por cromatografía ultra-rápida (gel de sílice, cHex/EtOAc 9:1) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (385 mg).

RMN (¹H, CDCl₃): δ 7,96 (bs, 1H), 7,86 (bd, 1H), 7,74 (d, 1H), 4,13-4,05 (m, 2H), 3,07 (td, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,21 (bs, 1H), 1,41 (s, 9H).

ES 2 307 750 T3

IR (nujol, cm^{-1}): 1724, 1602.

MS (m/z): 500 $[\text{MN}]^+$. 444 $[\text{MH-tBu+H}]^+$; 400 $[\text{MH-BOC+H}]^+$.

Intermedio 12

2-[4-(2,4-bis-trifluorometil-fenilamino)-6-cloro-2-metil-pirimidin-5-il]-etil éster del ácido metanosulfónico

A una disolución del intermedio 11 (385 mg) en CH_2Cl_2 anhidro (5 ml), a temperatura ambiente en atmósfera de N_2 , se le añadieron Et_3N (540 μl) y $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{Cl}$ (120 μl). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se añadieron agua (15 ml) y CH_2Cl_2 (15 ml) y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 15 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 , los sólidos se filtraron y el disolvente se evaporó a vacío.

Una disolución del producto bruto en TFA al 20%/ CH_2Cl_2 (4 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se eliminó a vacío y el residuo se volvió a disolver en EtOAc (10 ml) y NaHCO_3 acuoso saturado (10 ml). Las fases se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron los sólidos y el disolvente se evaporó a vacío hasta sequedad para obtener el compuesto del título como un sólido amarillo (322 mg).

RMN (^1H , CDCl_3): δ 9,09 (bs, 1H), 8,12 (d, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,74 (d, 1H), 4,36 (t, 2H), 3,23 (t, 2H), 3,15 (s, 3H), 2,19 (s, 3H).

IR (CDCl_3 , cm^{-1}): 1346, 1177.

EM (m/z): 478 $[\text{MH}]^+$.

Intermedio 13

7-(2,4-Bis-trifluorometil-fenil)-4-cloro-2-metil-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d] pirimidina

A una disolución del intermedio 12 (320 mg.) en THF anhidro (8 ml), a temperatura ambiente en atmósfera de N_2 , se le añadió NaH (aceite mineral 80%, 30 mg). La mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 2 horas. A continuación se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 15 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, los sólidos se filtraron y el disolvente se evaporó a vacío hasta sequedad. El producto bruto se purificó por cromatografía ultra-rápida (gel de sílice, cHex/EtOAc 90:10) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (154 mg).

Alternativamente, el intermedio 13 se puede preparar a partir del intermedio 24 como sigue:

A una disolución del Intermedio 24 (514 mg, 1,29 mmoles) en CH_2Cl_2 anhidro (20 ml), a 0°C en atmósfera de N_2 , se le añadieron Et_3N (712 μl , 4 eq) y cloruro de mesilo (197 μl , 2 eq) y la mezcla de reacción se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente. A continuación se añadió agua (20 ml) y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 200 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Se filtraron los sólidos y se evaporó el disolvente. El producto bruto se purificó por cromatografía ultra-rápida (gel de sílice, cHex/EtOAc 2:8) para dar el compuesto del título (430 mg, 87%) como un sólido blanco.

RMN (^1H , CDCl_3): δ 8,04 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,53 (d, 1H), 4,00 (t, 2H), 3,24 (t, 2H), 2,42 (s, 3H).

EM (m/z): 381 $[\text{MH}]^+ \cdot \text{HCl}$.

Intermedio 14

1,3-Dimetoxi-propan-2-ol

Se disolvió sodio metálico (626 mg) en MeOH anhidro (7 ml), a 0°C en atmósfera de N_2 . Cuando la disolución estuvo dispuesta, se añadió 1,3-dicloro-propan-2-ol (1 ml) gota a gota. El NaCl precipitó inmediatamente y se añadió una porción adicional de MeOH anhidro (3 ml) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 1,5 horas. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con Et_2O . Se filtraron las sales y se evaporó el disolvente. El residuo se destiló matraz por matraz para obtener el compuesto del título como un aceite claro.

RMN (^1H ,): δ 3,96 (m, 1H), 3,5-3,4 (m, 4H), 3,39 (s, 6H), 2,2 (bs, 1H).

ES 2 307 750 T3

Intermedio 15

1-Tritiloxi-butan-2-ol

5 A una disolución de 1,2-butanodiol (2 g) en piridina anhidra (15 ml) se añadió cloruro de trifenilmetilo (8 g). La mezcla de reacción oscura se agitó durante 8 horas a 100°C y se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente. A continuación se vertió la mezcla de reacción en EtOAc/H₂O, se separaron las fases y la fase orgánica se lavó con NaCl acuoso saturado y se secó sobre Na₂SO₄. Se filtraron los sólidos y se evaporó el disolvente. La piridina residual se eliminó por filtración a través de una almohadilla de gel de sílice (cHex/EtOAc 8/2). Se evaporó el disolvente y el residuo se purificó por cromatografía ultra-rápida (gel de sílice, cHex/EtOAc 95:5) para obtener el compuesto del título (2,67 g).

10 RMN (¹H, CDCl₃): δ 7,42 (m, 6H), 7,2 (m, 9H), 3,67 (q, 1H), 3,18 (q, 1H), 3 (q, 1H), 2,6 (d, 1H), 1,42 (q, 2H), 0,85 (t, 3H).

15 EM (m/z): [MH]⁺.

Intermedio 16

7-(2,4-Dicloro-fenil)-2-metil-4-(1-tritiloximetil-propoxi)-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidina

20 A una disolución del intermedio 15 (180 mg) en *N*-metil-pirrolidona anhidra (1 ml), a temperatura ambiente en atmósfera de N₂, se le añadió NaH al 80%/aceite (17 mg) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A continuación se añadió el intermedio 8 (85 mg) y la mezcla de reacción se calentó a 100°C (en un frasco con tapón de rosca) durante 8 horas. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en CH₂Cl₂/H₂O. Se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 10 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄. Los sólidos se filtraron y el disolvente se evaporó a sequedad a vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultra-rápida (gel de sílice, cHex/EtOAc 9:1) para dar el compuesto del título como un aceite claro (50 mg).

30 RMN (¹H,): δ 7,7-7,2 (m, 18H), 5,5 (m, 1H), 3,96 (t, 2H), 3,3 (q, 1H), 3,15 (q, 1H), 3,05 (t, 2H), 2,4 (s, 3H), 1,65 (m, 2H), 0,8 (t, 3H).

35 EM (m/z): [MH]⁺ 610.

Intermedio 17

1-Tritiloxi-butan-2-ol

45 A una disolución de 1,2-butanodiol (2 g) en piridina anhidra (15 ml) se le añadió cloruro de trifenilmetilo (8 g). La mezcla de reacción oscura se agitó durante 8 horas a 100°C y se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente. A continuación se vertió la mezcla de reacción en EtOAc/H₂O, se separaron las fases y la fase orgánica se lavó con NaCl acuoso saturado y se secó sobre Na₂SO₄. Se filtraron los sólidos y se evaporó el disolvente. La piridina residual se eliminó por filtración a través de una almohadilla de gel de sílice (cHex/EtOAc 8:2). Se evaporó el disolvente y el residuo se purificó por cromatografía ultra-rápida (gel de sílice, cHex/EtOAc 95:5) para obtener el compuesto del título como un aceite amarillo (2,67 g).

50 RMN (¹H, CDCl₃): δ 7,42 (m, 6H), 7,2 (m, 9H), 3,67 (q, 1H), 3,18 (q, 1H), 3 (q, 1H), 2,6 (d, 1H), 1,42 (q, 2H), 0,85 (t, 3H).

55 EM (m/z): 332[MH]⁺.

Intermedio 18

7-(2,4-Dicloro-fenil)-2-metil-4-(1-tritiloximetil-propoxi)-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidina

60 A una disolución del intermedio 17 (180 mg) en *N*-metil-pirrolidona anhidra (1 ml), a temperatura ambiente en atmósfera de N₂, se le añadió NaH al 80%/aceite (17 mg) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A continuación se añadió el intermedio 8 (85 mg) y la mezcla de reacción se calentó a 100°C (en un frasco con tapón de rosca) durante 8 horas. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en CH₂Cl₂/H₂O. Se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 10 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄. Los sólidos se filtraron y el disolvente se evaporó a sequedad a vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultra-rápida (gel de sílice, cHex/EtOAc 9:1) para dar el compuesto del título como un aceite claro (50 mg).

ES 2 307 750 T3

RMN (^1H , CDCl_3): δ 7,7-7,2 (m, 18H), 5,5 (m, 1H), 3,96 (t, 2H), 3,3 (q, 1H), 3,15 (q, 1H), 3,05 (t, 2H), 2,4 (s, 3H), 1,65 (m, 2H), 0,8 (t, 3H).

EM (m/z): 610[MH] $^+$.

Intermedio 19

2-[7-2,4-Diclorofenil]-2-metil-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-iloxi]butan-1-ol

Una disolución del intermedio 18 (8 mg) en EtOH (1 ml) y TFA (0,5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. A continuación se evaporaron los disolventes, el residuo se recogió en CH_2Cl_2 y se lavó con H_2O (3 x 10 ml) para eliminar el ácido residual. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtraron los sólidos y se evaporó el disolvente. El compuesto bruto se purificó por cromatografía ultra-rápida (gel de sílice, cHex/EtOAc 9:1 $\rightarrow$ 8:2) para dar el compuesto del título (5 mg) como un aceite claro.

EM (m/z): 368 [MH] $^+$.

RMN (^1H , $\text{DMSO}-d_6$): δ 7,46 (d, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,28 (dd, 1H), 4,87 (m, 1H), 3,99 (m, 2H), 3,85 (m, 2H), 3,09 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 1,69 (m, 2H), 1,03 (t, 3H).

Intermedio 20

Éster metílico del ácido 4,6-dicloro-2-metil-pirimidin-5-il)acético

Se añadió sodio (1,74 g, 3 eq) en porciones a MeOH anhidro (60 ml), a 0°C en atmósfera de N_2 . Después de consumir el sodio metálico, se añadió hidrócloruro de acetamida (7,06 g, 3 eq). Después de 20 minutos de agitación, se filtró el NaCl precipitado. Se añadió una disolución del dietil éster del ácido 2-etoxicarbonil-succínico (6,04 g, 24,5 mmoles) en CH_3OH anhidro (20 ml) a la disolución de acetamida libre y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. La mezcla de reacción se concentró a sequedad a vacío y la espuma amarilla (8,69 g) obtenida se mezcló a continuación con POCl_3 (6 eq) y CH_3CN (10 Vol.) y se calentó a reflujo durante 18 horas. La disolución resultante se enfrió a temperatura ambiente y se vertió lentamente en hielo/agua y NH_4OH con agitación vigorosa. El producto se extrajo con EtOAc (x 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío. El aceite bruto se purificó por cromatografía ultra-rápida (gel de sílice, cHex/EtOAc 8:2). Se obtuvo el compuesto del título como un sólido amarillo (98% en dos etapas).

RMN (^1H , CDCl_3): δ 5,85 (m, 1H), 5,15 (dq, 1H), 5,11 (dq, 1H), 3,61 (dt, 2H), 2,67 (s, 3H).

EM (m/z): 202 [M] $^+$ (2Cl).

Intermedio 21

2-(4,6-Dicloro-2-metil-pirimidin-5-il)-etanol

A una disolución del intermedio 20 (4,0 g, 0,017 moles) en THF anhidro (60 ml), a -78°C en atmósfera de N_2 , se le añadió gota a gota DIBAL-H 1M/THF (52,5 ml, 3 eq). Después de que se completara la adición, la mezcla de reacción se agitó a -30°C durante 3 horas. A continuación se añadió una disolución de sal de Rochelle a 0°C y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Se filtraron los sólidos y se evaporó el disolvente. Se obtuvo el compuesto del título como un aceite claro (3,1 g, 89%) y se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

RMN (^1H , CDCl_3): δ 4,90 (t, 2H), 3,15 (t, 2H), 2,64 (s, 3H), 1,70 (bs, 1H).

EM (m/z): 207 [MH] $^+$.

Intermedio 22

5-[2-ter-Butil-dimetil-silanoxi)-etil]-4,6-dicloro-2-metil-pirimidina

A una disolución del intermedio 21 (3,1 g, 0,015 moles) en DMF anhidro (100 ml), a 0°C en atmósfera de N_2 , se le añadieron imidazol (17 g, 17 eq), cloruro de t-butildimetilsililo (6,35 g, 2,8 eq) y DMAP (cantidad catalítica). La disolución se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se añadieron EtOAc (100 ml) y NH_4Cl (50 ml) y se separaron las fases. Se lavó la fase orgánica con NaCl acuoso saturado (2 x 100 ml) y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. Se filtraron los sólidos y se evaporó el disolvente. El compuesto bruto se purificó por cromatografía ultra-rápida (gel de sílice, cHex/EtOAc 9:1) para dar el compuesto del título (4,6 mg, 95%) como un aceite claro.

ES 2 307 750 T3

RMN (^1H , CDCl_3): δ 3,86 (t, 2H), 3,12 (t, 2H), 2,66 (s, 3H), 0,85 (s, 9H), 0,01 (s, 6H).

EM (m/z): 321 [MH] $^+$.

5

Intermedio 23

(2,4-Bis-trifluorometil-fenil)-{5-[2-(ter-butil-dimetil-silanoxi)-etil]-6-cloro-2-metil-pirimidin-4-il}-amina

10 A una disolución de 2,4-bis-trifluorometil-anilina (984 μL , 1 eq) en DMF anhidro (15 ml), a 0°C en atmósfera de N_2 , se le añadió NaH al 80%/aceite (400 mg, 2,2 eq). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 minutos y a continuación se añadió a una disolución del intermedio 22 (2 g, 6 mmoles) en DMF anhidro (15 ml) a temperatura ambiente en atmósfera de N_2 . La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El exceso de NaH se destruyó cuidadosamente con NaCl acuoso saturado y la mezcla se diluyó con EtOAc. Se separaron las fases, la fase orgánica se lavó con NaCl acuoso saturado (2 x 30 ml) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Se filtraron los sólidos y se evaporó el disolvente. El compuesto bruto se purificó por cromatografía ultra-rápida (gel de sílice, cHex/EtOAc 95:5 $\rightarrow$ 90:10). El compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite transparente (1,84 g, 56%).

20 RMN (^1H , CDCl_3): δ 8,61 (d, 1H), 8,04 (bs, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,79 (d, 1H), 4,95 (t, 2H), 3,95 (t, 2H), 2,53 (s, 3H), 0,73 (s, 9H), -0,90 (s, 6H).

EM (m/z): 514 [MH] $^+$.

25

Intermedio 24

2-[4-(2,4-Bis-trifluorometil-fenilamino)-6-cloro-2-metil-pirimidin-5-il]-etanol

30 A una disolución del Intermedio 23 (1,84 g, 3,58 mmoles) en DMF anhidro (30 ml), a temperatura ambiente en atmósfera de N_2 , se le añadió $\text{Et}_3\text{N}\cdot 3\text{HF}$ (2,4 ml, 3 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. A continuación se diluyó con NaCl acuoso saturado frío (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Se filtraron los sólidos y se evaporó el disolvente. Se obtuvo el compuesto del título como un aceite claro (1,4 g, 98%) y se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

35

RMN (^1H , CDCl_3): δ 8,59 (bs, 1H), 8,22 (d, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,75 (d, 1H), 4,06 (t, 2H), 3,01 (t, 2H), 2,50 (s, 3H).

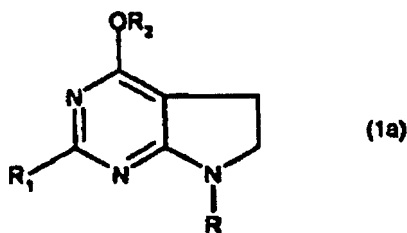
EM (m/z): 400 [MH] $^+$.

40

Ejemplo 1

Síntesis de compuestos representativos de estructura (1a)

45



7-(2,4-Diclorofenil)-4-(1-etil-propoxi)-2-metil-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidina (1-1)

60 A una suspensión de NaH al 80%/aceite (4 mg) en DMF anhidro (300 μL), a temperatura ambiente en atmósfera de N_2 , se le añadió 3-pentanol (15,5 μL) y la mezcla de reacción se calentó a 50°C durante 15-20 minutos, o hasta que se obtuvo una disolución naranja clara. Se añadió a continuación el intermedio 8 (15 mg) y la mezcla de reacción se calentó a 100°C (frasco de tapón de rosca) durante 60 minutos. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se evaporó el disolvente. Se recogió el residuo en H_2O y se extrajo la fase acuosa con CH_2Cl_2 (3 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, los sólidos se filtraron y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía ultra-rápida (gel de sílice, cHex/EtOAc 96:4) para obtener el compuesto del título como un aceite amarillo (8 mg).

65

ES 2 307 750 T3

7-(2,4-diclorofenil)-4-(1-isopropil-2-metil-propoxi)-2-metil-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidina (1-2)

A una suspensión de NaH al 80%/aceite (6 mg) en DMF anhidro (0,5 ml), a temperatura ambiente en atmósfera de N₂, se le añadió 2,4-dimetil-3-pentanol (20 µl). La mezcla de reacción se calentó a 50°C durante 15-20 minutos, o hasta que se obtuvo una disolución naranja claro. A continuación se añadió el intermedio 8 (15 mg) y la mezcla de reacción se calentó a 100°C (frasco de tapón de rosca) durante 60 minutos. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en EtOAc/NaCl saturado acuoso. Se separaron las fases y la fase orgánica se lavó adicionalmente con NaCl acuoso saturado (2 x 10 ml) y se secaron sobre Na₂SO₄. Se filtraron los sólidos y se evaporó el disolvente. El producto bruto se purificó por cromatografía ultra-rápida (gel de sílice, cHex/EtOAc 95:5) para dar el compuesto del título como un aceite claro (9 mg).

7-(2,4-Diclorofenil)-4-(1-isopropil-3-metil-butoxi)-2-metil-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidina (1-3)

A una suspensión de NaH al 80%/aceite (4 mg) en DMF anhidro (300 µl), a temperatura ambiente en atmósfera de N₂, se le añadió 2,5-dimetil-3-hexanol (18,6 mg) y la mezcla de reacción se calentó a 50°C durante 15-20 minutos, o hasta que se obtuvo una disolución clara. Se añadió a continuación el intermedio 8 (15 mg) y la mezcla de reacción se calentó a 100°C (frasco de tapón de rosca) durante 60 minutos. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se evaporó el disolvente. Se recogió el residuo en H₂O y se extrajo la fase acuosa con CH₂Cl₂ (3 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, los sólidos se filtraron y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía ultra-rápida (gel de sílice, cHex/EtOAc 96:4) dos veces para obtener el compuesto del título como un aceite claro (2 mg).

7-(2,4-Diclorofenil)-4-(2-metoxi-1-metoximetil-etoxi)-2-metil-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidina (1-4)

A una suspensión de NaH al 80%/aceite (5,5 mg) en DMF anhidro (300 µl), a temperatura ambiente en atmósfera de N₂, se le añadió el intermedio 14 (20 mg) y la mezcla de reacción se calentó a 50°C durante 15-20 minutos, o hasta que se obtuvo una disolución clara. Se añadió a continuación el intermedio 8 (20 mg) y la mezcla de reacción se calentó a 100°C (frasco de tapón de rosca) durante 60 minutos. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se evaporó el disolvente. Se recogió el residuo en H₂O y se extrajo la fase acuosa con CH₂Cl₂ (3 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, los sólidos se filtraron y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía ultra-rápida (gel de sílice, cHex/EtOAc 96:4 y a continuación Tol/EtOAc 8:2) para obtener el compuesto del título como un aceite amarillo (15,5 mg).

7-(2,4-Diclorofenil)-4-(2-etil-butoxi)-2-metil-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidina (1-5)

A una disolución del intermedio 8 (10 mg) en 2-etil-1-butanol (100 µl), a temperatura ambiente en atmósfera de N₂, se le añadió NaH al 80%/aceite (10 mg). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos y a continuación se calentó a 60°C durante 15 horas. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en CH₂Cl₂/H₂O. Las fases se separaron y la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄. Se filtraron los sólidos y el disolvente se evaporó para producir el compuesto del título (12 mg) como una espuma blanca.

7-(2,4-Diclorofenil)-4-(2-etoxi-1-etoximetil-etoxi)-2-metil-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidina (1-6)

A una suspensión de NaH al 80%/aceite (4,0 mg) en DMF anhidro (300 µl), a temperatura ambiente en atmósfera de N₂, se le añadió 1,3-dietoxi-2-propanol (22,0 µl). La mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 30 minutos. A continuación se añadió el intermedio 8 (15 mg) y la mezcla de reacción se calentó a 110°C (frasco de tapón de rosca) durante 1 hora. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en EtOAc. Se lavó la fase orgánica con NaCl acuoso saturado (3 x 10 ml) y se secó sobre Na₂SO₄. Se filtraron los sólidos y se evaporó el disolvente. El producto bruto se purificó por cromatografía ultra-rápida (gel de sílice, cHex/EtOAc 96:4) para dar el compuesto del título como un aceite incoloro (12,0 mg).

7-(2,4-Bis-trifluorometil-fenil)-4-(1-etil-propoxi)-2-metil-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidina (1-7)

A una suspensión de NaH al 80%/aceite (4,8 mg) en DMF anhidro (300 µl), a temperatura ambiente en atmósfera de N₂, se le añadió pentan-3-ol (17 µl). La mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 15 minutos. A continuación se añadió el intermedio 13 (20 mg) y la mezcla de reacción se calentó a 110°C (frasco de tapón de rosca) durante 1 hora. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en EtOAc. Se lavó la fase orgánica con NaCl acuoso saturado (3 x 10 ml) y se secó sobre Na₂SO₄. Se filtraron los sólidos y se evaporó el disolvente. El producto bruto se purificó por cromatografía ultra-rápida (gel de sílice, cHex/EtOAc 95:5) para dar el compuesto del título (13,2 mg) como un sólido amarillo pálido.

Los ejemplos 1-1-13, 1-1-14 y 1-1-15 se prepararon de forma similar, excepto que se usaron respectivamente 2-trifluorometil-4-ciano-anilina, 2-cloro-3-amino-6-trifluorometil-piridina y 2-ciano-4-trifluorometil-anilina en lugar de 2,4-bis-trifluorometil-anilina en la producción del intermedio 23.

7-(2,4-Diclorofenil)-4-(1-etil-2-metil-aliloxi)-2-metil-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidina (1-8)

A una suspensión de NaH al 80%/aceite (4,0 mg) en DMF anhidro (300 µl), a temperatura ambiente en atmósfera de N₂, se le añadió 2-metil-1-penten-3-ol (15 mg). La mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 30 minutos. A

ES 2 307 750 T3

continuación se añadió el intermedio 8 (15 mg) y la mezcla de reacción se calentó a 110°C (frasco de tapón de rosca) durante 1 hora. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en EtOAc. Se lavó la fase orgánica con NaCl acuoso saturado (3 x 10 ml) y se secó sobre Na₂SO₄. Se filtraron los sólidos y se evaporó el disolvente. El producto bruto se purificó por cromatografía ultra-rápida (gel de sílice, cHex/EtOAc 96:4) para dar el compuesto del título como un aceite incoloro (7 mg).

7-(2,4-Diclorofenil)-4-metoximetil-propoxi)-2-metil-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidina (1-9)

A una suspensión de NaH al 80%/aceite (4,0 mg) en DMF anhidro (300 µl), a temperatura ambiente en atmósfera de N₂, se le añadió 1-metoxibutan-2-ol (15 mg). La mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 30 minutos. A continuación se añadió el intermedio 8 (15 mg) y la mezcla de reacción se calentó a 110°C (frasco de tapón de rosca) durante 1 hora. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en EtOAc. Se lavó la fase orgánica con NaCl acuoso saturado (3 x 10 ml) y se secó sobre Na₂SO₄. Se filtraron los sólidos y se evaporó el disolvente. El producto bruto se purificó por cromatografía ultra-rápida (gel de sílice, cHex/EtOAc 9:1) para dar el compuesto del título como un aceite incoloro (11 mg).

2-[7-(2,4-Diclorofenil)-2-metil-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-iloxi]butan-1-ol (1-10)

Una disolución del intermedio 16 (8 mg) en EtOH (1 ml) y TFA (0,5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. A continuación se evaporaron los disolventes, el residuo se recogió en CH₂Cl₂ y se lavó con H₂O (3x10 ml) para eliminar el ácido residual. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtraron los sólidos y se evaporó el disolvente. El compuesto bruto se purificó por cromatografía ultra-rápida (gel de sílice, cHex/EtOAc 9:1 → 8:2) para dar el compuesto del título (5 mg) como un aceite claro.

El 2-[7-(2,4-bis-trifluorometil-fenil)-2-metil-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-iloxi]-butan-1-ol (1-16) se preparó de forma similar, excepto que se usó el intermedio 13 en lugar del intermedio 8 en la preparación del intermedio 18.

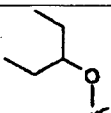
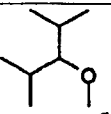
7-(2,4-Diclorofenil)-2-metil-4-(1-trifluorometoximetil-propoxi)-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidina (1-11)

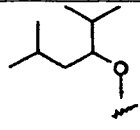
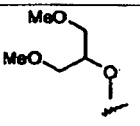
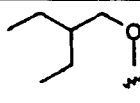
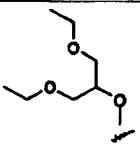
A una disolución del intermedio 19 (6 mg) en THF anhidro (1 ml), a temperatura ambiente en atmósfera de N₂, se le añadió NaH al 80%/aceite (8 mg) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, o hasta que la evolución de gas se detuvo. A continuación se añadió una disolución de trifluorometil yodo 1,0M en THF (3 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente (frasco con tapón de rosca) durante 24 horas. A continuación se vertió en CH₂Cl₂/NH₄Cl y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo adicionalmente con CH₂Cl₂ (2 x 10 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄. Se filtraron los sólidos y se evaporó el disolvente para dar el compuesto del título todavía contaminado con el material inicial.

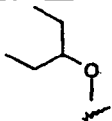
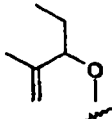
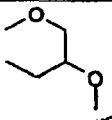
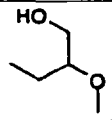
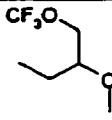
Se prepararon compuestos representativos adicionales de esta invención por el procedimiento descrito en los ejemplos anteriores.

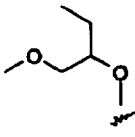
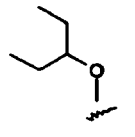
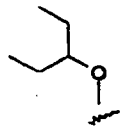
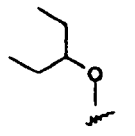
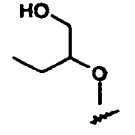
Todos los datos analíticos se presentan en la siguiente tabla 1.

TABLA 1

Compuesto N°.	R	R ₁	R ₂ -	Datos analíticos
1-1	2,4-diclorofenilo	CH ₃		RMN (¹ H, CDCl ₃): δ 7,46 (d, 1H), 7,38, (d, 1H), 7,26 (dd, 1H), 5,18 (m, 1H), 3,96 (t, 2H), 3,04 (t, 2H), 2,39 (s, 3H), 1,69, (m, 4H), 0,94 (t, 6H). EM (m/z): 366 [MH] ⁺ , 2Cl;
1-2	2,4-diclorofenilo	CH ₃		RMN (¹ H, CDCl ₃): δ 7,46 (d, 1H), 7,40, (d, 1H), 7,27 (dd, 1H), 5,16 (t, 1H), 3,96 (t, 2H), 3,05 (t, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,00, (m, 2H), 0,93 (d, 12H). EM (m/z): 394 [MH] ⁺ , 2Cl;

1-3	2,4-diclorofenilo	CH ₃		RMN (¹ H, CDCl ₃): δ 7,51 (bs, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,33 (bd, 1H), 5,39 (m, 1H), 4,03 (bt, 2H), 3,11 (t, 2H), 2,58 (bs, 3H), 1,95, m, 1H), 1,68-1,55 (m, 2H), 1,35 (m, 1H), 0,95 (m, 12H). EM (m/z): 408 [MH] ⁺ , 2Cl;
1-4	2,4-diclorofenilo	CH ₃		RMN ((¹ H,): δ 7,47 (d, 1H), 7,35 (d, 1 H), 7,28 (dd, 2 H), 5,64 (s, 3H), 3,97 (t, 1 H), 3,68 (m, 4 H), 3,41 (s, 3 H), 3,40 (s, 3 H), 3,10 (t, 2 H), 2,43 (m, 1 H). EM (m/z): 398 [MH] ⁺ , 2Cl;
1-5	2,4-diclorofenilo	CH ₃		RMN (¹ H,): δ.: 7,46 (d, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,27 (dd, 1H), 4,29 (d, 2H), 3,96 (t, 2H), 3,06 (t, 2H), 2,41 (s, 3H), 1,7-1,6 (m, 1H), 1,5-1,4(m, 4H), 0,95 (t, 6H). EM (m/z): 380 [MH] ⁺ , 2Cl.
1-6	2,4-diclorofenilo	CH ₃		RMN (¹ H, CDCl ₃): δ 7,42 (d, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,23 (dd, 1H), 5,54 (m, 1H), 3,92 (t, 2H), 3,68 (d, 4H), 3,55 (m, 4H), 3,04 (t, 2H), 2,35 (s, 3H), 1,17 (t, 6H). EM (m/z): 426 [MH] ⁺ .

1-7	2,4-bis-trifluorometil-fenilo	CH ₃		RMN (¹ H, CDCl ₃): δ 8,01 (s, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,57 (d, 1H), 5,25 (bs, 1H), 3,97 (t, 2H), 3,10 (t, 2H), 2,46 (bs, 3H), 1,71 (m, 4H), 0,96 (t, 6H). EM (m/z): 434 [MH ⁺].
1-8	2,4-diclorofenilo	CH ₃		RMN (¹ H, CDCl ₃): δ 7,46 (d, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,28 (dd, 1H), 5,58 (bs, 1H), 5,02 (s, 1H), 4,91 (s, 1H), 3,98 (m, 2H), 3,08 (m, 2H), 2,41 (bs, 3H), 1,81 (m, 2H), 1,78 (s, 3H), 0,95 (t, 3H). EM (m/z): 378 [MH ⁺].
1-9	2,4-diclorofenilo	CH ₃		RMN (¹ H, CDCl ₃): δ 7,46 (d, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,28 (dd, 1H), 5,43 (m, 1H), 3,98 (m, 2H), 3,62 (dd, 1H), 3,56 (dd, 1H), 3,41 (s, 3H), 3,08 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 1,75 (m, 1H), 0,98 (t, 3H). EM (m/z): 382 [MH ⁺].
1-10	2,4-diclorofenilo	CH ₃		RMN (¹ H, CDCl ₃): δ 7,49 (t, 1H), 7,33 (t, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,30 (d, 1H), 4,9 (m, 1H), 4,42 (m, 1H), 4,01 (t, 2H), 3,84 (m, 1H), 3,80 (m, 1H), 3,09 (t, 2H), 2,40 (s, 3H), 1,70 (m, 2H), 1,04 (t, 3H). EM (m/z): 368 [MH ⁺], 2Cl.
1-11	2,4-diclorofenilo	CH ₃		EM (m/z): 438 [MH ⁺].

1-12	2,4-bistrifluorometil-fenilo	CH ₃		RMN (¹ H, CDCl ₃): δ 7,99 (d, 1H), 7,86 (dd, 1H), 7,54 (d, 1H), 4,51 (dd, 1H), 4,37 (dd, 1H), 3,92 (t, 2H), 3,49 (s, 3H), 3,45 (m, 2H), 3,10 (t, 2H), 2,38 (s, 3H), 1,66 (m, 2H), 1,01 (t, 3H). EM (m/z): 450 [MH ⁺].
1-13	2-trifluorometil-4-carboxiamino-fenilo	CH ₃		RMN (¹ H, CDCl ₃): δ 8,19 (d, 1H), 8,00 (dd, 1H), 7,48 (d, 1H), 6,5-6,3 (bs, 1H), 5,7-5,5 (bs, 1H), 5,19 (m, 1H), 3,91, (t, 2H), 3,06 (t, 2M), 2,37 (s, 3H), 1,70 (m, 4H), 0,95 (t, 6H).
1-14	3-(2-(1-etilpropoxi)-6-trifluorometil-piridina	CH ₃		RMN (¹ H, CDCl ₃): δ 8,20 (d, 1H), 7,41 (d, 1H), 5,93 (m, 2H), 4,20 (t, 2H), 3,05 (t, 2H), 2,32 (s, 3H), 1,80 -1,65 (m, 8H), 0,96-0,90 (m, 12H). EM (m/z): 453 [MH ⁺].
1-15	2-ciano-4-trifluorometil-fenilo	CH ₃		RMN (¹ H, CDCl ₃): δ 7,92 (d, 1H), 7,88, (d, 1H), 7,75 (dd, 1H), 5,21 (m, 1H), 4,33 (t, 2H), 3,08 (t, 2H), 2,47 (s, 3H), 1,69, (m, 4H), 0,93 (t, 6H). IR (CDCl ₃ , cm ⁻¹): 2228, 1590.
1-16	2,4-bistrifluorometil-fenilo	CH ₃		RMN (¹ H, CDCl ₃): δ 8,01 (bs, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,32 (d, 1H), 4,48-4,38 (m, 2H), 3,95 (t, 2H), 3,84 (m, 1H), 3,12 (t, 2H), 2,35 (s, 3H), 1,60 (m, 2H), 1,04 (t, 3H) IR (nujol, cm ⁻¹): 3393 EM (m/z): 436 [MH] ⁺ .

Ejemplo 2

Actividad de enlace al CRF

5 Se determinó la afinidad de enlace al CRF *in vitro* mediante la capacidad que poseen los compuestos para desplazar el ^{125}I -oCRF y ^{125}I -sauvagina para SPA CRF1 y CRF2, respectivamente, de receptores del CRF humanos recombinantes expresados en membranas celulares de ovario de hámster chino (CHO). Para la preparación de membranas, se recogieron células CHO a partir de matraces T confluentes en disolución tampón de SPA (HEPES/KOH 50 mM, EDTA 2 mM; MgCl_2 10 mM, pH 7,4) en tubos de centrifuga de 50 ml, se homogeneizaron con un Polytron y se centri-
10 fugaron (50.000 g durante 5 minutos a 4°C: centrifuga Beckman con rotor JA20). El sedimento se volvió a suspender, se homogeneizó y se centrifugó como anteriormente.

El experimento de SPA se realizó en un Optiplate mediante la adición de 100 μl de la mezcla de reactivo a 1 μl de la dilución del compuesto (disolución de DMSO al 100%) por pocillo. La mezcla de ensayo se preparó mezclando la
15 disolución tampón de SPA, esferas WGA SPA (2,5 mg/ml), BSA (1 mg/ml) y membranas (50 y 5 μg de proteína/ml para CRF1 y CRF2, respectivamente) y 50 pM de radioligando. La placa se incubó durante la noche (> 18 horas) a temperatura ambiente y se leyó con el contador Topcount de Packard con un protocolo de recuento de ^{125}I de WGA-SPA.

20 Ejemplo 3

Ensayo funcional del CRF

25 Los compuestos de la invención se caracterizaron en un análisis funcional para la determinación de su efecto inhibitor. Células CRF-CHO humanas se estimularon con CRF y se evaluó la activación de los receptores midiendo la acumulación de cAMP.

Las células CHO obtenidas a partir de un matraz T confluyente se volvieron a suspender en medio de cultivo sin
30 G418 y se dispensaron en una placa de 96 pocillos, 25.000 c/pocillo, 100 μl /pocillo y se incubaron durante la noche. Después de la incubación el medio se sustituyó por 100 μl de disolución tampón de cAMP IBMX calentada a 37°C (KCl 5 mM, NaHCO_3 5 mM, NaCl 154 mM, HEPES 5 mM, CaCl_2 2,3 mM, MgCl_2 1 mM; glucosa 1 g/l, pH 7,4 al que se le había añadido 1 mg/ml de BSA e IBMX 1 mM) y 1 μl de dilución del antagonista en DMSO puro. Después de 10 minutos más de incubación a 37°C en un incubador de placas sin CO_2 , se añadió 1 μl de dilución del agonista en
35 DMSO puro. Como anteriormente, la placa se incubó durante 10 minutos y después se midió el contenido de AMPc celular utilizando el kit Amersham RPA 538.

40

45

50

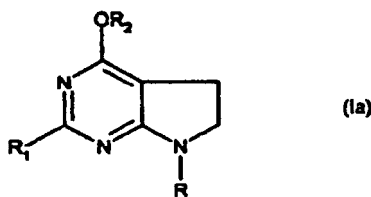
55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de fórmula (I), incluyendo sus estereoisómeros, y sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables



en la que:

R es fenilo o piridinilo y cada uno de los grupos R anteriores puede estar sustituido con 1 a 4 grupos elegidos entre:

halógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, -COR₄ y ciano;

R₁ es metilo;

R₂ corresponde a un grupo CHR₆R₇;

R₃ es hidrógeno o alquilo C₁-C₆;

R₄ independientemente de R₃, tiene los mismos significados;

R₆ es hidrógeno, alquenilo C₂-C₆ o alquilo C₁-C₆, en el que cada uno de los grupos R₆ anteriores puede estar sustituido con uno o más grupos elegidos entre: alcoxi C₁-C₆ e hidroxilo;

R₇ independientemente de R₆, tiene los mismos significados;

2. Compuestos según la reivindicación 1, en los que R₁ es un grupo alquilo C₁-C₃ o un grupo haloalquilo C₁-C₃.

3. Compuestos según la reivindicación 1 ó 2, en los que R es un grupo arilo elegido entre: 2,4-diclorofenilo y 2,4-trifluorometilfenilo.

4. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, elegido entre el grupo que consiste en:

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

7-(2,4-diclorofenil)-4-(1-isopropil-2-metil-propoxi)-2-metil-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d] pirimidina (1-2);

7-(2,4-diclorofenil)-4-(1-isopropil-3-metil-butoxi)-2-metil-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d] pirimidina (1-3);

7-(2,4-diclorofenil)-4-(2-metoxi-1-metoximetil-etoxi)-2-metil-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidina (1-1-4);

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

7-(2,4-diclorofenil)-4-(2-etoxi-1-etoximetil-etoxi)-2-metil-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d] pirimidina (1-6);

7-(2,4-bis-trifluorometil-fenil)-4-(1-etil-propoxi)-2-metil-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d] pirimidina (1-7);

7-(2,4-diclorofenil)-4-(1-etil-2-metil-aliloxi)-2-metil-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidina (1-8);

7-(2,4-diclorofenil)-4-(1-metoximetil-propoxi)-2-metil-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d] pirimidina (1-9);

2-[7-(2,4-diclorofenil)-2-metil-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il]butan-1-ol (1-10);

7-(2,4-bis-trifluorometil-fenil)-4-(1-metoximetil-propoxi)-2-metil-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidina (1-12);

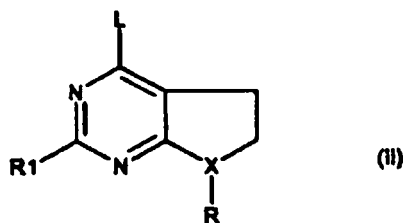
4-[4-(1-etil-propoxi)-2-metil-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-trifluorometil-benzamida (1-13);

4-(1-etil-propoxi)-7-[2-(1-etil-propoxi)-6-trifluorometil-piridin-3-il]-2-metil-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidina(1-14);

ES 2 307 750 T3

2-[4-(1-etil-propoxi)-2-metil-5,6-dihidro-pirrol[2,3-*d*]pirimidin-7-il]-5-trifluorometil-benzonitrilo (1-15).

5. Un procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, que comprende la reacción de un compuesto de fórmula (II), en la que X es nitrógeno y en la que L es un grupo saliente,



con el compuesto alcohólico (III) HOCHR_{2a}R_{3a} en el que R_{2a} y R_{3a} tienen los significados definidos en la reivindicación 1 para R₂ y R₃ o son un grupo convertible en ellos.

6. El uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la preparación de un medicamento para su uso en el tratamiento de estados mediados por el CRF (factor de liberación de corticotropina).

7. El uso de un compuesto según la reivindicación 6, en la preparación de un medicamento para su uso en el tratamiento de la depresión y ansiedad.

8. El uso de un compuesto según la reivindicación 6, en la preparación de un medicamento para su uso en el tratamiento de la IBS (enfermedad del intestino irritable) y la IBD (enfermedad inflamatoria del intestino).

9. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, para su uso en el tratamiento de estados mediados por el CRF (factor de liberación de corticotropina).

10. Un compuesto según la reivindicación 9, para su uso en el tratamiento de la depresión y ansiedad.

11. Un compuesto según la reivindicación 10, para su uso en el tratamiento de la IBS (enfermedad del intestino irritable) y la IBD (enfermedad inflamatoria del intestino).

12. El uso de un compuesto marcado radiológicamente según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en una formulación de diagnóstico para usarla en los métodos de diagnóstico de estados mediados por el CRF (factor de liberación de corticotropina).

13. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, mezclado con uno o más vehículos o excipientes fisiológicamente aceptables.

14. Una formulación de diagnóstico que comprende un compuesto marcado radiológicamente según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, mezclado con uno o más vehículos o excipientes fisiológicamente aceptables.