



(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 274 972**

(51) Int. Cl.:
C07D 471/16 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Número de solicitud europea: **02727742 .5**

(86) Fecha de presentación : **21.05.2002**

(87) Número de publicación de la solicitud: **1392689**

(87) Fecha de publicación de la solicitud: **03.03.2004**

(54) Título: **Derivados de tri- y tetra-aza-acenaftileno como antagonistas de los receptores de CRF.**

(30) Prioridad: **21.05.2001 US 292660 P**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.06.2007

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.06.2007

(73) Titular/es: **NEUROCRINE BIOSCIENCES, Inc.**
10555 Science Center Drive
San Diego, California 92121, US
SB PHARMCO PUERTO RICO Inc. CSC, The
United States Corporation Company

(72) Inventor/es: **Di Fabio, Romano;**
Gentile, Gabriella;
Haddach, Mustapha;
St-Denis, Yves y
Williams, John Patrick

(74) Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 274 972 T3

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

Derivados de tri- y tetra-aza-acenaftileno como antagonistas de los receptores de CRF.

5 **Campo técnico**

Esta invención se refiere en general a los antagonistas de los receptores del CRF, y a métodos para tratar trastornos por medio de la administración de tales antagonistas a un animal de sangre caliente que lo necesite.

10 **Antecedentes de la invención**

El primer factor liberador de corticotropina (CRF) fue aislado de los hipotálamos ovinos e identificado como un péptido de 41 aminoácidos (Vale *et al.*, *Science* 213: 1394-1397, 1981). Posteriormente, se aislaron secuencias del CRF humano y de la rata y se determinó que eran idénticas, pero diferentes del CRF ovino en 7 de los 41 residuos de aminoácidos (Rivier *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 80: 4851, 1983; Shibahara *et al.*, *EMBO J.* 2: 775, 1983).

Se ha encontrado que el CRF produce profundas alteraciones en la función de los sistemas endocrino, nervioso e inmunitario. Se cree que el CRF es el principal regulador fisiológico de la liberación basal y liberación por estrés de la hormona adrenocorticotropa ("ACTH"), la β -endorfina, y otros péptidos derivados de la proopiomelanocortina ("POMC") desde el lóbulo anterior de la hipófisis (Vale *et al.*, *Science* 213: 1394-1397, 1981). En resumen, se cree que el CRF inicia sus efectos biológicos al unirse a un receptor de la membrana plasmática que se ha visto que está distribuido a lo largo del cerebro (DeSouza *et al.*, *Science* 224: 1449-1451, 1984), la hipófisis (DeSouza *et al.*, *Methods Enzymol.* 124: 560, 1986; Wynn *et al.*, *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 110: 602-608, 1983), las glándulas suprarrenales (Udelsman *et al.*, *Nature* 319: 147-150, 1986) y el bazo (Webster, E.L., and E.B. DeSouza, *Endocrinology* 122: 609-617, 1988). El receptor del CRF se acopla a una proteína que se une al GTP (Perrin *et al.*, *Endocrinology* 118: 1171-1179, 1986) que es mediadora del aumento de la producción intracelular de cAMP estimulado por el CRF (Bilezikjan, L.M., and W.W. Vale, *Endocrinology* 113: 657-662, 1983). El receptor del CRF ha sido clonado ahora a partir de la rata (Perrin *et al.*, *Endo.* 133(6): 3058-3061, 1993), y del cerebro humano (Chen *et al.*, *PNAS* 90(19): 8967-8971, 1993; Vita *et al.*, *FEBS* 335(1): 1-5, 1993). Este receptor es una proteína de 415 aminoácidos que comprende siete dominios que se extienden sobre la membrana. Una comparación de la identidad entre las secuencias de la rata y las humanas muestra un alto grado de homología (97%) en el nivel de los aminoácidos.

Además de su papel en la estimulación de la producción de ACTH y POMC, se cree también que el CRF coordina muchas de las respuestas endocrinas, neurovegetativas y de comportamiento frente al estrés, y puede estar implicado en la patofisiología de los trastornos afectivos. Además, se cree que el CRF es una llave intermedia en la comunicación entre los sistemas inmunitario, nervioso central, endocrino y cardiovascular (Crofford *et al.*, *J. Clin. Invest.*, 90: 2555-2564, 1992; Sapolsky *et al.*, *Science*, 238: 522-524, 1987; Tilders *et al.*, *Regul. Peptides* 5: 77-84, 1982). En total, parece que el CRF es uno de los neurotransmisores fundamentales del sistema nervioso central y desempeña un papel crucial en la integración de la respuesta corporal global frente al estrés.

La administración del CRF directamente al cerebro produce respuestas de comportamiento, fisiológicas y endocrinas idénticas a las observadas en un animal expuesto a un ambiente estresante. Por ejemplo, la inyección intracerebroventricular de CRF da como resultado la activación del comportamiento (Sutton *et al.*, *Nature* 297: 331, 1982), la activación persistente del electroencefalograma (Ehlers *et al.*, *Brain Res.* 278: 332, 1983), la estimulación de la ruta simpatoadrenomedular (Brown *et al.*, *Endocrinology* 110: 928, 1982), un aumento de la frecuencia cardíaca y de la tensión arterial (Fisher *et al.*, *Endocrinology* 110: 2222, 1982), un aumento del consumo de oxígeno (Brown *et al.*, *Life Sciences* 30: 207, 1982), alteración de la actividad gastrointestinal (Williams *et al.*, *Am. J. Physiol.* 253: G582, 1987), reducción del consumo de alimentos (Levine *et al.*, *Neuropharmacology* 22: 337, 1983), modificación del comportamiento sexual (Sirinathsinghji *et al.*, *Nature* 305: 232, 1983), e inmunodepresión (Irwin *et al.*, *Am. J. Physiol.* 255: R744, 1988).

Además, los datos clínicos indican que puede haber hipersecreción del CRF en el cerebro en la depresión, en los trastornos relacionados con la ansiedad, y en la anorexia nerviosa. (DeSouza, *Ann. Reports in Med. Chem.* 25: 215-223, 1990). Por tanto, los datos clínicos indican que los antagonistas de los receptores del CRF pueden representar nuevos fármacos antidepresivos y/o ansiolíticos que pueden ser útiles en el tratamiento de los trastornos neuropsiquiátricos que demuestran una hipersecreción del CRF.

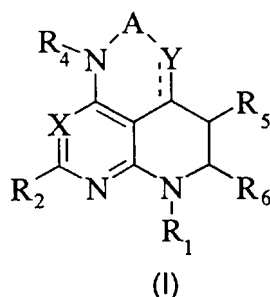
Los primeros antagonistas de los receptores del CRF fueron péptidos (véase, por ejemplo, la patente de Estados Unidos No. 4.605.642; Rivier *et al.*, *Science* 224: 889, 1984). Aunque estos péptidos probaron que los antagonistas del receptor del CRF pueden atenuar las respuestas farmacológicas al CRF, los antagonistas peptídicos del receptor del CRF tienen los inconvenientes usuales de los productos terapéuticos peptídicos incluyendo falta de estabilidad y una actividad oral limitada. Más recientemente, se han descrito antagonistas de los receptores del CRF de moléculas pequeñas. Por ejemplo, se han descrito como antagonistas de los receptores del CRF, derivados de 4-tio-5-oxo-3-pirazolina sustituida (Abreu *et al.*, patente de Estados Unidos No. 5.063.245) y derivados de 2-aminotiazol sustituido (Courtemanche *et al.*, patente australiana No. AU-A-41399/93). Se encontró que estos particulares derivados eran efectivos para inhibir la unión del CRF con su receptor en concentraciones de 1-10 μ M y 0,1-10 μ M, respectivamente.

Debido a la importancia fisiológica del CRF, sigue siendo un objetivo deseable el desarrollo de moléculas pequeñas biológicamente activas que tengan una significativa actividad de unión con el receptor del CRF y que sean capaces de antagonizar al receptor del CRF. Tales antagonistas de los receptores del CRF podrán ser útiles en el tratamiento de estados patológicos o enfermedades endocrinas, psiquiátricas y neurológicas, incluyendo los trastornos relacionados con el estrés en general.

Aunque se han hecho grandes avances para conseguir la regulación del CRF a través de la administración de antagonistas de los receptores del CRF, todavía existe la necesidad en la técnica de antagonistas efectivos de los receptores del CRF de moléculas pequeñas. Existe también la necesidad de composiciones farmacéuticas que contengan tales antagonistas de los receptores del CRF, así como métodos relativos al uso de las mismas para tratar, por ejemplo, los trastornos relacionados con el estrés. La presente invención cubre estas necesidades y proporciona otras ventajas relacionadas.

Sumario de la invención

En resumen, esta invención se dirige en general a antagonistas de los receptores del CRF, y más específicamente a los antagonistas de los receptores del CRF que tienen la siguiente estructura general (I):



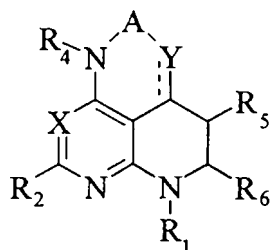
incluyendo sus estereoisómeros, profármacos y sales farmacéuticamente aceptables, en la que R_1 , R_2 , R_4 , R_5 , R_6 , A, X, e Y son como se definen más adelante.

Los antagonistas de los receptores del CRF de esta invención tienen utilidad en un amplio campo de aplicaciones terapéuticas, y se pueden usar para tratar una variedad de trastornos o enfermedades, incluyendo los trastornos relacionados con el estrés. Tales métodos incluyen administrar a un animal que lo necesite, una cantidad efectiva de un antagonista de los receptores del CRF de esta invención, preferiblemente en la forma de una composición farmacéutica. Por tanto, en otra realización, se describen composiciones farmacéuticas que contienen uno o más antagonistas de los receptores del CRF de esta invención en combinación con un vehículo y/o diluyente farmacéuticamente aceptable.

Estos y otros aspectos de la invención, quedarán claros con referencia a la siguiente descripción detallada. A este fin, se indican aquí diferentes referencias que describen en más detalle ciertos procedimientos, compuestos y/o composiciones.

Descripción detallada de la invención

La presente invención se dirige en general a los antagonistas de los receptores del CRF de la siguiente estructura (I):



o uno de sus estereoisómeros, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que:

A es un enlace;

X es nitrógeno o CR_3 ;

ES 2 274 972 T3

- Y es -C(R₈)=;
- R₁ es fenilo en el que al menos un átomo de hidrógeno está reemplazado con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en: halógeno, ciano, un hidrocarburo alifático saturado de cadena lineal o ramificada que contiene de 1 a 10 átomos de carbono, un hidrocarburo alifático saturado de cadena lineal o ramificada que contiene de 1 a 10 átomos de carbono unido mediante un puente de oxígeno, un hidrocarburo alifático saturado de cadena lineal o ramificada que contiene de 1 a 10 átomos de carbono que tiene al menos un átomo de hidrógeno reemplazado con un halógeno;
- R₂ es un hidrocarburo alifático saturado de cadena lineal o ramificada que contiene de 1 a 10 átomos de carbono;
- R₃ es hidrógeno;
- R₄ es un hidrocarburo alifático saturado de cadena lineal o ramificada que contiene de 1 a 10 átomos de carbono o un hidrocarburo alifático saturado de cadena lineal o ramificada que contiene de 1 a 10 átomos de carbono sustituido con un hidrocarburo alifático saturado de cadena lineal o ramificada que contiene de 1 a 10 átomos de carbono unido mediante un puente de oxígeno;
- R₅ es hidrógeno;
- R₆ es hidrógeno;
- R₈ es hidrógeno.

Como se usan aquí, los términos anteriores tienen los siguientes significados:

“Alquilo” significa un hidrocarburo alifático saturado o insaturado de cadena lineal o ramificada, cíclico o no cíclico, que contiene de 1 a 10 átomos de carbono, mientras que el término “alquilo inferior” tiene el mismo significado que alquilo pero contiene de 1 a 6 átomos de carbono. Los alquilos de cadena lineal saturados representativos incluyen metilo, etilo, *n*-propilo, *n*-butilo, *n*-pentilo, *n*-hexilo, y similares; mientras que los alquilos ramificados saturados incluyen isopropilo, *sec*-butilo, isobutilo, *terc*-butilo, isopentilo, y similares. Los alquilos cíclicos saturados representativos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, -CH₂ciclopropilo, -CH₂ciclobutilo, -CH₂ciclopentilo, -CH₂ciclohexilo, y similares; mientras que los alquilos cíclicos insaturados incluyen ciclopentenilo y ciclohexenilo, y similares. Los alquilos cíclicos, se denominan también “anillos homocíclicos” e incluyen di-anillos y poli-anillos homocíclicos tales como decalina y adamantilo. Los alquilos insaturados contienen al menos un doble o triple enlace entre átomos de carbono adyacentes (denominados “alquenilo” o “alquinilo”, respectivamente). Los alquenilos de cadena lineal o ramificada representativos incluyen etenilo, propilenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, isobutilenilo, 1-pentenilo, 2-pentenilo, 3-metil-1-butenilo, 2-metil-2-butenilo, 2,3-dimetil-2-butenilo, y similares; mientras que los alquinilos de cadena lineal o ramificada representativos incluyen acetilenilo, propinilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 1-pentinilo, 2-pentinilo, 3-metil-1-butenilo, y similares.

“Arilo” significa un resto carbocíclico aromático tal como fenilo o naftilo.

“Arlalquilo” significa un alquilo que tiene al menos un átomo de hidrógeno del alquilo reemplazado por un resto arilo, tal como bencilo, -CH₂-(1 o 2-naftilo), -(CH₂)₂fenilo, -(CH₂)₃fenilo, -CH(fenilo)₂, y similares.

“Heteroarilo” significa un anillo heterocíclico aromático de 5 a 10 miembros y que tiene al menos un heteroátomo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre, y que contiene al menos 1 átomo de carbono, incluyendo tanto los sistemas de anillos monocíclicos como los de anillos bicíclicos. Los heteroarilos representativos incluyen (pero sin limitarse a ellos) furilo, benzofuranilo, tiofenilo, benzotiofenilo, pirrolilo, indolilo, isoindolilo, azaindolilo, piridilo, quinolinilo, isoquinolinilo, oxazolilo, isoxazolilo, benzoxazolilo, pirazolilo, imidazolilo, bencimidazolilo, tiazolilo, benzotiazolilo, isotiazolilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, cinolinilo, ftalazinilo, y quinazolinilo.

“Heteroarilalquilo” significa un alquilo que tiene al menos un átomo de hidrógeno del alquilo reemplazado por un resto heteroarilo, tal como -CH₂piridinilo, -CH₂pirimidinilo, y similares.

“Heterociclo” (también denominado aquí “anillo heterocíclico”) significa un anillo heterocíclico monocíclico de 5 a 7 miembros o policíclico de 7 a 14 miembros, que es saturado, insaturado o aromático, y que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, y donde los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados, y el heteroátomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado, incluyendo los anillos bicíclicos en los que cualquiera de los heterociclos anteriores está condensado con un anillo bencénico así como también los anillos heterocíclicos tricíclicos (y superiores). El heterociclo puede estar unido por medio de cualquier heteroátomo o átomo de carbono. Los heterociclos incluyen heteroarilos como se han definido antes. Así, además de los heteroarilos aromáticos detallados antes, los heterociclos incluyen también (pero sin limitarse a ellos) morfolinilo, pirrolidinonilo, pirrolidinilo, piperidinilo, hidantoinilo, valerolactamilo, oxiranilo, oxetanilo, tetrahifuranilo, tetrahidropirranilo, tetrahidropiridinilo, tetrahidropirimidinilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidrotiopirranilo, tetrahidropirimidinilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidrotiopirranilo, y similares.

ES 2 274 972 T3

“Heterocicloalquilo” significa un alquilo que tiene al menos un átomo de hidrógeno del alquilo reemplazado por un heterociclo, tal como -CH₂morfolinilo, y similares.

5 “Cicloalquilo” significa un anillo carbocíclico saturado o insaturado (pero no aromático) que contiene de 3-8 átomos de carbono, tal como ciclopentano, ciclohexano, cicloheptano, ciclohexeno, y similares.

“Cicloalquilocicloalquilo” significa un anillo cicloalquílico condensado con un anillo cicloalquílico, tal como decalina.

10 “Cicloalquilarilo” significa un anillo cicloalquílico condensado con un arilo, tal como tetralina.

“Cicloalquilheterociclo” significa un anillo cicloalquílico condensado con un anillo heterocíclico.

15 El término “sustituido” como se usa aquí significa cualquiera de los grupos anteriores (por ejemplo, alquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclo, heterocicloalquilo, etc.), en el que al menos un átomo de hidrógeno está reemplazado con un sustituyente. En el caso de un sustituyente ceto (“-C(=O)-”) están reemplazados dos átomos de hidrógeno. En un grupo sustituido, los “sustituyentes” dentro del contexto de esta invención incluyen halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, amino, alquilamino, dialquilamino, alquilo, alcoxi, alquiltio, haloalquilo, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, heterocicloalquilo, heterocicloalquilo sustituido, -NR_aR_b, -NR_aC(=O)R_b, -NR_aC(=O)NR_aR_b, -NR_aC(=O)OR_b, -NR_aSO₂R_b, -OR_a, -C(=O)R_a, -C(=O)OR_a, -C(=O)NR_aR_b, -OC(=O)NR_aR_b, -SH, -SR_a, -SOR_a, -S(=O)₂R_a, -OS(=O)₂R_a, -S(=O)₂OR_a, donde R_a y R_b son iguales o diferentes y son independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, heterocicloalquilo o heterocicloalquilo sustituido.

“Halógeno” significa flúor, cloro, bromo y yodo.

30 “Haloalquilo” significa un alquilo que tiene al menos un átomo de hidrógeno reemplazado por halógeno, tal como trifluorometilo y similares.

“Alcoxi” significa un resto alquilo unido por medio de un puente de oxígeno (esto es, -O-alquilo) tal como metoxi, etoxi, y similares.

35 “Alquiltio” significa un resto alquilo unido por medio de un puente de azufre (esto es, -S-alquilo) tal como metiltio, etiltio, y similares.

40 “Alquilsulfonilo” significa un resto alquilo unido por medio de un puente de sulfonilo (esto es, -SO₂-alquilo) tal como metilsulfonilo, etilsulfonilo, y similares.

“Alquilamino” y “dialquilamino” significa uno o dos restos alquilo unidos por medio de un puente de nitrógeno (esto es, -N-alquilo) tal como metilamino, etilamino, dimetilamino, dietilamino, y similares.

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

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

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

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

55 “Alquiloxialquilo” representa un alquilo sustituido con un grupo -O-alquilo.

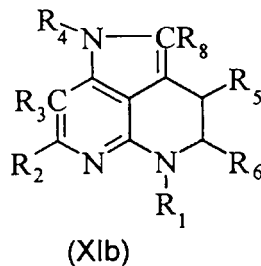
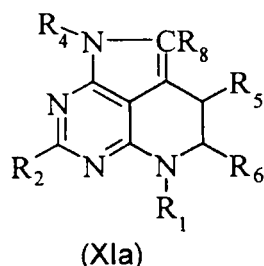
“Alquiltioalquilo” representa un alquilo sustituido con un grupo -S-alquilo.

“Mono- o di-(alquil)amino” representa un amino sustituido con un alquilo o con dos alquilos, respectivamente.

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

Dependiendo de los sustituyentes A, X, Y, los compuestos representativos de esta invención incluyen las siguientes estructuras (XIa) y (XIb)

65



En las realizaciones más específicas de esta invención, los grupos R_1 representativos de esta invención incluyen (pero sin limitarse a ellos) 2,4-diclorofenilo, 2,4-dimetil-fenilo, 2-cloro-4-metilfenilo, 2-metil-4-clorofenilo, 2,4,6-trimetilfenilo, 2-cloro-4-metoxifenilo, 2-metil-4-metoxifenilo, 2,4-dimetoxifenilo, 2-trifluorometil-4-clorofenilo, 3-metoxi-4-clorofenilo, 2,5-dimetoxi-4-clorofenilo, 2-metoxi-4-triclorometilfenilo, 2-metoxi-4-isopropilfenilo, 2-metoxi-4-trifluorometilfenilo, 2-metoxi-4-isopropilfenilo, 2-metoxi-4-metilfenilo, 4-metil-6-dimetilaminopiridin-3-ilo, 4-dimetilamino-6-metil-piridin-3-ilo, 6-dimetilamino-piridin-3-ilo y 4-dimetilamino-piridin-3-ilo.

Similarmente, los grupos R_2 representativos incluyen hidrógeno y alquilo tal como metilo y etilo, mientras que los grupos R_3 representativos incluyen hidrógeno, halógeno tal como cloro, flúor y bromo, alquilo tal como metilo y etilo, o haloalquilo tal como trifluorometilo.

Los compuestos preferidos según la invención son:

7-metil-1-(1-propil-butil)-5-[4-(1,1,2-trifluoro-etil)-2-trifluorometilfenil]-1,2,2a,3,4,5-hexahidro-1,5,6,8-tetraaza-acenaftileno (1-1-1);

3-metil-4-[7-metil-1-(1-propil-butil)-3,4-dihidro-1H-1,5,6,8-tetraaza-acenaftilen-5-il]-benzonitrilo (1-1-2);

4-[1-(1-etil-propil)-7-metil-3,4-dihidro-1H-1,5,6,8-tetraaza-acenaftilen-5-il]-3-metil-benzonitrilo (1-1-3);

3-cloro-4-[7-metil-1-(1-propil-butil)-3,4-dihidro-1H-1,5,6,8-tetraaza-acenaftilen-5-il]-benzonitrilo (1-1-4);

3-cloro-4-[1-(1-etil-propil)-7-metil-3,4-dihidro-1H-1,5,6,8-tetraaza-acenaftilen-5-il]-benzonitrilo (1-1-5);

5-(2,4-bis-trifluorometil-fenil)-1-(1-etil-propil)-7-metil-1,3,4,5-tetrahidro-1,5,6,8-tetraaza-acenaftileno (1-1-6);

5-(2,4-bis-trifluorometil-fenil)-7-metil-1-(1-propil-butil)-1,3,4,5-tetrahidro-1,5,6-triaza-acenaftileno (2-1-1).

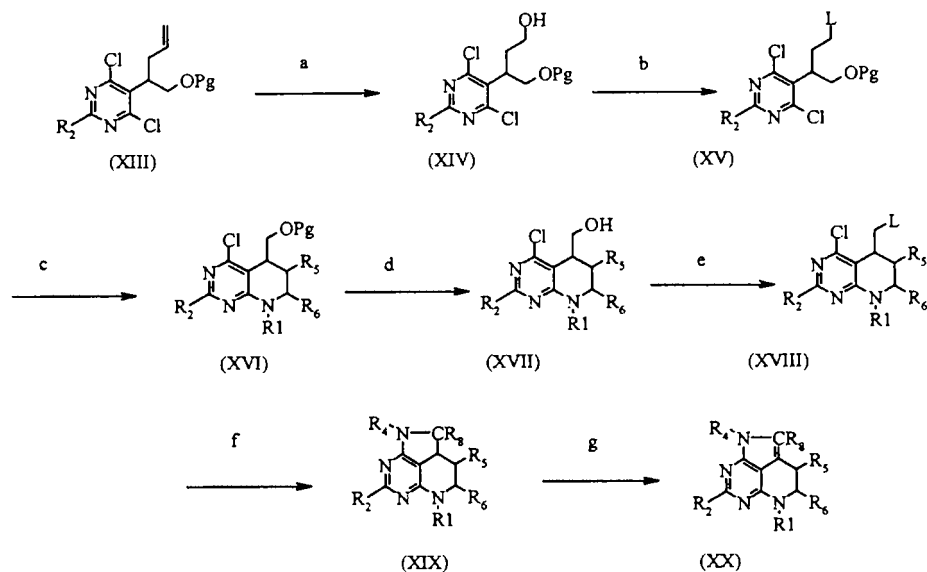
Los compuestos de la presente invención se pueden utilizar en general como la base libre. Alternativamente, los compuestos de esta invención se pueden usar en forma de sales de adición de ácido. Las sales de adición de ácido de los compuestos amino en forma de base libre de la presente invención se pueden preparar por métodos bien conocidos en la técnica, y se pueden formar a partir de ácidos orgánicos e inorgánicos.

Los ácidos orgánicos adecuados incluyen los 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. Por tanto, el término "sal farmacéuticamente aceptable" de la estructura (I) pretende englobar cualquiera y todas las formas de sales aceptables.

En general, se pueden preparar los compuestos de la estructura (I) según las técnicas de síntesis orgánica conocidas por los expertos en este campo, así como por los métodos representativos indicados en los ejemplos.

En particular, se pueden preparar los compuestos de la fórmula (XIa) según el siguiente esquema 1, partiendo de los compuestos (XIII), en los que el grupo hidroxilo está convenientemente protegido con un grupo protector adecuado (Pg), cuya preparación se describe en los siguientes ejemplos:

Esquema 1



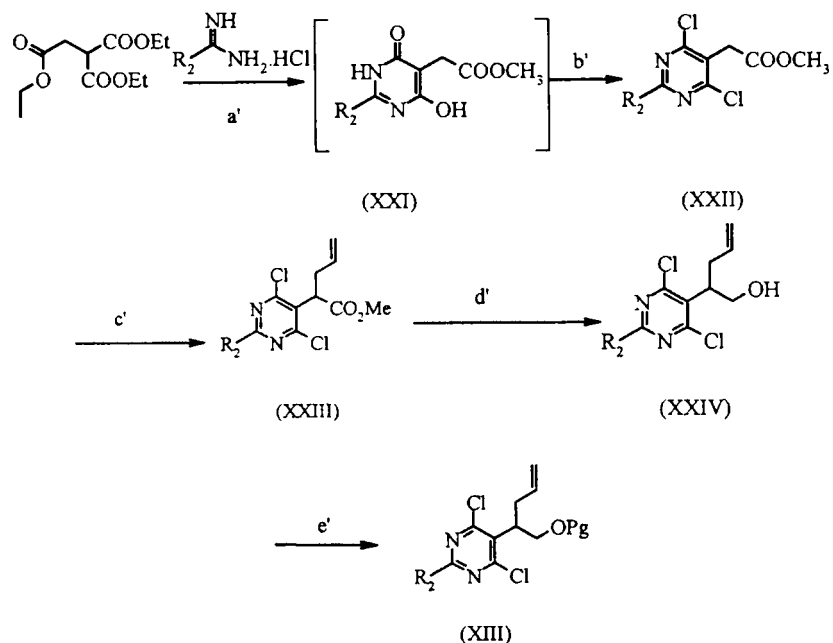
en el cual:

- la etapa a representa la rotura oxidativa del doble enlace, por ejemplo, por ozonización, seguida por tratamiento reductor;
- la etapa b representa la conversión del grupo hidroxilo en un grupo lábil, tal como mesilato;
- la etapa c representa la alquilación con el derivado de anilina R₁NH₂ adecuado en condiciones básicas fuertes, seguida por una ciclación intramolecular “*in situ*”;
- la etapa d representa la desprotección del grupo protector de hidroxilo (por ejemplo, Et₃N-3HF en DMF a temperatura ambiente, durante la noche);
- la etapa e representa la conversión del grupo hidroxilo en un grupo lábil, tal como mesilato;
- la etapa f representa la reacción con la amina R₄NH₂ adecuada, por calentamiento;
- la etapa g representa la deshidrogenación por oxidación con el agente oxidante adecuado (por ejemplo, DDQ).

Los compuestos de partida (XIII) se pueden preparar de forma conveniente según el siguiente esquema 2:

(Esquema pasa a página siguiente)

Esquema 2



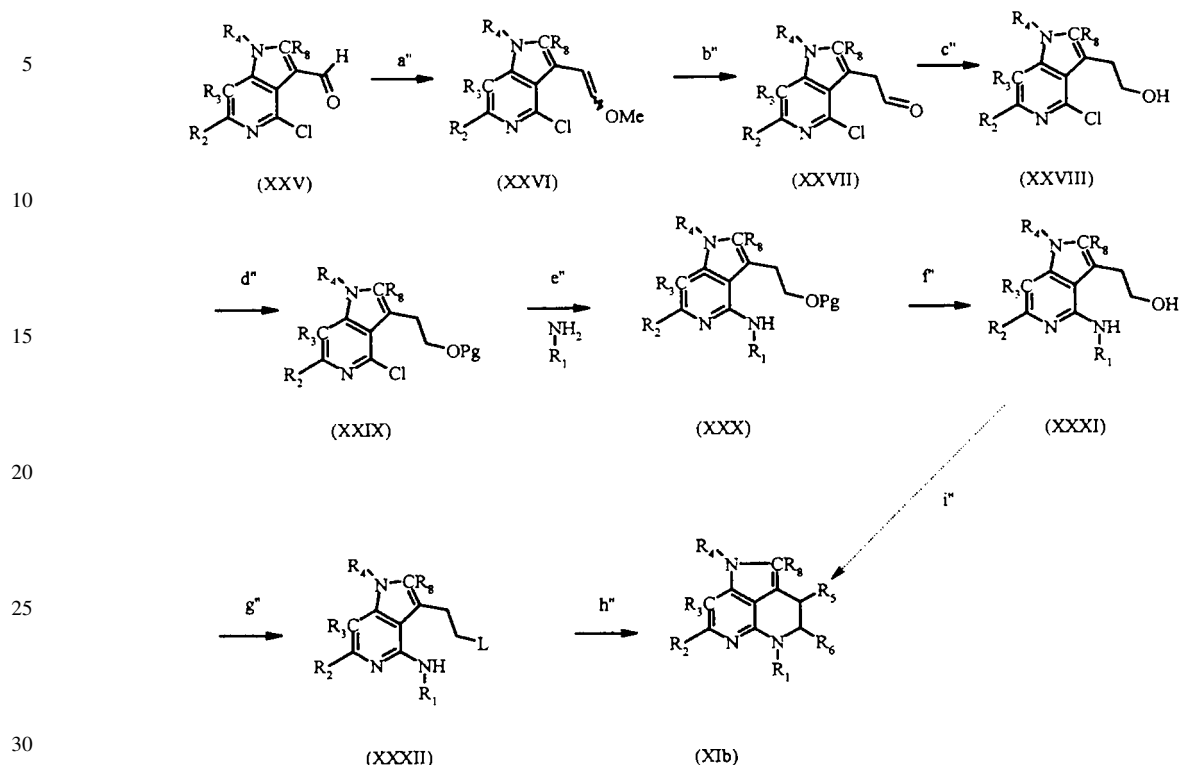
en el cual:

- la etapa a' representa la reacción con la amidina adecuada y la ciclación intramolecular en condiciones básicas (esto es, MeONa, tolueno a reflujo);
- la etapa b' representa la cloración (de forma similar a la descrita en Wayne G. C. *et al.*, J. Prakt. Chem., (2000), 342(5), 504-7);
- la etapa c' representa la alquilación con yoduro de alilo a 0°C en condiciones básicas (por ejemplo, LiHMDS);
- la etapa d' representa la reducción del grupo éster con un agente reductor adecuado, por ejemplo, DIBAL-H, en condiciones usuales (CH_2Cl_2 , de 0°C a temperatura ambiente);
- la etapa e' representa la protección del grupo hidroxilo, preferiblemente con *t*-BuPh₂SiCl (TBP), en DMF con DMAP como catalizador (de 0°C a temperatura ambiente).

Los compuestos de la fórmula (XIb) se pueden preparar de forma conveniente según el siguiente esquema 3, a partir de los compuestos de la fórmula (XXV):

(Esquema pasa a página siguiente)

Esquema 3



en el cual:

- la etapa a'' representa la homologación de un átomo de carbono por la reacción de Wittig con el iluro adecuado, en presencia de una base orgánica adecuada como *n*-BuLi. La reacción se lleva a cabo en un disolvente aprótico tal como acetonitrilo o un éter tal como tetrahydrofurano;
- la etapa b'' representa la hidrólisis usual en condiciones ácidas (por ejemplo, HCl en THF) del éter enólico (XXVI);
- la etapa c'' representa la reducción del grupo aldehído con un agente reductor adecuado (por ejemplo, NaBH_4);
- la etapa d'' representa la protección del hidroxilo, preferiblemente con *t*-BuMe₂SiCl (TBS), en DMF con imidazol y DMAP como catalizador (de 0°C a temperatura ambiente).
- la etapa e'' representa la reacción de Buchwald asistida por microondas con el derivado de anilina $R_1\text{NH}_2$ adecuado;
- la etapa f'' representa la desprotección del grupo protector de hidroxilo (por ejemplo, Et_3N -3HF en DMF a temperatura ambiente, durante la noche);
- la etapa g'' representa la conversión del grupo hidroxilo en un grupo lábil, tal como mesilato;
- la etapa h'' representa la ciclación intramolecular en condiciones básicas.

Alternativamente, los compuestos finales (XIb) se pueden obtener a partir de los compuestos (XXXI) por ciclación intramolecular, por ejemplo por mesilación del grupo hidroxilo en condiciones básicas (esto es, Et_3N) seguido por ciclación *in situ* (etapa i'').

En una realización preferida de la invención para los compuestos (XIa) y (XIb), R_3 , R_5 , R_6 y R_8 son hidrógeno.

Ejemplos de grupos protectores de hidroxilo adecuados incluyen éteres de trihidrocarbilo y sililo tales como el éter de trimetilsililo o el éter de *t*-butildimetilsililo. Los grupos protectores de hidroxilo se pueden separar por procedimientos estándar bien conocidos (tales como los descritos en *Protective Groups in Organic Chemistry*, pages 46-119, Edited by J. F. W. McOmie (Plenum Press, 1973)). Por ejemplo cuando R_b es un grupo *t*-butildimetilsililo, éste se puede separar por tratamiento con trihidrofluoruro de trietilamina.

La presente invención incluye también compuestos marcados isotópicamente, que son idénticos a los representados en las fórmulas I y siguientes, excepto por el hecho de que uno o más átomos están reemplazados por un átomo

que tiene una masa atómica o un número másico diferente de la masa atómica o número másico que usualmente se encuentra en la naturaleza. Ejemplos de isótopos que se pueden incorporar a los compuestos de la invención, incluyen los 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 . Los compuestos de la presente invención, y las sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos, que contienen los isótopos mencionados y/o otros isótopos de otros átomos, están dentro del alcance de la presente invención. Los compuestos de la presente invención marcados isotópicamente, por ejemplo aquellos a los que se han incorporado isótopos radiactivos tales como ^3H o ^{14}C , son útiles en los ensayos del fármaco y/o de distribución en el tejido sustrato. Los isótopos tritiados, esto es ^3H y los de carbono-14, esto es ^{14}C , son especialmente preferidos por su facilidad de preparación y detectabilidad. Los isótopos ^{11}C y ^{18}F son particularmente útiles en la PET (tomografía con emisión de positrones), y los isótopos ^{125}I son particularmente útiles en la SPECT (tomografía con emisión de fotones simples controlada por ordenador), todas ellas técnicas útiles en el diagnóstico por imagen del cerebro. Además, la sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio, esto es, ^2H , puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas que resultan de la mayor estabilidad metabólica, por ejemplo el aumento de la semi-vida *in vivo* o la reducción de los requerimientos de dosis, y por tanto pueden ser preferidos en algunas circunstancias. Los compuestos de la fórmula I y siguientes de esta invención marcados isotópicamente, generalmente se pueden preparar llevando a cabo los procedimientos descritos en los esquemas y/o en los ejemplos que siguen, reemplazando un reactivo no marcado isotópicamente por un reactivo marcado isotópicamente fácilmente disponible.

La eficacia de un compuesto como antagonista de los receptores del CRF se puede determinar por diferentes métodos de ensayo. Los antagonistas adecuados del CRF de esta invención son capaces de inhibir la unión específica del CRF a su receptor y antagonizar las actividades asociadas con el CRF. Se puede evaluar un compuesto de la estructura (I) en cuanto a su actividad como antagonista del CRF por uno o más ensayos generalmente aceptados para este propósito, incluyendo (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). Como se ha mencionado antes, los antagonistas del CRF adecuados incluyen los compuestos que demuestran una afinidad por el receptor del CRF. Se puede determinar la afinidad por el receptor del CRF por los estudios de unión que miden la capacidad de un compuesto de inhibir la unión de un CRF radiomarcado (por ejemplo, [^{125}I]tirosina-CRF) a su receptor (por ejemplo, los receptores preparados a partir de membranas de la corteza cerebral de la rata). El ensayo de unión de un radioligando descrito por DeSouza *et al.* (cita anterior, 1987) proporciona un ensayo para determinar la afinidad de un compuesto por el receptor del CRF. Tal actividad se calcula típicamente a partir de la IC_{50} como la concentración de un compuesto necesaria para desplazar del receptor el 50% del ligando radiomarcado, y se expresa como un valor " K_i " calculado por la siguiente ecuación:

$$K_i = \frac{\text{IC}_{50}}{1 + L/K_D}$$

donde L = radioligando y K_D = afinidad del radioligando por el receptor (Cheng and Prusoff, *Biochem. Pharmacol.* 22: 3099, 1973).

Aparte de inhibir la unión con el receptor del CRF, la actividad de un compuesto como antagonista de los receptores del CRF se puede establecer por la capacidad del compuesto de antagonizar una actividad asociada con el CRF. Por ejemplo, se sabe que el CRF estimula diferentes procesos bioquímicos, incluyendo la actividad de la adenilato-ciclasa. Por tanto, se pueden evaluar los compuestos como antagonistas del CRF por su capacidad para antagonizar la actividad de la adenilato-ciclasa estimulada por el CRF midiendo, por ejemplo, los niveles de cAMP. El ensayo de la actividad de la adenilato-ciclasa estimulada por el CRF descrito por Battaglia *et al.*, (cita anterior, 1987) proporciona un ensayo para determinar la capacidad de un compuesto de antagonizar la actividad del CRF. Por tanto, la actividad antagonista del receptor del CRF se puede determinar por técnicas de ensayo que generalmente incluyen un ensayo inicial de unión (tal como se ha descrito por DeSouza (cita anterior, 1987)) seguido por un protocolo de detección del cAMP (tal como se ha descrito por Battaglia *et al.*, (cita anterior, 1987)).

Con relación a las afinidades de unión al receptor del CRF, los antagonistas de los receptores del CRF de esta invención tienen un K_i menor que $10\text{ }\mu\text{M}$. En una realización preferida de esta invención, un antagonista del receptor del CRF tiene un K_i menor que $1\text{ }\mu\text{M}$, y más preferiblemente menor que $0,25\text{ }\mu\text{M}$ (esto es, 250 nM). Como se indica en mayor detalle más adelante, los valores de K_i de los compuestos representativos de esta invención se pueden determinar por los métodos indicados en el ejemplo 3.

Los antagonistas de los receptores del CRF de la presente invención demuestran actividad en el sitio del receptor del CRF, y se pueden usar como agentes terapéuticos para el tratamiento de una amplia serie de trastornos o enfermedades incluyendo los trastornos o enfermedades endocrinas, psiquiátricas y neurológicas. Más específicamente, los antagonistas de los receptores del CRF de la presente invención pueden ser útiles en el tratamiento de enfermedades o trastornos fisiológicos que resultan de la hipersecreción de CRF. Ya que se cree que el CRF es un neurotransmisor fundamental que activa y coordina las respuestas endocrinas, de comportamiento y automáticas al estrés, los antagonistas de los receptores del CRF de la presente invención se pueden usar para tratar trastornos neuropsiquiátricos. Los trastornos neuropsiquiátricos que se pueden tratar con los antagonistas de los receptores del CRF de esta invención incluyen los trastornos afectivos tal como depresión; trastornos relacionados con la ansiedad tal como el trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de pánico, trastorno obsesivo-compulsivo, agresión anormal, anormalidades cardiovasculares tales como angina inestable e hipertensión reactiva; y trastornos de la conducta alimentaria tales como anorexia nerviosa, bulimia, y síndrome del intestino irritable (IBS). Los antagonistas del CRF pueden ser útiles también para tratar

la inmunodepresión inducida por el estrés, asociada con diferentes estados patológicos, así como el ictus. Otros usos de los antagonistas del CRF de esta invención incluyen el tratamiento de enfermedades inflamatorias (tales como artritis reumatoide, uveitis, asma, enfermedad inflamatoria del intestino (IBD) y motilidad gastrointestinal), enfermedad de Cushing, espasmos infantiles, epilepsia y otras convulsiones tanto en niños como en adultos, y diferentes abusos y abandonos de sustancias (incluyendo el alcoholismo).

En otra realización de la invención, se describen composiciones farmacéuticas que contienen uno o más antagonistas del receptor del CRF. Con vistas a la administración, los compuestos de la presente invención se pueden formular como composiciones farmacéuticas. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención comprenden un antagonista del receptor del CRF de la presente invención (esto es, un compuesto de la estructura (I)) y un vehículo y/o diluyente farmacéuticamente aceptable. El antagonista del receptor del CRF está presente en la composición en una cantidad que es efectiva para tratar un trastorno particular, esto es, en una cantidad suficiente para alcanzar la actividad antagonista del receptor del CRF, y preferiblemente con toxicidad aceptable para el paciente. Preferiblemente, las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden incluir un antagonista del receptor del CRF en una cantidad de 0,1 mg a 250 mg por dosis dependiendo de la vía de administración, y más preferiblemente de 1 mg a 60 mg. Un experto en la técnica podrá determinar fácilmente las concentraciones y dosis apropiadas.

Los vehículos y/o diluyentes farmacéuticamente aceptables son familiares para los expertos en la técnica. Para las composiciones formuladas como soluciones líquidas, los vehículos y/o diluyentes aceptables incluyen solución salina y agua estéril, y pueden incluir opcionalmente antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y otros aditivos comunes. Las composiciones se pueden formular también como píldoras, cápsulas, gránulos, o comprimidos que contienen, además del antagonista del receptor del CRF, diluyentes, agentes dispersantes y tensioactivos, aglutinantes, y lubricantes. Un experto en esta técnica puede formular además el antagonista del receptor del CRF de una manera apropiada, y de acuerdo con las prácticas aceptadas, tales como las descritas en *Remington's Pharmaceutical Sciences*, Gennaro, Ed., Mack Publishing Co., Easton, PA 1990.

Con respecto a los estereoisómeros, los compuestos de la estructura (I) pueden tener centros quirales y se pueden presentar como racematos, mezclas racémicas y como enantiómeros o diastereoisómeros individuales. Todas estas formas isómeras están incluidas dentro de la presente invención, incluyendo sus mezclas. Además, algunas de las formas cristalinas de los compuestos de la estructura (I) pueden existir como polimorfos, que están incluidos en la presente invención. Adicionalmente, algunos de los compuestos de la estructura (I) también pueden formar solvatos con agua u otros disolventes orgánicos. Tales solvatos se incluyen del mismo modo dentro del alcance de esta invención.

Los compuestos de la presente invención se pueden usar en un método para tratar una variedad de trastornos o enfermedades incluyendo trastornos o enfermedades endocrinas, psiquiátricas y neurológicas. Tales métodos incluyen la administración de un compuesto de la presente invención a un animal de sangre caliente en una cantidad suficiente para tratar el trastorno o enfermedad. Tales métodos incluyen la administración sistémica de un antagonista de los receptores del CRF de esta invención, preferiblemente en la forma de una composición farmacéutica. Como se usa aquí, la administración sistémica incluye métodos de administración oral y parenteral. Para la administración oral, las composiciones farmacéuticas adecuadas de los antagonistas del receptor del CRF incluyen polvos, gránulos, píldoras, comprimidos, y cápsulas así como líquidos, jarabes, suspensiones y emulsiones. Estas composiciones pueden incluir también aromatizantes, conservantes, agentes de suspensión, espesantes y emulsionantes, y otros aditivos farmacéuticamente aceptables. Para la administración parenteral, los compuestos de la presente invención se pueden preparar en soluciones acuosas inyectables que pueden contener, aparte del antagonista del receptor del CRF, tampones, antioxidantes, bacteriostáticos, y otros aditivos comúnmente empleados en tales soluciones.

Como se ha mencionado antes, la administración de un compuesto de la presente invención se puede usar para tratar una amplia variedad de trastornos o enfermedades. En particular, los compuestos de la presente invención se pueden administrar a un animal de sangre caliente para el tratamiento de la depresión, trastornos de ansiedad, trastorno de pánico, trastorno obsesivo-compulsivo, agresión anormal, angina inestable, hipertensión reactiva, anorexia nerviosa, bulimia, síndrome del intestino irritable (IBS), inmunodepresión inducida por el estrés, ictus, inflamación, enfermedad de Cushing, espasmos infantiles, epilepsia y abuso o abandono de sustancias.

Los siguientes ejemplos se dan con propósitos de ilustración pero no como limitación.

Ejemplos

Los antagonistas de los receptores del CRF de esta invención se pueden preparar por los métodos descritos en los ejemplos 1 y 2. El ejemplo 3 presenta un método para determinar la actividad de unión al receptor (K_i), y el ejemplo 4 describe un ensayo para seleccionar los compuestos de esta invención en cuanto a la actividad de adenilato-ciclase estimulada por el CRF.

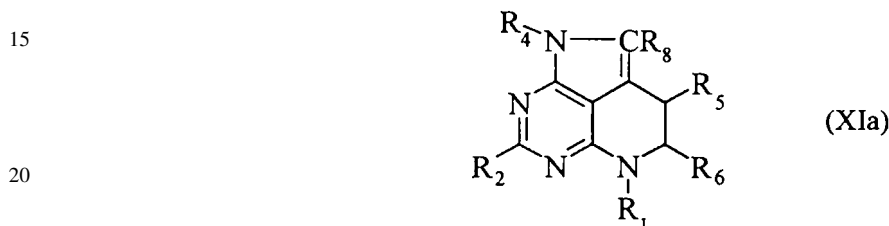
En los intermedios y ejemplo, a menos que se indique otra cosa:

Los puntos de fusión (m.p.) se determinaron en un aparato de puntos de fusión Gallenkamp y no están corregidos. Todas las temperaturas se expresan como °C. Los espectros de infrarrojos se midieron en un instrumento de FT-IR. Los espectros de resonancia magnética protónica ($^1\text{H-NMR}$) se registraron a 400 MHz, los desplazamientos químicos se expresan en ppm a partir de (δ) Me_4Si , usado como estándar interno, y se denominan como singletes (s), dobletes (d),

dobletes de dobles (dd), tripletes (t), cuartetos (q) o multipletes (m). La cromatografía en columna se realizó sobre gel de sílice (Merck AG Darmstadt, Germany). En el texto se usan las siguientes abreviaturas: EtOAc = acetato de etilo, cHex = ciclohexano, CH₂Cl₂ = diclorometano, Et₂O = éter dietílico, DDQ = 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona; DMF = N,N-dimetilformamida, DIPEA = N,N-diisopropiletilamina, MeOH = metanol, Et₃N = trietilamina, TBS = *tert*-butildimetilsililo; TBP = *tert*-butildifenilsililo; TFA = ácido trifluoroacético, THF = tetrahidrofurano, DIBAL-H = hidruro de diisobutilaluminio, DMAP = dimetilaminopiridina, LHMDs = hexametildisilazano de litio; TLC indica cromatografía en capa fina sobre placas de sílice, y secado indica una solución secada sobre sulfato de sodio anhidro; r.t. (RT) indica temperatura ambiente.

10 Ejemplo 1

Síntesis de los compuestos de la estructura (XIa) representativos



25 Intermedio 1

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

Se añadió sodio (1,74 g, 3 equivalentes) en porciones a MeOH anhidro (60 ml) a 0°C, bajo N₂. Una vez consumido el sodio metálico, se añadió hidrócloruro de acetamida (7,06 g, 3 equivalentes). Después de 20 minutos de agitación, se separó por filtración el NaCl precipitado. Se añadió a la solución de acetamida libre una solución de éster dietílico del ácido 2-etoxycarbonil-succínico (6,04 g, 24,5 mmol) en MeOH anhidro (20 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 días. Se concentró la mezcla de reacción a sequedad en vacío y la espuma amarilla (8,69 g) obtenida se mezcló entonces con POCl₃ (70 ml) y se calentó a reflujo durante 3,5 horas. Se enfrió la solución resultante a temperatura ambiente y se vertió lentamente sobre hielo/agua (600 ml) y NH₄OH (50 ml) con agitación vigorosa. Se extrajo el producto con EtOAc (3 x 50 ml) y con Et₂O (3 x 20 ml). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con H₂O (60 ml) y salmuera (40 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron en vacío. El aceite crudo se purificó por cromatografía instantánea (gel de sílice, cHex/AcOEt 9:1). Se obtuvo el intermedio 1 como un sólido amarillo (4,72 g; 73%).

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

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

45 Intermedio 2

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

A una solución del intermedio 1 (3 g, 1 equivalente) en THF anhidro (60 ml) a -78°C, bajo N₂, se añadió gota a gota LiHMDS (1 M en THF) (16,03 ml, 1,25 equivalentes). Se enfrió la mezcla de reacción a 0°C y se agitó durante 30 minutos. Se enfrió la mezcla de reacción a -78°C y se añadió gota a gota yoduro de alilo (1,58 ml, 1,35 equivalentes) en 1,5 horas. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 3 horas. Después se añadió agua (30 ml) y se extrajo la mezcla de reacción con EtOAc (3 x 60 ml). Se reunieron las capas orgánicas y se lavaron con NaCl acuoso saturado (1 x 20 ml) y se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Se filtraron los sólidos y se evaporó el disolvente para dar un producto crudo, que se purificó por cromatografía instantánea (gel de sílice, EtOAc al 5%/ciclohexano). Se obtuvo el intermedio 2 como un sólido blanco (2,4 g, 8,76 mmol, 68%).

55 NMR (¹H, CDCl₃): δ 5,77 (m, 1H), 5,03 (m, 2H), 4,43 (dd, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,12 (m, 1H), 2,78 (m, 1H), 2,73 (s, 3H).

60 MS (*m/z*): 275 [MH]⁺.

Intermedio 3

65 *2-(4,6-Dicloro-2-metil-pirimidin-5-il)-pent-4-en-1-ol*

A una solución del intermedio 2 (257 mg, 0,937 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (9,3 ml) a -78°C, bajo N₂, se añadió DIBAL-H (solución 1 M en hexano, 5,6 ml, 6 equivalentes). Después de la adición del DIBAL-H, se agitó la mezcla de

ES 2 274 972 T3

reacción a -78°C durante 1 hora y durante 2 horas a 0°C . Se vertió la mezcla de reacción sobre una solución de HCl 0,5 N en hielo (20 ml) y se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 10 ml). Los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron en vacío. Se obtuvieron 200 mg del intermedio 3 como un aceite incoloro (rendimiento 86%).

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

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

Intermedio 4

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

A una solución del intermedio 3 (152 mg, 0,61 mmol) en DMF anhidra (4 ml) a 0°C , bajo N_2 , se añadieron 4-DMAP (3,8 mg, 0,05 equivalentes), imidazol (420 mg, 10 equivalentes) y $\text{Ph}_2\text{tBuSiCl}$ (0,32 ml, 2 equivalentes). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadieron a esta solución 5 ml de NH_4Cl acuoso saturado en agua y se extrajo la mezcla con Et_2O (2 x 15 ml). Se lavaron los extractos orgánicos reunidos una vez con agua, una vez con salmuera y se secaron sobre Na_2SO_4 . Se filtraron los sólidos, se evaporó el disolvente y se purificó el aceite amarillo crudo por cromatografía instantánea (gel de sílice, cHex/EtOAc 95:5). Se obtuvo el intermedio 4 como un aceite incoloro (270 mg, 0,55 mmol, 90%).

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

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

Intermedio 5

4-(terc-Butil-difenil-silaniloxi)-3-(4,6-dicloro-2-metil-pirimidin-5-il)-1-ol

A una solución del intermedio 4 (1,52 g, 3,14 mmol) en mezcla anhidra de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (4/1 v/v, 50 ml) a -78°C , se hizo burbujear O_3 durante 15 minutos mientras se agitaba. Se diluyó la mezcla de reacción con MeOH anhidro (10 ml) y se añadió NaBH_4 (475 mg, 4 equivalentes) a -78°C . Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 3 horas y después se sofocó con NH_4Cl acuoso saturado (15 ml) y el producto se extrajo con Et_2O (3 x 60 ml). Se lavaron las capas orgánicas reunidas con NaCl acuoso saturado (1 x 20 ml), y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Se filtraron los sólidos y se evaporó el disolvente para dar un producto crudo que se purificó por cromatografía instantánea (gel de sílice, cHex/EtOAc 8:2). Se obtuvo el intermedio 5 como un aceite amarillo (1,14 g, 2,34 mmol, 74%).

NMR (^1H , DMSO): δ 7,55-7,33 (m, 10H), 4,46 (t, 1H), 4,09, 3,97, 2,92 (m, 3H), 3,40-3,20 (m, 2H), 2,00-1,76 (m, 2H), 2,56 (s, 3H), 0,84 (s, 9H).

MS (m/z): 489 [MH^+].

Intermedio 6

Éster del ácido metanosulfónico y 4-(terc-butil-difenil-silaniloxi)-3-(4,6-dicloro-2-metil-pirimidin-5-il)-butilo

A una solución del intermedio 5 (1,14 g, 2,33 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro (46 ml) a 0°C , se añadieron Et_3N (1,6 ml, 5 equivalentes) y MsCl (378 μl , 2,1 equivalentes). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió después agua (15 ml) y se extrajo la mezcla de reacción con CH_2Cl_2 (3 x 60 ml). Se lavaron las capas orgánicas reunidas con NaCl acuoso saturado (1 x 20 ml), y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Se filtraron los sólidos y se evaporó el disolvente para dar un producto crudo que se purificó por cromatografía instantánea (gel de sílice, cHex/EtOAc 8:2). Se obtuvo el intermedio 6 como un aceite amarillo (1,28 g, 2,26 mmol, 97%).

NMR (^1H , DMSO): δ 7,60-7,30 (m, 10H), 4,20, 4,10-3,90 (m,m, 5H), 3,07 (s, 3H), 2,57 (s, 3H), 2,34-2,06 (m, 2H), 0,84 (s, 9H).

MS (m/z): 567 [MH^+].

Intermedio 7

5-(terc-Butil-difenil-silaniloximetil)-4-cloro-2-metil-8-[4-(1,1,2-trifluoro-etil)-2-trifluorometil-fenil]-5,6,7,8-tetra-hidro-pirido[2,3-d]pirimidina

A una solución de 2,4-bis(trifluorometil)anilina (15,6 mg, 1 equivalente) en DMF anhidra (1 ml) a 0°C , se añadió NaH al 80%/aceite (4,5 mg, 2,2 equivalentes). Se agitó la mezcla de reacción a 0°C durante 15 minutos y después

ES 2 274 972 T3

a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se enfrió la mezcla de reacción a 0°C y se añadió una solución del intermedio 6 (38,7 mg, 0,068 mmol) en DMF anhidra (0,3 ml). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Se añadió después agua (2 ml) y se extrajo la mezcla de reacción con EtOAc (3 x 7 ml). Se lavaron las capas orgánicas reunidas con NaCl acuoso saturado (1 x 10 ml), y se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Se filtraron los sólidos y se evaporó el disolvente para dar un producto crudo que se purificó por cromatografía instantánea (gel de sílice, cHex/EtOAc 9:1). Se obtuvo el intermedio 7 como un aceite amarillo (19,4 mg, 0,029 mmol, 43%).

NMR (¹H, CDCl₃): δ 7,98-7,94 (d,d, 1H), 7,88-7,80 (dd,dd, 1H), 7,77-7,58, 7,44-7,32 (m, m, 3H), 7,35-7,14 (d,d, 1H), 3,98-3,94 (dd,dd, 1H), 3,73-3,55 (t,m, 1H), 3,63-3,59 (m,m, 1H), 3,44-3,36 (m, 2H), 3,38-3,30 (m, 2H), 2,55-2,40 (m,m, 1H), 2,17-2,15 (s,s, 1H), 2,04-1,90 (m,m, 1H), 0,98 (s, 9H).

MS (m/z): 664 [MH]⁺.

Intermedio 8

{4-Cloro-2-metil-8-[4-(1,1,2-trifluoro-etil)-2-trifluorometil-fenil]-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[2,3-d]pirimidin-5-il]-metanol

A una solución del intermedio 7 (52 mg, 0,078 mmol) en DMF anhidra (1 ml) a temperatura ambiente, bajo N₂, se añadió Et₃N·3HF (102 µl, 8 equivalentes) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante toda la noche. Se diluyó entonces con agua (2 ml) y se extrajo con Et₂O (3 x 5 ml). Se lavaron los extractos orgánicos reunidos con NaCl acuoso saturado (1 x 7 ml), y se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Se filtraron los sólidos y se evaporó el disolvente. El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea (gel de sílice, cHex/EtOAc 6:4). Se obtuvo el intermedio 8 como un aceite transparente (27 mg, 0,063 mmol, 81%).

NMR (¹H, DMSO): δ 8,26-8,12 (m, 2H), 7,90-7,80 (d, 1H), 5,08-4,98 (t, 1H), 3,90-3,60 (2H), 3,70-3,30 (2H), 3,24-3,10 (1H), 2,30 (m, 1H), 2,09 (s, 3H), 2,00-1,80 (m, 1H).

MS (m/z): 425 [MH]⁺.

Intermedio 9

Éster del ácido metanosulfónico y 4-cloro-2-metil-8-[4-(1,1,2-trifluoro-etil)-2-trifluorometil-fenil]-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[2,3-d]pirimidin-5-il-metilo

A una solución del intermedio 8 (130 mg, 0,306 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (4 ml) a 0°C, se añadieron Et₃N (213 µl, 5 equivalentes) y MsCl (50 µl, 2,1 equivalentes). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadió después agua (8 ml) y se extrajo la mezcla de reacción con CH₂Cl₂ (3 x 20 ml). Se lavaron las capas orgánicas reunidas con NaCl acuoso saturado (1 x 10 ml), y se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Se filtraron los sólidos y se evaporó el disolvente para dar un producto crudo que se purificó por cromatografía instantánea (gel de sílice, cHex/EtOAc 65/35). Se obtuvo el intermedio 9 como un aceite transparente (138 mg, 0,274 mmol, 90%).

NMR (¹H, DMSO): δ 8,30-8,14 (m, 2H), 7,95-7,80 (d,d, 1H), 4,56-4,20 (2H), 3,9-3,4 (m, 3H), 3,25 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 2,2-1,9 (m, 2H).

MS (m/z): 425 [MH]⁺.

Intermedio 10

7-Metil-1-(1-propil-butil)-5-[4-(1,1,2-trifluoro-etil)-2-trifluorometil-fenil]-1,2,2a,3,4,5-hexahidro-1,5,6,8-tetraaza-acenaftileno

Una mezcla del intermedio 9 (135 mg, 0,27 mmol) y heptil-4-amina (0,5 ml, 12 equivalentes) se calentó a 130°C (vial con tapón de rosca, baño de arena) durante 3 horas. Se enfrió entonces la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se diluyó con CH₂Cl₂ (3 ml). Se evaporó el disolvente y el producto crudo se purificó por cromatografía instantánea (gel de sílice, cHex/EtOAc 9:1). Se obtuvo el intermedio 10 como un sólido amarillo (29,4 mg, 0,06 mmol, 23%).

NMR (¹H, CDCl₃): δ 7,99 (s, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,48 (d, 1H), 4,06-3,24 (bm, 5H), 2,23-2,2 (bm, 4H), 1,74-1,1 (bm, 10H), 0,97 (t, 3H), 0,91 (t, 3H).

MS (m/z): 487 [MH]⁺.

ES 2 274 972 T3

Intermedio 11

4-[5-(terc-Butil-difenil-silaniloximetil)-4-cloro-2-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-d]pirimidin-8-il]-3-metil-benzonitrilo

A una solución de 4-amino-3-metilbenzonitrilo (14 mg, 0,106 mmol) en DMF (3,5 ml) a 0°C, bajo N₂, se añadió NaH al 80%/aceite (4,5 mg, 0,112 mmol). Se añadió el intermedio 6 (60 mg, 0,106 mmol) después de 30 minutos y agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 horas. Se enfrió después a temperatura ambiente y se diluyó con agua (20 ml). Se extrajo el producto con EtOAc (3 x 25 ml). Se lavaron los extractos orgánicos reunidos con NaCl acuoso saturado (2 x 20 ml), y se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Se filtraron los sólidos y se evaporó el disolvente. El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea (gel de sílice, ciclohexano/EtOAc 80%). Se obtuvo el intermedio 11 como un aceite transparente (28 mg, 0,52 mmol, rendimiento = 47%).

NMR (¹H, CDCl₃): δ 7,65 (s, 1H), 7,55 (m, 4H), 7,35 (m, 6H), 7,10 (d, 1H), 6,95 (d, 1H), 3,92 (m, 1H), 3,8 (m, 2H), 3,5-3,3 (m, 2H), 2,21 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,61 (m, 1H), 1,10 (s, 9H).

MS (m/z): 567 [MH]⁺.

Intermedio 12

4-(4-Cloro-5-hidroximetil-2-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-d]pirimidin-8-il)-3-metil-benzonitrilo

A una solución del intermedio 11 (28 mg, 0,05 mmol) en DMF anhidra (2,5 ml) a temperatura ambiente, bajo N₂, se añadió Et₃N·3HF (44 μl, 0,290 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 12 horas. Se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo el producto con EtOAc (3 x 25 ml). Se lavaron las capas orgánicas reunidas con NaCl acuoso saturado (2 x 20 ml), y se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Se filtraron los sólidos y se evaporó el disolvente. El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea (gel de sílice, cHex/EtOAc 6:4). Se obtuvo el intermedio 11 como un aceite transparente (22 mg, 0,08 mmol, 75%).

NMR (¹H, CDCl₃): δ 7,61-7,58 (m, 2H), 7,27 (m, 1H), 3,92-3,81 (m, 3H), 3,50-3,35 (m, 2H), 2,4 (m, 1H), 2,26 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 1,8 (m, 1H).

MS (m/z): 329 [MH]⁺.

Intermedio 13

4-[1-(1-Etil-propil)-7-metil-2,2a,3,4-tetrahidro-1H-1,5,6,8-tetraaza-acenaftilen-5-il]-3-metil-benzonitrilo

A una solución del intermedio 12 (43 mg, 0,131 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (2,5 ml) a 0°C, bajo N₂, se añadieron MsCl (13 μl, 0,328 mmol) y Et₃N (87 μl, 0,655 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 hora y después se diluyó con agua (20 ml). Se extrajo la mezcla de reacción con EtOAc (3 x 25 ml). Se lavaron las capas orgánicas reunidas con NaCl acuoso saturado (2 x 20 ml), y se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Se filtraron los sólidos y se evaporó el disolvente. Se disolvió el producto crudo en 3-amino-pentano (143 μl, 1,23 mmol) y se calentó la mezcla de reacción a 100°C (vial con tapón de rosca, baño de arena) durante 16 horas. Se enfrió entonces a temperatura ambiente y se purificó la mezcla de reacción por cromatografía instantánea (gel de sílice, cHex/EtOAc 75:25). Se obtuvo el intermedio 13 como un sólido blanco (23 mg, 0,074 mmol, 50%).

NMR (¹H, CDCl₃): δ 7,50 (d, 1H), 7,30 (dd, 1H), 7,55 (d, 1H), 3,86 (m, 1H), 3,70-3,23 (t+t, 2H), 3,43 (m, 1H), 3,63 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,18 (m, 1H), 1,74 (m, 1H), 1,59-1,45 (m, 4H), 0,99-0,78 (t+t, 6H).

MS (m/z): 362 [MH]⁺.

Intermedio 14

3-Metil-4-[7-metil-1-(1-propil-butil)-2,2a,3,4-tetrahidro-1H-1,5,6,8-tetraaza-acenaftilen-5-il]-benzonitrilo

A una solución del intermedio 12 (14 mg, 0,043 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (1,5 ml) a 0°C, bajo N₂, se añadieron MsCl (4 μl, 0,109 mmol) y Et₃N (28 μl, 0,216 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 hora y después se diluyó con agua (20 ml). Se extrajo el producto con EtOAc (3 x 25 ml). Se lavaron las capas orgánicas reunidas con NaCl acuoso saturado (2 x 20 ml), y se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Se filtraron los sólidos y se evaporó el disolvente. Se disolvió el producto crudo en 4-heptilamina (50 μl, 0,349 mmol) y se calentó la mezcla de reacción a 100°C (vial con tapón de rosca, baño de arena) durante 16 horas. Se enfrió entonces hasta temperatura ambiente y se purificó la mezcla de reacción por cromatografía instantánea (gel de sílice, cHex/EtOAc 75:25). Se obtuvo el intermedio 14 como un sólido blanco (5,0 mg, 0,020 mmol, 40%).

NMR (¹H, CDCl₃): δ 7,73 (s, 1H), 7,65 (dd, 1H), 7,41 (d, 1H), 3,95 (m, 1H), 3,78-3,6 (m, 2H), 3,5-3,24 (t, 2H), 2,27 (m, 1H), 2,18 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,65 (m, 1H), 1,55-1,40 (m, 4H), 1,38-1,10 (m, 4H), 0,95-0,88 (t+t, 6H).

ES 2 274 972 T3

MS (m/z): 369 [MH]⁺.

Intermedio 15

5 4-[5-(terc-Butil-difenil-silaniloximetil)-4-cloro-2-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-d]pirimidin-8-il]-3-cloro-benzonitrilo

10 A una solución de 4-amino-3-clorobenzonitrilo (86 mg, 0,566 mmol) en DMF (3,5 ml) a 0°C, bajo N₂, se añadió NaH al 80%/aceite (17 mg, 0,566 mmol). Se añadió el intermedio 6 (308 mg, 0,546 mmol) después de 30 minutos y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 horas. Se enfrió después a temperatura ambiente y se diluyó con agua (30 ml). Se extrajo el producto con EtOAc (3 x 45 ml). Se lavaron los extractos orgánicos reunidos con NaCl acuoso saturado (2 x 20 ml), y se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Se filtraron los sólidos y se evaporó el disolvente. El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea (gel de sílice, cHex/EtOAc 8:2). Se obtuvo el intermedio 15 como un aceite transparente (110 mg, 0,184 mmol, 35%).

15 NMR (¹H, CDCl₃): δ 7,65 (s, 1H), 7,55 (m, 4H), 7,35 (m, 6H), 7,10 (d, 1H), 6,95 (d, 1H), 3,92 (m, 1H), 3,8 (m, 2H), 3,5-3,3 (m, 2H), 2,21 (m, 1H), 2,10 (s, 3H), 1,61 (m, 1H), 1,10 (s, 9H).

20 MS (m/z): 587 [MH]⁺.

Intermedio 16

3-Cloro-4-(4-cloro-5-hidroximetil-2-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-d]pirimidin-8-il)-benzonitrilo

25 A una solución del intermedio 15 (110 mg, 0,19 mmol) en DMF anhidra (2,5 ml) a temperatura ambiente, bajo N₂, se añadió Et₃N·3HF (260 μl, 1,91 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 12 horas. Se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo el producto con EtOAc (3 x 20 ml). Se lavaron las capas orgánicas reunidas con NaCl acuoso saturado (2 x 20 ml), y se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Se filtraron los sólidos y se evaporó el disolvente. El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea (gel de sílice, cHex/EtOAc 6:4). Se obtuvo el intermedio 16 como un aceite transparente (53 mg, 0,15 mmol, 81%).

30 NMR (¹H, CDCl₃): δ 7,95-8,8 (m, 2H), 7,3 (d, 1H), 3,9 (m, 1H), 3 (m, 2H), 3,5-3,3 (m, 2H), 2,2 (m, 1H), 2,15 (s, 3H), 1,8 (m, 1H).

35 MS (m/z): 349 [MH]⁺.

Intermedio 17

40 3-Cloro-4-[7-metil-1-(1-propil-butyl)-2,2a,3,4-tetrahidro-1H-1,5,6,8-tetraaza-acenaftilen-5-il]-benzonitrilo

45 A una solución del intermedio 16 (52 mg, 0,149 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (1,5 ml) a 0°C, bajo N₂, se añadieron MsCl (16 μl, 0,373 mmol) y Et₃N (90 μl, 0,745 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 hora y después se diluyó con agua (20 ml). Se extrajo el producto con EtOAc (3 x 25 ml). Se lavaron las capas orgánicas reunidas con NaCl acuoso saturado (2 x 20 ml), y se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Se filtraron los sólidos y se evaporó el disolvente. Se disolvió el producto crudo en 4-heptilamina (188 μl, 1,49 mmol) y se calentó la mezcla de reacción a 100°C (vial con tapón de rosca, baño de arena) durante 16 horas. Se enfrió entonces a temperatura ambiente y se purificó la mezcla de reacción por cromatografía instantánea (gel de sílice, cHex/EtOAc 8:2). Se obtuvo el intermedio 17 como un sólido blanco (36,0 mg, 0,084 mmol, 60%).

50 NMR (¹H, CDCl₃): δ 7,74 (d, 1H), 7,56 (dd, 1H), 7,49 (d, 1H), 4,05 (m, 1H), 3,78-3,6 (m, 2H), 3,5-3,24 (t, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,18 (m, 1H), 1,55-1,40 (m, 4H), 1,38-1,10 (m, 4H), 0,95-0,88 (t+t, 6H).

55 MS (m/z): 410 [MH]⁺.

Intermedio 18

3-Cloro-4-[1-(1-etil-propil)-7-metil-2,2a,3,4-tetrahidro-1H-1,5,6,8-tetraaza-acenaftilen-5-il]-benzonitrilo

60 A una solución del intermedio 16 (35 mg, 0,112 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (1,5 ml) a 0°C, bajo N₂, se añadieron MsCl (12 μl, 0,277 mmol) y Et₃N (68 μl, 0,560 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 hora y después se diluyó con agua (20 ml). Se extrajo el producto con EtOAc (3 x 25 ml). Se lavaron las capas orgánicas reunidas con NaCl acuoso saturado (2 x 20 ml), y se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Se filtraron los sólidos y se evaporó el disolvente. Se disolvió el producto crudo en 3-amino-pentano (158 μl, 1,12 mmol) y se calentó la mezcla de reacción a 100°C (vial con tapón de rosca, baño de arena) durante 16 horas. Se enfrió entonces a temperatura ambiente y se purificó la mezcla de reacción por cromatografía instantánea (gel de sílice, cHex/EtOAc 75:25). Se obtuvo el intermedio 18 como un sólido blanco (18,0 mg, 0,084 mmol, 53%).

ES 2 274 972 T3

NMR (^1H , CDCl_3): δ 7,74 (d, 1H), 7,55 (dd, 1H), 7,50 (d, 1H), 3,95 (m, 1H), 3,78-3,65 (m, 2H), 3,45 (m, 1H), 3,69-3,23 (t+t, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,18 (m, 1H), 1,55-1,46 (m, 4H), 0,97-0,78 (t+t, 6H).

MS (m/z): 382 $[\text{MH}]^+$.

Intermedio 19

5-(2,4-Bis-trifluorometil-fenil)-1-(1-etil-propil)-7-metil-1,2,2a,3,4,5-hexahidro-1,5,6,8-tetraaza-acenaftileno

A una solución del intermedio 8 (45 mg, 0,106 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro (2,5 ml) a 0°C , bajo N_2 , se añadieron MsCl (10 μl , 0,265 mmol) y Et_3N (70 μl , 0,530 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 hora y después se diluyó con agua (20 ml). Se extrajo el producto con EtOAc (3 x 25 ml). Se lavaron las capas orgánicas reunidas con NaCl acuoso saturado (2 x 20 ml), y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Se filtraron los sólidos y se evaporó el disolvente. Se disolvió el producto crudo en 3-amino-pentano (184 μl , 0,992 mmol) y se calentó la mezcla de reacción a 100°C (vial con tapón de rosca, baño de arena) durante 16 horas. Se enfrió entonces a temperatura ambiente y se purificó la mezcla de reacción por cromatografía instantánea (gel de sílice, cHex/EtOAc 75:25). Se obtuvo el intermedio 19 como un sólido blanco (28,0 mg, 0,064 mmol, 60%).

NMR (^1H , CDCl_3): δ 7,98 (d, 1H), 7,83 (dd, 1H), 7,49 (d, 1H), 3,87 (m, 1H), 3,70-3,23 (t+t, 2H), 3,44 (m, 1H), 3,63 (m, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,18 (m, 1H), 1,55-1,47 (m, 4H), 0,99-0,88 (t+t, 6H).

MS (m/z): 458 $[\text{MH}]^+$.

Ejemplo 1-1-1

7-Metil-1-(1-propil-butil)-5-[4-(1,1,2-trifluoro-etil)-2-trifluorometilfenil]-1,2,2a,3,4,5-hexahidro-1,5,6,8-tetraaza-acenaftileno

A una solución del intermedio 10 (21 mg, 0,043 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro (1,0 ml), se añadió DDQ (9,7 mg, 1 equivalente). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 3,5 horas. Se evaporó el disolvente y el producto crudo se purificó por cromatografía instantánea (gel de sílice, cHex/EtOAc 9:1). Se obtuvo el ejemplo 1-1-1 como un aceite transparente (14 mg, 0,028 mmol, 67%).

Ejemplo 1-1-2

3-Metil-4-[7-metil-1-(1-propil-butil)-3,4-dihidro-1H-1,5,6,8-tetraaza-acenaftilen-5-il]-benzonitrilo

A una solución del intermedio 14 (15 mg, 0,038 mmol) en CH_2Cl_2 (1,5 ml), se añadió DDQ (9,6 mg, 0,042 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 3 horas. Se evaporó el disolvente y el producto crudo se purificó por cromatografía instantánea (gel de sílice, ciclohexano/ EtOAc 7:3). Se obtuvo el ejemplo 1-1-2 como un sólido blanco (8 mg, 0,021 mmol, 56%).

Ejemplo 1-1-3

4-[1-(1-Etil-propil)-7-metil-3,4-dihidro-1H-1,5,6,8-tetraaza-acenaftilen-5-il]-3-metil-benzonitrilo

A una solución del intermedio 13 (18 mg, 0,049 mmol) en CH_2Cl_2 (1,5 ml), se añadió DDQ (14,5 mg, 0,064 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 3 horas. Se evaporó el disolvente y el producto crudo se purificó por cromatografía instantánea (gel de sílice, cHex/EtOAc 7:3). Se obtuvo el ejemplo 1-1-3 como un sólido blanco (10 mg, 0,029 mmol, 60%).

Ejemplo 1-1-4

3-Cloro-4-[7-metil-1-(1-propil-butil)-3,4-dihidro-1H-1,5,6,8-tetraaza-acenaftilen-5-il]-benzonitrilo

A una solución del intermedio 17 (15 mg, 0,04 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro (1,0 ml), se añadió DDQ (14,5 mg, 0,064 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 3 horas. Se evaporó el disolvente y el producto crudo se purificó por cromatografía instantánea (gel de sílice, cHex/EtOAc 7:3). Se obtuvo el ejemplo 1-1-4 como un sólido blanco (8,1 mg, 0,02 mmol, 56%).

Ejemplo 1-1-5

3-Cloro-4-[1-(1-etil-propil)-7-metil-3,4-dihidro-1H-1,5,6,8-tetraaza-acenaftilen-5-il]-benzonitrilo

A una solución del intermedio 18 (12 mg, 0,032 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro (1,0 ml), se añadió DDQ (10,5 mg, 0,042 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 3 horas. Se evaporó el disolvente y el producto crudo se purificó por cromatografía instantánea (gel de sílice, cHex/EtOAc 7:3). Se obtuvo el ejemplo 1-1-5 como un sólido blanco (8,0 mg, 0,02 mmol, 60%).

Ejemplo 1-1-6

5-(2,4-Bis-trifluorometil-fenil)-1-(1-etil-propil)-7-metil-1,3,4,5-tetrahidro-1,5,6,8-tetraaza-acenaftileno

5 A una solución del intermedio 19 (20 mg, 0,044 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro (1,5 ml), se añadió DDQ (12,5 mg, 0,053 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 3 horas. Se evaporó el disolvente y el producto crudo se purificó por cromatografía instantánea (gel de sílice, cHex/EtOAc 7:3). Se obtuvo el ejemplo 1-1-6 como un sólido blanco (11 mg, 0,024 mmol, 60%).

10 Todos los datos analíticos se indican en la siguiente tabla 1.

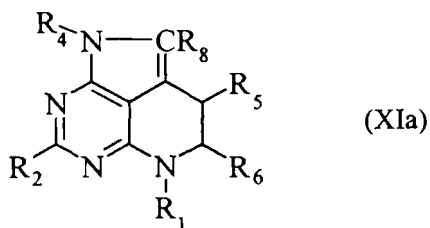
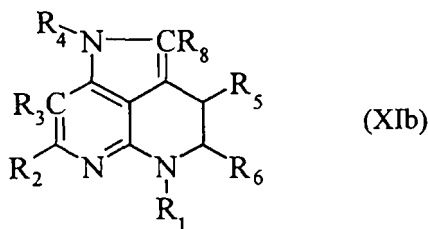


TABLA 1

Comp. Nº	R ₁	R ₂	R ₄ -	R ₈ , R ₅ , R ₆ -	Datos analíticos
1-1-1	2,4-bis-trifluoro-metilfenilo	CH ₃		H	NMR (¹ H, CDCl ₃): δ 8,05 (s, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 6,58 (s, 1H), 4,62 (m, 1H), 3,78 (m, 2H), 3,40-3,00 (m, 2H), 2,49 (s, 3H), 1,80 (m, 8H), 1,30-1,10, 0,88 (m,t, 8H). MS (m/z): 485 [MH] ⁺ .
1-1-2	2-metil-4-cianofenilo	CH ₃		H	NMR (¹ H, CDCl ₃): δ 7,59 (d, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,40 (dd, 1H), 6,59 (s, 1H), 4,65 (m, 1H), 3,84 (t, 2H), 3,14 (t, 2H), 2,52 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 1,79 (m, 4H), 1,25 (m, 4H), 0,84 (t, 6H). MS (m/z): 388 [MH] ⁺ .
1-1-3	2-metil-4-cianofenilo	CH ₃		H	NMR (¹ H, CDCl ₃): δ 7,70 (d, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,43 (dd, 1H), 6,60 (s, 1H), 4,54 (m, 1H), 3,91 (t, 2H), 3,16 (t, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 1,79 (m, 4H), 0,84 (t, 6H). MS (m/z): 360 [MH] ⁺ .
1-1-4	2-cloro-4-cianofenilo	CH ₃		H	NMR (¹ H, CDCl ₃): δ 7,80 (d, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,63 (dd, 1H), 6,62 (s, 1H), 4,51 (m, 1H), 3,92 (t, 2H), 3,18 (t, 2H), 2,55 (s, 3H), 1,79 (m, 4H), 1,25 (m, 4H), 0,88 (t, 6H). MS (m/z): 408 [MH] ⁺ .
1-1-5	2-cloro-4-cianofenilo	CH ₃		H	NMR (¹ H, CDCl ₃): δ 7,80 (d, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,63 (dd, 1H), 6,62 (s, 1H), 4,51 (m, 1H), 3,92 (t, 2H), 3,18 (t, 2H), 2,55 (s, 3H), 1,79 (m, 4H), 0,88 (t, 6H). MS (m/z): 380 [MH] ⁺ .
1-1-6	2,4-bis-trifluoro-metilfenilo	CH ₃		H	NMR (¹ H, CDCl ₃): δ 9,92 (d, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,69 (dd, 1H), 6,62 (s, 1H), 4,58 (m, 1H), 3,81 (t, 2H), 3,18 (t, 2H), 2,51 (s, 3H), 1,92 (m, 4H), 0,83 (t, 6H). MS (m/z): 457 [MH] ⁺ .

Ejemplo 2

Síntesis de los compuestos de la estructura (XIb) representativos



Intermedio 20

4-Cloro-3-(2-metoxi-vinil)-6-metil-1-(1-propil-butil)-1H-pirrol[3,2-c]piridina

A una solución de cloruro de (metoximetil)-trifenilfosfonio (70 mg, 3 equivalentes) en THF anhidro (1 ml) a -0°C, bajo N₂, se añadió gota a gota BuLi 1,6 M en THF (128 µl, 3 equivalentes). Se agitó la mezcla de reacción roja resultante a 0°C durante 10 minutos y a continuación 20 minutos a temperatura ambiente. Después se enfrió la mezcla de reacción a 0°C y se añadió gota a gota una solución en THF anhidro (1 ml) de *4-cloro-6-metil-1-(1-propil-butil)-1H-pirrol[3,2-c]piridin-3-carbaldehído* (20 mg, 0,068 mmol) (preparado según los procedimientos descritos en J. Heterocyclic Chem.; 1996, 33, 303; J. Heterocyclic Chem.; 1992, 29, 359; Heterocycles; 2000, 53, 11, 2415; Tetrahedron; 1985, 41, 10, 1945. Datos analíticos: NMR (¹H, DMSO): δ 8,49 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 10,4 (s, 1H), 2,53 (s, 3H), 4,57 (m, 1H), 1,92/1,79 (m/m, 4H), 1,70/0,90 (m/m, 4H), 0,77 (t, 6H); MS (*m/z*): 293 [MH]⁺).

Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 hora. Después se añadió agua (3 ml) y se extrajo el producto con EtOAc (3 x 5 ml). Las capas orgánicas reunidas se lavaron con NaCl acuoso saturado (1 x 5 ml) y se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Se filtraron los sólidos y se evaporó el disolvente para dar un producto crudo, que se purificó por cromatografía instantánea (gel de sílice, cHex/EtOAc 95.05). Se obtuvo el intermedio 20 como un aceite amarillo (15 mg, 0,046 mmol, 70%).

NMR (¹H, CDCl₃): δ (*trans*) 6,98 (s, 1H), 2,59 (s, 3H), 6,69 (s, 1H), 6,81 (d, 1H), 6,40 (d, 1H), 4,21 (m, 1H), 1,82 (m, 4H), 1,53 (m, 4H), 0,85 (dt, 6H), 3,83 (s, 3H); (*cis*) 6,94 (s, 1H), 2,59 (s, 3H), 7,62 (s, 1H), 4,21 (m, 1H), 1,82 (m, 4H), 1,53 (m, 4H), 0,85 (dt, 6H), 6,19 (d, 1H), 6,30 (d, 1H), 3,72 (s, 3H).

MS (*m/z*): 321 [MH]⁺.

Intermedio 21

[4-Cloro-6-metil-1-(1-propil-butil)-1H-pirrol[3,2-c]piridin-3-il]-acetaldehído

A una solución del intermedio 20 (85 mg, 0,26 mmol) en THF anhidro (2 ml) a 0°C, bajo N₂, se añadió gota a gota HCl 2 N (2 ml). Se agitó la mezcla de reacción amarilla resultante a 70°C durante 1,5 horas. Después se añadió NaHCO₃ acuoso saturado (1 ml), y se extrajo el producto con EtOAc (3 x 5 ml). Las capas orgánicas reunidas se lavaron con NaCl acuoso saturado (1 x 5 ml) y se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Se filtraron los sólidos y se evaporó el disolvente para dar un producto crudo, que se purificó por cromatografía instantánea (gel de sílice, cHex/EtOAc 8.2). Se obtuvo el intermedio 21 como un aceite amarillo (55 mg, 0,179 mmol, 70%).

NMR (¹H, CDCl₃): δ 9,85 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 4,21 (m, 1H), 4,04 (s, 2H), 2,60 (s, 3H), 1,82 (m, 4H), 1,16 (m, 4H), 0,85 (dt, 6H).

MS (*m/z*): 307 [MH]⁺.

Intermedio 22

[4-Cloro-6-metil-1-(1-propil-butil)-1H-pirrol[3,2-c]piridin-3-il]-etanol

A una solución del intermedio 21 (53 mg, 0,173 mmol) en MeOH anhidro (4 ml) a 0°C, bajo N₂, se añadió NaBH₄ (13,1 mg, 3 equivalentes). Se agitó la mezcla de reacción a 0°C durante 1 hora. Después se añadió agua (1 ml), y se extrajo el producto con EtOAc (3 x 5 ml). Las capas orgánicas reunidas se lavaron con NaCl acuoso saturado (1 x 5 ml) y se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Se filtraron los sólidos y se evaporó el disolvente para dar un producto crudo, que se purificó por cromatografía instantánea (gel de sílice, cHex/EtOAc 7.3). Se obtuvo el intermedio 22 como un aceite amarillo (49,8 mg, 0,161 mmol, 93%).

ES 2 274 972 T3

NMR (^1H , DMSO): δ 7,37 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 4,63 (t, 1H), 3,64 (t, 2H), 3,01 (t, 2H), 2,44 (s, 3H), 1,77 (m, 4H), 0,89-1,79 (m, 4H), 0,77 (t, 6H).

MS (m/z): 309 [MH] $^+$.

Intermedio 23

3-[2-(terc-Butil-dimetil-silaniloxi)-etil]-4-cloro-6-metil-1-(1-propil-butil)-1H-pirrolol[3,2-c]piridina

A una solución del intermedio 22 (49,8 mg, 0,173 mmol) en DMF anhidra (2 ml) a 0°C, bajo N_2 , se añadieron imidazol (110 mg, 10 equivalentes), TBSCl (67 mg, 2,8 equivalentes), y DMAP (2 mg, 0,1 equivalentes). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante toda la noche. Después se añadió agua (1 ml), y se extrajo el producto con Et_2O (3 x 5 ml). Las capas orgánicas reunidas se lavaron con NaCl acuoso saturado (1 x 5 ml) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Se filtraron los sólidos y se evaporó el disolvente para dar un producto crudo, que se purificó por cromatografía instantánea (gel de sílice, cHex/EtOAc 9.1). Se obtuvo el intermedio 23 como un aceite amarillo (65 mg, 0,154 mmol, 95%).

NMR (^1H , DMSO): δ 6,95 (s/s, 1/1H), 4,17 (m, 1H), 3,91 (t, 2H), 3,16 (t, 2H), 2,58 (s, 3H), 1,80 (m, 4H), 1,14-1,05 (m/m, 4H), 0,88 (s, 9H), 0,85 (t, 6H), 0,00 (s, 6H).

MS (m/z): 423 [MH] $^+$.

Intermedio 24

(2,4-Bis-trifluorometil-fenil)-[3-[2-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-etil]-6-metil-1-(1-propil-butil)-1H-pirrolol[3,2-c]piridin-4-il]-amina

A una mezcla de tris(dibencilidenacetona)paladio(0) (3,7 mg, 0,1 equivalentes), 2-(diciclohexilfosfino)-2'-metil-bifenilo (4,4 mg, 0,3 equivalentes), K_3PO_4 (23 mg, 2,8 equivalentes), se añadieron una solución del intermedio 23 (17 mg, 0,04 mmol) y 2,4-bis(trifluorometil)anilina (18 mg, 2 equivalentes), en DME anhidro (1 ml) a temperatura ambiente, bajo N_2 , (vial para microondas con tapón ajustado). Se irradió la mezcla de reacción en un CEM Focused Microwave Synthesis System (Model Discovery) a 100°C, 150 W, 413,8 kPa, durante 20 minutos (con enfriamiento). Después se añadió agua (1 ml), y se extrajo el producto con Et_2O (3 x 5 ml). Las capas orgánicas reunidas se lavaron con NaCl acuoso saturado (1 x 5 ml) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Se filtraron los sólidos y se evaporó el disolvente para dar un producto crudo, que se purificó por cromatografía instantánea (gel de sílice, cHex/EtOAc 95.05). Se obtuvo el intermedio 24 como un aceite amarillo (21,5 mg, 0,035 mmol, 88%).

NMR (^1H , DMSO): δ 7,83 (d, 1H), 7,79 (dd, 1H), 8,16 (d, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,16 (s, 1H), 2,43 (s, 3H), 4,35 (m, 1H), 3,77 (t, 2H), 2,94 (t, 2H), 1,8 (m, 4H), 1,15-0,95 (m/m, 4H), 0,79 (t, 6H), 0,68 (s, 9H), -0,31 (s, 6H).

MS (m/z): 616 [MH] $^+$.

Intermedio 25

2-[4-(2,4-Bis-trifluorometil-fenil)-6-metil-1-(1-propil-butil)-1H-pirrolol[3,2-c]piridin-3-il]-etanol

A una solución del intermedio 24 (60 mg, 0,097 mmol) en DMF seca (5 ml) a temperatura ambiente, se añadió $\text{Et}_3\text{N} \cdot 3\text{HF}$ (133,6 μl , 8,4 equivalentes). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante toda la noche. Después se añadió agua (2 ml), y se extrajo el producto con EtOAc (3 x 5 ml). Las capas orgánicas reunidas se lavaron con NaCl acuoso saturado (1 x 5 ml) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Se filtraron los sólidos y se evaporó el disolvente para dar un producto crudo, que se purificó por cromatografía instantánea (gel de sílice, cHex/EtOAc 9.1). Se obtuvo el intermedio 25 como un sólido blanco (24,4 mg, 0,048 mmol, 50%).

NMR (^1H , DMSO): δ 9,01 (sa, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,76 (dd, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 5,19 (sa, 1H), 4,35 (m, 1H), 3,63 (m, 2H), 2,88 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 1,85-1,65 (m, 4H), 1,20-0,90 (m, 4H), 0,80 (m, 6H).

MS (m/z): 502 [MH] $^+$.

Ejemplo 2-1-1

5-(2,4-Bis-trifluorometil-fenil)-7-metil-1-(1-propil-butil)-1,3,4,5-tetrahidro-1,5,6-triaza-acenaftileno

A una solución del intermedio 25 (23,4 mg, 0,04 mmol) en CH_2Cl_2 seco (2 ml), a temperatura ambiente, se añadieron Et_3N (13,5 μl , 2 equivalentes) y MsCl (6,16 μl , 2 equivalentes). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió después agua (2 ml) y se extrajo el producto con CH_2Cl_2 (3 x 5 ml). Se lavaron las capas orgánicas reunidas con NaCl acuoso saturado (1 x 5 ml), y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Se filtraron los

sólidos y se evaporó el disolvente para dar un producto crudo que se purificó por cromatografía instantánea (gel de sílice, cHex/EtOAc 9:1). Se obtuvo el ejemplo 2-1-1 como un aceite amarillo (6 mg, 0,012 mmol, 31%).

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

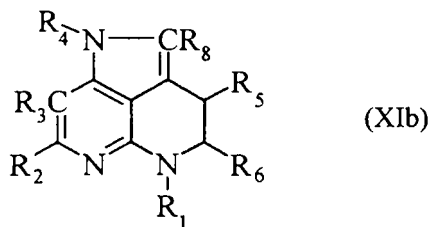


TABLA 1

Comp. N°	R ₁	R ₂	R ₄ -	R ₈ , R ₃ , R ₅ , R ₆ -	Datos analíticos
2-1-1	2,4-bis-tri-fluorometil-fenilo	CH ₃		H	NMR (¹ H, DMSO): δ 8,08 (dd, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,81 (d, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,61 (s, 1H), 4,19 (m, 1H), 3,72 (t, 2H), 3,02 (t, 2H), 2,19 (s, 3H), 1,80-1,70 (m, 4H), 1,30-1,10 (m, 4H), 0,79 (m, 6H). MS (m/z): 483 [MH] ⁺ .

Ejemplo 3

Actividad de unión al receptor del CRF

Los compuestos de esta invención se pueden evaluar en cuanto a su actividad de unión al receptor del CRF, por un ensayo estándar de unión de un radioligando como ha sido descrito de forma general por DeSouza *et al.*, (*J. Neurosci.* 7: 88-100, 1987). Utilizando diferentes ligandos del CRF radiomarcados, se puede usar el ensayo para evaluar la actividad de unión de los compuestos de la presente invención con cualquier subtipo de receptor del CRF. En resumen, el ensayo de unión implica el desplazamiento de un ligando radiomarcado del CRF desde el receptor del CRF.

Más específicamente, el ensayo de unión se realiza en tubos de Eppendorf de 1,5 ml usando aproximadamente 1 x 10⁶ células por tubo transfectadas de forma estable con receptores del CRF humanos. Cada tubo recibe aproximadamente 0,1 ml de solución tampón de ensayo (por ejemplo, solución salina tamponada de fosfato de Dulbecco, cloruro de magnesio 10 mM, bacitracina 20 μM) con o sin sauvagina, urotensina 1 o CRF sin marcar (concentración final 1 μM) para determinar la unión no específica, 0,1 ml de CRF ovino con [¹²⁵I]tirosina (concentración final ~ 200 pM o aproximadamente el K_D que se determina por análisis de Scatchard) y 0,1 ml de una suspensión de células de la membrana que contienen el receptor del CRF. Se incuba la mezcla durante 2 horas a 22°C seguido por la separación del radioligando unido y libre por centrifugación. Después de dos lavados de los sedimentos, se cortan los tubos justo por encima del sedimento y se comprueban en un contador gamma en cuanto a la radiactividad con aproximadamente un 80% de eficiencia. Todos los datos de unión de los radioligandos se pueden analizar usando el programa LIGAND de Munson and Rodbard para el ajuste de la curva no lineal por los mínimos cuadrados (*Anal. Biochem.* 107: 220, 1990).

Ejemplo 4

Actividad de la adenilato-ciclase estimulada por el CRF

Los compuestos de la presente invención se pueden evaluar también por diferentes ensayos funcionales. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención se pueden seleccionar en cuanto a la actividad de la adenilato-ciclase estimulada por el CRF. Un ensayo para la determinación de la actividad de la adenilato-ciclase estimulada por el CRF, se puede realizar como se ha descrito de forma general por Battaglia *et al.*, (*Synapse* 1: 572, 1987), con modificaciones para adaptar el ensayo a las preparaciones de células enteras. Más específicamente, la mezcla estándar de ensayo puede contener lo siguiente en un volumen final de 0,5 ml: L-glutamina 2 mM, Hepes 20 mM, e IMBX 1 mM en solución tampón DMEM. En los estudios de estimulación, las células enteras con los receptores del CRF transfectados se extienden en placas de 24 pocillos y se incuban durante 1 hora a 37°C con diferentes concentraciones de péptidos relacionados y no relacionados con el CRF para establecer el perfil de clasificación farmacológica del particular subtipo de receptor. Después de la incubación, se aspira el medio, se lavan los pocillos una vez lentamente con medio fresco y

ES 2 274 972 T3

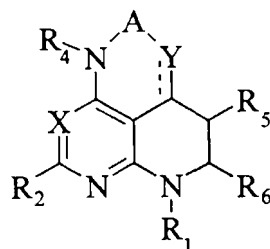
se aspira el medio. Para determinar la cantidad de cAMP intracelular, se añaden a cada pocillo 300 μ l de una solución de etanol al 95% y ácido clorhídrico acuoso 20 mM y se incuban las suspensiones resultantes a -20°C durante 16 a 18 horas. Se pasa la solución a tubos Eppendorf de 1,5 ml y los pocillos se lavan con 200 μ l adicionales de etanol/ácido clorhídrico acuoso y se reúnen con la primera fracción. Se liofilizan las muestras y después se resuspenden con 500 μ l de solución tampón de acetato de sodio. La medida de cAMP en las muestras se realiza usando un kit de un único anti-cuerpo de Biomedical Technologies Inc. (Stoughton, MA). Para la evaluación funcional de los compuestos, se incubaba una única concentración de CRF o de los péptidos relacionados que causan un 80% de estimulación de la producción de cAMP, junto con diferentes concentraciones de los compuestos competidores (10^{-12} a 10^{-6} M).

Se podrá apreciar que, aunque las realizaciones específicas de la invención han sido descritas aquí con propósitos de ilustración, se pueden hacer diferentes modificaciones sin separarse del alcance de la invención.

Por tanto, la invención no está limitada más que por las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la siguiente estructura:



o uno de sus estereoisómeros, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables,

en la que:

A es un enlace;

X es nitrógeno o CR₃;

Y es -C(R₈)=;

R₁ es fenilo en el que al menos un átomo de hidrógeno está reemplazado con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en: halógeno, ciano, un hidrocarburo alifático saturado de cadena lineal o ramificada que contiene de 1 a 10 átomos de carbono, un hidrocarburo alifático saturado de cadena lineal o ramificada que contiene de 1 a 10 átomos de carbono unido mediante un puente de oxígeno, un hidrocarburo alifático saturado de cadena lineal o ramificada que contiene de 1 a 10 átomos de carbono que tiene al menos un átomo de hidrógeno reemplazado con un halógeno;

R₂ es un hidrocarburo alifático saturado de cadena lineal o ramificada que contiene de 1 a 10 átomos de carbono;

R₃ es hidrógeno;

R₄ es un hidrocarburo alifático saturado de cadena lineal o ramificada que contiene de 1 a 10 átomos de carbono o un hidrocarburo alifático saturado de cadena lineal o ramificada que contiene de 1 a 10 átomos de carbono sustituido con un hidrocarburo alifático saturado de cadena lineal o ramificada que contiene de 1 a 10 átomos de carbono unido mediante un puente de oxígeno;

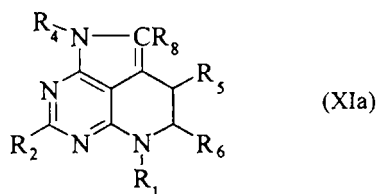
R₅ es hidrógeno;

R₆ es hidrógeno;

R₈ es hidrógeno.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que X es nitrógeno.

3. El compuesto de la reivindicación 1, que tiene la siguiente estructura:



en la que:

R₁ es fenilo en el que al menos un átomo de hidrógeno está reemplazado con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en: halógeno, ciano, un hidrocarburo alifático saturado de cadena lineal o ramificada que contiene de 1 a 10 átomos de carbono, un hidrocarburo alifático saturado de cadena lineal o ramificada que contiene de 1 a 10 átomos de carbono unido mediante un puente de oxígeno, un hidrocarburo alifático

saturado de cadena lineal o ramificada que contiene de 1 a 10 átomos de carbono que tiene al menos un átomo de hidrógeno reemplazado con un halógeno;

R_2 es un hidrocarburo alifático saturado de cadena lineal o ramificada que contiene de 1 a 10 átomos de carbono;

R_3 es hidrógeno;

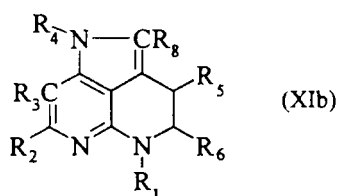
R_4 es un hidrocarburo alifático saturado de cadena lineal o ramificada que contiene de 1 a 10 átomos de carbono o un hidrocarburo alifático saturado de cadena lineal o ramificada que contiene de 1 a 10 átomos de carbono sustituido con un hidrocarburo alifático saturado de cadena lineal o ramificada que contiene de 1 a 10 átomos de carbono unido mediante un puente de oxígeno;

R_5 es hidrógeno;

R_6 es hidrógeno;

R_8 es hidrógeno.

4. El compuesto de la reivindicación 1, que tiene la siguiente estructura:



en la que:

R_1 es fenilo en el que al menos un átomo de hidrógeno está reemplazado con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en: halógeno, ciano, un hidrocarburo alifático saturado de cadena lineal o ramificada que contiene de 1 a 10 átomos de carbono, un hidrocarburo alifático saturado de cadena lineal o ramificada que contiene de 1 a 10 átomos de carbono unido mediante un puente de oxígeno, un hidrocarburo alifático saturado de cadena lineal o ramificada que contiene de 1 a 10 átomos de carbono que tiene al menos un átomo de hidrógeno reemplazado con un halógeno;

R_2 es metilo;

R_3 es hidrógeno;

R_4 es un hidrocarburo alifático saturado de cadena lineal o ramificada que contiene de 1 a 10 átomos de carbono o un hidrocarburo alifático saturado de cadena lineal o ramificada que contiene de 1 a 10 átomos de carbono sustituido con un hidrocarburo alifático saturado de cadena lineal o ramificada que contiene de 1 a 10 átomos de carbono unido mediante un puente de oxígeno;

R_5 es hidrógeno;

R_6 es hidrógeno;

R_8 es hidrógeno.

5. El compuesto de la reivindicación 1, seleccionado de un grupo que consiste en:

7-metil-1-(1-propil-butil)-5-[4-(1,1,2-trifluoro-etil)-2-trifluorometilfenil]-1,2,2a,3,4,5-hexahidro-1,5,6,8-tetraaza-acenaftileno;

3-metil-4-[7-metil-1-(1-propil-butil)-3,4-dihidro-1H-1,5,6,8-tetraaza-acenaftilen-5-il]-benzonitrilo;

4-[1-(1-etil-propil)-7-metil-3,4-dihidro-1H-1,5,6,8-tetraaza-acenaftilen-5-il]-3-metil-benzonitrilo;

3-cloro-4-[7-metil-1-(1-propil-butil)-3,4-dihidro-1H-1,5,6,8-tetraaza-acenaftilen-5-il]-benzonitrilo;

3-cloro-4-[1-(1-etil-propil)-7-metil-3,4-dihidro-1H-1,5,6,8-tetraaza-acenaftilen-5-il]-benzonitrilo;

ES 2 274 972 T3

5-(2,4-bis-trifluorometil-fenil)-1-(1-etil-propil)-7-metil-1,3,4,5-tetrahidro-1,5,6,8-tetraaza-acenaftileno;

5-(2,4-bis-trifluorometil-fenil)-7-metil-1-(1-propil-butil)-1,3,4,5-tetrahidro-1,5,6-triaza-acenaftileno.

5 6. Una composición que contiene un compuesto de la reivindicación 1, en combinación con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

7. El uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la preparación de un medicamento para utilización en el tratamiento de trastornos mediados por CRF (factor liberador de corticotropina).

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

15 9. El uso de un compuesto según la reivindicación 7, en la preparación de un medicamento para utilización en el tratamiento de IBS (enfermedad del intestino irritable) y de IBD (enfermedad inflamatoria del intestino).

10. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, para utilización en el tratamiento de trastornos mediados por CRF (factor liberador de corticotropina).

20 11. Un compuesto según la reivindicación 10, para utilización en el tratamiento de la depresión y de la ansiedad.

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

25

30

35

40

45

50

55

60

65