



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 355 693**

51 Int. Cl.:

C07D 401/04 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 409/04 (2006.01)

C07D 409/14 (2006.01)

A61K 31/506 (2006.01)

A61K 31/4427 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08718155 .8**

96 Fecha de presentación : **25.03.2008**

97 Número de publicación de la solicitud: **2142527**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **13.01.2010**

54 Título: **Derivados de piridina y pirimidina como antagonistas del mGluR2.**

30 Prioridad: **02.04.2007 EP 07105429**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
30.03.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
30.03.2011

73 Titular/es: **F. Hoffmann-La Roche AG.**
Grenzacherstrasse 124
4070 Basel, CH

72 Inventor/es: **Gatti McArthur, Silvia;**
Wichmann, Juergen y
Woltering, Thomas

74 Agente: **Isern Jara, Jorge**

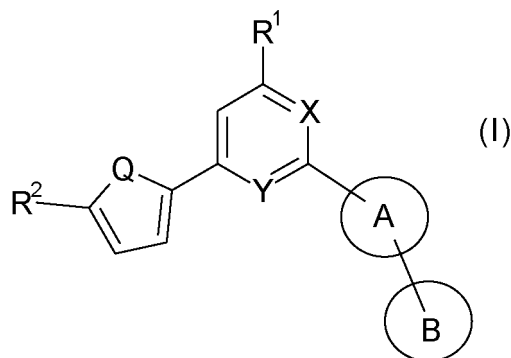
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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 piridina y pirimidina como antagonistas del mGluR2.

La presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), un proceso para la elaboración de los mismos, su uso para la preparación de medicamentos para tratar trastornos del SNC y composiciones farmacéuticas que los contengan.

En particular, la presente invención se refiere a compuestos con la fórmula general (I)



cualquiera de X o Y es N y el otro es CH, o ambos X e Y son N;

Q es S, O, -CH=N- o -N=CH-;

A es arilo o un heteroarilo de 5 o 6 miembros cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por alquilo C₁₋₆;

B es un arilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido, en el que los sustituyentes están seleccionados de entre el grupo que consiste en:

halo,

nitro,

alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido por hidroxilo,

NR^aR^b, en el que R^a y R^b son independientemente H, alquilo C₁₋₆ o -(CO)-alquilo C₁₋₆,

-S-alquilo C₁₋₆,

-(SO₂)-OH,

-(SO₂)-alquilo C₁₋₆,

-(SO₂)-NR^cR^d, en el que R^c y R^d son independientemente:

H,

alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido por hidroxilo,

haloalquilo C₁₋₆,

alcoxi C₁₋₆,

-(CO)alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido por alcoxi C₁₋₆,

-(CH₂CH₂O)_nCHR^e, en el que R^e es H o CH₂OH y n es 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10,

-(CH₂)_m-arilo, en el que m es 1 o 2 y el arilo está opcionalmente sustituido por halo o alcoxi C₁₋₆,

-(CH₂)_p-cicloalquilo C₃₋₆, en el que p es 0 o 1,

heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros,

-(SO₂)-NR^fR^g, en el que R^f y R^g junto al átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocicloalquilo de 4, 5 o 6 miembros que contiene opcionalmente otro heteroátomo seleccionado de entre nitrógeno, oxígeno, azufre o un grupo SO₂, en el que dicho anillo heterocicloalquilo de 4, 5 o 6 miembros está opcionalmente sustituido por un sustituyente seleccionado de entre el grupo que consiste en:

hidroxi, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ que está opcionalmente sustituido por hidroxi, y heteroariloxi de 5 o 6 miembros,

NHSO₂-alquilo C₁₋₆,

NHSO₂-NR^hRⁱ en el que R^h y Rⁱ son independientemente H, alquilo C₁₋₆, -(CO)O-alquilo C₁₋₆, o R^h y Rⁱ junto al átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocicloalquilo de 4, 5 o 6 miembros que contiene opcionalmente otro heteroátomo seleccionado de entre nitrógeno, oxígeno o azufre, en el que dicho anillo heterocicloalquilo de 4, 5 o 6 miembros está opcionalmente sustituido por alquilo C₁₋₆,

R¹ es H, halógeno, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido por hidroxi, alcoxi C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆;

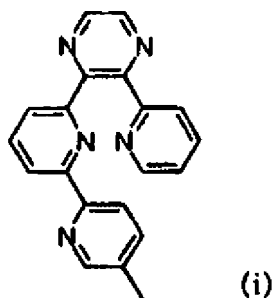
R² se selecciona de entre el grupo que consiste en: ciano, halógeno, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ y cicloalquilo C₃₋₆;

o es NR^jR^k en el que R^j y R^k son independientemente seleccionados de entre el grupo que consiste en:

H, cicloalquilo C₃₋₈, arilo, heteroarilo que posee de 5 a 12 átomos en el anillo y alquilo C₁₋₆ que está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyente(s) seleccionados de entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxi, cicloalquilo C₃₋₈, arilo, heteroarilo que posee de 5 a 12 átomos en el anillo y -NR^lR^m, en el que R^l y R^m son independientemente seleccionados de entre el grupo que consiste en H y alquilo C₁₋₆;

o R^l y R^m pueden, junto al átomo de nitrógeno al que están unidos, formar un opcionalmente sustituido grupo heterocíclico que comprende de 5 a 12 átomos en el anillo que contiene opcionalmente otro heteroátomo seleccionado de entre nitrógeno, oxígeno o azufre, en el que dicho grupo heterocíclico está opcionalmente sustituido por uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxi, alquilo C₁₋₆ y haloalquilo C₁₋₆;

así como las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, con la condición de que se excluye la bis(oligopiridil)piracina de fórmula (i)



Sorprendentemente, se ha encontrado que los compuestos con la fórmula general I son antagonistas del receptor metabotrópico del glutamato. Los compuestos de fórmula I se distinguen por sus valiosas propiedades terapéuticas.

En el sistema nervioso central (SNC), la transmisión de estímulos tiene lugar por la interacción de un neurotransmisor, que es enviado por una neurona, con un neuroreceptor.

El ácido L-glutámico, el neurotransmisor más común en el SNC, juega un papel crítico en un gran número de procesos fisiológicos. Los receptores de estímulos dependientes de glutamato se dividen en dos grupos principales. El primer gran grupo forma canales de iones controlados por ligando. Los receptores metabotrópicos del glutamato (mGluR) forman el segundo gran grupo y, además, pertenecen a la familia de los receptores acoplados a la proteína G.

En la actualidad, se conocen ocho miembros diferentes de mGluR y de estos, algunos poseen subtipos. En base a parámetros estructurales, la diferente influencia en la síntesis de metabolitos secundarios y a la diferente afinidad a compuestos químicos de bajo peso molecular, estos ocho receptores pueden subdividirse en tres subgrupos: mGluR1 y mGluR5 pertenecen al grupo I, mGluR2 y mGluR3 pertenecen al grupo II y mGluR4, mGluR6, mGluR7 y mGluR8 pertenecen al grupo III.

Los ligandos de los receptores metabotrópicos del glutamato que pertenecen al grupo II pueden utilizarse para el tratamiento o prevención de trastornos neurológicos agudos y/o crónicos como la psicosis, esquizofrenia, enfermedad de Alzheimer, trastornos cognitivos y déficit de memoria.

Otros estados tratables de acuerdo con esto son las restricciones en las funciones cerebrales provocadas por operaciones de bypass o trasplantes, bajo aporte sanguíneo en el cerebro, heridas en la médula espinal, heridas en la cabeza, hipoxia provocada por el embarazo, parada cardíaca e hipoglucemia. Otros estados tratables son el dolor agudo y crónico, corea de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), demencia provocada por el SIDA, daños oculares, retinopatía, parkinsonismo idiopático o parkinsonismo provocado por medicamentos así como enfermedades que conducen a funciones deficientes en glutamato, como por ejemplo espasmos musculares, convulsiones, migraña, incontinencia urinaria, adicción a la nicotina, adicción a opiáceos, ansiedad, vómitos, disquinesia, depresiones, cáncer de colon, trastornos del sueño, trastornos de los ritmos circadianos y glioma ya que se ha encontrado que los antagonistas de mGluR2 reducen la proliferación celular en las células del glioma humano (J. Neurochem. Marzo 2003, 84(6): 1288-95).

Son objetos de la presente invención los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables *per se* y como sustancias farmacéuticamente activas, su elaboración, medicamentos basados en un compuesto de acuerdo con la invención y su producción, así como el uso de los compuestos de acuerdo con la invención en el control o prevención de enfermedades del tipo mencionado anteriormente, y, respectivamente, para la producción de los correspondientes medicamentos.

Los compuestos de fórmula (I) pueden también utilizarse en forma de sus profármacos. Son ejemplos los ésteres, N-óxidos, ésteres de fosfato, ésteres de glicoamida, conjugados de glicérido y similares. Los profármacos pueden añadir valor a las ventajas de los presentes compuestos en la absorción, farmacocinética en la distribución y transporte al cerebro.

A menos que se indique de otra manera, los siguientes términos utilizados en la presente descripción poseen las definiciones proporcionadas a continuación. El término “alquilo” denota residuos de hidrocarburo saturados de cadena recta o ramificada con 1 a 6 átomos de carbono (alquilo C₁₋₆), preferiblemente con 1 a 4 átomos de carbono, como metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, i-butilo, t-butilo, así como aquellos grupos que están ilustrados con los compuestos ejemplificados de la invención más adelante.

El término “haloalquilo C₁₋₆” denota un grupo alquilo C₁₋₆ tal como se ha definido anteriormente, que está sustituido por uno o más átomos de halógeno, en particular Cl, F o I, preferiblemente tres Cl o dos o tres F, es decir, CCl₃, CHF₂ y CF₃ así como aquellos grupos que están específicamente ilustrados con los compuestos ejemplificados de la invención más adelante.

El término “alcoxi C₁₋₆” denota un residuo alquilo C₁₋₆ en el sentido de la definición precedente unido mediante un átomo de oxígeno. Ejemplos de residuos “alcoxi C₁₋₆” incluye metoxi, etoxi, isopropoxi, así como aquellos grupos que están ilustrados con los compuestos ejemplificados de la invención más adelante.

El término “haloalcoxi C₁₋₆” denota un grupo alcoxi C₁₋₆ tal como se ha definido anteriormente, que está sustituido por uno o más átomos de halógeno, en particular Cl, F o I, preferiblemente tres Cl o dos o tres F, es decir, OCHF₂ y OCF₃, OCH₂CHF₂, OCH₂CF₃ así como aquellos grupos que están específicamente ilustrados con los compuestos ejemplificados de la invención más adelante.

El término “arilo” denota un radical hidrocarburo aromático cíclico monovalente, por ejemplo fenilo, naftilo, bifenilo o indanilo.

El término “heteroarilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros o heteroarilo que posee de 5 a 12 átomos en el anillo” se refiere a un anillo aromático con 5 a 6 o de 5 a 12 átomos en el anillo y que contiene uno o más, en particular, uno, dos, tres, cuatro o cinco, y preferiblemente uno, dos o tres heteroátomos seleccionados de entre nitrógeno, oxígeno o azufre. Ejemplos de tales grupos heteroarilo incluye tiofenilo, imidazolilo, oxadiazolilo, pirrolilo, pirazolilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo o piridazinilo, y en particular, [1,2,4]oxadiazolilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, pirimidin-5-ilo, tiazol-2-ilo y tiofen-2-ilo así como aquellos grupos que están ilustrados con los compuestos ejemplificados de la invención más adelante.

El término “heteroariloxi” denota un grupo heteroarilo, que incluye el heteroarilo de 5 o 6 miembros o heteroarilo que posee de 5 a 12 átomos en el anillo tal como se ha definido anteriormente, que está conectado mediante un átomo de oxígeno.

El término “halógeno” incluye flúor (F), cloro (Cl), bromo (Br) y yodo (I).

El término “cicloalquilo C₃₋₆ o cicloalquilo C₅₋₈” indica un grupo cicloalquilo que contiene de 3 a 6 o de 5 a 8 átomos de carbono, como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo como aquellos grupos que están ilustrados con los compuestos ejemplificados de la invención más adelante.

El término “heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros o de 5 a 12 miembros” denota un anillo heterocíclico con 5 a 6 o 5 a 12 miembros en el anillo que comprende al menos dos átomos de carbono como miembros del anillo y 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales como miembros del anillo seleccionados de N, O o S, el resto de miembros del anillo son átomos de carbono. Ejemplos de anillos heterocicloalquilo de 5 o 12 miembros incluye pero no se limita a 1H-tetrazol; 2H-tetrazol; 1,2,3- y 1,2,4-triazol; imidazol; pirrol; 1,2,3-, 1,3,4- o 1,2,5-tiadiazina; 1,4-oxazina; 1,2- o 1,4-tiazina; 4-morfolinilo; 1-pirrolidinilo; 1-piperazinilo, preferiblemente 4-morfolinilo; 1-pirrolidinilo o 1-piperazinilo así como

aquellos grupos que están ilustrados con los compuestos ejemplificados de la invención más adelante. Sustituyentes para tales anillos heterocíclicos de 5 o 6 miembros incluye pero no se limita a halo, amino, nitro, ciano, hidroxilo, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido por hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, alqueno C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, o CF₃, y preferiblemente alquilo C₁₋₆ o CF₃, así como aquellos grupos que están ilustrados con los compuestos ejemplificados de la invención más adelante.

El término "opcionalmente sustituido" indica que el grupo químico al que se refiere puede estar sustituido por uno o más sustituyentes citados en esta conexión, por ejemplo por uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve o diez sustituyentes, dependiendo de la valencia y disponibilidad de las posiciones de dicho grupo químico.

El término "sal de adición farmacéuticamente aceptable" se refiere a cualquier sal derivada de una base o ácido orgánico o inorgánico.

Los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables son antagonistas del receptor de glutamato metabotrópico y pueden utilizarse para el tratamiento o prevención de trastornos neurológicos agudos y/o crónicos, como psicosis, esquizofrenia, enfermedad de Alzheimer, trastornos cognitivos y déficit de memoria. Otros estados tratables son función cerebral limitada por operaciones de bypass o trasplantes, bajo riego sanguíneo al cerebro, daños en la médula espinal, daños en la cabeza, hipoxia provocada por el embarazo, parada cardíaca e hipoglucemia. Otros estados tratables son dolor agudo y crónico, corea de Huntington, ELA, demencia provocada por el SIDA, daños oculares, retinopatía, parkinsonismo idiopático o parkinsonismo provocado por medicamentos así como enfermedades que conducen a funciones deficientes en glutamato, como por ejemplo espasmos musculares, convulsiones, migraña, incontinencia urinaria, adicción a la nicotina, psicosis, adicción a opiáceos, ansiedad, vómitos, disquinesia, depresiones, cáncer de colon, trastornos del sueño, trastornos de los ritmos circadianos y glioma.

También están abarcado por los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la invención los compuestos en que:

ambos X e Y son N o X es N y Y es CH;

Q es S, -CH=N-, o -N=CH-;

A es arilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros;

B es un arilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido, en el que los sustituyentes están seleccionados de entre el grupo que consiste en:

NR^aR^b, en el que R^a y R^b son independientemente H,

-(SO₂)-NR^cR^d, en el que R^c y R^d son independientemente:

H,

alquilo C₁₋₆, o

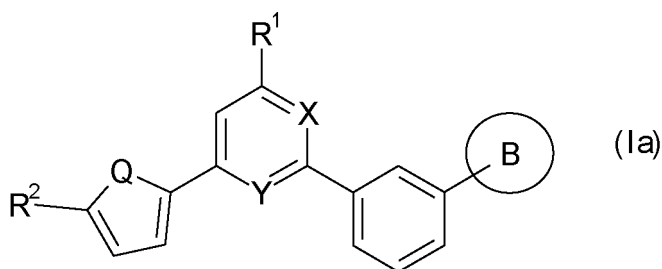
-(CO)alquilo C₁₋₆;

R¹ es alquilo C₁₋₆ o haloalquilo C₁₋₆;

R² es un heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido por uno, dos o tres sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en: halógeno y haloalquilo C₁₋₆;

así como las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

También están comprendidos por los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la invención los compuestos de fórmula (Ia):



en el que X, Y, Q, B, R¹ y R² son como se ha descrito antes para la fórmula (I).

ES 2 355 693 T3

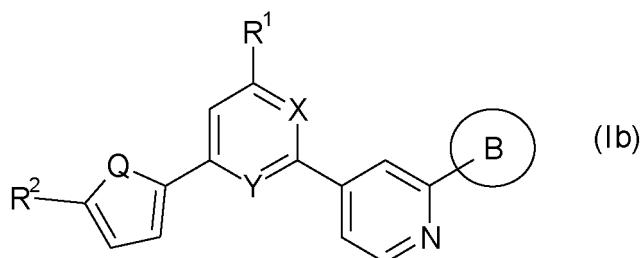
En cierta realización de los compuestos de fórmula (Ia) B es un arilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido, en el que el sustituyente es NR^aR^b , en el que R^a y R^b son ambos H, por ejemplo los siguientes compuestos:

- 5 5-{3-[4-(5-cloro-tiofen-2-il)-6-trifluorometil-pirimidin-2-il]-fenil}-piridin-2-ilamina;
 5-{3-[4-(5-cloro-tiofen-2-il)-6-trifluorometil-pirimidin-2-il]-fenil}-pirimidin-2-ilamina; y
 5-{3-[4-trifluorometil-6-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-pirimidin-2-il]-fenil}-piridin-2-ilamina;
 10 5-[3-(6'-metil-6-trifluorometil-[3,4']bipiridinil-2'-il)-fenil]-piridin-2-ilamina.

En cierta realización de los compuestos de fórmula (Ia) B es un arilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido, en el que el sustituyente es NR^aR^b , en el que R^a y R^b son H y $-(\text{SO}_2)-\text{NR}^c\text{R}^d$, en el que R^c y R^d son independientemente H, alquilo C_{1-6} , o $-(\text{CO})\text{alquilo C}_{1-6}$, por ejemplo los siguientes compuestos:

- amida del ácido 3'-[4-trifluorometil-6-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-pirimidin-2-il]-bifenil-3-sulfónico;
 20 amida del ácido 5-{3-[4-trifluorometil-6-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-pirimidin-2-il]-fenil}-tiofeno-2-sulfónico;
 amida del ácido 3'-[4-(5-cloro-tiofen-2-il)-6-trifluorometil-pirimidin-2-il]-bifenil-3-sulfónico;
 25 amida del ácido 5-{3-[4-(5-cloro-tiofen-2-il)-6-trifluorometil-pirimidin-2-il]-fenil}-tiofeno-2-sulfónico;
 amida del ácido 3'-[4-difluorometil-6-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-pirimidin-2-il]-bifenil-3-sulfónico;
 amida del ácido 5-{3-[4-difluorometil-6-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-pirimidin-2-il]-fenil}-tiofeno-2-sulfónico;
 30 amida del ácido 3'-[4-metil-6-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-pirimidin-2-il]-bifenil-3-sulfónico;
 amida del ácido 5-{3-[4-metil-6-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-pirimidin-2-il]-fenil}-tiofeno-2-sulfónico;
 35 terc-butilamida del ácido 3'-(6'-metil-6-trifluorometil-[3,4']bipiridinil-2'-il)-bifenil-3-sulfónico;
 5-[3-(6'-metil-6-trifluorometil-[3,4']bipiridinil-2'-il)-fenil]-piridin-2-ilamina;
 amida del ácido 3'-(6'-metil-6-trifluorometil-[3,4'] bipiridinil-2'-il)-bifenil-3-sulfónico; y
 40 amida del ácido 5-[3-(6'-metil-6-trifluorometil-[3,4'] bipiridinil-2'-il)-fenil]-tiofeno-2-sulfónico.

También están comprendidos por los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la invención los compuestos de fórmula (Ib):



en el que X, Y, Q, B, R^1 y R^2 son como se ha descrito antes para la fórmula (I).

En cierta realización de los compuestos de fórmula (Ib) B es un arilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido, en el que el sustituyente es NR^aR^b , en el que R^a y R^b son ambos H, por ejemplo el siguiente compuesto: 4-[4-trifluorometil-6-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-pirimidin-2-il]-[2,3']bipiridinil-6'-ilamina.

ES 2 355 693 T3

En cierta realización de los compuestos de fórmula (Ib) B es un arilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido, en el que el sustituyente es NR^aR^b , en el que R^a y R^b son H y $-(\text{SO}_2)-\text{NR}^c\text{R}^d$, en el que R^c y R^d son independientemente H, alquilo C_{1-6} , o $-(\text{CO})\text{alquilo C}_{1-6}$, por ejemplo los siguientes compuestos:

3-{4-[4-trifluorometil-6-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-pirimidin-2-il]-piridin-2-il}-bencenosulfonamida;

amida del ácido 5-{4-[4-trifluorometil-6-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-pirimidin-2-il]-piridin-2-il}-tiofeno-2-sulfónico;

N-propionil-3-{4-[4-trifluorometil-6-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-pirimidin-2-il]-piridin-2-il}-benceno-sulfonamida;

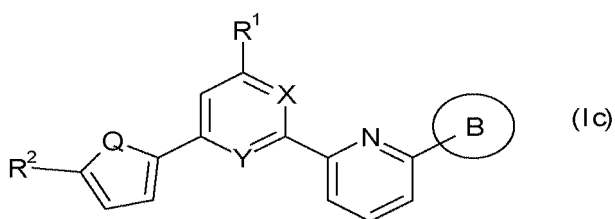
3-{4-[4-difluorometil-6-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-pirimidin-2-il]-piridin-2-il}-bencenosulfonamida;

amida del ácido 5-{4-[4-difluorometil-6-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-pirimidin-2-il]-piridin-2-il}-tiofeno-2-sulfónico;

3-{4-[4-metil-6-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-pirimidin-2-il]-piridin-2-il}-bencenosulfonamida; y

amida del ácido 5-{4-[4-metil-6-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-pirimidin-2-il]-piridin-2-il}-tiofeno-2-sulfónico.

También están comprendidos por los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la invención los compuestos de fórmula (Ic):



en el que X, Y, Q, B, R^1 y R^2 son como se ha descrito antes para la fórmula (I).

En cierta realización de los compuestos de fórmula (Ic) B es un arilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido, en el que el sustituyente es NR^aR^b , en el que R^a y R^b son H y $-(\text{SO}_2)-\text{NR}^c\text{R}^d$, en el que R^c y R^d son independientemente H, alquilo C_{1-6} , o $-(\text{CO})\text{alquilo C}_{1-6}$, por ejemplo los siguientes compuestos:

N-terc-butil-3-{6-[4-metil-6-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-pirimidin-2-il]-piridin-2-il}-bencenosulfonamida;

N-terc-butil-3-{6-[4-metil-6-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-pirimidin-2-il]-piridin-2-il}-bencenosulfonamida;

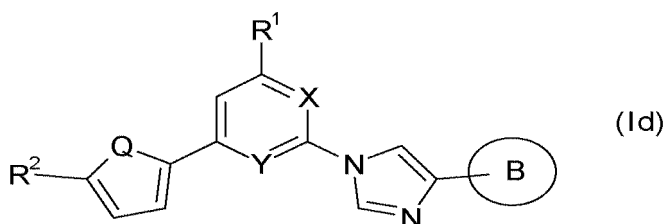
3-{6-[4-metil-6-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-pirimidin-2-il]-piridin-2-il}-bencenosulfonamida;

3-{6-[4-metil-6-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-pirimidin-2-il]-piridin-2-il}-bencenosulfonamida;

N-terc-butil-3-(6'-metil-6''-trifluorometil-[2,2';4',3'']terpiridin-6-il)-bencenosulfonamida; y

3-(6'-metil-6''-trifluorometil-[2,2';4',3'']terpiridin-6-il)-bencenosulfonamida.

También están comprendidos por los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la invención los compuestos de fórmula (Id):



en el que X, Y, Q, B, R^1 y R^2 son como se ha descrito antes para la fórmula (I).

ES 2 355 693 T3

En cierta realización de los compuestos de fórmula (Id) B es un arilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido, en el que el sustituyente es NR^aR^b , en el que R^a y R^b son ambos H, por ejemplo los siguientes compuestos:

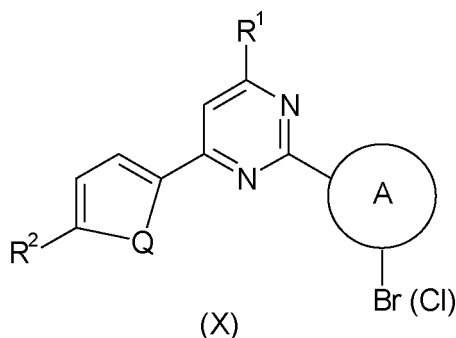
- 5- { 1-[4-trifluorometil-6-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-pirimidin-2-il]-1H-imidazol-4-il}-piridin-2-ilamina;
 5-{ 1-[4-difluorometil-6-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-pirimidin-2-il]-1H-imidazol-4-il}-piridin-2-ilamina; y
 5-{ 1-[4-metil-6-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-pirimidin-2-il]-1H-imidazol-4-il}-piridin-2-ilamina.

En cierta realización de los compuestos de fórmula (Id) B es un arilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido, en el que el sustituyente es NR^aR^b , en el que R^a y R^b son H y $-(\text{SO}_2)-\text{NR}^c\text{R}^d$, en el que R^c y R^d son independientemente H, alquilo C_{1-6} , o $-(\text{CO})\text{alquilo C}_{1-6}$, por ejemplo los siguientes compuestos:

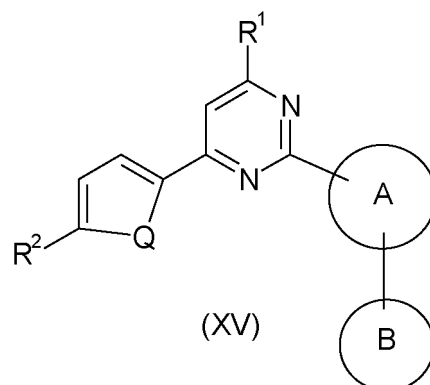
- 3-{ 1-[4-(5-cloro-tiofen-2-il)-6-trifluorometil-pirimidin-2-il]-1H-imidazol-4-il}-bencenosulfonamida; y
 5-{ 1-[4-metil-6-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-pirimidin-2-il]-1H-imidazol-4-il}-piridin-2-ilamina.

La invención también comprende procesos para la preparación de los compuestos de la invención.

Los compuestos de la invención pueden prepararse mediante un proceso que comprende los pasos de reaccionar un compuesto de fórmula (X):



con un derivado del ácido borónico del grupo B, en el que B es como se ha definido antes y un catalizador, para obtener el compuesto de fórmula (XV):



en el que A, B, Q, R^1 y R^2 son tal como se ha definido anteriormente.

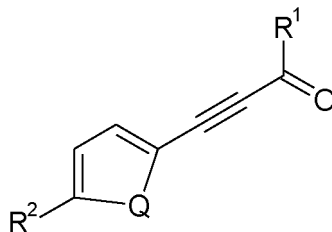
El catalizador puede ser tetraquis(trifenilfosfina)-paladio.

La reacción puede realizarse en un solvente orgánico, por ejemplo, dioxano.

ES 2 355 693 T3

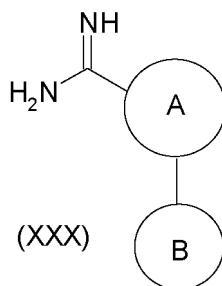
Los productos de partida, los productos intermediarios y los reactivos para este proceso están disponibles comercialmente o pueden prepararse como se ha descrito en los ejemplos más adelante.

Los compuestos de la invención pueden también prepararse mediante un proceso que comprende los pasos de reaccionar un compuesto de fórmula (XXVI):



(XXVI)

con un compuesto de fórmula (XXX):



en el que A , B , Q , R^1 y R^2 son tal como se ha definido anteriormente.

Los productos de partida, los productos intermediarios y los reactivos para este proceso están disponibles comercialmente o pueden prepararse como se describe en los ejemplos más adelante.

Todos los procedimientos detallados para los respectivos compuestos pueden encontrarse en la descripción de los ejemplos.

Los compuestos de fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden utilizarse como medicamentos, por ejemplo, en forma de preparaciones farmacéuticas. Las preparaciones farmacéuticas pueden administrarse por vía oral, por ejemplo, en forma de comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas, cápsulas duras y blandas de gelatina, soluciones, emulsiones o suspensiones. No obstante, la administración puede también efectuarse por vía rectal, por ejemplo, en forma de supositorios, o por vía parenteral, por ejemplo, en forma de soluciones inyectables.

Los compuestos de fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden procesarse con transportadores orgánicos o inorgánicos farmacéuticamente inertes, para la producción de preparaciones farmacéuticas. Pueden utilizarse lactosa, almidón de maíz o derivados de los mismos, talco, ácido esteárico o sus sales y similares, por ejemplo, como transportadores para comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas y cápsulas duras de gelatina. Los transportadores adecuados para cápsulas de gelatina son, por ejemplo, los aceites vegetales, ceras, grasas, polioles semisólidos y líquidos y similares; dependiendo de la naturaleza de la sustancia activa no serán necesarios transportadores, es el caso de las cápsulas blandas de gelatina. Los transportadores adecuados para la producción de soluciones y jarabes son, por ejemplo, el agua, polioles, sacarosa, azúcar invertido, glucosa y similares. Los adyuvantes, como alcoholes, polioles, glicerol, aceites vegetales y similares, pueden utilizarse para soluciones inyectables acuosas de sales solubles en agua de compuestos de fórmula (I), pero como norma no son necesarios. Son transportadores adecuados para los supositorios, por ejemplo, los aceites naturales o endurecidos, ceras, grasas, polioles semi-líquidos o líquidos y similares.

Además, las preparaciones farmacéuticas pueden contener conservantes, solubilizantes, estabilizantes, agentes humectantes, emulsificantes, edulcorantes, colorantes, aromatizantes, sales para variar la presión osmótica, tampones, agentes enmascarantes o antioxidantes. Pueden también contener aún otras sustancias terapéuticamente valiosas.

ES 2 355 693 T3

Tal como se ha mencionado antes, son también un objeto de la presente invención los medicamentos que contienen un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un excipiente terapéuticamente inerte, así como un proceso para la producción de tales medicamentos que comprende mezclar uno o más compuestos de fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y, si se desea, una o más sustancias terapéuticamente valiosas diferentes en una forma de dosificación galénica junto con uno o más transportadores terapéuticamente inertes.

La dosificación puede variar dentro de amplios límites y puede, por supuesto, ajustarse a los requisitos individuales en cada caso particular. En general, la dosificación efectiva para la administración oral o parenteral esta entre 0,01-20 mg/kg/día, con una dosificación de 0,1-10 mg/kg/día siendo preferible para todas las indicaciones descritas. La dosificación diaria para un adulto humano que pesa 70 kg está entre 0,7-1400 mg por día, preferiblemente entre 7 y 700 mg por día.

La presente invención está relacionada también con el uso de compuestos de fórmula (I) y de sales farmacéuticamente aceptables de los mismos para la producción de medicamentos, especialmente para el control o prevención de trastornos neurológicos agudos y/o crónicos del tipo mencionado anteriormente.

Los compuestos de la presente invención son antagonistas del receptor de mGlu de grupo II. Los compuestos muestran actividades, como se mide en el ensayo descrito más abajo, de 0,250 μM o menos, normalmente 0,100 μM o menos, e idealmente de 0,010 μM o menos. En la tabla de más abajo están descritos algunos valores específicos de K_i de algunos compuestos preferidos

Ej. N°	1	2	3	4	5	8	9
K_i mGlu2 (μM)	0,0116	0,0018	0,012	0,0143	0,139	0,0156	0,0053
Ej. N°	10	12	13	17	19	20	25
K_i mGlu2 (μM)	0,0066	0,0033	0,033	0,0035	0,015	0,062	0,105
Ej. N°	29	30	33				
K_i mGlu2 (μM)	0,026	0,002	0,042				

Unión de [^3H]-LY354740 en membranas de células CHO transfectadas con mGlu2

Transfección y cultivo celular

El cDNA en pBluescript II que codifica la proteína del receptor mGlu2 de rata se subclonó en el vector de expresión eucariota pcDNA I-apf de Invitrogen Ltd (Paisley, UK). Esta construcción (pcD1mGR2) se cotransfectó con un plásmido psvNeo, que codifica el gen de la resistencia a la neomicina, en células CHO mediante un método modificado del fosfato cálcico descrito por Chen & Okayama (1988). Las células se mantuvieron en medio de Eagle Modificado de Dulbecco con L-glutamina reducida (concentración final 1 mM), L-Prolina 36 mg/L y suero fetal bovino dializado al 10% de Gibco-Invitrogen; el medio se suplementó con α -metil-4-carboxifenilglicina (MCPG) 500 μM . La selección se realizó en presencia de G-418 (concentración final 300 $\mu\text{g/ml}$). Los clones se identificaron mediante una transcripción reversa de 5 μg de RNA total, seguido de una PCR que utiliza los cebadores específicos del receptor mGlu2 5'-atcactgctt-gggtttctggcactg-3' y 5'-agcatcactgtgggtggcataggagc-3' en Tris HCl 60 mM (pH 10), $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ 15 mM, MgCl_2 2 mM, 25 unidades/ml de Taq Polimerasa con 30 ciclos de hibridación a 60°C durante 1 min., extensión a 72°C durante 30 s., y 95°C 1 min. para la desnaturalización.

Preparación de la membrana

Las células, cultivadas como se ha descrito, se recogieron y se lavaron tres veces con PBS frío y se congelaron a -80°C. El botón se resuspendió en tampón HEPES-NaOH 20 mM frío que contenía EDTA 10 mM (pH 7,4), y se

homogeneizó con un politrón (Kinematica, AG, Littau, Suiza) durante 10 s a 10000 rpm. Tras la centrifugación durante 30 min. a 4°C, el botón se lavó una vez con tampón HEPES-NaOH 20 mM frío que contiene EDTA 0,1 mM, (pH 7,4). Tras una segunda centrifugación durante 30 min. a 4°C el botón se resuspendió en tampón HEPES-NaOH 20 mM frío que contiene EDTA 0,1 mM, (pH 7,4). El contenido de proteína se midió utilizando el método Micro BCA de Pierce-Perbio (Rockford, IL, USA) utilizando albúmina de suero bovino como estándar.

Unión de [³H]-LY354740

Tras descongelar, las membranas se resuspendieron en tampón Tris-HCl 50mM frío que contenía MgCl₂ 2 mM (pH 7,4) (tampón de unión). La concentración final de las membranas en los ensayos fue de 25 µg de proteína/ml. Los experimentos de inhibición se realizaron con membranas incubadas con [³H]-LY354740 10 nM a temperatura ambiente, durante 1 hora, en presencia de diferentes concentraciones del compuesto a probar. Tras las incubaciones, las membranas se filtraron sobre filtros de fibra de vidrio Whatmann GF/B o sobre placas GF/B Unifilter y se lavaron 5 veces con tampón de unión frío. Se midió la unión no específica en presencia de (2S,2'R,3'R)-2-(2'3'-dicarboxiciclopropil)glicina 10 µM (DCG IV de Tocris, Ellisville, MO USA). Tras transferir los filtros a viales de plástico que contenían 10 ml de fluido de centelleo Ultima-gold de Perkin-Elmer (Boston, MA, USA), se midió la radioactividad mediante el líquido de centelleo en un contador Tri-Carb 2500 TR (Packard, Zürich, Suiza). Para las placas 96-Unifilter se midió la radioactividad tras la adición de líquido de centelleo Microscint 40 (Perkin Elmer, Boston MA) utilizando un TopCount NXT (Packard).

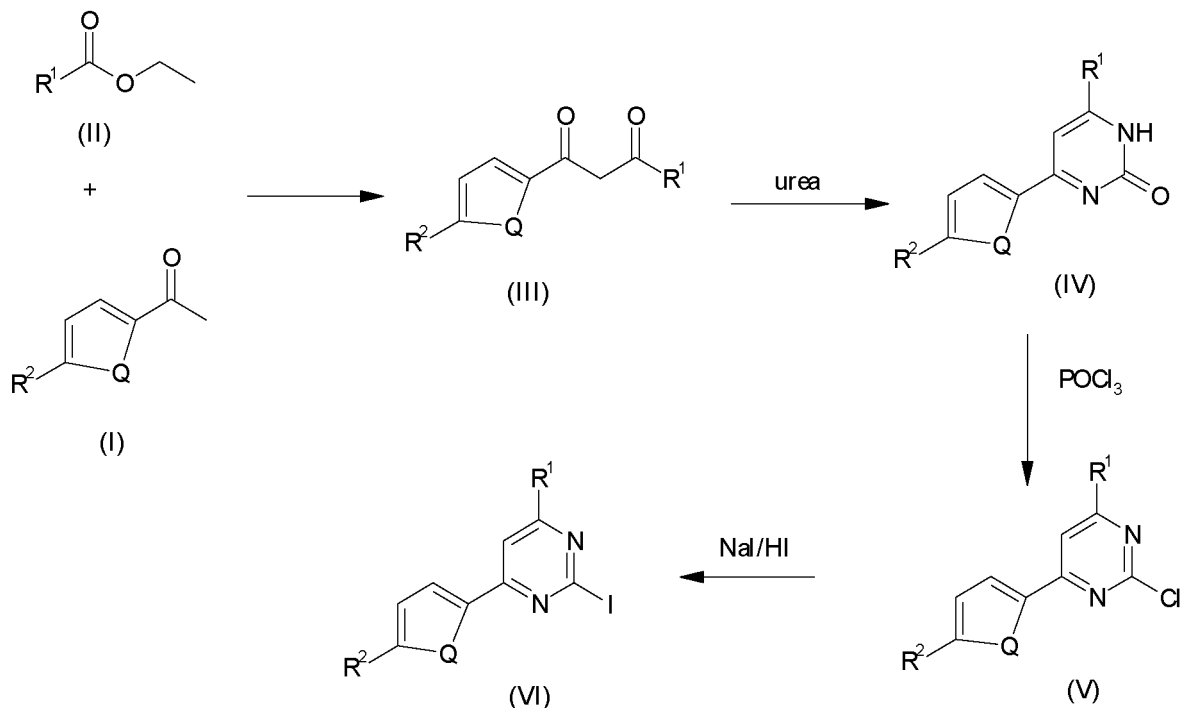
Análisis de los datos

Las curvas de inhibición se ajustaron con una ecuación logística de cuatro parámetros proporcionando valores de CI₅₀, y coeficientes de Hill.

Síntesis de 2-cloro- y 2-yodopirimidinas

En los siguientes esquemas y a menos que se especifique de otra manera, A, B, Q, R¹ y R² son tal como se ha definido anteriormente.

Procedimiento general I



Paso 1: A una solución agitada de un compuesto de fórmula (I) en un solvente orgánico (por ejemplo, terc-butil-metil-éter) se le añadió a temperatura ambiente una solución de metanolato sódico en metanol seguido por una solución de un compuesto de fórmula (II) en un solvente orgánico (por ejemplo, terc-butil-metil-éter). La mezcla de reacción

se agitó a temperatura ambiente durante alrededor de 19 h, se enfrió, se acidificó y se extrajo (por ejemplo, con éter de dietilo). Las fases orgánicas combinadas se lavaron y se secaron (por ejemplo, MgSO_4) y se evaporaron para proporcionar el compuesto de fórmula (III) bruto que puede utilizarse sin posterior purificación.

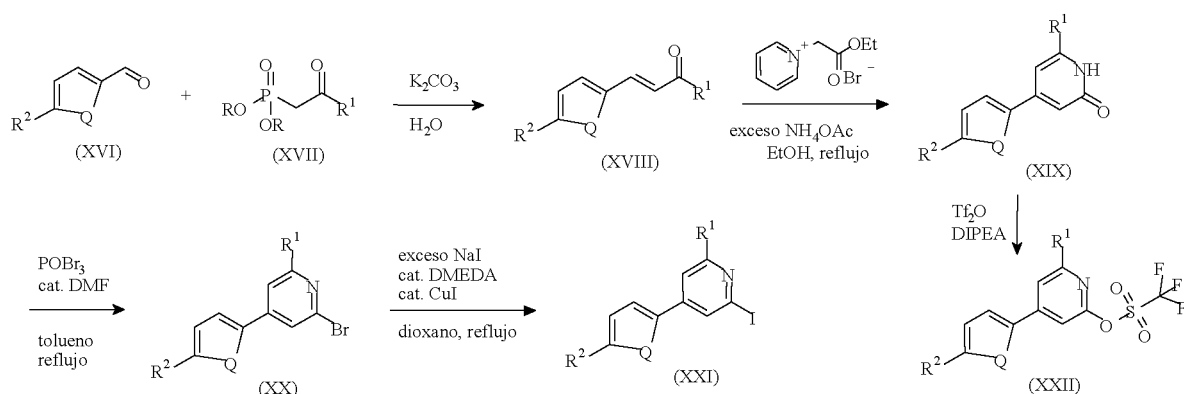
Paso 2: A una solución agitada de un compuesto de fórmula III (1 eq.) y urea (2 eq.) en un solvente orgánico (por ejemplo, MeOH) se le añadió HCl conc. (por ejemplo MeOH/HCl 10:1). La mezcla de reacción se calentó bajo condiciones de reflujo durante alrededor de 40 h, se le añadió agua y la mezcla se agitó a 0°C durante 1 h. El precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con agua y se recristalizó (por ejemplo, éter de dietilo/hexano) para proporcionar el compuesto de fórmula IV.

Paso 3: A una solución agitada de un compuesto de fórmula IV en oxidocloruro de fósforo se le añadió DMF (5-10 gotas) y la mezcla de reacción se agitó a 115°C durante alrededor de 16 h, se evaporó y se añadió agua helada. La fase acuosa se extrajo dos veces (por ejemplo con éter de dietilo), la fase orgánica combinada se lavó (agua seguida de salmuera), se secó (por ejemplo, MgSO_4) y se evaporó para proporcionar el compuesto de fórmula V.

Paso 4: A una solución agitada de un compuesto de fórmula V (1 eq.) en un solvente orgánico (por ejemplo, 2-butanona) se le añadió yoduro sódico (3,5 eq.) y ácido yodhídrico (57% en agua, 1 eq.). La mezcla de reacción se calentó bajo condiciones de reflujo durante alrededor de 16 h, se enfrió y se vertió en hielo/solución sat. de bicarbonato sódico. La fase acuosa se extrajo dos veces (por ejemplo con éter de dietilo), la fase orgánica combinada se lavó (agua seguida de salmuera), se secó (por ejemplo, MgSO_4) y se evaporó. La posterior purificación mediante cromatografía en columna en gel de sílice (por ejemplo, tolueno) proporcionó el compuesto de fórmula VI.

Síntesis de 2-bromo-, 2-yodo- y 2-trifluorometano-sulfonilo-4-aryl-piridinas

Procedimientos generales Ia y Ib



Procedimiento general Ia (para bromuros (XX) y yoduros (XXI))

Paso 1: A una mezcla vigorosamente agitada de un compuesto carboxaldehído de fórmula XVI (1,0 eq.), un compuesto fosfonato que contiene R^1 de fórmula XVII (1,2 eq.) (opcionalmente con THF adicional (20 ml/50 mmol aldehído) a 23°C (baño de agua) se le añadió una solución de carbonato potásico (2,0 eq.) en agua (25 ml/50 mmol aldehído) durante 5 min. y la agitación continuó a 23°C durante 1,5 h. Se diluyó con EtOAc, THF y agua, se separaron las fases, se lavó la fase orgánica con salmuera, se reextrajeron las fases orgánicas combinadas una vez con EtOAc, y se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na_2SO_4 . La eliminación del solvente al vacío proporcionó el compuesto 3-aryl-prop-2-en-1-ona de fórmula XVIII, que se utilizó sin posterior purificación.

Paso 2: Una mezcla agitada del compuesto 3-aryl-prop-2-en-1-ona de fórmula XVIII (1,0 eq.) y del bromuro de 1-etoxycarbonilmetil-piridinio disponible comercialmente [N° CAS 17282-40-5] (1,1 eq.) y acetato de amonio (5 eq.) en un solvente prótico (por ejemplo, etanol) se calentó bajo condiciones de reflujo durante alrededor de 16 a 48 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con HCl acuoso 1 M (hasta alcanzar un pH de 1) y agua, se agitó durante 30 min., el precipitado se eliminó por filtración, se lavó con agua y se secó al aire a 60°C durante la noche para proporcionar el producto bruto, que se purificó mediante trituración con éter de dietilo/heptano para proporcionar la 4-aryl-2-piridona pura con la fórmula general XIX.

Paso 3: A una mezcla agitada de 4-aryl-2-piridona de fórmula XIX (1,0 eq.) y bromuro de fosforilo (1,0 a 3,0 eq.) en tolueno se le añadió DMF (0,3 a 0,4 eq.) y la mezcla de reacción se agitó entre 105 y 115°C durante alrededor de 2 a 24 h, se evaporó y se añadió agua helada. El sólido precipitado se eliminó por filtración, se disolvió en un solvente orgánico (por ejemplo, terc-butil metil éter o acetato de etilo), la fase orgánica se lavó con sol. sat. de NaHCO_3 , después

ES 2 355 693 T3

con salmuera y finalmente se secó sobre MgSO_4 . La filtración y la eliminación del solvente al vacío proporcionó el material bruto, que se utilizó sin posterior purificación o se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (opcionalmente seguida de trituración con n-heptano) para proporcionar las 4-aril-2-bromo-piridinas puras de fórmula XX.

Paso 4: Una mezcla agitada de las 4-aril-2-bromopiridinas de fórmula XX (1,0 eq.), yoduro sódico (2,0 eq.), yoduro de cobre (I) (0,05 eq.) y N,N'-dimetil-etilendiamina (DMEDA) (0,1 eq.) en 1,4-dioxano se calentó a 110°C durante alrededor de 1-2 h según un procedimiento en *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124(50), 14844. Se enfrió hasta TA, se diluyó con TBME o acetato de etilo, se lavó con solución de amoníaco diluido y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 . La eliminación del solvente al vacío proporcionó un sólido de color amarillo claro, que se pudo utilizar directamente o se trituró con n-heptano para proporcionar las 4-aril-2-yodopiridinas puras de fórmula XXI.

Procedimiento general Ib (para triflatos (XXII))

Los pasos 1 y 2 son los mismos que en el procedimiento general Ia.

Paso 3: A una mezcla agitada de 4-aril-2-piridona de fórmula XIX (1,0 eq.) en piridina o amina de etildiisopropilo/cloruro de metileno a temperatura de entre -15 y 0°C se le añadió anhídrido de trifluorometanosulfónico (1,0 a 2,0 eq.) y la agitación continuó a 0°C durante 0,5 a 16 h. Se vertió en agua helada, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con ácido sulfúrico 1 M enfriado con hielo, sol. saturada de NaHCO_3 y salmuera, y se secó sobre Na_2SO_4 . La eliminación del solvente al vacío dejó el producto bruto como un sólido de color marrón que puede ser purificado mediante cromatografía en columna de gel de sílice con heptano/EtOAc para proporcionar los triflatos puros con la fórmula general XXII.

Ejemplo A.1

2-cloro-4-(5-cloro-tiofen-2-il)-6-trifluorometil-pirimidina

1) 4-(5-cloro-tiofen-2-il)-6-trifluorometil-1H-pirimidin-2-ona: El compuesto se preparó a partir de acetato de etilo disponible comercialmente, 5-acetil-2-cloro-tiofeno disponible comercialmente (10,0 g, 0,06 mol) y urea de acuerdo con el procedimiento general I. Se obtiene como un sólido de color amarillo claro (10,6 g, 61%). EM (ISP) 281,0 [(M+H)⁺]; pf 191°C .

2) El compuesto del título se preparó a partir de 4-(5-cloro-tiofen-2-il)-6-trifluorometil-1H-pirimidin-2-ona (10,0 g, 35,6 mmol) y oxiclورو de fósforo (50 ml) de acuerdo con el procedimiento general I. Se obtiene como un aceite de color marrón (10,4 g, 98%). EM (EI) 298,0, 299,9 [(M)⁺].

Ejemplo A.2

2-cloro-4-trifluorometil-6-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-pirimidina

1) 4-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-6-trifluorometil-1H-pirimidin-2-ona: El compuesto se preparó a partir de trifluoroacetato de etilo disponible comercialmente, 1-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]etanona disponible comercialmente [Nº CAS 358780-14-0] y urea de acuerdo con el procedimiento general I. Se obtiene como un sólido de color marrón claro (6,98 g, 85%). EM (ISP) 310,2 [(M+H)⁺]; pf 221°C .

2) El compuesto del título se preparó a partir de 4-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-6-trifluorometil-1H-pirimidin-2-ona (6,87 g, 0,022 mol) y oxiclورو de fósforo (35 ml) de acuerdo con el procedimiento general I. Se obtiene como un sólido de color marrón claro (7,18 g, 99%). EM (ISP) 329,2 [(M+H)⁺]; pf 87°C .

Ejemplo A.3

2-cloro-4-difluorometil-6-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-pirimidina

1) 6-difluorometil-4-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-1H-pirimidin-2-ona: El compuesto se preparó a partir de difluoroacetato de etilo disponible comercialmente, 1-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]etanona disponible comercialmente [Nº CAS 358780-14-0] y urea de acuerdo con el procedimiento general I. Se obtiene como un sólido de color marrón claro (6,37 g, 84%). EM (ISP) 292,1 [(M+H)⁺]; pf $205,5^\circ\text{C}$.

2) El compuesto del título se preparó a partir de 6-difluorometil-4-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-1H-pirimidin-2-ona (6,37 g, 0,022 mol) y oxiclورو de fósforo (34 ml) de acuerdo con el procedimiento general I. Se obtiene como un aceite de color marrón (6,65 g, 98%). EM (ISP) 310,2 [(M+H)⁺].

Ejemplo A.4

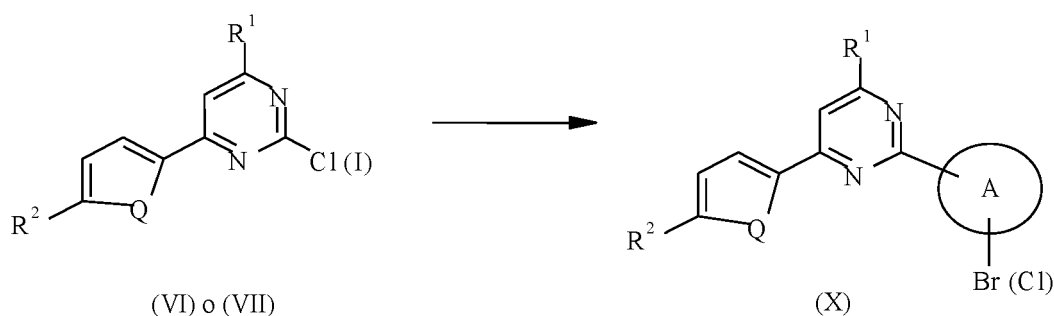
2-cloro-4-metil-6-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-pirimidina

- 1) *6-metil-4-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-1H-pirimidin-2-ona*: El compuesto se preparó a partir de acetato de etilo disponible comercialmente, 1-[6-(trifluorometil)-piridin-3-il]etanona disponible comercialmente [N° CAS 358780-14-0] y urea de acuerdo con el procedimiento general I. Se obtiene como un sólido de color amarillo claro (2,0 g, 31%). EM (ISP) 256,2 [(M+H)⁺]; pf 250,5°C.
- 2) El compuesto del título se preparó a partir de 6-metil-4-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-1H-pirimidin-2-ona (2,0 g, 7,84 mmol) y oxocloruro de fósforo (12 ml) de acuerdo con el procedimiento general I. Se obtiene como un sólido de color naranja (1,33 g, 62%). EM (ISP) 274,1 [(M+H)⁺]; pf 123,5°C.

Ejemplo A.5

Trifluorometanosulfonato de 6'-metil-6-trifluorometil-[3,4']bipiridinil-2'-ilo

- 1) *(E)-4-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-but-3-en-2-ona*: Preparado a partir del 6-(trifluorometil)piridina-3-carboxaldehído disponible comercialmente [N° CAS 386704-12-7] (5 g, 29 mmol), dimetil-2-oxopropilfosfonato disponible comercialmente (4,8 mL, 35 mmol) y K₂CO₃ (7,97 g, 58 mmol) en agua (60 mL) de acuerdo con el procedimiento general Ia paso 1. EM (ISP) 216,1 [(M+H)⁺].
- 2) *6'-metil-6-trifluorometil-1'H-[3,4']bipiridinil-2'-ona*: Preparado a partir de la anteriormente descrita *(E)-4-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-but-3-en-2-ona* (6,6 g, 28 mmol, pureza del 91%), bromuro de 1-etoxicarbonilmetilpiridinio disponible comercialmente [N° CAS 17282-40-5] (7,58 g, 31 mmol) y acetato de amonio (10,8 g, 140 mmol) en EtOH (45 mL) de acuerdo con el procedimiento general Ia paso 2. Se obtiene como un sólido de color amarillo claro (2,0 g, 29%). EM (ISP) 255,1 [(M+H)⁺].
- 3) El compuesto del título se preparó a partir de la anteriormente descrita 6'-metil-6-trifluorometil-1'H-[3,4']bipiridinil-2'-ona (2,0 g, 8 mmol), diisopropiletilamina (5,4 mL, 32 mmol) y anhídrido trifluorometanosulfónico (3,2 mL, 19 mmol) de acuerdo con el procedimiento general Ib paso 3. Se obtiene como un sólido de color marrón claro (1,75 g, 58%). EM (ISP) 387,1 [(M+H)⁺].

Síntesis de derivados de bromo y cloro (parejas de acoplamiento)*Procedimiento general IIa (unión C,N)*

- Una mezcla agitada de un compuesto de fórmula VI (1 eq.), un derivado de imidazol (1,5 eq.) y carbonato potásico (1 eq.) en un solvente orgánico (por ejemplo, DMF) se calentó a 130°C durante alrededor de 45 min., se enfrió, se vertió en agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron dos veces con salmuera, se secaron (por ejemplo MgSO₄) y se evaporaron. El producto bruto se purificó además mediante cromatografía rápida en gel de sílice (acetato de etilo/heptano) y cristalización (por ejemplo, acetato de etilo/hexano) para proporcionar un compuesto de fórmula X.

Procedimiento general IIb (C,C conexión A)

- A una mezcla agitada de un compuesto de fórmula VI o VII (1 eq.), un derivado del ácido borónico (1,1 eq.) y tetraakis(trifenilfosfina)paladio (0,03 eq.) en un solvente orgánico (por ejemplo, 1,2-dimetoxi-etano) se le añadió una solución de carbonato sódico 1 M a temperatura ambiente (2,5 eq.), la mezcla de reacción se calentó a 80°C durante

ES 2 355 693 T3

alrededor de 23 h, se enfrió, se vertió en agua helada y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron dos veces con salmuera, se secaron (por ejemplo MgSO_4) y se evaporaron. El producto bruto se purificó además mediante cromatografía rápida en gel de sílice (acetato de etilo/heptano) y cristalización (por ejemplo, diclorometano/hexano) para proporcionar un compuesto de fórmula X.

5

Procedimiento general IIc (C,C conexión B)

10 A una solución agitada de 2-cloro-4-yodopiridina disponible comercialmente [N° CAS 153034-86-7] (1 eq.) en un solvente orgánico (por ejemplo, THF) se le añadió cloruro de isopropilmagnesio (2 M en THF, 1 eq.) a -65°C , la mezcla se agitó a -45°C durante alrededor de 45 min. y se añadió cloruro de zinc (1 M en THF, 1,1 eq.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante alrededor de 45 min., se añadió un compuesto de fórmula VI o VII, la mezcla de reacción se agitó a 50°C durante alrededor de 16 h, se enfrió, se vertió en solución saturada fría de NaHCO_3 y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (por ejemplo MgSO_4) y se evaporaron. El producto bruto se purificó además mediante cromatografía en columna en gel de sílice (tolueno) para proporcionar un compuesto de fórmula X.

15

Ejemplo B.1

20

4-(5-cloro-tiofen-2-il)-2-(4-yodo-imidazol-1-il)-6-trifluorometil-pirimidina

25

El compuesto del título se preparó a partir de 2-cloro-4-(5-cloro-tiofen-2-il)-6-trifluorometil-pirimidina (ejemplo A.1) (1,2 g, 4,0 mmol) y 4-yodo-imidazol disponible comercialmente (0,85 g, 4,4 mmol) de acuerdo con el procedimiento general IIa. Se obtiene como un sólido de color blanquecino (1,78 g, 97%). EM (ISP) 457,0 [(M+H)⁺]; pf 251°C .

Ejemplo B.2

30

2-(3-bromo-fenil)-4-trifluorometil-6-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-pirimidina

35

El compuesto del título se preparó a partir de 2-cloro-4-trifluorometil-6-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-pirimidina (ejemplo A.2) (1,50 g, 4,38 mmol) y ácido 3-bromo-benceno-borónico disponible comercialmente (1,01 g, 5,03 mmol) de acuerdo con el procedimiento general IIb. Se obtiene como un sólido blanco (1,15 g, 56%). EM (EI) 448,0, 450,0 [(M)⁺]; pf 160°C .

Ejemplo B.3

40

2-(3-bromo-fenil)-4-(5-cloro-tiofen-2-il)-6-trifluorometil-pirimidina

45

El compuesto del título se preparó a partir de 2-cloro-4-(5-cloro-tiofen-2-il)-6-trifluorometil-pirimidina (ejemplo A.1) (1,2 g, 4,0 mmol) y ácido 3-bromo-benceno-borónico disponible comercialmente (0,88 g, 4,38 mmol) de acuerdo con el procedimiento general IIb. Se obtiene como un sólido blanco (0,73 g, 43%). EM (EI) 419,9 [(M)⁺]; pf 124°C .

Ejemplo B.4

50

2-(2-cloro-piridin-4-il)-4-trifluorometil-6-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-pirimidina

55

El compuesto del título se preparó a partir de 2-cloro-4-trifluorometil-6-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-pirimidina (ejemplo A.2) (2,0 g, 6,1 mmol) y ácido 2-cloro-piridina-4-borónico disponible comercialmente (1,06 g, 6,74 mmol) de acuerdo con el procedimiento general IIb. Se obtiene como un sólido de color marrón claro (0,94 g, 38%). EM (ISN) 405,2 [(M-H)⁻]; pf $148,5^\circ\text{C}$.

Ejemplo B.5

60

2-(4-yodo-imidazol-1-il)-4-trifluorometil-6-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-pirimidina

65

El compuesto del título se preparó a partir de 2-cloro-4-trifluorometil-6-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-pirimidina (ejemplo A.2) (1,31 g, 4,0 mmol) y 4-yodo-imidazol disponible comercialmente (0,85 g, 4,4 mmol) de acuerdo con el procedimiento general IIa. Se obtiene como un sólido de color marrón claro (1,84 g, 95%). EM (ISP) 486,9 [(M+H)⁺]; pf 179°C .

ES 2 355 693 T3

Ejemplo B.6

2-(3-bromo-fenil)-4-difluorometil-6-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-pirimidina

5 El compuesto del título se preparó a partir de 2-cloro-4-difluorometil-6-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-pirimidina (ejemplo A.3) (2,0 g, 6,46 mmol) y ácido 3-bromo-benceno-borónico disponible comercialmente (1,43 g, 7,12 mmol) de acuerdo con el procedimiento general IIb. Se obtiene como un sólido blanco (0,89 g, 32%). EM (ISP) 430,1 [(M+H)⁺]; pf 148,5°C.

10

Ejemplo B.7

2-(2-cloro-piridin-4-il)-4-difluorometil-6-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-pirimidina

15 El compuesto del título se preparó a partir de 2-cloro-4-difluorometil-6-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-pirimidina (ejemplo A.3) (2,0 g, 6,46 mmol) y ácido 2-cloro-piridina-4-borónico disponible comercialmente (1,12 g, 7,12 mmol) de acuerdo con el procedimiento general IIb. Se obtiene como un sólido de color blanquecino (0,6 g, 24%). EM (ISP) 387,1 [(M+H)⁺]; pf 185°C.

20

Ejemplo B.8

4-difluorometil-2-(4-yodo-imidazol-1-il)-6-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-pirimidina

25 El compuesto del título se preparó a partir de 2-cloro-4-difluorometil-6-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-pirimidina (ejemplo A.3) (1,24 g, 4,0 mmol) y 4-yodo-imidazol disponible comercialmente (0,85 g, 4,4 mmol) de acuerdo con el procedimiento general IIa. Se obtiene como un sólido de color marrón claro (1,77 g, 95%). EM (ISP) 468,0 [(M+H)⁺]; pf 173°C.

30

Ejemplo B.9

2-(4-yodo-imidazol-1-il)-4-metil-6-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-pirimidina

35 El compuesto del título se preparó a partir de 2-cloro-4-metil-6-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-pirimidina (ejemplo A.4) (0,27 g, 1,0 mmol) y 4-yodo-imidazol disponible comercialmente (0,21 g, 1,1 mmol) de acuerdo con el procedimiento general IIa. Se obtiene como un sólido de color marrón claro (0,35 g, 81%). EM (ISP) 432,1 [(M+H)⁺]; pf 193,5°C.

40

Ejemplo B.10

2-(2-cloro-piridin-4-il)-4-metil-6-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-pirimidina

45 El compuesto del título se preparó a partir de 2-cloro-4-metil-6-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-pirimidina (ejemplo A.4) (0,63 g, 2,3 mmol) y ácido 2-cloro-piridina-4-borónico disponible comercialmente (0,4 g, 2,53 mmol) de acuerdo con el procedimiento general IIb. Se obtiene como un sólido de color amarillo claro (0,53 g, 65%). EM (ISP) 351,1 [(M+H)⁺]; pf 183,5°C.

50

Ejemplo B.11

2-(3-bromo-fenil)-4-metil-6-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-pirimidina

55 El compuesto del título se preparó a partir de 2-cloro-4-metil-6-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-pirimidina (ejemplo A.4) (0,41 g, 1,5 mmol) y ácido 3-bromo-benceno-borónico disponible comercialmente (0,33 g, 1,64 mmol) de acuerdo con el procedimiento general IIb. Se obtiene como un sólido de color amarillo claro (0,30 g, 51%). EM (ISP) 394,0 [(M+H)⁺]; pf 130°C.

60

Ejemplo B.12

6'-(3-bromo-fenil)-2'-metil-6-trifluorometil-[3,4']-bipiridinilo

65 El compuesto del título se preparó a partir de trifluorometanosulfonato 6'-metil-6-trifluorometil-[3,4']bipiridinil-2'-ilo (ejemplo A.5) (0,773 g, 2,0 mmol) y ácido 3-bromo-benceno-borónico disponible comercialmente (0,43 g, 2,1 mmol) de acuerdo con el procedimiento general IIb. Se obtiene como un sólido blanco (0,69 g, 88%). EM (ISP) 393,1 [(M+H)⁺] y 395,1 [(M+2+H)⁺].

Ejemplo C.1

N-terc-butil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-tiofeno-2-sulfonamida

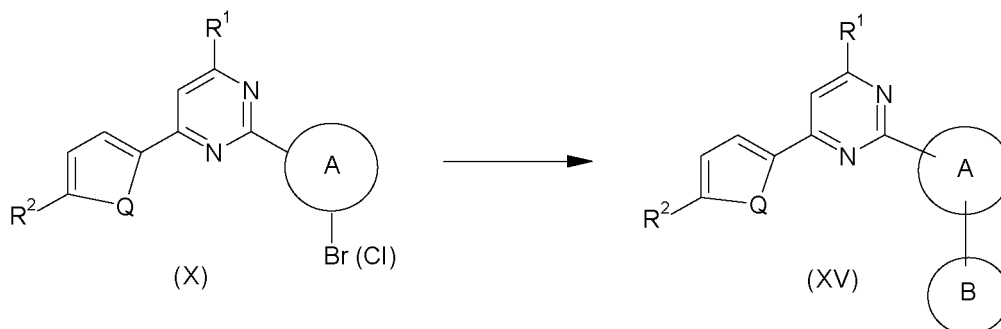
A una solución agitada de 5-bromo-N-terc-butil-tiofeno-2-sulfonamida disponible comercialmente (16,9 g, 56,7 mmol) y borato de triisopropilo disponible comercialmente (39,4 g, 0,21 mol) en THF (500 ml) se le añadió por goteo a -78°C n-butil-litio (1,6 M en hexano, 131 ml, 0,21 mol) de forma que la temperatura no excediese los -65°C . La mezcla se dejó en agitación durante 3 h a -78°C y después se le añadió agua (500 ml) por goteo a -20°C . Las fases se separaron, la fase acuosa se extrajo con dietiléter (4 x 200 ml) y después se añadió HCl 2 N (120 ml). La fase acuosa ácida se extrajo con acetato de etilo (3 x 200 ml), las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO_4) y se evaporaron para proporcionar una goma de color marrón claro (12,3 g, 83%), que se disolvió en tolueno (400 ml). Se añadió pinacol (16,6 g, 0,14 mol) y ácido p-toluenosulfónico (0,27 g, 1,41 mmol), la mezcla de reacción se calentó bajo condiciones de reflujo durante 3 h y se evaporaron para proporcionar un aceite de color marrón. Se añadió hexano (50 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. El precipitado se recogió por filtración, se lavó con hexano y se secó para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color blanquecino (9,3 g, 57%). EM (EI) 345,2 $[(\text{M})^+]$; pf 127°C .

Ejemplo C.2

N-terc-butil-3-(6-tributylestanil-piridin-2-il)-bencenosulfonamida

Paso 1) 3-(6-bromo-piridin-2-il)-N-terc-butil-benceno-sulfonamida: Una mezcla de ácido 3-(terc-butilsulfamoil)-bencenoborónico disponible comercialmente (5,142 g, 20 mmol), 2,6-dibromopiridina disponible comercialmente (14,2 g, 60 mmol) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (1,156 g, 5% mol) en DME (80 ml) y carbonato sódico acuoso (1 M, 40 ml, 40 mmol) se agitó a 90°C bajo una atmósfera de argón durante 18 h. La mezcla de reacción se extrajo con agua y acetato de etilo, las fases orgánicas se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y los solventes se evaporaron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía rápida con n-heptano/acetato de etilo para proporcionar la 3-(6-bromo-piridin-2-il)-N-terc-butil-bencenosulfonamida (6,60 g, 89%) como un sólido amarillo. EM (ISP) 369,1 $[(\text{M}+\text{H})^+]$ y 371,0 $[(\text{M}+2+\text{H})^+]$.

Paso 2) Una mezcla de la anteriormente descrita 3-(6-bromo-piridin-2-il)-N-terc-butil-bencenosulfonamida (4,6 g, 12 mmol), hexabutildiestanano (9,9 ml, 19 mmol) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (144 mg, 1% mol) en tolueno (135 ml) se agitó a 80°C durante 18 h. Los solventes se evaporaron y el producto bruto se purificó directamente mediante cromatografía rápida con n-heptano/acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (1,66 g, 23%) como un aceite amarillo. EM (ISP) 580,7 $[(\text{M}+\text{H})^+]$.

*Procedimiento general III*

A una mezcla agitada de un compuesto de fórmula X (1 eq.), un derivado del ácido borónico (1 eq.) y tetraquis (trifenilfosfina)paladio (0,1 eq.) en un solvente orgánico (por ejemplo, dioxano) se le añadió a temperatura ambiente una solución 1 M de carbonato de sodio (2 eq.), la mezcla de reacción se calentó bajo condiciones de reflujo durante alrededor de 18 h, se enfrió, se vertió en agua fría y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron dos veces con salmuera, se secaron (por ejemplo MgSO_4) y se evaporaron. El producto bruto se purificó además mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (por ejemplo, MeCl_2 ($\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 20:1:0,1)) y cristalización (por ejemplo, diclorometano/ MeOH /hexano) para proporcionar un compuesto de fórmula XV.

Procedimiento general IV

El procedimiento general IV permite la síntesis de pirimidinas de fórmula XV a partir de 3-aryl-2-alquin-1-onas de fórmula XXVI y amidinas de fórmula XXX como se describe en *Synlett* **2003**, (2), 259-261.

Un compuesto de fórmula XXIII, en el que el haluro es preferiblemente bromuro o yoduro, puede hacerse reaccionar con un 2-alquin-1-ol de fórmula XXIV bajo las denominadas condiciones de Sonogashira como se describe por ejemplo en *Journal of Organic Chemistry* **1998**, 63(23), 8551-8553. El 3-aril-2-alquin-1-ol resultante de fórmula XXV puede oxidarse en la correspondiente 3-aril-2-alquin-1-ona de fórmula XXVI mediante diferentes métodos conocidos por cualquier experto en la materia, por ejemplo, mediante la denominada oxidación de Jones con óxido de cromo (VI) (CrO₃) en una mezcla de ácido sulfúrico acuoso y acetona, peryodinano de Dess-Martin (DMP) en cloruro de metileno, la denominada oxidación de Swern (cloruro de oxalilo, dimetil sulfóxido, trietilamina en cloruro de metileno, clorocromato de piridinio (PCC) o dicromato de piridinio (PDC) en cloruro de metileno, óxido de manganeso (IV) (MnO₂) en cloruro de metileno o acetona.

El nitrilo de fórmula XXVIII puede prepararse por cualquier experto en la materia a partir de los bromuros correspondientes o yoduros de fórmula XXVII mediante una reacción con zinc o cianuro de potasio catalizada con paladio o mediante reacción con cianuro de cobre (I) (CuCN). Las amidoximas de la fórmula XXIX las puede preparar cualquier experto en la materia mediante la reacción de un nitrilo de fórmula XXVIII con clorhidrato de hidroxilamina en metanol o etanol acuoso en presencia de una base como por ejemplo, carbonato potásico o sódico a una temperatura entre 23 y 80°C. Las amidinas de fórmula XXX pueden prepararse mediante la reducción de las amidoximas de fórmula XXIX mediante métodos conocidos por cualquier experto en la materia, como por ejemplo, hidrogenación catalítica en presencia de un catalizador de paladio, como por ejemplo, paladio sobre carbono, o catalizador de rodio, como por ejemplo, rodio sobre alúmina, o catalizador de níquel, como por ejemplo, níquel Raney, en solventes próticos como por ejemplo, etanol, metanol o ácido acético (preferiblemente en presencia de anhídrido acético como se describe en *Synthetic Communications* **1998**, 28(23), 4419-4429).

Todos los procedimientos detallados para los respectivos compuestos pueden encontrarse en la descripción de los ejemplos.

Ejemplo 1

3-{1-[4-(5-cloro-tiofen-2-il)-6-trifluorometil-pirimidin-2-il]-1H-imidazol-4-il}-bencenosulfonamida

1) Se preparó N-terc-butil-3-{1-[4-(5-cloro-tiofen-2-il)-6-trifluorometil-pirimidin-2-il]-1H-imidazol-4-il}-bencenosulfonamida a partir de 4-(5-cloro-tiofen-2-il)-2-(4-yodo-imidazol-1-il)-6-trifluorometil-pirimidina (ejemplo B.1) (0,46 g, 1,0 mmol) y ácido 3-(terc-butilsulfamoil)-fenilborónico (0,28 g, 1,1 mmol) disponible comercialmente de acuerdo con el procedimiento general III. Se obtuvo como un sólido de color amarillo claro (0,3 g) que subsiguientemente se desprotegió.

2) A una solución fría y agitada de N-terc-butil-3-{1-[4-(5-cloro-tiofen-2-il)-6-trifluorometil-pirimidin-2-il]-1H-imidazol-4-il}-bencenosulfonamida (0,3 g) en diclorometano (6 ml) se añadió TFA (6 ml) y la mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 15 h. La mezcla se evaporó hasta la sequedad, se vertió en una solución de NaHCO₃ 2 N (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron (MgSO₄) y se evaporaron. Una posterior purificación mediante cromatografía rápida en gel de sílice (acetato de etilo/heptano) y cristalización (diclorometano/MeOH/hexano) proporcionó el compuesto del título como un sólido blanquecino (0,08 g, 16%). MS (ISP) 485,9 [(M+H)⁺]; pf 189°C.

Ejemplo 2

Amida del ácido 3'-[4-trifluorometil-6-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-pirimidin-2-il]-bifenil-3-sulfónico

1) Se preparó terc-butilamida del ácido 3'-[4-trifluorometil-6-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-pirimidin-2-il]-bifenil-3-sulfónico a partir de 2-(3-bromo-fenil)-4-trifluorometil-6-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-pirimidina (ejemplo B.2) (0,448 g, 1,0 mmol) y ácido 3-(terc-butilsulfamoil)-fenilborónico disponible comercialmente (0,31 g, 1,2 mmol) de acuerdo con el procedimiento general III. Se obtuvo como un sólido amarillento (0,56 g), que subsiguientemente se desprotegió.

2) A una solución fría y agitada de terc-butilamida del ácido 3'-[4-trifluorometil-6-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-pirimidin-2-il]-bifenil-3-sulfónico (0,56 g) en diclorometano (6 ml) se añadió TFA (6 ml) y la mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 15 h. La mezcla se evaporó hasta la sequedad, se vertió en una solución de Na₂CO₃ 2 N (25 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron (MgSO₄) y se evaporaron. La posterior purificación mediante cristalización (acetato de etilo/heptano) proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco (0,39 g, 74%). MS (ISP) 525,2 [(M+H)⁺]; pf 211°C.

Ejemplo 3

Amida del ácido 5-{3-[4-trifluorometil-6-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-pirimidin-2-il]-fenil}-tiofeno-2-sulfónico

1) Se preparó amida del ácido N-terc-butil-5-{3-[4-trifluorometil-6-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-pirimidin-2-il]-fenil}-tiofeno-2-sulfónico a partir de 2-(3-bromo-fenil)-4-trifluorometil-6-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-pirimidina (ejemplo B.2) (0,448 g, 1,0 mmol) y N-terc-butil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-tiofeno-2-sulfonamida (ejemplo C.1) (0,414 g, 1,2 mmol) de acuerdo con el procedimiento general III. Se obtuvo como un sólido blanquecino (0,45 g), que subsiguientemente se desprotegió.

2) A una solución fría y agitada de amida del ácido N-terc-butil-5-{3-[4-trifluorometil-6-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-pirimidin-2-il]-fenil}-tiofeno-2-sulfónico (0,45 g) en diclorometano (6 ml) se añadió TFA (6 ml) y la mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 15 h. La mezcla se evaporó hasta la sequedad, se vertió en una solución de Na_2CO_3 2 N (25 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron (MgSO_4) y se evaporaron. La posterior purificación mediante cromatografía rápida en gel de sílice (acetato de etilo/heptano) y cristalización (acetato de etilo/heptano) proporcionó el compuesto del título como un sólido de color amarillo claro (0,2 g, 38%). MS (ISP) 531,0 $[(\text{M}+\text{H})^+]$; pf 250,5°C.

Ejemplo 4

Amida del ácido 3'-[4-(5-cloro-tiofen-2-il)-6-trifluorometil-pirimidin-2-il]-bifenil-3-sulfónico

1) Se preparó terc-butilamida del ácido 3'-[4-(5-clorotiofen-2-il)-6-trifluorometil-pirimidin-2-il]-bifenil-3-sulfónico a partir de 2-(3-bromo-fenil)-4-(5-clorotiofen-2-il)-6-trifluorometil-pirimidina (ejemplo B.3) (0,42 g, 1,0 mmol) y ácido 3-(terc-butilsulfamoil)-fenilborónico disponible comercialmente (0,334 g, 1,3 mmol) de acuerdo con el procedimiento general III. Se obtuvo como un sólido blanquecino (0,22 g), que subsiguientemente se desprotegió.

2) A una solución fría y agitada de terc-butilamida del ácido 3'-[4-(5-cloro-tiofen-2-il)-6-trifluorometil-pirimidin-2-il]-bifenil-3-sulfónico (0,22 g) en diclorometano (5 ml) se añadió TFA (5 ml) y la mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 15 h. La mezcla se evaporó, se vertió en una solución saturada de NaHCO_3 (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron (MgSO_4) y se evaporaron. Se evaporó mediante cromatografía rápida en gel de sílice (acetato de etilo/heptano) y cristalización (MeOH) proporcionó el compuesto del título as un sólido de color amarillo claro (0,13 g, 27%). MS (ISN) 494,3 $[(\text{M}-\text{H})^-]$; pf 226,5°C.

Ejemplo 5

5-{3-[4-(5-cloro-tiofen-2-il)-6-trifluorometil-pirimidin-2-il]-fenil}-piridin-2-ilamina

El compuesto del título se preparó a partir de 2-(3-bromo-fenil)-4-(5-cloro-tiofen-2-il)-6-trifluorometil-pirimidina (ejemplo B.3) (0,25 g, 0,6 mmol) y disponible comercialmente 2-amino-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (0,157 g, 0,71 mmol) de acuerdo con el procedimiento general III. Se obtuvo como un sólido amarillo (0,083 g, 32%). MS (ISP) 433,2 $[(\text{M}+\text{H})^+]$; pf 99°C.

Ejemplo 6

5-{3-[4-(5-cloro-tiofen-2-il)-6-trifluorometil-pirimidin-2-il]-fenil}-pirimidin-2-ilamina

El compuesto del título se preparó a partir de 2-(3-bromo-fenil)-4-(5-cloro-tiofen-2-il)-6-trifluorometil-pirimidina (ejemplo B.3) (0,31 g, 0,74 mmol) y disponible comercialmente 2-amino-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidina (0,18 g, 0,81 mmol) de acuerdo con el procedimiento general III. Se obtuvo como un sólido de color amarillo claro (0,075 g, 23%). MS (ISP) 434,2 $[(\text{M}+\text{H})^+]$; pf 228°C.

Ejemplo 7

5-{3-[4-(5-cloro-tiofen-2-il)-6-trifluorometil-pirimidin-2-il]-fenil}-tiofeno-2-sulfónico amida del ácido

1) 5-{3-[4-(5-cloro-tiofen-2-il)-6-trifluorometil-pirimidin-2-il]-fenil}-tiofeno-2-sulfónico terc-butilamida del ácido se preparó a partir de 2-(3-bromo-fenil)-4-(5-cloro-tiofen-2-il)-6-trifluorometil-pirimidina (ejemplo B.3) (0,31 g, 0,74 mmol) y N-terc-butil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-tiofeno-2-sulfonamida (ejemplo C.1) (0,28 g, 0,81 mmol) de acuerdo con el procedimiento general III. Se obtuvo como un aceite amarillo claro (0,23 g), que subsiguientemente se desprotegió.

ES 2 355 693 T3

2) A una solución fría y agitada de 5-{3-[4-(5-cloro-tiofen-2-il)-6-trifluorometil-pirimidin-2-il]-fenil}-tiofeno-2-sulfónico terc-butilamida del ácido (0,23 g) en diclorometano (5 ml) se añadió TFA (5 ml) y la mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 15 h. La mezcla se evaporó, y se purificó mediante cromatografía rápida en gel de sílice (acetato de etilo/heptano) y cristalización (MeOH, diclorometano, hexano) proporcionó el compuesto del título as un sólido de color amarillo claro (0,084 g, 23%). MS (ISP) 502,0 [(M+H)⁺]; pf 233°C.

Ejemplo 8

10 4-[4-trifluorometil-6-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-pirimidin-2-il]-[2,3']bipiridinil-6'-ilamina

El compuesto del título se preparó a partir de 2-(2-cloro-piridin-4-il)-4-trifluorometil-6-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-pirimidina (ejemplo B.4) (0,2 g, 0,5 mmol) y disponible comercialmente 2-amino-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (0,13 g, 0,6 mmol) de acuerdo con el procedimiento general III. Se obtuvo como un sólido amarillo (0,1 g, 43%). MS (ISP) 463,1 [(M+H)⁺]; pf 261,5°C.

Ejemplo 9

20 3-{4-[4-trifluorometil-6-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-pirimidin-2-il]-piridin-2-il}-bencenosulfonamida

1) 3-{4-[4-Trifluorometil-6-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-pirimidin-2-il]-piridin-2-il}-bencenosulfónico terc-butilamida del ácido se preparó a partir de 2-(2-cloro-piridin-4-il)-4-trifluorometil-6-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-pirimidina (ejemplo B.4) (0,81 g, 2,0 mmol) y disponible comercialmente ácido 3-(terc-butilsulfamoil)-fenil-borónico (0,62 g, 2,4 mmol) de acuerdo con el procedimiento general III. Se obtuvo como un sólido blanquecino (0,71 g), que subsiguientemente se desprotegió.

2) A una solución fría y agitada de 3-{4-[4-trifluorometil-6-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-pirimidin-2-il]-piridin-2-il}-bencenosulfónico terc-butilamida del ácido (0,71 g) en diclorometano (12 ml) se añadió TFA (12 ml) y la mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 15 h. La mezcla se evaporó hasta la sequedad, se vertió en 2N Na₂CO₃ solución (25 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron (MgSO₄) y se evaporaron. La posterior purificación mediante cristalización (acetato de etilo/heptano) proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco (0,51 g, 49%). MS (ISP) 526,2 [(M+H)⁺]; pf 258°C.

Ejemplo 10

40 Amida del ácido 5-{4-[4-trifluorometil-6-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-pirimidin-2-il]-piridin-2-il}-tiofeno-2-sulfónico

1) terc-butilamida del ácido 5-{4-[4-trifluorometil-6-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-pirimidin-2-il]-piridin-2-il}-tiofeno-2-sulfónico se preparó a partir de 2-(2-cloro-piridin-4-il)-4-trifluorometil-6-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-pirimidina (ejemplo B.4) (0,405 g, 1,0 mmol) y N-terc-butil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-tiofeno-2-sulfonamida (ejemplo C.1) (0,414 g, 1,2 mmol) de acuerdo con el procedimiento general III. Se obtuvo como un sólido blanquecino (0,44 g), que subsiguientemente se desprotegió.

2) A una solución fría y agitada de terc-butilamida del ácido 5-{4-[4-trifluorometil-6-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-pirimidin-2-il]-piridin-2-il}-tiofeno-2-sulfónico (0,44 g) en diclorometano (6 ml) se añadió TFA (6 ml) y la mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 15 h. La mezcla se evaporó hasta la sequedad, se vertió en 2N Na₂CO₃ solución (25 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron (MgSO₄) y se evaporaron. La posterior purificación mediante cromatografía rápida en gel de sílice (acetato de etilo/heptano) y cristalización (MeOH, diclorometano) proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco (0,11 g, 21%). MS (ISP) 532,0 [(M+H)⁺]; pf 262,5°C.

Ejemplo 11

60 N-propionil-3-{4-[4-trifluorometil-6-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-pirimidin-2-il]-piridin-2-il}-benceno-sulfonamida

Una mezcla de 3-{4-[4-trifluorometil-6-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-pirimidin-2-il]-piridin-2-il}-benceno-sulfonamida (ejemplo 9) (0,3 g, 0,57 mmol) y anhídrido del ácido propiónico (0,75 ml) se agitó a 160°C durante 29 h. Se añadió hexano (15 ml) gota a gota a la mezcla a una temperatura de 80°C mientras el producto precipitó. Se añadió acetato de etilo (2 ml) y la mezcla se dejó agitar a TA durante 1h. El precipitado se recogió mediante filtración y se secó para dar lugar al compuesto del título (0,23 g, 69%) como un sólido blanco. MS (ISP) 582,1 [(M+H)⁺]; pf 242°C.

ES 2 355 693 T3

Ejemplo 12

5-{3-[4-trifluorometil-6-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-pirimidin-2-il]-fenil}-piridin-2-ilamina

- 5 El compuesto del título se preparó a partir de 2-(3-bromo-fenil)-4-trifluorometil-6-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-pirimidina (ejemplo B.2) (0,22 g, 0,5 mmol) y 2-amino-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina disponible comercialmente (0,13 g, 0,6 mmol) de acuerdo con el procedimiento general III. Se obtuvo como un sólido amarillo (0,2 g, 87%). MS (ISP) 462,2 [(M+H)⁺]; pf 244°C.

10

Ejemplo 13

5-{1-[4-trifluorometil-6-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-pirimidin-2-il]-1H-imidazol-4-il}-piridin-2-ilamina

- 15 El compuesto del título se preparó a partir de 2-(4-yodo-imidazol-1-il)-4-trifluorometil-6-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-pirimidina (ejemplo B.5) (0,485 g, 1,0 mmol) y 2-amino-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina disponible comercialmente (0,264 g, 1,2 mmol) de acuerdo con el procedimiento general III. Se obtuvo como un sólido amarillo (0,03 g, 7%). MS (ISP) 452,1 [(M+H)⁺]; pf 259°C.

20

Ejemplo 14

5-{1-[4-difluorometil-6-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-pirimidin-2-il]-1H-imidazol-4-il}-piridin-2-ilamina

- 25 El compuesto del título se preparó a partir de 2-(4-yodo-imidazol-1-il)-4-difluorometil-6-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-pirimidina (ejemplo B.8) (0,47 g, 1,0 mmol) y 2-amino-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina disponible comercialmente (0,264 g, 1,2 mmol) de acuerdo con el procedimiento general III. Se obtuvo como un sólido amarillo (0,066 g, 15%). MS (ISP) 434,2 [(M+H)⁺]; pf 258°C.

30

Ejemplo 15

Amida del ácido 3'-[4-difluorometil-6-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-pirimidin-2-il]-bifenil-3-sulfónico

- 35 1) Se preparó terc-butilamida del ácido 3'-[4-difluorometil-6-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-pirimidin-2-il]-bifenil-3-sulfónico a partir de 2-(3-bromo-fenil)-4-difluorometil-6-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-pirimidina (ejemplo B.6) (0,43 g, 1,0 mmol) y ácido 3-(terc-butilsulfamoil)-fenilborónico disponible comercialmente (0,31 g, 1,2 mmol) de acuerdo con el procedimiento general III. Se obtuvo como un sólido amarillento (0,62 g), que subsiguientemente se desprotegió.

40

- 2) A una solución fría y agitada de terc-butilamida del ácido 3'-[4-difluorometil-6-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-pirimidin-2-il]-bifenil-3-sulfónico (0,56 g) en diclorometano (7 ml) se añadió TFA (7 ml) y la mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 15 h. La mezcla se evaporó hasta la sequedad, se vertió en una solución de Na₂CO₃ 2 N (25 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron (MgSO₄) y se evaporaron. La posterior purificación mediante cristalización (acetato de etilo/heptano) proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco (0,41 g, 81%). MS (ISP) 507,2 [(M+H)⁺]; pf 222°C.

Ejemplo 16

3-{4-[4-difluorometil-6-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-pirimidin-2-il]-piridin-2-il}-bencenosulfonamida

- 55 1) Se preparó terc-butilamida del ácido 3-{4-[4-difluorometil-6-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-pirimidin-2-il]-piridin-2-il}-bencenosulfónico a partir de 2-(2-cloropiridin-4-il)-4-difluorometil-6-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-pirimidina (ejemplo B.7) (0,19 g, 0,5 mmol) y ácido 3-(terc-butilsulfamoil)-fenilborónico disponible comercialmente (0,15 g, 0,6 mmol) de acuerdo con el procedimiento general III. Se obtuvo como un sólido blanquecino (0,16 g), que subsiguientemente se desprotegió.

60

- 2) A una solución fría y agitada de terc-butilamida del ácido 3-{4-[4-difluorometil-6-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-pirimidin-2-il]-piridin-2-il}-bencenosulfónico (0,16 g) en diclorometano (4 ml) se añadió TFA (4 ml) y la mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 15 h. La mezcla se evaporó hasta la sequedad, se vertió en una solución de Na₂CO₃ 2 N (25 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron (MgSO₄) y se evaporaron. La posterior purificación mediante cromatografía columna de gel de sílice (diclorometano/MeOH/NH₄OH 16:1:0,1) y la trituración (éter de dietilo) proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco (0,056 g, 22%). MS (ISP) 508,1 [(M+H)⁺]; pf 264,5°C.

65

Ejemplo 17

Amida del ácido 5-{4-[4-difluorometil-6-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-pirimidin-2-il]-piridin-2-il}-tiofeno-2-sulfónico

1) Se preparó terc-butilamida del ácido 5-{4-[4-difluorometil-6-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-pirimidin-2-il]-piridin-2-il}-tiofeno-2-sulfónico a partir de 2-(2-cloro-piridin-4-il)-4-difluorometil-6-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-pirimidina (ejemplo B.7) (0,39 g, 1,0 mmol) y N-terc-butil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-tiofeno-2-sulfonamida (ejemplo C.1) (0,414 g, 1,2 mmol) de acuerdo con el procedimiento general III. Se obtuvo como un sólido blanquecino (0,36 g), que subsiguientemente se desprotegió.

2) A una solución fría y agitada de terc-butilamida del ácido 5-{4-[4-difluorometil-6-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-pirimidin-2-il]-piridin-2-il}-tiofeno-2-sulfónico (0,36 g) en diclorometano (6 ml) se añadió TFA (6 ml) y la mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 15 h. La mezcla se evaporó hasta la sequedad, se vertió en una solución de Na₂CO₃ 2 N (25 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron (MgSO₄) y se evaporaron. La posterior purificación mediante cromatografía rápida en gel de sílice (acetato de etilo/heptano) y cristalización (MeOH, diclorometano) proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco (0,11 g, 21%). MS (ISP) 514,2 [(M+H)⁺]; pf 269,5°C.

Ejemplo 18

Amida del ácido 5-{3-[4-difluorometil-6-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-pirimidin-2-il]-fenil}-tiofeno-2-sulfónico

1) Se preparó amida del ácido N-terc-butil-5-{3-[4-difluorometil-6-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-pirimidin-2-il]-fenil}-tiofeno-2-sulfónico a partir de 2-(3-bromo-fenil)-4-difluorometil-6-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-pirimidina (ejemplo B.6) (0,43 g, 1,0 mmol) y N-terc-butil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-tiofeno-2-sulfonamida (ejemplo C.1) (0,414 g, 1,2 mmol) de acuerdo con el procedimiento general III. Se obtuvo como un sólido blanquecino (0,46 g), que subsiguientemente se desprotegió.

2) A una solución fría y agitada de amida del ácido N-terc-butil-5-{3-[4-difluorometil-6-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-pirimidin-2-il]-fenil}-tiofeno-2-sulfónico (0,46 g) en diclorometano (7 ml) se añadió TFA (7 ml) y la mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 15 h. La mezcla se evaporó hasta la sequedad, se vertió en una solución de Na₂CO₃ 2 N (25 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron (MgSO₄) y se evaporaron. La posterior purificación mediante cromatografía rápida en gel de sílice (acetato de etilo/heptano) y la cristalización (diclorometano/MeOH) proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco (0,16 g, 31%). MS (ISP) 513,2 [(M+H)⁺]; pf 245,5°C.

Ejemplo 19

3-{1-[4-difluorometil-6-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-pirimidin-2-il]-1H-imidazol-4-il}-bencenosulfonamida

1) Se preparó terc-butilamida del ácido 3-{1-[4-difluorometil-6-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-pirimidin-2-il]-1H-imidazol-4-il}-bencenosulfónico a partir de 2-(4-yodo-imidazol-1-il)-4-difluorometil-6-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-pirimidina (ejemplo B.8) (0,47 g, 1,0 mmol) y ácido 3-(terc-butilsulfamoil)-fenilborónico disponible comercialmente (0,31 g, 1,2 mmol) de acuerdo con el procedimiento general III. Se obtuvo como sólido amarillento (0,06 g), que subsiguientemente se desprotegió.

2) A una solución fría y agitada de terc-butilamida del ácido 3-{1-[4-difluorometil-6-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-pirimidin-2-il]-1H-imidazol-4-il}-bencenosulfónico (0,06 g) en diclorometano (2 ml) se añadió TFA (2 ml) y la mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 15 h. La mezcla se evaporó hasta la sequedad, se vertió en una solución de Na₂CO₃ 2 N (25 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron (MgSO₄) y se evaporaron. La posterior purificación mediante cromatografía columna de gel de sílice (diclorometano/MeOH/NH₄OH 16:1:0,1) y la cristalización (éter de dietilo) proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco (0,022 g, 4%). MS (ISP) 497,2 [(M+H)⁺]; pf 219,5°C.

Ejemplo 20

5-{1-[4-metil-6-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-pirimidin-2-il]-1H-imidazol-4-il}-piridin-2-ilamina

El compuesto del título se preparó a partir de 2-(4-yodo-imidazol-1-il)-4-metil-6-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-pirimidina (ejemplo B.9) (0,35 g, 0,81 mmol) y 2-amino-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina disponible comercialmente (0,214 g, 0,97 mmol) de acuerdo con el procedimiento general III. Se obtuvo como un sólido amarillo (0,19 g, 59%). MS (ISP) 398,2 [(M+H)⁺]; pf 220°C.

Ejemplo 21

3-{4-[4-metil-6-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-pirimidin-2-il]-piridin-2-il}-bencenosulfonamida

1) Se preparó terc-butilamida del ácido 3-{4-[4-metil-6-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-pirimidin-2-il]-piridin-2-il}-bencenosulfónico a partir de 2-(2-cloro-piridin-4-il)-4-metil-6-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-pirimidina (ejemplo B.10) (0,175 g, 0,5 mmol) y ácido 3-(terc-butilsulfamoil)-fenilborónico disponible comercialmente (0,15 g, 0,6 mmol) de acuerdo con el procedimiento general III. Se obtuvo como un sólido blanquecino (0,08 g), que subsiguientemente se desprotegió.

2) A una solución fría y agitada de terc-butilamida del ácido 3-{4-[4-metil-6-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-pirimidin-2-il]-piridin-2-il}-bencenosulfónico (0,08 g) en diclorometano (2 ml) se añadió TFA (2 ml) y la mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 15 h. La mezcla se evaporó hasta la sequedad, se vertió en una solución de Na₂CO₃ 2 N (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron (MgSO₄) y se evaporaron. La posterior purificación mediante cristalización (acetato de etilo/heptano) proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco (0,036 g, 15%). MS (ISP) 472,2 [(M+H)⁺]; pf 255°C.

Ejemplo 22

Amida del ácido 5-{4-[4-metil-6-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-pirimidin-2-il]-piridin-2-il}-tiofeno-2-sulfónico

1) Se preparó terc-butilamida del ácido 5-{4-[4-difluorometil-6-(6-metil-piridin-3-il)-pirimidin-2-il]-piridin-2-il}-tiofeno-2-sulfónico a partir de 2-(2-cloro-piridin-4-il)-4-metil-6-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-pirimidina (ejemplo B.10) (0,175 g, 0,5 mmol) y N-terc-butil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-tiofeno-2-sulfonamida (ejemplo C.1) (0,21 g, 0,6 mmol) de acuerdo con el procedimiento general III. Se obtuvo como un sólido blanquecino (0,11 g), que subsiguientemente se desprotegió.

2) A una solución fría y agitada de terc-butilamida del ácido 5-{4-[4-metil-6-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-pirimidin-2-il]-piridin-2-il}-tiofeno-2-sulfónico (0,11 g) en diclorometano (3 ml) se añadió TFA (3 ml) y la mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 15 h. La mezcla se evaporó hasta la sequedad, se vertió en una solución de Na₂CO₃ 2 N (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron (MgSO₄) y se evaporaron. La posterior purificación mediante cromatografía columna de gel de sílice (diclorometano/MeOH/NH₄OH 16:1:0,1) y cristalización (MeOH, éter de dietilo) proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco (0,016 g, 7%). MS (ISP) 478,1 [(M+H)⁺]; pf 289°C.

Ejemplo 23

Amida del ácido 3'-[4-metil-6-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-pirimidin-2-il]-bifenil-3-sulfónico

1) Se preparó terc-butilamida del ácido 3'-[4-metil-6-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-pirimidin-2-il]-bifenil-3-sulfónico a partir de 2-(3-bromo-fenil)-4-metil-6-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-pirimidina (ejemplo B.11) (0,197 g, 0,5 mmol) y ácido 3-(terc-butilsulfamoil)-fenilborónico disponible comercialmente (0,15 g, 0,6 mmol) de acuerdo con el procedimiento general III. Se obtuvo como un sólido amarillento (0,24 g), que subsiguientemente se desprotegió.

2) A una solución fría y agitada de terc-butilamida del ácido 3'-[4-metil-6-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-pirimidin-2-il]-bifenil-3-sulfónico (0,24 g) en diclorometano (6 ml) se añadió TFA (6 ml) y la mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 15 h. La mezcla se evaporó hasta la sequedad, se vertió en una solución de Na₂CO₃ 2 N (25 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron (MgSO₄) y se evaporaron. La posterior purificación mediante cristalización (acetato de etilo/heptano) proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco (0,081 g, 34%). MS (ISP) 471,2 [(M+H)⁺]; pf 220°C.

Ejemplo 24

Amida del ácido 5-{3-[4-metil-6-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-pirimidin-2-il]-fenil}-tiofeno-2-sulfónico

1) Se preparó amida del ácido N-terc-butil-5-{3-[4-metil-6-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-pirimidin-2-il]-fenil}-tiofeno-2-sulfónico a partir de 2-(3-bromo-fenil)-4-metil-6-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-pirimidina (ejemplo B.11) (0,197 g, 0,5 mmol) y N-terc-butil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-tiofeno-2-sulfonamida (ejemplo C.1) (0,21 g, 0,6 mmol) de acuerdo con el procedimiento general III. Se obtuvo como un sólido blanquecino (0,1 g), que subsiguientemente se desprotegió.

2) A una solución fría y agitada de amida del ácido N-terc-butil-5-{3-[4-metil-6-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-pirimidin-2-il]-fenil}-tiofeno-2-sulfónico (0,1 g) en diclorometano (4 ml) se añadió TFA (4 ml) y la mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 15 h. La mezcla se evaporó hasta la sequedad, se vertió en una solución de

Na₂CO₃ 2 N (25 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron (MgSO₄) y se evaporaron. La posterior purificación mediante cromatografía columna de gel de sílice (diclorometano/MeOH/NH₄OH 16:1:0,1) y cristalización (éter de dietilo/MeOH) proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco (6 mg, 3%). MS (ISP) 477,1 [(M+H)⁺]; pf 237,5°C.

Ejemplo 25

N-terc-butil-3-{6-[4-metil-6-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-pirimidin-2-il]-piridin-2-il}-bencenosulfonamida

Se preparó de acuerdo con el procedimiento general IV:

Fase de 3-aril-2-alquin-1-ona

1) *4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-but-3-in-2-ol*: Se disolvieron 5-bromo-2-(trifluorometil)piridina disponible comercialmente [N° CAS 436799-32-5] (1,0 g, 4,44 mmol), 3-butin-2-ol disponible comercialmente [N° CAS 2028-63-9] (0,49 ml, 6,66 mmol), trietilamina (1,23 ml, 8,88 mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (31 mg, 1% mol) y trifenilfosfina (23 mg, 2% mol) en THF (15 ml), se burbujó argón a través de la suspensión durante 20 minutos, luego se añadió yoduro de cobre (I) (8 mg, 1% mol) y la mezcla se agitó a 80°C durante 12 h. La mezcla de reacción se vertió en agua, luego se extrajo tres veces con acetato de etilo, las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y los solventes se evaporaron para proporcionar el producto bruto (4 g) como un líquido marrón, que se purificó mediante cromatografía rápida con n-heptano y acetato de etilo para proporcionar la 4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-but-3-in-2-ol como un líquido marrón (0,915 g, 96%). MS (ISP) 216,2 [(M+H)⁺].

2) *4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-but-3-in-2-ona*: La anteriormente descrita 4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-but-3-in-2-ol (0,885 g, 4,1 mmol) se disolvió en cloruro de metileno (20 ml), se enfrió hasta 0°C, luego se añadió per-yodinano de Dess-Martin (1,88 g, 4,32 mmol) y la mezcla se agitó a 0°C durante 2 h. A la mezcla de reacción se añadió éter de dietilo, el precipitado se separó por filtración, se lavó con éter de dietilo, el filtrado se extrajo con éter de dietilo y solución saturada de NaHCO₃, las capas orgánicas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y los solventes se evaporaron para proporcionar 4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-but-3-in-2-ona como un sólido marrón (0,888 g, 100%), que se utilizó sin posterior purificación. MS (EI) 213,1 [M⁺].

Fase amidina

1) *3-(6-bromo-piridin-2-il)-N-terc-butil-bencenosulfonamida*: Una mezcla de ácido 3-(terc-butilsulfamoil)-bencenoborónico disponible comercialmente [N° CAS 221290-14-8] (5,142 g, 20 mmol), 2,6-dibromopiridina disponible comercialmente (14,2 g, 60 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (1,156 g, 5% mol) en DME (80 ml) y carbonato sódico acuoso (1 M, 40 ml, 40 mmol) se agitó a 90°C bajo una atmósfera de argón durante 18 h. La mezcla de reacción se extrajo con agua y acetato de etilo, las fases orgánicas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y los solventes se evaporaron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía rápida con n-heptano/acetato de etilo para proporcionar 3-(6-bromo-piridin-2-il)-N-terc-butil-bencenosulfonamida (6,60 g, 89%) como un sólido amarillo. MS (ISP) 369,1 [(M+H)⁺] y 371,0 [(M+2+H)⁺].

2) *N-terc-butil-3-(6-ciano-piridin-2-il)-bencenosulfonamida*: Una mezcla de la anteriormente descrita 3-(6-bromo-piridin-2-il)-N-terc-butil-bencenosulfonamida (3,12 g, 8 mmol) y cianuro de cobre (I) (1,6 g, 18 mmol) en NPF (15 ml) se agitó a 120°C durante 1 h. Se enfrió hasta TA, la mezcla de reacción se extrajo con amoníaco acuoso y acetato de etilo, las capas orgánicas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y los solventes se evaporaron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía rápida con n-heptano y acetato de etilo para proporcionar N-terc-butil-3-(6-ciano-piridin-2-il)-bencenosulfonamida (1,05 g, 39%) como un aceite marrón claro. MS (ISP) 316,1 [(M+H)⁺].

3) *6-(3-terc-butilsulfamoil-fenil)-N-hidroxi-piridina-2-carboxamidina*: Una mezcla de la anteriormente descrita N-terc-butil-3-(6-ciano-piridin-2-il)-bencenosulfonamida (1,03 g, 3,27 mmol), clorhidrato de hidroxilamina (794 mg, 11,4 mmol) y carbonato sódico (692 mg, 6,53 mmol) en EtOH (20 ml) y agua (20 ml) se agitó bajo una atmósfera de argón a 100°C durante 2 h. El EtOH se evaporó, la mezcla se diluyó con agua y se agitó durante 1 h a 0°C. El producto bruto se filtró y secó en HV para proporcionar 6-(3-terc-butyl-sulfamoil-fenil)-N-hidroxi-piridina-2-carboxamidina pura como un sólido blanco (850 mg, 75%). MS (ISP) 349,3 [(M+H)⁺].

4) *Acetato de 6-(3-terc-butilsulfamoil-fenil)-piridina-2-carboxamidinio*: A una mezcla de la anteriormente descrita 6-(3-terc-butyl-sulfamoil-fenil)-N-hidroxi-piridina-2-carboxamidina (Ejemplo C.7) (830 mg, 2,38 mmol) en ácido acético (10 ml) a 23°C se añadió anhídrido acético (0,34 ml, 3,57 mmol) y la mezcla se agitó a 23°C durante 10 min., luego se añadió Pd al 10% sobre carbón (84 mg, 0,79 mmol) y la mezcla se hidrogenó (1 bar de hidrógeno) a 23°C durante 24 h. El catalizador se separó por filtración, se lavó con ácido acético y los solventes se evaporaron para proporcionar acetato de 6-(3-terc-butyl-sulfamoil-fenil)-piridina-2-carboxamidinio (1,38 g, 148%, contiene un exceso de ácido acético) como un aceite amarillo claro, que se utilizó sin posterior purificación (véase *Synth. Commun.* 1996, 26 (23), 4351). MS (ISP) 333,1 [(M+H)⁺].

ES 2 355 693 T3

Reacción de condensación: La anteriormente descrita 4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-but-3-in-2-ona (53 mg, 0,25 mmol), el también anteriormente descrito acetato de 6-(3-terc-butilsulfamoil-fenil)-piridina-2-carboxamidinio (118 mg, 0,3 mmol) y carbonato sódico (64 mg, 0,6 mmol) se disolvieron en acetonitrilo (2 ml) y se trataron mediante irradiación microondas a 120°C durante 60 min. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo y agua, las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y los solventes se evaporaron para proporcionar un producto bruto, que se purificó mediante cromatografía rápida con n-heptano y acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título como una espuma marrón claro (63 mg, 48%). MS (ISP) 528,2 [(M+H)⁺].

10 Ejemplo 26

N-terc-butil-3-{6-[4-metil-6-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-pirimidin-2-il]-piridin-2-il}-bencenosulfonamida

Preparado de acuerdo con el procedimiento general IV:

15

Fase de 3-aril-2-alquin-1-ona

1) 4-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-but-3-in-2-ol: Se disolvieron 2-bromo-5-(trifluorometil)piridina disponible comercialmente [N° CAS 50488-42-1] (3,33 g, 14,7 mmol), 3-butin-2-ol disponible comercialmente [N° CAS 2028-63-9] (1,63 ml, 22,2 mmol), trietilamina (6,2 ml, 29,5 mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (104 mg, 1% mol) y trifenilfosfina (77 mg, 2% mol) en THF (50 ml), se burbujeó argón a través de la suspensión durante 20 minutos, luego se añadió yoduro de cobre (I) (28 mg, 1% mol) y la mezcla se agitó a 80°C durante 12 h. La mezcla de reacción se vertió en agua, luego se extrajo tres veces con acetato de etilo, las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y los solventes se evaporaron para proporcionar el producto bruto (4 g) como un líquido marrón, que se purificó mediante cromatografía rápida con n-heptano y acetato de etilo para proporcionar la 4-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-but-3-in-2-ol como un líquido marrón (1,60 g, 50%). MS (ISP) 216,3 [(M+H)⁺].

2) 4-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-but-3-in-2-ona: El 4-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-but-3-in-2-ol anteriormente preparado (1,60 g, 7 mmol) se disolvió en cloruro de metileno (40 ml), se enfrió hasta 0°C, luego se añadió peryodinano de Dess-Martin (3,41 g, 8 mmol) y la mezcla se agitó a 0°C durante 2 h. A la mezcla de reacción se añadió éter de dietilo, el precipitado se separó por filtración, se lavó con éter de dietilo, el filtrado se extrajo con éter de dietilo y solución saturada de NaHCO₃, las capas orgánicas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y los solventes se evaporaron para proporcionar 4-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-but-3-in-2-ona como un sólido marrón (1,59 g, 100%), que se utilizó sin posterior purificación. MS (EI) 213,1 [M⁺].

35

Reacción de condensación: La 4-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-but-3-in-2-ona anteriormente descrita (53 mg, 0,25 mmol), acetato de 6-(3-terc-butilsulfamoil-fenil)-piridina-2-carboxamidinio (Ejemplo 26, fase amidina, pasos de 1 a 4) (118 mg, 0,3 mmol) y carbonato sódico (64 mg, 0,6 mmol) se disolvieron en acetonitrilo (2 ml) y se trató mediante irradiación microondas a 120°C durante 60 min. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo y agua, las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y los solventes se evaporaron para proporcionar un producto bruto, que se purificó mediante cromatografía rápida con n-heptano y acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título como una espuma marrón claro (100 mg, 76%). MS (ISP) 528,2 [(M+H)⁺].

45 Ejemplo 27

3-{6-[4-metil-6-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-pirimidin-2-il]-piridin-2-il}-bencenosulfonamida

A la N-terc-butil-3-{6-[4-metil-6-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-pirimidin-2-il]-piridin-2-il}-bencenosulfonamida (Ejemplo 25) (0,056 g, 0,106 mmol) se le añadió TFA (2 mL) y la mezcla de reacción se agitó a 23°C durante 16 h. La mezcla se particionó entre EtOAc y solución saturada de NaHCO₃, la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄. La eliminación del solvente al vacío dejó un producto bruto que se trituroó con éter de dietilo para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanquecino (0,050 g, 100%). MS (ISP) 471,9 [(M+H)⁺]; pf 246-252°C.

55

Ejemplo 28

3-{6-[4-metil-6-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-pirimidin-2-il]-piridin-2-il}-bencenosulfonamida

A la N-terc-butil-3-{6-[4-metil-6-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-pirimidin-2-il]-piridin-2-il}-bencenosulfonamida (Ejemplo 26) (0,092 g, 0,174 mmol) se le añadió TFA (2 mL) y la mezcla de reacción se agitó a 23°C durante 16 h. La mezcla se particionó entre EtOAc y solución saturada NaHCO₃ y la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄. La eliminación del solvente al vacío dejó un producto bruto que se trituroó con éter de dietilo para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanquecino (0,080 g, 98%). MS (ISP) 472,0 [(M+H)⁺]; pf 254°C.

65

Ejemplo 29

N-terc-butil-3-(6'-metil-6''-trifluorometil-[2,2',4',3'']-terpiridin-6-il)-bencenosulfonamida

Una mezcla agitada de trifluorometanosulfonato de 6'-metil-6-trifluorometil-[3,4']bipiridinil-2'-ilo (Ejemplo A.5) (0,193 g, 0,5 mmol), N-terc-butil-3-(6-tributilestananil-piridin-2-il)-bencenosulfonamida (Ejemplo C.2) (0,264 g, 0,455 mmol), tetraquis(trifenil-fosfina)paladio (0,029 g, 5% mol) en tolueno (5 mL) se calentó bajo condiciones de reflujo durante 18 h. Se enfrió hasta TA, se extrajo con acetato de etilo y agua, y se secó la capa orgánica sobre Na₂SO₄. La eliminación del solvente al vacío dejó un producto bruto que se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice con n-heptano/acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título tras la trituración con éter de dietilo como un sólido blanco (110 mg, 42%). MS (ISP) 527,0 [(M+H)⁺]; pf 187-188°C.

Ejemplo 30

3-(6'-metil-6''-trifluorometil-[2,2',4',3'']-terpiridin-6-il)-bencenosulfonamida

A la N-terc-butil-3-(6'-metil-6''-trifluorometil-[2,2',4',3'']terpiridin-6-il)-bencenosulfonamida (Ejemplo 29) (0,075 g, 0,142 mmol) se le añadió TFA (2 mL) y la mezcla de reacción se agitó a 23°C durante 16 h. La mezcla se particionó entre EtOAc y solución saturada de NaHCO₃, y la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄. La eliminación del solvente al vacío dejó un producto bruto que se trituró con éter de dietilo para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanquecino (0,032 g, 48%). MS (ISP) 471,0 [(M+H)⁺]; pf 233-234°C.

Ejemplo 31

Terc-butilamida del ácido 3'-(6'-metil-6-trifluorometil-[3,4']bipiridinil-2'-il)-bifenil-3-sulfónico

El compuesto del título se preparó a partir de 6'-(3-bromo-fenil)-2'-metil-6-trifluorometil-[3,4']bipiridinilo (ejemplo B.12) (0,197 g, 0,5 mmol) y ácido 3-(terc-butil-sulfamilo)-bencenoborónico disponible comercialmente (0,142 g, 0,55 mmol) de acuerdo con el procedimiento general III. Se obtuvo como una espuma blanca (0,245 g, 93%). MS (ISP) 526,7 [(M+H)⁺].

Ejemplo 32

5-[3-(6'-metil-6-trifluorometil-[3,4']bipiridinil-2'-il)-fenil]-piridin-2-ilamina

El compuesto del título se preparó a partir de 6'-(3-bromo-fenil)-2'-metil-6-trifluorometil-[3,4']bipiridinilo (ejemplo B.12) (0,197 g, 0,5 mmol) y N-terc-butil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-tiofeno-2-sulfonamida (ejemplo C.1) (0,190 g, 0,55 mmol) de acuerdo con el procedimiento general III. Se obtuvo como una espuma blanca (0,130 g, 49%). MS (ISP) 532,6 [(M+H)⁺].

Ejemplo 33

5-[3-(6'-metil-6-trifluorometil-[3,4']bipiridinil-2'-il)-fenil]-piridin-2-ilamina

El compuesto del título se preparó a partir de 6'-(3-bromo-fenil)-2'-metil-6-trifluorometil-[3,4']bipiridinilo (ejemplo B.12) (0,098 g, 0,25 mmol) y 2-amino-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina disponible comercialmente (0,61 g, 0,275 mmol) de acuerdo con el procedimiento general III. Se obtuvo como un sólido blanquecino (0,031 g, 31%). MS (ISP) 407,3 [(M+H)⁺]; pf 124-125°C.

Ejemplo 34

Amida del ácido 3'-(6'-metil-6-trifluorometil-[3,4']bipiridinil-2'-il)-bifenil-3-sulfónico

A la terc-butilamida del ácido 3'-(6'-metil-6-trifluorometil-[3,4']bipiridinil-2'-il)-bifenil-3-sulfónico (Ejemplo 31) (0,150 g, 0,285 mmol) se le añadió TFA (2 mL) y la mezcla de reacción se agitó a 23°C durante 16 h. La mezcla se particionó entre EtOAc y solución saturada de NaHCO₃, y la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄. La eliminación del solvente al vacío dejó un producto bruto que se trituró con éter de dietilo para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (0,090 g, 75%). MS (ISP) 470,1 [(M+H)⁺]; pf 227-232°C.

ES 2 355 693 T3

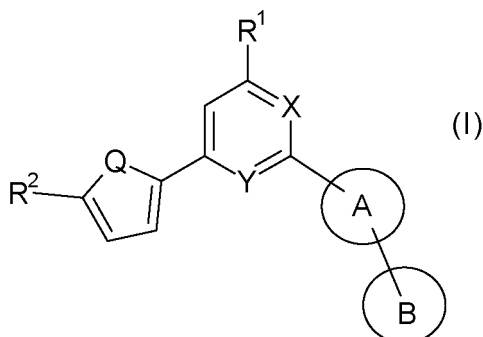
Ejemplo 35

Amida del ácido 5-[3-(6'-metil-6-trifluorometil-[3,4']bipiridinil-2'-il)-fenil]-tiofeno-2-sulfónico

A la 5-[3-(6'-metil-6-trifluorometil-[3,4']bipiridinil-2'-il)-fenil]-piridin-2-ilamina (Ejemplo 32) (0,100 g, 0,188 mmol) se le añadió TFA (2 mL) y la mezcla de reacción se agitó a 23°C durante 16 h. La mezcla se particionó entre EtOAc y solución saturada de NaHCO₃, la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄. La eliminación del solvente al vacío dejó un producto bruto que se trituró con éter de dietilo para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (0,090 g, 100%). MS (ISP) 476,8 [(M+H)⁺]; pf 231-233°C.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



en el que

uno de entre X o Y es N y el otro es CH, o ambos X e Y son N;

Q es S, O, -CH=N- o -N=CH-;

A es arilo o un heteroarilo de 5 o 6 miembros cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por alquilo C₁₋₆;

B es un arilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido, en el que los sustituyentes están seleccionados de entre el grupo que consiste en:

halo,

nitro,

alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido por hidroxilo,

NR^aR^b, en el que R^a y R^b son independientemente H, alquilo C₁₋₆ o -(CO)-alquilo C₁₋₆,

-S-alquilo C₁₋₆,

-(SO₂)-OH,

-(SO₂)-alquilo C₁₋₆,

-(SO₂)-NR^cR^d, en el que R^c y R^d son independientemente:

H,

alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido por hidroxilo,

haloalquilo C₁₋₆,

alcoxi C₁₋₆,

-(CO)alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido por alcoxi C₁₋₆,

-(CH₂CH₂O)_nCHR^e, en el que R^e es H o CH₂OH y n es 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10,

-(CH₂)_m-arilo, en el que m es 1 o 2 y el arilo está opcionalmente sustituido por halo o alcoxi C₁₋₆,

-(CH₂)_p-cicloalquilo C₃₋₆, en el que p es 0 o 1,

heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros,

-(SO₂)-NR^fR^g, en el que R^f y R^g junto al átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocicloalquilo de 4, 5 o 6 miembros que contiene opcionalmente otro heteroátomo seleccionado de entre nitrógeno, oxígeno, azufre o un grupo SO₂, en el que dicho anillo heterocicloalquilo de 4, 5 o 6 miembros está opcionalmente sustituido por un sustituyente seleccionado de entre el grupo que consiste en:

hidroxi, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ que está opcionalmente sustituido por hidroxi y heteroariloxi de 5 o 6 miembros,

NHSO₂-alquilo C₁₋₆,

NHSO₂-NR^hRⁱ en el que R^h y Rⁱ son independientemente H, alquilo C₁₋₆, -(CO)O-alquilo C₁₋₆, o R^h y Rⁱ junto al átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocicloalquilo de 4, 5 o 6 miembros que contiene opcionalmente otro heteroátomo seleccionado de entre nitrógeno, oxígeno o azufre, en el que dicho anillo heterocicloalquilo de 4, 5 o 6 miembros está opcionalmente sustituido por alquilo C₁₋₆,

R¹ es H, halógeno, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido por hidroxi, alcoxi C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆;

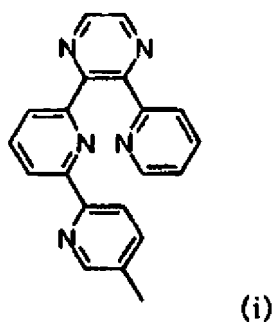
R² se selecciona de entre el grupo que consiste en: ciano, halógeno, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ y cicloalquilo C₃₋₆;

o es NR^jR^k en el que R^j y R^k se seleccionan independientemente de entre el grupo que consiste en:

H, cicloalquilo C₃₋₈, arilo, heteroarilo que posee de 5 a 12 átomos en el anillo y alquilo C₁₋₆ que está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyente(s) seleccionados de entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxi, cicloalquilo C₃₋₈, arilo, heteroarilo que posee de 5 a 12 átomos en el anillo y -NR^lR^m, en el que R^l y R^m son independientemente seleccionados de entre el grupo que consiste en H y alquilo C₁₋₆;

o R¹ y R^m pueden formar, junto al átomo de nitrógeno al que están unidos, un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido que comprende de 5 a 12 átomos en el anillo que contiene opcionalmente otro heteroátomo seleccionado de entre nitrógeno, oxígeno o azufre, en el que dicho grupo heterocíclico está opcionalmente sustituido por uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxi, alquilo C₁₋₆ y haloalquilo C₁₋₆;

así como las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, con la condición de que se excluye la bis(oligopiridinil)piracina de fórmula (i)



2. El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en el que:

ambos X e Y son N, o X es N e Y es CH;

Q es S, -CH=N- o -N=CH-;

A es arilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros;

B es un arilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido, en el que los sustituyentes están seleccionados de entre el grupo que consiste en:

NR^aR^b, en el que R^a y R^b son independientemente H,

-(SO₂)-NR^cR^d, en el que R^c y R^d son independientemente:

H,

alquilo C₁₋₆, o

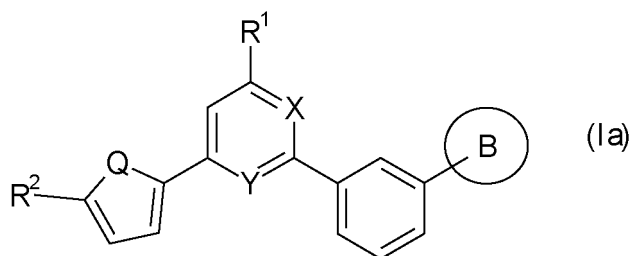
-(CO)alquilo C₁₋₆;

R¹ es alquilo C₁₋₆ o haloalquilo C₁₋₆;

R² es un heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido por uno, dos o tres sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en: halógeno y haloalquilo C₁₋₆;

así como las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

3. El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, que posee la fórmula (Ia):



en el que X, Y, Q, B, R¹ y R² son como se han descrito en la reivindicación 1 o 2.

4. El compuesto de fórmula (Ia) de acuerdo con la reivindicación 3, en el que B es un arilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido, en el que el sustituyente es NR^aR^b, en el que R^a y R^b son ambos H.

5. El compuesto de fórmula (Ia) de acuerdo con la reivindicación 4, que se selecciona de entre el grupo que consiste en:

5-{3-[4-(5-cloro-tiofen-2-il)-6-trifluorometil-pirimidin-2-il]-fenil}-piridin-2-ilamina;

5-{3-[4-(5-cloro-tiofen-2-il)-6-trifluorometil-pirimidin-2-il]-fenil}-pirimidin-2-ilamina; y

5-{3-[4-trifluorometil-6-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-pirimidin-2-il]-fenil}-piridin-2-ilamina;

5-[3-(6'-metil-6-trifluorometil-[3,4']bipiridinil-2'-il)-fenil]-piridin-2-ilamina.

6. El compuesto de fórmula (Ia) de acuerdo con la reivindicación 3, en el que B es un arilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido, en el que el sustituyente es NR^aR^b, en el que R^a y R^b son H y -(SO₂)-NR^cR^d, en el que R^c y R^d son independientemente H, alquilo C₁₋₆, o -(CO)alquilo C₁₋₆.

7. El compuesto de fórmula (Ia) de acuerdo con la reivindicación 6, que se ha seleccionado de entre el grupo que consiste en:

amida del ácido 3'-[4-trifluorometil-6-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-pirimidin-2-il]-bifenil-3-sulfónico;

amida del ácido 5-{3-[4-trifluorometil-6-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-pirimidin-2-il]-fenil}-tiofeno-2-sulfónico;

amida del ácido 3'-[4-(5-cloro-tiofen-2-il)-6-trifluorometil-pirimidin-2-il]-bifenil-3-sulfónico;

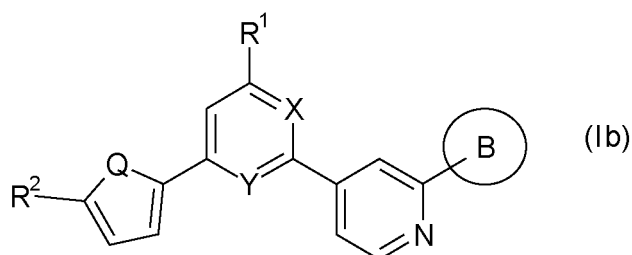
amida del ácido 5-{3-[4-(5-cloro-tiofen-2-il)-6-trifluorometil-pirimidin-2-il]-fenil}-tiofeno-2-sulfónico;

amida del ácido 3'-[4-difluorometil-6-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-pirimidin-2-il]-bifenil-3-sulfónico;

ES 2 355 693 T3

amida del ácido 5-{3-[4-difluorometil-6-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-pirimidin-2-il]-fenil}-tiofeno-2-sulfónico;
 amida del ácido 3'-[4-metil-6-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-pirimidin-2-il]-bifenil-3-sulfónico;
 5 amida del ácido 5-{3-[4-metil-6-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-pirimidin-2-il]-fenil}-tiofeno-2-sulfónico;
 terc-butilamida del ácido 3'-(6'-metil-6-trifluorometil-[3,4']bipiridinil-2'-il)-bifenil-3-sulfónico;
 5-[3-(6'-metil-6-trifluorometil-[3,4']bipiridinil-2'-il)-fenil]-piridin-2-ilamina;
 10 amida del ácido 3'-(6'-metil-6-trifluorometil-[3,4']-bipiridinil-2'-il)-bifenil-3-sulfónico; y
 amida del ácido 5-[3-(6'-metil-6-trifluorometil-[3,4']bipiridinil-2'-il)-fenil]-tiofeno-2-sulfónico.

8. El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, que posee la fórmula (Ib):



en el que X, Y, Q, B, R¹ y R² son como se han descrito en la reivindicación 1 o 2.

9. El compuesto de fórmula (Ib) de acuerdo con la reivindicación 8, en el que B es un arilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido, en el que el sustituyente es NR^aR^b, en el que R^a y R^b son ambos H.

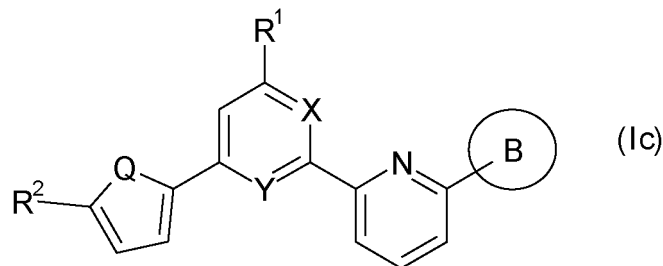
10. El compuesto de fórmula (Ib) de acuerdo con la reivindicación 9, que es 4-[4-trifluorometil-6-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-pirimidin-2-il]-[2,3']bipiridinil-6'-ilamina.

11. El compuesto de fórmula (Ib) de acuerdo con la reivindicación 8, en el que B es un arilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido, en el que el sustituyente es NR^aR^b, en el que R^a y R^b son H y -(SO₂)-NR^cR^d, en el que R^c y R^d son independientemente H, alquilo C₁₋₆, o -(CO)alquilo C₁₋₆.

12. El compuesto de fórmula (Ib) de acuerdo con la reivindicación 11, que se selecciona de entre el grupo que consiste en:

3-{4-[4-trifluorometil-6-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-pirimidin-2-il]-piridin-2-il}-bencenosulfonamida;
 50 amida del ácido 5-{4-[4-trifluorometil-6-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-pirimidin-2-il]-piridin-2-il}-tiofeno-2-sulfónico;
 N-propionil-3-{4-[4-trifluorometil-6-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-pirimidin-2-il]-piridin-2-il}-benceno-sulfonamida;
 55 3-{4-[4-difluorometil-6-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-pirimidin-2-il]-piridin-2-il}-bencenosulfonamida;
 amida del ácido 5-{4-[4-difluorometil-6-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-pirimidin-2-il]-piridin-2-il}-tiofeno-2-sulfónico;
 60 3-{4-[4-metil-6-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-pirimidin-2-il]-piridin-2-il}-bencenosulfonamida; y
 amida del ácido 5-{4-[4-metil-6-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-pirimidin-2-il]-piridin-2-il}-tiofeno-2-sulfónico.

13. El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, que posee la fórmula (Ic):



en el que X, Y, Q, B, R¹ y R² son como se han descrito en la reivindicación 1 o 2.

14. El compuesto de fórmula (Ic) de acuerdo con la reivindicación 13, en el que B es un arilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido, en el que el sustituyente es NR^aR^b, en el que R^a y R^b son H y -(SO₂)-NR^cR^d, en el que R^c y R^d son independientemente H, alquilo C₁₋₆ o -(CO)alquilo C₁₋₆.

15. El compuesto de fórmula (Ic) de acuerdo con la reivindicación 14 que se selecciona de entre el grupo que consiste en:

N-terc-butil-3-{6-[4-metil-6-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-pirimidin-2-il]-piridin-2-il}-bencenosulfonamida;

N-terc-butil-3-{6-[4-metil-6-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-pirimidin-2-il]-piridin-2-il}-bencenosulfonamida;

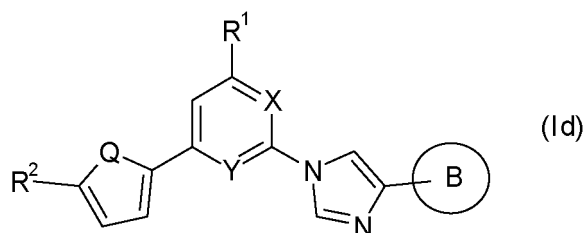
3-{6-[4-metil-6-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-pirimidin-2-il]-piridin-2-il}-bencenosulfonamida;

3-{6-[4-metil-6-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-pirimidin-2-il]-piridin-2-il}-bencenosulfonamida;

N-terc-butil-3-(6'-metil-6''-trifluorometil-[2,2';4',3'']terpiridin-6-il)-bencenosulfonamida; y

3-(6'-metil-6''-trifluorometil-[2,2';4',3'']-terpiridin-6-il)-bencenosulfonamida.

16. El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, que posee la fórmula (Id):



en el que X, Y, Q, B, R¹ y R² son como se han descrito en la reivindicación 1 o 2.

17. El compuesto de fórmula (Id) de acuerdo con la reivindicación 16, en el que B es un arilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido, en el que el sustituyente es NR^aR^b, en el que R^a y R^b son ambos H.

18. El compuesto de fórmula (Id) de acuerdo con la reivindicación 17, que se seleccionan de entre el grupo que consiste en:

5-{1-[4-trifluorometil-6-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-pirimidin-2-il]-1H-imidazol-4-il}-piridin-2-ilamina;

5-{1-[4-difluorometil-6-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-pirimidin-2-il]-1H-imidazol-4-il}-piridin-2-ilamina; y

5-{1-[4-metil-6-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-pirimidin-2-il]-1H-imidazol-4-il}-piridin-2-ilamina.

ES 2 355 693 T3

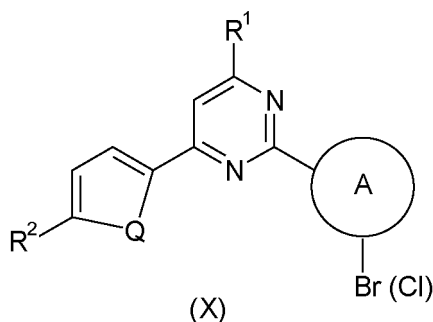
19. El compuesto de fórmula (Id) de acuerdo con la reivindicación 16, en el que B es un arilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido, en el que el sustituyente es NR^aR^b , en el que R^a y R^b son H y $-(\text{SO}_2)-\text{NR}^c\text{R}^d$, en el que R^c y R^d son independientemente H, alquilo C_{1-6} , o $-(\text{CO})$ alquilo C_{1-6} .

20. El compuesto de fórmula (Id) de acuerdo con la reivindicación 19 que se seleccionan de entre el grupo que consiste en:

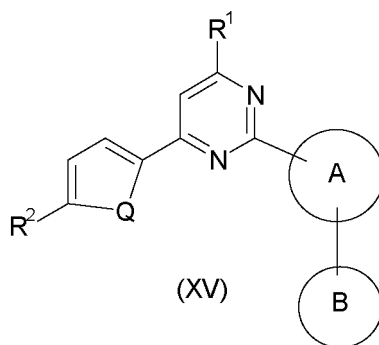
3-{1-[4-(5-cloro-tiofen-2-il)-6-trifluorometil-pirimidin-2-il]-1H-imidazol-4-il}-bencenosulfonamida; y

5-{1-[4-metil-6-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-pirimidin-2-il]-1H-imidazol-4-il}-piridin-2-ilamina.

21. Un proceso para la preparación de compuestos de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 20 que comprende los pasos de hacer reaccionar un compuesto de fórmula (X):



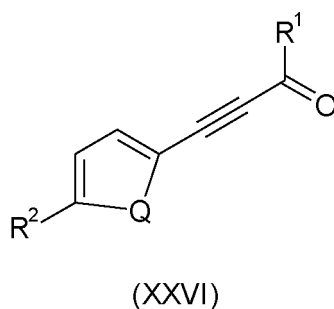
con un derivado del ácido borónico de grupo B, y un catalizador, para obtener el compuesto formula (XV):



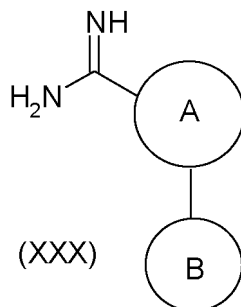
en el que A, B, Q, R^1 y R^2 son como se han definido en cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 20.

22. El proceso de acuerdo con la reivindicación 21 en el que el catalizador es tetraquis(trifenilfosfina)-paladio.

23. Un proceso para la preparación de compuestos de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20 que comprende los pasos de hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XXVI):



con un compuesto de fórmula (XXX):



en el que A, B, Q, R¹ y R² son como se han definido en cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 20.

24. Una composición farmacéutica que contiene un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20 para la prevención o tratamiento de una enfermedad o estado en el que juega un papel o está implicada la activación de mGluR2.

25. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 24 en la que la prevención o tratamiento sea de trastornos neurológicos agudos y/o crónicos como la psicosis, esquizofrenia, enfermedad de Alzheimer, trastornos cognitivos, déficit de memoria, cáncer de colon, trastornos del sueño, trastornos del ritmo circadiano y glioma.

26. La utilización de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20 para la elaboración de un medicamento para el tratamiento o prevención de una enfermedad o estado en el que juega un papel o está implicada la activación de mGluR2.

27. La utilización de acuerdo con la reivindicación 26 para el tratamiento y/o la prevención de trastornos neurológicos agudos y/o crónicos que comprenden la psicosis, esquizofrenia, enfermedad de Alzheimer, trastornos cognitivos, déficit de memoria, cáncer de colon, trastornos del sueño, trastornos del ritmo circadiano y glioma.