



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 340 321**

51 Int. Cl.:
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06793587 .4**
96 Fecha de presentación : **18.09.2006**
97 Número de publicación de la solicitud: **1934214**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **25.06.2008**

54 Título: **Oxadiazolilpirazolo-pirimidinas, como antagonistas de mGluR2.**

30 Prioridad: **27.09.2005 EP 05108910**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.06.2010

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.06.2010

73 Titular/es: **F. HOFFMANN-LA ROCHE AG.**
Grenzacherstrasse 124
4070 Basel, CH

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

74 Agente: **Isern Jara, Jorge**

ES 2 340 321 T3

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

DESCRIPCIÓN

Oxadiazolipirazolo-pirimidinas, como antagonistas de mGluR2.

5 La presente invención, se refiere a compuestos de la fórmula (I); un procedimiento para la fabricación de éstos, a su uso para la preparación de medicamentos para tratar los trastornos del CNS, y a composiciones farmacéuticas que los contienen.

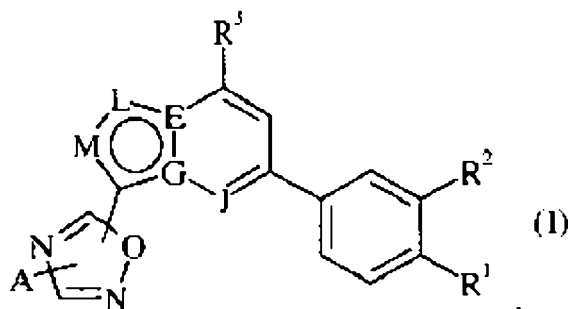
De una forma particular, la presente invención, se refiere a compuestos de la fórmula general (I)

10

15

20

25



en donde,

30 o bien E y J son N, G es C y una de las L ó M es N, y la otra es CH;

o bien, L y G son N, E es C y J y M son CH

35 R¹ y R² son, de una forma independiente la una con respecto a la otra, H, halógeno, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido por una o más F, o por alcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido por una o más F;

R³ es H, -C(CH₃)₂OH, alquilo C₁₋₄ lineal, ó cicloalquilo C₁₋₆, los cuales se encuentran opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo consistente en 1 a 6 F ó 2 OH;

40 A, se selecciona de entre el grupo consistente en arilo ó heteroarilo de 5 a 6 miembros, opcionalmente sustituidos por cuatro R^a;

R^a, es F, OH, amino, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido por OH, alcoxi C₁₋₆, cicloalquilo C₁₋₄, -CO-R^b, SO₂-R^c ó SO₂-NR^dR^e;

45 R^b, es amino;

R^c, es OH ó alquilo C₁₋₆;

50 R^d y R^e, pueden ser iguales o pueden ser diferentes la una con respecto a la otra, y se seleccionan de entre el grupo consistente en:

H;

55 alquilo C₁₋₆, lineal o ramificado, opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo consistente en F, ciano, OH, di(alquil C₁₋₆)amino, cicloalquilo C₃₋₆, ó heterocicloalquilo de 5 ó 6 miembros, arilo, ó heteroarilo de 5 ó 6 miembros;

cicloalquilo C₃₋₆;

60 arilo; ó

heteroarilo de 5 ó 5 miembros;

65 ó bien, R^d y R^e, conjuntamente con el átomo de nitrógeno al cual se encuentran éstas unidas, forman un anillo heterocíclico de 4 ó 6 miembros, que puede encontrarse sustituido por OH, ó alquilo C₁₋₆;

así como a las sales farmacéuticamente aceptables de éstos.

ES 2 340 321 T3

Se ha encontrado, de una forma sorprendente, el hecho de que, los compuestos de la fórmula general I, son antagonistas del receptor metabotrópico de glutamato. Los compuestos de la fórmula I, se distinguen por sus propiedades terapéuticas valiosas.

5 En el sistema nervioso central (CNS - [del inglés, central nervous system] -), la transmisión de estímulos, tiene lugar mediante la interacción de un neurotransmisor, el cual se envía mediante una neurona, con un neuroreceptor.

10 El ácido L-glutámico, el neurotransmisor más comúnmente existente, en el CNS, juega un rol interpretativo crítico, en un gran número de procesos psicológicos. Los receptores de estímulos glutamato-dependientes, se dividen en dos grupos principales. El primer grupo, forma canales ligando-controlados. Los receptores metabotrópicos de glutamato (mGluR), forman el segundo grupo principal y, adicionalmente, además, pertenecen a la familia de los receptores acoplados de proteína G.

15 En el momento presente, se conocen ocho grupos diferentes de estos mGluR, y de éstos, algunos de ellos, tienen incluso sub-tipos. En base a los parámetros estructurales, las diferentes influencias en las síntesis de los metabolitos secundarios y las diferentes afinidades a los 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 de glutamato que pertenecen al grupo II, pueden utilizarse para el tratamiento o la prevención de trastornos neurológicos agudos y/o crónicos, tales como la psicosis, la esquizofrenia, la enfermedad de Alzheimer, los trastornos cognitivos y los déficits de la memoria.

20 Otras indicaciones tratables, en este sentido, son la función restringida del cerebro, provocada por las operaciones de derivación o "bypass" en los trasplantes, suministro reducido de sangre al cerebro, lesiones o daños en la médula o cordón espinal, lesiones o daños en la cabeza, la hipoxia provocada por el embarazo, el paro cardíaco y la hipoglicemia. Otras indicaciones adicionalmente tratables, son el dolor crónico y el dolor agudo, la corea de Huntington, la esclerosis lateral amiotrófica (ALS, -[del inglés, amyotrophic lateral sclerosis]-), demencia causada por SIDA, daños o lesiones en el ojo, retinopatía, parkinsonismo idiopático, o parkinsonismo provocado por medicamentos, así como las condiciones o trastornos que conducen a funciones de deficiencia de glutamato, tales como, por ejemplo, los espasmos musculares, las convulsiones, la migraña, la incontinencia urinaria, la adicción a la nicotina, la adicción a los opiáceos, la ansiedad, los vómitos, la disquinesia, la depresión, el cáncer de colon, los trastornos del sueño, los trastornos del ritmo circadiano, y el glioma, puesto que, se ha encontrado el hecho de que, los antagonistas del mGluR2, reducen la proliferación celular en las células del glioma humano (J. Neurochem., Marzo del 2003, 84 (6): 1288 - 95).

35 Los antagonistas del receptor mGluR2, se dan a conocer en la publicación de patente internacional WO 2055/40 171.

40 Los objetos de la presente invención, son compuestos de la fórmula (I), y sus sales farmacéuticamente aceptables, en sí mismas, y como sustancias farmacéuticamente activas, su fabricación, medicamentos a base de un compuesto en concordancia con la invención y su producción, así como el uso de los compuestos en concordancia con la invención, en el control o la prevención de enfermedades de los tipos mencionados anteriormente, arriba y, respectivamente, para la producción de los correspondientes medicamentos.

45 Los compuestos de la fórmula (I), pueden también utilizarse en forma de sus profármacos. Son ejemplos de éstos, los N-óxidos, los ésteres de fosfatos, el ésteres de glicoamida, los conjugados de glicéridos, y por el estilo. Los profármacos, pueden añadir, al valor de los presentes compuestos, ventajas en la adsorción, la farmacocinética en la distribución y el transporte al cerebro.

50 A menos de que indique expresamente de otro modo, los siguientes términos utilizados en la presente descripción, tienen las definiciones proporcionadas a continuación. El término "alquilo", significa residuos de hidrocarburos saturados, de cadena lineal o ramificada, con 1 a 6 átomos de carbono (alquilo C₁₋₆), de una forma preferible, con 1 a 4 átomos de carbono, tales como etilo, n-propilo, i-burilo, t-burilo, así como aquellos grupos que se ilustran abajo, a continuación, con los compuestos ejemplificados de la invención.

55 El término "alcoxi", significa un residuo alquilo, en el sentido de la definición anteriormente proporcionada, arriba, vía un átomo de oxígeno. Los ejemplos de residuos "alcoxi C₁₋₆", incluyen a metoxi, etoxi, isopropoxi, así como a aquellos compuestos ejemplificados de la invención, que se citan en la parte que sigue de este documento, a continuación. Los ejemplos de alcoxi inferior, sustituido por uno o más halógenos, incluyen a los grupos 2,2,2-trifluoro-etoxi.

60 El término "amino", significa un grupo -NH₂.

65 El término "dialquilamino C₁₋₆", significa un grupo NR⁷R⁸, en donde, R⁷ y R⁸, son grupos alquilo C₁₋₆, de la forma que se ha definido anteriormente, arriba. los ejemplos de grupos dialquilamino C₁₋₆, incluyen, aunque no de una forma limitativa en cuanto a éstos, a los grupos di(metil)amino, di(etilamina), metiletilamino, así como a aquellos grupos que se ilustran con los compuestos ejemplificados de la invención, abajo, a continuación.

ES 2 340 321 T3

El término “arilo”, representa un grupo carboxílico aromático, consistente en un anillo individual, o uno o más anillos fusionados, en los cuales, por lo menos un anillo, es aromático, en cuanto a lo referente a su naturaleza. Los grupos arilo preferidos, son fenilo ó naftilo.

5 El término “heteroarilo ó heteroarilo” de 5 ó 6 miembros, se refiere a un aromático que tiene 5 ó 6 átomos de anillo, de 5 a 6 átomos de anillo y que contiene uno más heteroátomos seleccionados de entre nitrógeno, oxígeno o azufre. Se prefieren aquellos grupos heteroarilo seleccionados de entre nitrógeno. Los ejemplos los de grupos heteroarilo, incluyen a los grupos piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo ó piridazinilo y, de una forma particular, a los grupos piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, pirimidin-5-ilo, tiazol-2-ilo y tiofenilo, así como aquellos grupos que se ilustran con los compuestos ejemplificados de la invención, en la parte que sigue de este documento.

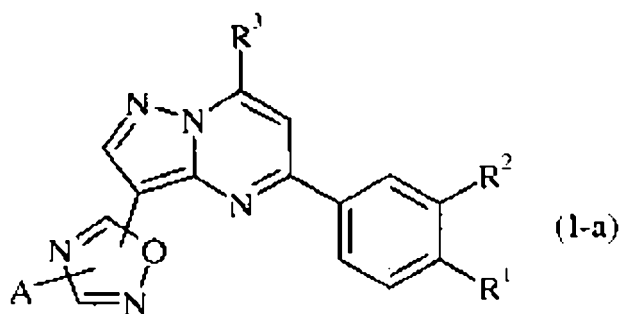
El término “halógeno”, abarca al flúor (F), cloro (Cl), bromo (Br) y yodo (I).

15 El término “cicloalquilo”, significa un grupo cicloalquilo que contiene de 3 a 12 átomos de carbono, de una forma preferible, de 3 a 8 átomos de carbono y, de una forma todavía más preferible, de 3 a 6 átomos de carbono, tal como el ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo ó ciclohexilo. Los cicloalquilo que contienen de 3 a 4 átomos de carbono, son los mayormente preferidos.

20 El término “heterocicloalquilo de 5 ó 6 miembros”, significa un anillo heterocíclico que tiene 5 ó 6 miembros de anillo que comprenden por lo menos dos átomos de carbono como miembros de anillo, 1, 2 ó 3 miembros de anillo heteroátomos adicionales, seleccionados entre N, O ó S, consistiendo, los miembros de anillo restantes, en átomos de carbono. Los ejemplos de anillos heterocíclicos de 5 ó 6 miembros, incluyen, aunque no de una forma limitativa en cuanto a éstos, al 1H-tetrazol; 2H-tetrazol; 1,2,3- y 1,2,4-triazol; imidazol; pirrol; 1,2,3-, 1,3,4- ó 1,2,5-tiadiazina; 1,4-oxazina; 1,2- ó 1,4-tiazina; 4-morfolinilo; 1-pirrolidinilo; 1-piperazinilo, preferiblemente, 4-morfolinilo; 1-pirrolidinilo ó 1-piperazinilo, así como aquéllos grupos que se ilustran con los compuestos ejemplificados de la invención, en la parte que sigue de este documento. Los sustituyentes para tales tipos de anillos heterocíclicos, incluyen, aunque no de una forma limitativa en cuenta a éstos, a halo, amino, nitro, ciano, OH, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido por OH, alcoxi C₁₋₆, alqueno C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, ó CF₃, y, de una forma preferible, alquilo C₁₋₆ ó CF₃, así como aquellos grupos que se ilustran con los compuestos ejemplificados de la invención, en la parte que sigue de este documento.

El término “sal de adición farmacéuticamente aceptable”, se refiere a cualesquiera de las sales derivados de un ácido o base orgánico/a, inorgánico/a.

35 Mediante los compuestos de la fórmula (I) en concordancia con la presente invención, se abarcan, también, los compuestos de la fórmula (I-a):



55 en donde, A y R¹ a R³, son tal y como de han definido anteriormente, arriba, con referencia a la fórmula (I).

60 En una cierta forma de presentación, los compuestos de la invención, son aquellos compuestos de la fórmula (I-a), en donde;

R¹, es halo ó CF₃;

R², es H, halo, alquilo C₁₋₆, ó alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido por uno o más F;

65 R³, es H, linear alquilo C₁₋₄ lineal, de una forma preferible, metilo ó cicloalquilo C₃₋₄, de una forma preferible, ciclopropilo, el cual se encuentra opcionalmente sustituido por 1 a 6 F, de una forma preferible, por 2 a 3 F;

ES 2 340 321 T3

A, se selecciona de entre el grupo consistente en arilo, de una forma preferible, fenilo ó heteroarilo con 5 a 6 miembros, de una forma preferible, tiofenilo, piridinilo, pirimidinilo ó pirazolilo, opcionalmente sustituido por una a cuatro R^a;

5 R^a, es amino ó SO₂-NR^dR^e; con R^d y R^e siendo H;
así como las sales farmacéuticamente aceptables de éstos.

10 Los compuestos preferidos de la fórmula (I-a), son aquellos compuestos de la fórmula (I-a), en donde:

R¹, es Cl, F ó CF₃;

R², es H, F, Cl, metilo, OEt, CHF₂, CF₃, OCF₃ ó OCH₂CF₃;

15 R³, es H, metilo ó ciclopropilo los cuales se encuentran opcionalmente sustituidos por 2 ó 3 F;

A, se selecciona de entre el grupo consistente en fenilo, tiofenilo, piridinilo, pirimidinilo ó pirazolilo, opcionalmente sustituido por una R^a;

20 R^a, es amino ó SO₂-NR^dR^e; con R^d y R^e siendo H;

así como las sales farmacéuticamente aceptables de éstos, como por ejemplo, los siguientes compuestos:

25 4-{5-[7-trifluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-bencenosulfonamida;

3-{5-[7-trifluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-bencenosulfonamida;

30 3-(3-piridin-3-il-[1,2,4] oxadiazol-5-il)-7-trifluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina;

4-{5-[7-difluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-bencenosulfonamida;

35 3-{5-[7-difluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-bencenosulfonamida;

3-{5-[5-(4-cloro-fenil)-7-ciclopropil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-bencenosulfonamida;

40 3-{5-[7-ciclopropil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-bencenosulfonamida;

4-{5-[5-(4-cloro-fenil)-7-ciclopropil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-bencenosulfonamida;

45 4-{5-[7-ciclopropil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-bencenosulfonamida;

50 3-{5-[5-(4-cloro-fenil)-7-trifluorometil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]-[1,2,4] oxadiazol-3-il}-bencenosulfonamida;

4-{5-[5-(4-cloro-fenil)-7-trifluorometil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-bencenosulfonamida;

55 4-{3-[7-trifluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]-[1,2,4] oxadiazol-5-il}-bencenosulfonamida;

3-{3-[7-trifluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-5-il}-bencenosulfonamida;

60 3-(5-[5-[3-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-4-trifluorometil-fenil]-7-trifluorometil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-bencenosulfonamida;

65 3-{5-[5-(3-metil-4-trifluorometil-fenil)-7-trifluorometil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]-[1,2,4] oxadiazol-3-il}-bencenosulfonamida;

4-{5-[5-(3-metil-4-trifluorometil-fenil)-7-trifluorometil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-bencenosulfonamida;

ES 2 340 321 T3

- 3-{5-[5-(4-cloro-fenil)-7-difluorometil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]-[1,2,4] oxadiazol-3-il}-bencenosulfonamida;
- 5 Amida del ácido 5-{5-[5-(4-cloro-fenil)-7-ciclopropil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-tiofeno-2-sulfónico;
- Amida del ácido 5-{5-[5-(3-metil-4-trifluorometil-fenil)-7-trifluorometil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-tiofeno-2-sulfónico;
- 10 Amida del ácido 5-(5-{5-[3-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-4-trifluorometil-fenil]-7-trifluorometil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-tiofeno-2-sulfónico;
- Amida del ácido 5-{5-[7-ciclopropil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-tiofeno-2-sulfónico;
- 15 4-{5-[7-trifluorometil-5-(3-trifluorometil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-bencenosulfonamida;
- 20 3-{5-[7-trifluorometil-5-(3-trifluorometil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-bencenosulfonamida;
- Amida del ácido 5-{5-[7-trifluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-tiofeno-2-sulfónico;
- 25 Amida del ácido 5-{5-[5-(4-cloro-fenil)-7-trifluorometil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-tiofeno-2-sulfónico;
- Amida del ácido 5-{5-[5-(4-cloro-fenil)-7-difluorometil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-tiofeno-2-sulfónico;
- 30 Amida del ácido 5-{5-[7-metil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-tiofeno-2-sulfónico;
- Amida del ácido 5-{5-[7-difluorometil-5-(4-trifluoro-metil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-tiofeno-2-sulfónico;
- 35 Amida del ácido 5-{5-[5-(4-cloro-fenil)-7-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-tiofeno-2-sulfónico;
- 40 Amida del ácido 5-{3-[7-trifluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-5-il}-tiofeno-2-sulfónico;
- 5-{5-[7-trifluorometil-5-(3-trifluorometil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-piridin-2-ilamina;
- 45 5-{5-[7-trifluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-piridin-2-ilamina;
- 5-{5-[7-difluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-piridin-2-ilamina;
- 50 5-{5-[5-(3-metil-4-trifluorometil-fenil)-7-trifluorometil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-piridin-2-ilamina;
- 55 3-{5-[5-(4-cloro-fenil)-7-metil-pirazolo[1,5-a] pirimidin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-bencenosulfonamida;
- 5-{5-[7-trifluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-pirimidin-2-ilamina;
- 60 3-{5-[5-(4-cloro-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-bencenosulfonamida;
- Amida del ácido 5-{5-[5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-tiofeno-2-sulfónico;
- 65 3-{5-[5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-bencenosulfonamida;
- 4-{5-[7-trifluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-piridin-2-ilamina;

ES 2 340 321 T3

- 4-{5-[5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazolo[1,5-a] pirimidin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-piridin-2-ilamina;
- 5-{5-[5-(4-cloro-fenil)-7-trifluorometil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]-[1,2,4] oxadiazol-3-il}-piridin-2-ilamina;
- 5-{5-[5-(4-cloro-fenil)-7-difluorometil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-piridin-2-ilamina;
- 5-{5-[5-(4-cloro-3-metil-fenil)-7-trifluorometil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-piridin-2-ilamina;
- 5-{5-[7-difluorometil-5-(3-metil-4-trifluorometil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-piridin-2-ilamina;
- 5-{5-[5-(3,4-dicloro-fenil)-7-difluorometil-pirazolo-[1,5-a]pirimidin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-piridin-2-ilamina;
- 5-{5-[5-(3,4-dicloro-fenil)-7-trifluorometil-pirazolo-[1,5-a]pirimidin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-piridin-2-ilamina;
- 5-{5-[7-difluorometil-5-(3-etoxi-4-trifluorometil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-piridin-2-ilamina;
- 5-{5-[5-(3-etoxi-4-trifluorometil-fenil)-7-trifluorometil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-piridin-2-ilamina;
- 5-(5-[5-[3-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-4-trifluorometil-fenil]-7-trifluorometil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-piridin-2-ilamina;
- 5-(5-[7-difluorometil-5-[3-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-4-trifluorometil-fenil]-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-piridin-2-ilamina;
- 5-{5-[5-(3-cloro-4-trifluorometil-fenil)-7-difluorometil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-piridin-2-ilamina;
- 5-{5-[5-(3-cloro-4-trifluorometil-fenil)-7-trifluorometil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-piridin-2-ilamina;
- 5-{5-[7-difluorometil-5-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-piridin-2-ilamina;
- 5-{5-[5-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-7-trifluorometil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-piridin-2-ilamina;
- 5-{5-[5-(3,4-difluoro-fenil)-7-trifluorometil-pirazolo-[1,5-a]pirimidin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-piridin-2-ilamina;
- 5-{5-[5-(4-cloro-3-metil-fenil)-7-difluorometil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-piridin-2-ilamina;
- 5-{5-[5-(3,4-difluoro-fenil)-7-trifluorometil-pirazolo-[1,5-a]pirimidin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-pirimidin-2-ilamina;
- 5-{5-[5-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-7-trifluorometil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-pirimidin-2-ilamina;
- 5-{5-[5-(3-cloro-4-trifluorometil-fenil)-7-trifluorometil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-pirimidin-2-ilamina;
- 5-{5-[5-(3,4-dicloro-fenil)-7-trifluorometil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-pirimidin-2-ilamina;
- 5-{5-[5-(4-cloro-fenil)-7-trifluorometil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-pirimidin-2-ilamina;
- 5-{5-[5-(3-metil-4-trifluorometil-fenil)-7-trifluorometil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-pirimidin-2-ilamina;
- 5-{5-[5-(4-cloro-3-metil-fenil)-7-trifluorometil-pirazolo[1,5-a] pirimidin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-pirimidin-2-ilamina;

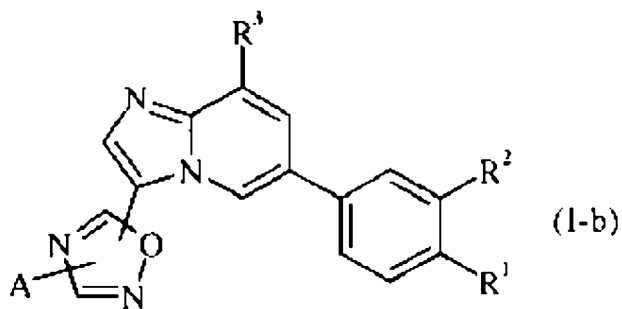
ES 2 340 321 T3

4-{5-[5-(4-cloro-fenil)-7-trifluorometil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-piridin-2-ilamina;

4-{5-[5-(3,4-dicloro-fenil)-7-trifluorometil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-piridin-2-ilamina; y

4-{5-[5-(3-metil-4-trifluorometil-fenil)-7-trifluorometil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-piridin-2-ilamina.

Se abarcan también, mediante los compuestos de la fórmula (I) en concordancia con la presente invención, aquéllos compuestos de la fórmula (I-b):



en donde, A y R¹ a R³, son tal y como de han definido anteriormente, arriba, con referencia a la fórmula (I).

En una cierta forma de presentación, los compuestos de la invención, son aquellos compuestos de la fórmula (I-b), en donde;

R¹, es halo ó CF₃;

R², es H, halo, alquilo C₁₋₆, ó alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido por uno o más F;

R³, es H, linear alquilo C₁₋₄ lineal, de una forma preferible, metilo ó cicloalquilo C₃₋₄, de una forma preferible, ciclopropilo, el cual se encuentra opcionalmente sustituido por 1 a 6 F, de una forma preferible, por 2 a 3 F;

A, se selecciona de entre el grupo consistente en arilo, de una forma preferible, fenilo ó heteroarilo con 5 a 6 miembros, de una forma preferible, tiofenilo, piridinilo, pirimidinilo ó pirazolilo, opcionalmente sustituido por una a cuatro R^a;

R^a, es amino ó SO₂-NR^dR^e; con R^d y R^e siendo H;

así como las sales farmacéuticamente aceptables de éstos.

Los compuestos preferidos de la fórmula (I-b), son aquellos compuestos de la fórmula (I-b), en donde:

R¹, es Cl, F ó CF₃;

R², es H, F, Cl, metilo, OEt, CHF₂, CF₃, OCF₃ ó OCH₂CF₃;

R³, es H, metilo ó ciclopropilo los cuales se encuentran opcionalmente sustituidos por 2 ó 3 F;

A, se selecciona de entre el grupo consistente en fenilo, tiofenilo, piridinilo, pirimidinilo ó pirazolilo, opcionalmente sustituido por una R^a;

R^a, es amino ó SO₂-NR^dR^e; con R^d y R^e siendo H;

ES 2 340 321 T3

así como las sales farmacéuticamente aceptables de éstos, como por ejemplo, los siguientes compuestos:

3-{5-[8-trifluorometil-6-(4-trifluorometil-fenil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}bencenosulfonamida;

4-{5-[8-trifluorometil-6-(4-trifluorometil-fenil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-[1,2,4] oxadiazol-3-il}-bencenosulfonamida;

4-{5-[6-(4-cloro-fenil)-8-metil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-bencenosulfonamida;

3-{5-[6-(4-cloro-fenil)-8-metil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-bencenosulfonamida;

Amida del ácido 5-{5-[6-(4-cloro-fenil)-8-metil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-tiofeno-2-sulfónico;

4-{5-[8-metil-6-(4-trifluorometil-fenil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-bencenosulfonamida;

3-{5-[8-metil-6-(4-trifluorometil-fenil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-bencenosulfonamida;

Amida del ácido 5-{5-[8-metil-6-(4-trifluorometil-fenil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-tiofeno-2-sulfónico;

5-{5-[8-metil-6-(4-trifluorometil-fenil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-piridin-2-ilamina;

5-{5-[8-metil-6-(4-trifluorometil-fenil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-pirimidin-2-ilamina;

4-{5-[6-(4-trifluorometil-fenil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-bencenosulfonamida;

3-{5-[6-(4-trifluorometil-fenil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-bencenosulfonamida;

Amida del ácido 5-{5-[6-(4-Trifluorometil-fenil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-tiofeno-2-sulfónico;

Amida del ácido 5-{5-[6-(4-cloro-fenil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-tiofeno-2-sulfónico;

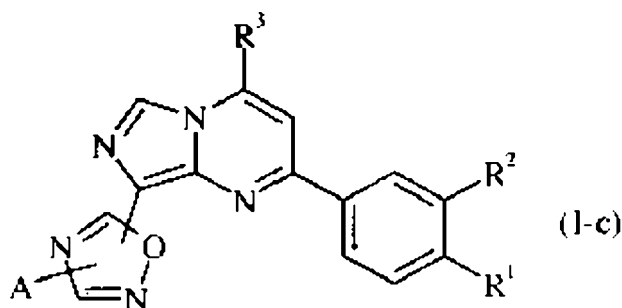
5-{5-[6-(4-trifluorometil-fenil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-piridin-2-ilamina;

5-{5-[6-(4-cloro-fenil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-piridin-2-ilamina;

4-{5-[8-metil-6-(4-trifluorometil-fenil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-piridin-2-ilamina; y

4-{5-[6-(4-Trifluorometil-fenil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-piridin-2-ilamina.

Se abarcan también, mediante los compuestos de la fórmula (I) en concordancia con la presente invención, aquéllos compuestos de la fórmula (I-c):



en donde, A y R¹ a R³, son tal y como de han definido anteriormente, arriba, con referencia a la fórmula (I).

ES 2 340 321 T3

En una cierta forma de presentación, los compuestos de la invención, son aquellos compuestos de la fórmula (I-c), en donde;

R¹, es halo ó CF₃;

R², es H, halo, alquilo C₁₋₆, ó alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido por uno o más F;

R³, es H, alquilo C₁₋₄ lineal, de una forma preferible, metilo ó cicloalquilo C₃₋₄, de una forma preferible, ciclopropilo, el cual se encuentra opcionalmente sustituido por 1 a 6 F, de una forma preferible, por 2 a 3 F;

A, se selecciona de entre el grupo consistente en arilo, de una forma preferible, fenilo ó heteroarilo con 5 a 6 miembros, de una forma preferible, tiofenilo, piridinilo, pirimidinilo ó pirazolilo, opcionalmente sustituido por una a cuatro R^a;

R^a, es amino ó SO₂-NR^dR^e; con R^d y R^e siendo H;

así como las sales farmacéuticamente aceptables de éstos.

Los compuestos preferidos de la fórmula (I-c), son aquellos compuestos de la fórmula (I-c), en donde:

R¹, es Cl, F ó CF₃;

R², es H, F, Cl, metilo, OEt, CHF₂, CF₃, OCF₃ ó OCH₂CF₃;

R³, es H, metilo ó ciclopropilo los cuales se encuentran opcionalmente sustituidos por 2 ó 3 F;

A, se selecciona de entre el grupo consistente en fenilo, tiofenilo, piridinilo, pirimidinilo ó pirazolilo, opcionalmente sustituido por una R^a;

R^a, es amino ó SO₂-NR^dR^e; con R^d y R^e siendo H;

así como las sales farmacéuticamente aceptables de éstos, como por ejemplo, los siguientes compuestos:

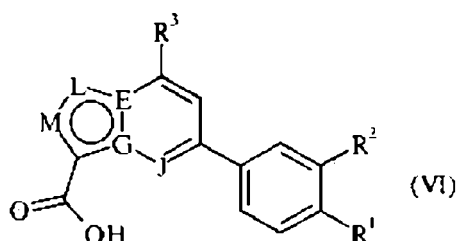
4-{3-[4-trifluorometil-2-(4-trifluorometil-fenil)-imidazo[1,5-a]pirimidin-8-il]-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-bencenosulfonamida; y

Amida del ácido 5-{5-[4-trifluorometil-2-(4-trifluorometil-fenil)-imidazo[1,5-a]pirimidin-8-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-tiofeno-2-sulfónico.

Las sales de adición farmacéuticamente aceptables de la los compuestos de la invención, pueden fabricarse fácilmente, en concordancia con procedimientos en sí mismo conocidos, y teniendo en consideración la naturaleza del compuesto a ser convertido en una sal. Los ácidos orgánicos e inorgánicos tales como, por ejemplo, el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico, el ácido sulfúrico, el ácido nítrico, el ácido fosfórico, ó el ácido cítrico, el ácido fórmico, el ácido fumárico, el ácido maléico, el ácido acético, el ácido succínico, el ácido tartárico, el ácido metanosulfónico, el ácido p-toluenosulfónico, y por el estilo, son apropiados para la formación de sales farmacéuticamente aceptables, de compuestos básicos de las fórmulas (I), (I-a), (I-b) y (I-c).

La invención, abarca, también, a un procedimiento para la preparación de los compuestos de la fórmula (I) en concordancia con la invención, comprendiendo, el citado procedimiento, las etapas de:

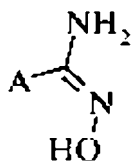
a) o bien hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (VI):



con un compuesto de la fórmula (VIII):

5

10



15

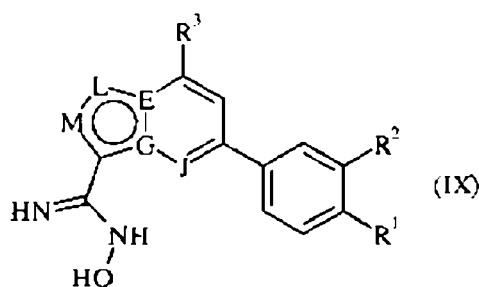
(VIII)

20

b) o bien hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (IX):

25

30



(IX)

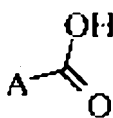
35

40

con un compuesto de la fórmula (X);

45

50



(X)

55

para obtener un compuesto de la fórmula (I), en donde, R¹ a R³ y A, son tal y como se han definido anteriormente, arriba, con relación a la fórmula (I).

60

La síntesis de los compuestos intermedios de la fórmula (VI) proporcionada anteriormente, arriba, puede llevarse a cabo en concordancia con el siguiente procedimiento general I, procedimiento éste, el cual se detalla, en términos generales, en el esquema I, el cual se facilita abajo, a continuación. En cuanto a lo referente a la reacción del compuesto de la fórmula (VIII), con el compuesto de la fórmula (VI), éste puede llevarse a cabo, por ejemplo, en concordancia con el procedimiento general II, procedimiento éste, el cual se detalla, en términos generales, posteriormente, a continuación, en el esquema 2. En estos esquemas, R¹, R², R³, R⁴ y p, son tal y como se definen posteriormente, a con-

65

ES 2 340 321 T3

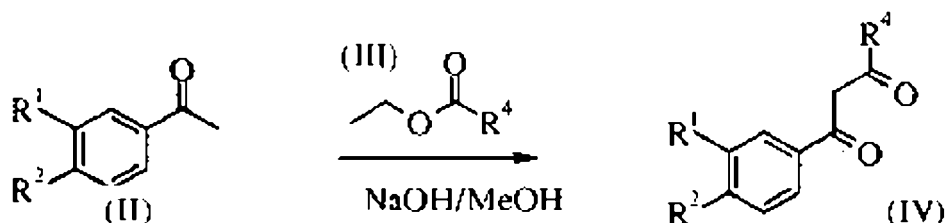
tinuación. Los procedimientos I y II, son susceptibles de poderse aplicar para la preparación de todos los compuestos en concordancia con la fórmula (I). A menos de que se especifique expresamente de otro modo, todos los compuestos descritos en los procedimientos generales y en los esquemas I a II, son comercialmente obtenibles.

5

Etapa I

10

15

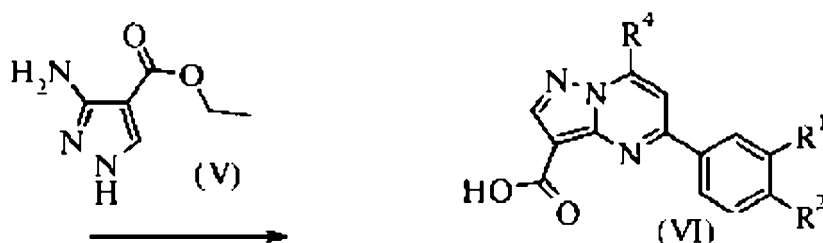


20

Etapa II

25

30



35

1) Disolvente (por ejemplo AcOH)

a reflujo

2) hidrólisis

40

Procedimiento general I

45

Etapa I

50

A una solución en agitación, del compuesto de la fórmula (III), el cual se encuentra comercialmente disponible en mercado, en un disolvente orgánico (como por ejemplo, tert.-butil-metil-éter), se le añade, a la temperatura ambiente, una solución de metanolato en metanol, seguido de una solución del un compuesto de la fórmula (II), en un disolvente orgánico (como por ejemplo, ter.-butil-metil-éter). La mezcla de reacción, se agita a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de aproximadamente 19 horas, se enfría, se acidifica y se extrae (como por ejemplo, con dietiléter). Las capas orgánicas combinadas, se lavan y se secan (como por ejemplo, con MgSO₄), y se evaporan, para proporcionar, en crudo, el compuesto de la fórmula (IV), el cual puede utilizarse sin ninguna purificación adicional.

55

Los compuestos de la fórmula (II), o bien son comercialmente obtenibles en el mercado, o bien se preparan en concordancia con los ejemplos A.1 a A.6.

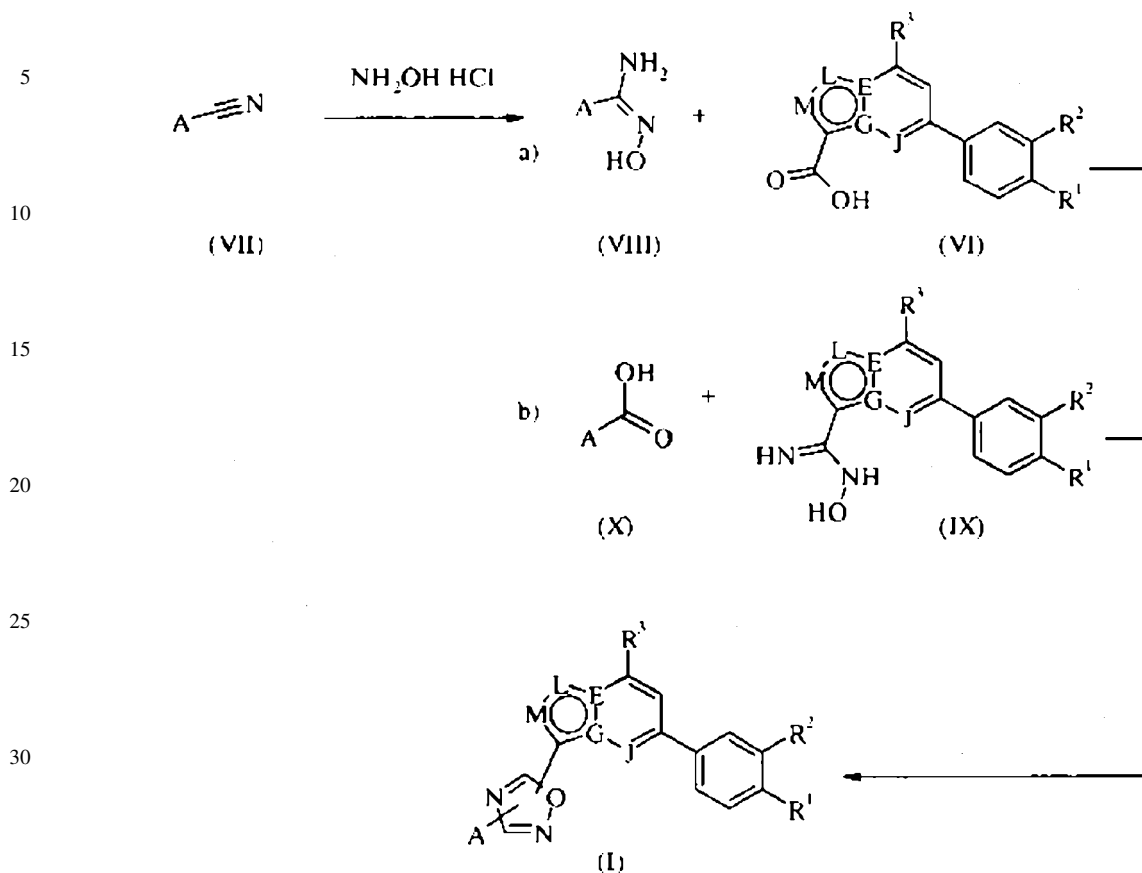
Etapa 2

60

65

Se procede a calentar, bajo condiciones de reflujo, una mezcla en régimen de agitación, del compuesto de la fórmula (V) comercialmente disponible en el mercado (como por ejemplo, 3-amino-4-etoxicarbonil-pirazol), y un compuesto de la fórmula (IV) en un ácido orgánico (como por ejemplo, ácido acético), durante un transcurso de tiempo de aproximadamente 1,5 horas. La mezcla de reacción, se evapora y, el producto crudo, se disuelve en una mezcla de una base concentrada (como por ejemplo, KOH en metanol y agua). La mezcla de reacción, se agita a una temperatura de aproximadamente 60°C, durante un transcurso de tiempo de aproximadamente 1,5 horas, se enfría, se acidifica y se concentra. El precipitado, se recolecta mediante filtrado y se purifica adicionalmente (como, por ejemplo, mediante cristalización en dietiléter/metanol), para proporcionar el compuesto de la fórmula (VI).

Esquema 2



Procedimiento general II

Oxadiazoles

40 Los compuestos de la invención, de la fórmula (I), pueden obtenerse, bien ya sea mediante la ruta a) ó bien ya sea mediante la ruta b).

45 En la ruta a), a una solución de ácido carboxílico (0,05 mmol) en DMF (5 ml), se le añade, a la temperatura ambiente, un compuesto de la fórmula (VII) (como por ejemplo, 1,1'-carbonil-diimidazol (0,75 mmol)) y la mezcla de reacción, se deja agitar a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 2 horas. Se procede a añadir el correspondiente compuesto de la fórmula (VIII) (como por ejemplo, N-hidroxi-amidina (0,75 mmol)), se agita la mezcla de reacción, éstas se calienta, bajo condiciones de reflujo, durante un transcurso de tiempo de 4 horas, y se evapora. La purificación, mediante cromatografía sobre gel de sílice, proporcionó el producto final.

50 En la ruta b), a un ácido carboxílico comercialmente obtenible en el mercado, de la fórmula (X), se le añade un compuesto de la fórmula (IX). Los compuestos de la fórmulas (IX), se preparan a partir de los correspondientes nitrilos, siguiendo el mismo procedimiento que el que se ha descrito para la síntesis de los compuestos de la fórmula (VIII) (véase posteriormente, a continuación: síntesis de los compuestos intermedios: N-hidroxi-amidinas de las fórmulas (VIII) y (IX) y los ejemplos B.1 a B.6).

55 Los compuestos de la fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables, son antagonistas del receptor metabotrópico del glutamato, y pueden utilizarse para el tratamiento o la prevención de trastornos neurológicos agudos y/o crónicos, tales como la psicosis, la esquizofrenia, la enfermedad de Alzheimer, los trastornos cognitivos y los déficits de la memoria. Otras indicaciones tratables, en este sentido, son la función restringida del cerebro, provocada por las operaciones de derivación o "bypass" en los trasplantes, suministro reducido de sangre al cerebro, lesiones o daños en la médula o cordón espinal, lesiones o daños en la cabeza, la hipoxia provocada por el embarazo, el paro cardíaco y la hipoglicemia. Otras indicaciones adicionalmente tratables, son el dolor crónico y el dolor agudo, la corea de Huntington, la esclerosis lateral amiotrófica (ALS, -[del inglés, amyotrophic lateral sclerosis]-), demencia causada por SIDA, daños o lesiones en el ojo, retinopatía, parkinsonismo idiopático, o parkinsonismo provocado por medicamentos, así como las condiciones o trastornos que conducen a funciones de deficiencia de glutamato, tales como, por ejemplo, los espasmos musculares, las convulsiones, la migraña, la incontinencia urinaria, la adicción a la nicotina, la adicción a los opiáceos, la ansiedad, los vómitos, la disquinesia, la depresión, el cáncer de colon, los trastornos del sueño, los trastornos del ritmo circadiano, y el glioma.

ES 2 340 321 T3

Los compuestos de la fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables, pueden utilizarse como medicamentos, por ejemplo, en forma de preparaciones farmacéuticas. Las preparaciones farmacéuticas, pueden administrarse oralmente, como por ejemplo, en forma de tabletas, tabletas recubiertas, grageas, cápsulas de gelatina dura y cápsulas de gelatina blanda, soluciones, emulsiones o suspensiones. No obstante, la administración, puede también efectuarse 5 rectalmente, como por ejemplo, en forma supositorios, o parenteralmente, como por ejemplo, en forma de soluciones de inyección.

Los compuestos de la fórmula (I), y las sales farmacéuticamente aceptables de éstos, pueden procesarse con soportes o vehículos portadores inorgánicos u orgánicos, farmacéuticamente inertes. La lactosa, el almidón de maíz o los derivados de éste, el talco, el ácido esteárico o sus sales, y por el estilo, pueden utilizarse, por ejemplo, como tales 10 tipos de soportes para tabletas, tabletas recubiertas, grageas y cápsulas de gelatina dura. Los soportes o portadores apropiados para la gelatina blanda son, por ejemplo, los aceites vegetales, las ceras, las grasas, los polioles semi-sólidos y líquidos, y por el estilo; dependiendo de la naturaleza de la sustancia activa, no obstante, usualmente, no se requieren portadores o soportes, en el caso de las cápsulas de gelatina blanda. Los portadores o soportes apropiados, para la producción de soluciones y de jarabes son, por ejemplo, agua, polioles, sacarosa, glucosa y por el estilo. Los 15 adyuvantes tales como los alcoholes, los polioles, el glicerol, los aceites vegetales y por el estilo, son los que pueden utilizarse para las soluciones acuosas de inyección, de sales solubles en agua, de los compuestos de la fórmula (I), pero, como norma general, éstos no son necesarios. Los portadores o soportes apropiados, para los supositorios son, por ejemplo, los aceites naturales o vegetales solidificados, ceras, grasas, polioles semi-líquidos o líquidos, y por el estilo. 20

Adicionalmente, además, las preparaciones farmacéuticas, pueden contener conservantes, solubilizantes, estabilizadores, agentes humectantes, emulsionantes, edulcorantes, saborizantes (condimentantes), sales para variar la presión osmótica, tampones, agentes enmascarantes y antioxidantes. Éstas, pueden también contener, todavía, otras sustancias 25 terapéuticamente valiosas.

Tal y como se ha mencionado anteriormente, arriba, los medicamentos que contienen un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de éstos, y un excipiente terapéuticamente inerte, son también un objeto de la presente invención, como lo es un procedimiento para la producción de tales tipos de medicamentos, el cual comprende el llevar uno o más compuestos de la fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables de éstos, y en caso 30 deseado, una o más sustancias terapéuticamente valiosas, a una forma galénica de dosificación, conjuntamente con uno o más soportes o portadores terapéuticamente inertes.

La dosificación, puede variar dentro de unos amplios márgenes y, por supuesto, ajustarse a los requerimientos individuales de cada caso particular. De una forma general, la dosificación efectiva, para la administración oral o 35 parenteral, es la correspondiente a un valor comprendido dentro de unos márgenes de 0,01 - 20 mg/kg/día, prefiriéndose una dosificación de 0,1 - 10 mg/kg/día, para la totalidad de las indicaciones previstas. La dosificación oral, para un adulto humano que tenga un peso de 70 kg, ascenderá, correspondientemente en concordancia, a un valor situado entre 0,7 - 1400 mg por día, de una forma preferible, a un valor situado entre 7 y 700 mg por día.

La presente invención, se refiere, también, al uso de compuestos de la fórmula (I) y de sales farmacéuticamente aceptables de éstos, para la producción de medicamentos, especialmente, para el control o la prevención de trastornos 40 neurológicos agudos y/o crónicos, del la clase anteriormente mencionada, arriba.

Los compuestos de la presente invención, son antagonistas del receptor mGlu del grupo II. Los compuestos, muestran unas actividades, según se miden en los ensayos descritos abajo, a continuación, de 0,150 μM ó menos, de una forma típica, de 0,010 μM ó menos. En la tabla que se facilita abajo, a continuación, se describen algunos valores 45 específicos de K_i , de algunos compuestos preferidos.

50	N° de ejemplo	1	3	11	20	21	24
55	K_i mGlu2 (μM)	0,0056	0,0481	0,0088	0,0161	0,0102	0,051
60	N° de ejemplo	41	42	46	47	48	77
65	K_i mGlu2 (μM)	0,0213	0,0146	0,0145	0,0077	0,0065	0,0255

ES 2 340 321 T3

Enlace [³H]-LY354740 en membranas celulares de CHO transfectadas con mGlu2

Transfección y cultivo celular

5 Se procedió a subclonar cDNA que codifica a la proteína del receptor mGlu2 de la rata, en pBluescript II, en el vector de expresión eucariótico pcDNA-Iamp, de la firma Invitrogen Ltd (Paisley, UK). Esta construcción de vector (pcD1mGR2), se co-transfirió con un plásmido psvNeo, que codifica al gen para la resistencia a la neomicina, en células de CHO, mediante un procedimiento de fosfato cálcico modificado, descrito por parte de Chen & Okayama (1988). Las células, se mantuvieron en un medio modificado del tipo Dulbecco's Modified Eagle médium, con L-glutamina reducida (2 mM de concentración final), y suero de ternero fetal dializado al 10%, procedente de la firma Gibco-Invitrogen (Carlsbad, CA, USA). Se realizó una selección, en presencia de G-418 (1000 µg/ml final), y α-metil-4-carboxifenilglicina (MCPG). Los clones, se identificaron mediante transcripción inversa de 5 µg de RNA total, seguido de PCE, utilizando los cebadores específicos del receptor mGlu2

15 5'-atcactgcttgggttctgcactg-3' y

5'-agcatcactgtgggtggcataggagc-3' en 60 mM Tris HCl (pH 10), 15 mM (NH₄)₂SO₄, 2 mM MgCl₂, 25 unidades/ml Polimerasa Taq, con 30 ciclos de reasociación a una temperatura de 60°C durante un transcurso de tiempo de 1 minuto, extensión a 72°C, durante un transcurso de tiempo de 30 segundos, y desnaturalización durante un tiempo de 1 minuto a 95°C.

Preparación de las membranas

25 Las células cultivadas anteriormente, arriba, se recolectaron y se lavaron tres veces, con PBS frío, y se congelaron a una temperatura de -80°C. El gránulo, se resuspendió en tampón 20 mM HEPES-NaOH, que contenía 10 mM EDTA (pH 7,4), y se homogeneizó con Polytron (Kinematica, AG, Littau, Suiza), durante un transcurso de tiempo de 10 segundo, a una velocidad angular de 10.000 revoluciones por minuto. Después de la centrifugación, durante un transcurso de tiempo de 30 minutos, a una temperatura de 4°C, el gránulo, se lavó una vez con el mismo tampón, y una vez con tampón 20 mM HEPES-NaOH, que contenía 0,1 mM EDTA (pH 7,4). Se procedió a medir el contenido de proteína, utilizando el procedimiento micro BCA, de la firma Pierce-Perbio (Rockford, IL, USA), utilizando albúmina de suero bovino, como patrón standard.

Enlace [³H]-LY354740

Después de descongelarlas, las membranas, se resuspendieron en tampón 50 mM Tris-HCl, frío, que contenía 2 mM MgCl₂ (pH 7) (tampón de enlace). La concentración final de las membranas, en los ensayos, era de 25 µg proteína/ml. Los experimentos de inhibición, se realizaron con membranas incubadas con 10 nM [³H]-LY354740, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 1 hora, en presencia de varias concentraciones de los compuestos a ser sometidos a tests de ensayo. A continuación de las incubaciones, las membranas, se filtraron en filtros de fibra de vidrio Whatmann GF/B, y se lavaron 5 veces con tampón de enlace, frío. Se midió el enlace específico en presencia de 10 µM DCG IV. Después de la transferencia de los filtros en los viales de plástico que contenían 10 ml de fluido de centelleo del tipo "Ultima-gold scintillation fluid", procedente de la firma Perkin-Elmer (Boston, MA, USA), se procedió a medir la radioactividad, mediante centelleo del líquido, en un contador del tipo "Tri-Carb 2500 TR counter" (Packard, Zurich, Suiza).

Datos de análisis

50 Las curvas de inhibición, se ajustaron con una ecuación logística de cuatro parámetros, proporcionando los valores de IC₅₀, y los coeficientes de Hill.

55 Ejemplos

Síntesis del material de partida

La mayoría del material de partida utilizado en los procedimientos generales I y II, se encuentra comercialmente disponible en el mercado. No obstante, algunos de los citados materiales de partida, se han preparado en concordancia con los procedimientos que se describen, de una forma general, en la parte que sigue de esta especificación, a menos que se especifique expresamente de una forma distinta. El resto del material de partida de utilidad en los procedimientos generales I y II, puede prepararse teniendo en cuenta los ejemplos de preparación que se facilitan a continuación, y utilizando procedimientos conocidos.

65

ES 2 340 321 T3

Síntesis de derivados de acetofenonas (material de partida de la fórmula II)

Ejemplo A.1

5 *4-metil-3-trifluorometil-acetofenona*

A una solución agitada y enfriada (0°) de tert.-butanolato de potasio (1,39 g, 12 mmol) en DMSO (3 ml), se le añadió malonato de dietilo (1,9 ml, 132 mmol) y, la mezcla de reacción, se agitó durante un transcurso de tiempo de 20 minutos, a la temperatura ambiente. A la suspensión de color blanco, se le añadió, a la temperatura ambiente 4-fluoro-3-trifluorometil-acetofenona (1 g, 5 mmol) y DMSO (2 ml). La mezcla de reacción, se agitó durante un transcurso de tiempo de 6 horas, a una temperatura de 60°C, y durante un transcurso de tiempo de 16 horas, a la temperatura ambiente. Se procedió a enfriar la mezcla de reacción (0°), se le añadió una solución de hidróxido potásico (1,09 g, 19 mmol) en agua (2 ml) y, la mezcla, se agitó, a una temperatura de 100°C, durante un transcurso de tiempo de 23 horas. La mezcla, se vertió en hielo/agua (40 ml) y se extrajo con éter dietílico (2 x 40 ml). Las capas orgánicas combinadas, se lavaron con agua (3 x 30 ml), salmuera (30 ml), se secaron (MgSO₄) y se evaporaron. El producto crudo (0,92 g), se purificó adicionalmente, mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (heptano/acetato de etilo 3:1), para proporcionar el compuesto del epígrafe (0,76 g, 77%), como un líquido de color amarillo claro. MS (EI) 202,0 [M].

20 Ejemplo A.2

4-Etoxi-3-trifluorometil-acetofenona

Se procedió a añadir, a una suspensión de etanolato potásico (2,36 g, 27 mmol) en etanol (30 ml), a la temperatura ambiente, una solución de 4-fluoro-3-trifluorometil-acetofenona (2,5 g, 12 mmol) en etanol (10 ml). La mezcla de reacción, se agitó a una temperatura de 60°C, durante un transcurso de tiempo de 2 horas, y se evaporó. Se añadió hielo/2N HCl (50 ml) y, la capa de agua, se extrajo con éter dietílico (2 x 100 ml). Las capas orgánicas, se lavaron con agua (50 ml), salmuera (50 ml), se secaron (MgSO₄) y se evaporaron, para proporcionar el compuesto del epígrafe (2,9 g, 98%), como un sólido de color marrón, el cual se utilizó sin purificación adicional. MS (EI) 232,1 [M].

Ejemplo A.3

4-(2,2,2-Trifluoro-etoxi)-3-trifluorometil-acetofenona

Se procedió a añadir, a una solución agitada de 4-fluoro-3-trifluorometil-acetofenona (2,5 g, 12 mmol) en DMSO (15 ml), a la temperatura ambiente, 2,2,2-trifluoroetanol (1, g, 17 mmol) e hidróxido potásico (1,74 g, 27 mmol). La mezcla de reacción, se agitó a una temperatura de 60°C, durante un transcurso de tiempo de 30 minutos, a una temperatura de 40°C. Se añadió hielo/2N HCl (50 ml) y, la capa de agua, se extrajo con éter dietílico (2 x 100 ml). Las capas orgánicas, se lavaron con agua (50 ml), salmuera (50 ml), se secaron (MgSO₄) y se evaporaron, para proporcionar el compuesto del epígrafe (3,6 g, 98%), como un sólido de color marrón, el cual se utilizó sin purificación adicional. MS (EI) 286,1 [M].

45 Ejemplo A.4

3-Metil-4-trifluorometil-acetofenona

Se procedió a preparar la 1-(3-metil-4-trifluorometil-fenil)-etanona, mediante la siguiente secuencia:

Etapa 1

5-Metil-2-nitro-4-trifluorometil-fenilamina

Bajo atmósfera de argón, se procedió a emplazar una suspensión de tert.-butanolato de potasio (71,6 g, 625 mmol) en DMSO (150 ml), en un matraz de 1,5 litros, ajustada con un agitador mecánico. La continuación, se añadió malonato de dietilo (97,9 ml, 625 mmol), mediante procedimiento de goteo, a una temperatura de 20 - 30°C, bajo un enfriamiento con un baño de hielo. A la suspensión blanca, espesa, se le añadió 5-cloro-2-nitro-4-trifluorometil-fenilamina, sólido, comercialmente obtenible en el mercado [CAS-No. 35375-74-7] (60,14 g, 250 mmol), en una porción, la mezcla se diluyó con DMSO (100 ml) y, la solución de color rojo, se calentó a una temperatura de 60°C, y se agitó, durante un transcurso de tiempo de 20 horas, a una temperatura de 60°C. La mezcla, se enfrió a una temperatura de 23°C, y se añadió una solución de hidróxido potásico (85%, 65,24 g, 1 mol), en agua (100 ml), mediante procedimiento de goteo. A continuación, la mezcla, se calentó a una temperatura de 100°C, y se agitó durante un transcurso de tiempo adicional de 4 horas. la mezcla, se enfrió a una temperatura de 23°C, se extrajo tres veces con tert.-butilmetiléter (TMBE). Las capas orgánicas, se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, y se evaporaron, para proporcionar un sólido de color marrón, el cual se trituroó con heptano caliente, se filtró, y se lavó con heptano, para proporcionar el compuesto del epígrafe, como un sólido de color marrón (50,0 g, 91%), el cual se utilizó sin purificación adicional. MS (ISN) 218,9 [M-H].

ES 2 340 321 T3

Etapa 2

1-Bromo-5-metil-2-nitro-4-trifluorometil-benceno

5 A una solución rápidamente agitada de nitrito de tert.-butilo, (45,33 ml, 382 mmol) y bromuro de cobre II (76,1 g, 341 mmol) en acetonitrilo (450 ml), a una temperatura de 65°C, se le añadió, cuidadosamente, 5-metil-2-nitro-4-trifluorometil-fenilamina procedente de la etapa 1 (50,0 g, 227 mmol). Después de que se hubiera completado la adición, se continuó con el régimen de agitación, durante un transcurso de tiempo adicional de 1 hora, a una temperatura de 65°C. La mezcla, se enfrió a una temperatura de 23°C y se vertió en HCl 1N, se extrajo con TBME, se lavó con salmuera, y se secó sobre Na₂SO₄. La eliminación del disolvente, bajo la acción del vacío, proporcionó un aceite de color marrón, el cual se purificó mediante cromatografía de columna, con heptano/acetato de etilo 9:1, para proporcionar el compuesto del epígrafe, como un líquido de color amarillo (49,8 g, 77%). MS (EI) 283,0 [M] y 285,0 [M⁺2].

15 Etapa 3

5-Metil-2-nitro-4-trifluorometil-benzonitrilo

20 Se procedió a calendar una mezcla de 1-bromo-5-metil-2-nitro-4-trifluorometil-benceno procedente de la etapa 2 (49,80 g, 175 mmol) y cianuro de cobre (I) (16,5 g, 184 mmol) en 1-metil-2-pirrolidona (NMP) (180 ml), a una temperatura de 150°C y se agitó, durante un transcurso de tiempo de 30 minutos, bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla, se enfrió a una temperatura de 23°C y se vertió en HCl 1N, se extrajo con TBME, se lavó con salmuera, y se secó sobre Na₂SO₄. La eliminación del disolvente, bajo la acción del vacío, proporcionó un aceite de color marrón, el cual se purificó mediante cromatografía de columna, con heptano/acetato de etilo 4:1 - > 25 2:1, para proporcionar el compuesto del epígrafe, como un sólido de color amarillo (35,48 g, 88%). MS (EI) 230,1 [M].

Etapa 4

30 *2-Amino-5-metil-4-trifluorometil-benzonitrilo*

Se procedió a añadir hierro en polvo (37,42 g, 670 mmol), en pequeñas porciones, a una suspensión finamente molida de 5-metil-2-nitro-4-trifluorometil-benzonitrilo procedente de la etapa 3 (34,58 g, 150 mmol) en metanol (75 ml) y HCl al 37% (93 ml). La temperatura interna, se mantuvo a un valor comprendido entre 40 y 60°C, mediante un enfriamiento a base de baño externo de agua. La solución de color marrón resultante, se agitó, durante un transcurso de tiempo de 1 hora, a una temperatura de 50°C, proporcionando una suspensión de color verde. La mezcla, se vertió en agua enfriada con hielo (600 ml), se filtró el sólido precipitado y, se lavó con agua, para proporcionar un sólido de color verde, el cual se disolvió en etanol hirviendo (400 ml), se añadió carbón activo (aproximadamente 10 g) y, la mezcla, se sometió a reflujo, durante un transcurso de tiempo de 1 hora. La solución caliente, se filtró y, el disolvente, se evaporó al vacío, para proporcionar el compuesto del epígrafe, como un sólido de color marrón-amarillo (23,55 g, 78%), el cual se utilizó sin purificación adicional. MS (EI) 200,1 [M].

Etapa 5

45 *3-Metil-4-trifluorometil-benzonitrilo*

A una solución de 2-amino-5-metil-4-trifluorometil-benzonitrilo procedente de la etapa 4 (23,34 g, 117 mmol) en THF seco (350 ml) se le añadió nitrito de isoamilo (34,3 ml, 257 mmol) y, la mezcla, se sometió a reflujo, durante un transcurso de tiempo de 20 horas. Se añadió nitrito de isoamilo adicional (16,6 ml, 129 mmol) y, la mezcla, se sometió a reflujo, durante un transcurso de tiempo adicional de 20 horas. La mezcla, se enfrió a una temperatura de 23°C y se diluyó con TBME, la fase orgánica se lavó con HCl 1N, se solución saturada de NaHCO₃, y salmuera, y se secó sobre Na₂SO₄. La eliminación del disolvente, bajo la acción del vacío, proporcionó un aceite de color marrón (25,82 g), el cual se purificó mediante destilación del tipo burbuja a burbuja, para proporcionar el compuesto del epígrafe, como un líquido de color amarillo 17,10 g, 79%, punto de ebullición 38 - 42°C, a 0,8 mbar). MS (EI) 185,1 [M].

Etapa 6

60 *Ácido 3-metil-4-trifluorometil-benzóico*

Se procedió a someter, a reflujo, una mezcla de 3-metil-4-trifluorometil-benzonitrilo procedente de la etapa 5 (16,25 g, 88 mmol) y NaOH 3N (88 ml, 264 mmol) en dioxano (90 ml), durante un transcurso de tiempo de 18 horas. La mezcla, se enfrió a una temperatura de 23°C, se diluyó con TMBE, se acidificó con HCl 1N a un pH 1, y se extrajo dos veces con MgSO₄. La eliminación del disolvente, al vacío, proporcionó el compuesto del epígrafe, como un sólido de color blanquecino (14,46 g, 81%), el cual se utilizó sin purificación adicional. MS (ISN) 203,1 [M-H].

ES 2 340 321 T3

Etapa 7

N-metoxi-3,N-dimetil-4-trifluorometil-benzamida

5 A una suspensión de ácido 3-metil-4-trifluorometil-benzóico procedente de la etapa 6 (14,1 g, 69,1 mmol), clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (10,78 g, 111 mmol), N-metilmorfolina (12,14 ml, 111 mmol) y 4-DMAP (844 mg, 691 mmol) en DCM (230 ml), a una temperatura de 0°C, se añadió clorhidrato de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDC) (15,98 g, 82,9 mmol) y DMF (85 ml). La mezcla, se calentó a una temperatura de 23°C y se agitó durante un transcurso de tiempo de 18 horas, bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla, se diluyó con TMBE, se lavó con agua y dos veces con salmuera, y se secó sobre NaSO₂. La eliminación del disolvente, bajo la acción de vacío, proporcionó el compuesto del epígrafe, como un aceite de color marrón (16,92 g, 99%), el cual se utilizó sin purificación adicional. MS (ISP) 248,0 [M⁺H].

Etapa 8

15

1-(3-Metil-4-trifluorometil-fenil)-etanona

A una solución de N-metoxi-3,N-dimetil-4-trifluorometil-benzamida procedente de la etapa 7 (16,90 g, 68,36 mmol) en THF (280 ml), a una temperatura de -5°C, se le añadió una solución de bromuro de metilmagnesio 3 M en éter dietílico (45,6 ml, 136,7 mmol). La mezcla, se agitó a una temperatura de 0°C, durante un transcurso de tiempo de 1 hora, a continuación, se calentó a una temperatura de 23°C, y se continuó con el régimen de agitación, a una temperatura de 23°C, durante un transcurso de tiempo adicional de 1,5 horas, bajo atmósfera de nitrógeno. A continuación, se procedió a añadir, a la mezcla, mediante procedimiento de goteo, HCl 1N (100 ml) y se continuó con el régimen de agitación, durante un transcurso de tiempo de 30 minutos. La mezcla, se diluyó con EtOAc y se separó la capa acuosa, la capa orgánica se separó con salmuera, y se secó sobre MgSO₄. La eliminación del disolvente, proporcionó el compuesto del epígrafe, como un líquido de color marrón claro (12,87 g, 93,1%), el cual se utilizó sin ninguna purificación adicional MS (EI) 202,1 [M].

Ejemplo A.5

3-Etoxi-4-trifluorometil-acetofenona

La 1-(3-etoxi-4-trifluorometil-fenil)-etanona, se preparó mediante la siguiente secuencia:

35

Etapa 1

5-Etoxi-2-nitro-4-trifluorometil-fenilamina

40 Se procedió a añadir metal potasio (aproximadamente 21 g, aproximadamente 537 mmol) a EtOH, y la vigorosa reacción, tuvo que enfriarse con un baño de hielo. Se continuó con la agitación, hasta que se hubo disuelto el metal. Se procedió a añadir 5-cloro-2-nitro-4-trifluorometil-fenilamina sólida, comercialmente obtenible en el mercado [CAS-No. 35375-74-7] (57,74 g, 240 mmol) en una porción, y la mezcla de color rojo oscuro resultante, se agitó a una temperatura de 55 - 60°C, durante un transcurso de tiempo de 4 días. La mezcla de reacción, se vertió, lentamente, en H₂O₂ (aproximadamente 2000 ml), se ajustó el pH con HCl concentrado, y se secó con aire, a una temperatura de 60°C, para proporcionar un sólido de color amarillo (57,81 g, 96%), el cual se utilizó sin purificación adicional. MS (ISN) 249 [M⁺H].

Etapa 2

50

1-Bromo-5-etoxi-2-nitro-4-trifluorometil-benceno

Se procedió a añadir 5-etoxi-2-nitro-4-trifluorometil-fenilamina sólida, procedente de la etapa 1 (57,81 g, 231 mmol), en un transcurso de tiempo de 15 minutos, a una mezcla rápidamente agitada de nitrito de tert.-butilo (45,8 ml, 347 mmol) y bromuro de cobre (II) anhidro (77,4 g, 347 mmol) en acetonitrilo (42 ml), que se calentó a una temperatura de 65°C, en un baño de aceite. La agitación, a una temperatura de 65°C, se continuó durante un transcurso de tiempo de 30 minutos y, la mezcla de reacción, se enfrió a una temperatura de 23, se vertió en HCl 1N, se saturó con NaCl, se extrajo con TBME, y se secó sobre MgSO₄. La eliminación del disolvente, al vacío, proporcionó un aceite de color marrón oscuro (74,5 g). La cromatografía de columna en gel de sílice, con heptano/EtOAc 4:1, proporcionó el compuesto del epígrafe, como un sólido de color amarillo (63,03 g, 87%). MS (EI) 313,0 [M] y 315,0 [M⁺2].

Etapa 3

5-Etoxi-2-nitro-4-trifluorometil-benzonitrilo

65

Se procedió a calentar una mezcla de 1-bromo-5-etoxi-2-nitro-4-trifluorometil-benceno procedente de la etapa 2 (61,81 g, 197 mmol) y de CuCN (18,51 g, 207 mmol) en NMP (197 ml), a una temperatura de 150°C, durante un transcurso de tiempo de 30 minutos. La mezcla de reacción, se enfrió a una temperatura de 23, se vertió en HCl 1N,

ES 2 340 321 T3

se extrajo con TBME, y se secó sobre MgSO_4 . La eliminación del disolvente, al vacío, proporcionó un aceite de color marrón. La cromatografía de columna en gel de sílice, con heptano/EtOAc 4:1, proporcionó el compuesto del epígrafe, como un sólido de color amarillo (46,73 g, 91%). MS (EI) 260,1 [M].

5 Etapa 4

2-Amino-5-etoxi-4-trifluorometil-benzonitrilo

Se procedió a añadir hierro en polvo (40,96 g, 773 mmol), en pequeñas porciones, en un transcurso de tiempo de 5 minutos, a una suspensión finamente molida de 5-etoxi-2-nitro-4-trifluorometil-benzonitrilo procedente de la etapa 3 (42,79 g, 164 mmol) en MeOH (85 ml) y HCl concentrado (102 ml). La temperatura interna, se mantuvo a un valor comprendido entre 40 y 50°C, mediante un enfriamiento a base de baño externo de agua. La mezcla resultante, se agitó, durante un transcurso de tiempo de 1 hora, a una temperatura de aproximadamente 50°C y, a continuación, se vertió en H_2O enfriada con hielo (700 ml). El precipitado, se filtró, se lavó con agua, se disolvió en EtOH hirviendo (800 ml), se añadió carbón activo (aproximadamente 10 g) y, la mezcla, se sometió a reflujo, durante un transcurso de tiempo de 45 minutos, la solución caliente, se filtró y, el disolvente, se evaporó hasta secado, para proporcionar un sólido de amarillo (31,81 g, 84%), el cual se utilizó sin purificación adicional. MS (EI) 230,1 [M].

20 Etapa 5

3-Etoxi-4-trifluorometil-benzonitrilo

A una solución de 2-amino-5-etoxi-4-trifluorometil-benzonitrilo procedente de la etapa 4 (31,62 g, 137,4 mmol) en THF seco (410 ml), se le añadió nitruro de isoamilo (40,4 ml, 302 mmol) y, la mezcla, se sometió a reflujo, durante un transcurso de tiempo de 16 horas. El disolvente, se disolvió al vacío, para proporcionar un aceite de color naranja, el cual se disolvió en una solución saturada de NaHCO_3 , y se extrajo tres veces con éter dietílico. Las capas orgánicas combinadas, se lavaron con HCl 1N y salmuera, y se secaron sobre Na_2SO_4 . La eliminación del disolvente, mediante la acción del vacío, proporcionó un aceite de color naranja, el cual se purificó mediante destilación doble sobre tubo de bolas (temperatura de baño de hasta 160°C, a una presión de 1,5 mbar), para proporcionar el compuesto del epígrafe, como un sólido de color amarillo claro (25,06 g, 85%). MS (EI) 185,1 [M].

Etapa 6

35 *1-(3-Etoxi-4-trifluorometil-fenil)-etanona*

A una solución de 3-etoxi-4-trifluorometil-benzonitrilo procedente de la etapa 5 (5,00 g, 23,2 mmol), bromuro de cobre (I) (100 mg, 0,7 mmol), tert.-butildimetilclorosilano (4,20 g, 27,9 mmol) en THF anhidro (30 ml) a una temperatura de -70°C, se le añadió, mediante procedimiento de goteo, una solución bromuro de bromuro de metilmagnesio 3M, en éter dietílico (13,2 ml, 39,6 mmol). La mezcla, se agitó a una temperatura de -70°C, durante un transcurso de tiempo de 10 minutos y, a continuación, se calentó hasta una temperatura de 0°C, y se continuó con el régimen de agitación, durante un transcurso de tiempo adicional de 2 horas, bajo atmósfera de nitrógeno. Se vertió la mezcla de reacción en una solución saturada de NH_4Cl , se extrajo tres veces con éter dietílico, se lavaron las capas combinadas con salmuera, y se secaron sobre MgSO_4 . La eliminación del disolvente, mediante la acción del vacío, proporcionó un aceite de color marrón, el cual se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice, con heptano/EtOAc 4:1, para proporcionar el compuesto del epígrafe, como un líquido de color amarillo (1,84 g, 34%). MS (EI) 232 [M].

50 Ejemplo A.6

3-(2,2,2-Trifluoro-etoxi)-4-trifluorometil-acetofenona

La 1-[3-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-4-trifluorometil-fenil]-etanona, se preparó mediante las siguiente secuencia:

55

Etapa 1

2-Nitro-5-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-4-trifluorometil-fenilamina

60 Se procedió a disolver 5-cloro-2-nitro-4-trifluorometil-fenilamina comercialmente obtenible en el mercado [CAS-No. 35375-74-7] (72,2 g, 300 mmol), en DMSO (600 ml) y se añadió 2,2,2-trifluoroetanol (270 ml), a una temperatura de 23°C, y la reacción ligeramente exotérmica, se enfrió con un baño de hielo. Se añadió KOH (85%, 99,0 g, 1.500 mmol), lentamente, y la mezcla de reacción, de color rojo oscuro, se agitó a una temperatura de 23°C, durante un transcurso de tiempo de 4 días. Se transfirió al interior de un matraz de 2 l, y se añadieron 1500 ml de H_2O , mediante enfriamiento con un baño de hielo, se acidificó con HCl 3N, se agitó a una temperatura de 23°C, durante un transcurso de tiempo de 3 horas, se filtró y, el precipitado, se lavó con H_2O , en aire, a una temperatura de 60°C, para proporcionar el compuesto del epígrafe, como un sólido de color amarillo (89,47 g, 98%). MS (ISN) 303,1. [M-H].

65

ES 2 340 321 T3

Etapa 2

1-Bromo-2-nitro-5-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-4-trifluorometil-benceno

5 Se procedió a añadir lentamente, 2-nitro-5-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-4-trifluorometil-fenilamina procedente de la etapa 1 (24,28 g, 80 mmol), en un transcurso de tiempo de 15 minutos, una solución rápidamente agitada de nitrito de tert.-butilo, (14,23 ml, 120 mmol) y bromuro de cobre II, anhidro, (26,75 g, 120 mmol) en acetonitrilo (160 ml), que se calentó, cuidadosamente, a una temperatura de 65°C, en un baño de aceite. Se continuó con el régimen de agitación, a una temperatura de 65°C, durante un transcurso de tiempo de 2 horas, la mezcla de reacción, se enfrió a una temperatura de 23°C y se vertió en HCl saturado, se extrajo con TBME, y se secó sobre Na₂SO₄. La eliminación del disolvente, bajo la acción del vacío, proporcionó un aceite de color marrón oscuro (35,57 g). La cromatografía de columna en gel de sílice, con heptano/EtOAc 4:1, proporcionó el compuesto del epígrafe, como un compuesto sólido de color naranja, el cual se utilizó sin purificación adicional. MS (EI) 367 [M] y 369 [M+2].

Etapa 3

2-Nitro-5-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-4-trifluorometil-benzonitrilo

20 Se procedió a calentar una mezcla de 1-bromo-2-nitro-5-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-4-trifluorometil-benceno procedente de la etapa 2 (30,54 g, 83,0 mmol) y CuCN (7,80 g, 87,1 mmol) en NMP (83 ml), a una temperatura de 150°C, durante un transcurso de tiempo de 30 minutos. La mezcla, se enfrió a una temperatura de 23°C, se vertió en HCl 1 N, se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, y se secó sobre Na₂SO₄. La eliminación del disolvente, bajo la acción del vacío, proporcionó un aceite de color marrón oscuro (33,39 g). La cromatografía de columna en gel de sílice, con heptano/EtOAc 9:1, proporcionó el compuesto del epígrafe, como un compuesto sólido de color amarillo. (22,05 g, 85%). MS (EI) 314 [M].

Etapa 4

2-Amino-5-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-4-trifluorometil-benzonitrilo

30 Se procedió a añadir hierro en polvo (15,80 g, 283,0 mmol) en pequeñas porciones, en un transcurso de tiempo de 5 minutos, a una suspensión finamente molida de 2-nitro-5-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-4-trifluorometilbenzonitrilo, procedente de la etapa 3 (19,93 g, 63,4 mmol) en MeOH (32 ml) y HCl concentrado (40 ml), manteniendo la temperatura interior, con un baño de agua, a un valor de 25-35°C. la mezcla resultante, se agitó durante un transcurso de tiempo adicional de 1 hora, a una temperatura de aproximadamente 30°C y, continuación, se vertió en H₂O enfriada con hielo (400 ml). El precipitado, se filtró, se lavó con agua, se secó y se disolvió en EtOH hirviendo (400 ml), se añadió carbón activo (aproximadamente 10 g), se sometió a reflujo durante un transcurso de tiempo de 45 minutos, la solución caliente se filtró, y se evaporó, bajo la acción del vacío, para proporcionar un sólido de color verde oscuro (15,96 g, 84%), el cual se purificó adicionalmente mediante cromatografía de columna de gel de sílice, con heptano/EtOAc 4:1 para proporcionar el compuesto del epígrafe, como un sólido de color amarillo (14,56 g, 81%). MS (ISN) 283 [M-H].

Etapa 5

3-(2,2,2-Trifluoro-etoxi)-4-trifluorometil-benzonitrilo

45 A una solución de 2-amino-5-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-4-trifluorometil-benzonitrilo procedente de la etapa 4 (14,47 g, 50,9 mmol) en THF anhidro (153 ml) se le añadió nitrito de isoamilo (15,0 ml, 112,0 mmol) y, la mezcla, se sometió a reflujo, durante un transcurso de tiempo de 20 horas. El disolvente, se eliminó al vacío, para proporcionar un aceite de color naranja, el cual se disolvió en TBME, se lavó con HCl 1 N, solución saturada de NaHCO₃ y salmuera, y se secó sobre Na₂SO₄. La eliminación del disolvente, bajo la acción del vacío, proporcionó un sólido de color marrón (15,05 g), el cual se purificó mediante destilación en tubo de bolas (con una temperatura de baño de hasta 155°C, a una temperatura de 1,2 mbar), para proporcionar el compuesto del epígrafe, como un sólido de color amarillo (10,83 g, 79%). MS (EI) 269 [M].

Etapa 6

Ácido 3-(2,2,2-Trifluoro-etoxi)-4-trifluorometil-benzóico

60 Se procedió a someter a reflujo, una mezcla de 3-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-4-trifluorometil-benzonitrilo procedente de la etapa 5 (8,75 g, 33 mmol) y NaOH 3 M (3,9 g, 98 mmol en 33 ml de H₂O) en dioxano (33 ml), durante un transcurso de tiempo de 7,5 horas. Se vertió sobre hielo, se acidificó con HCl concentrado, a un pH 1, se saturó con NaCl sólido, se extrajo con TBME, y se secó sobre MgSO₄. La eliminación del disolvente, mediante la acción del vacío, proporcionó el compuesto del epígrafe, como un sólido de color blanquecino (9,22 g, 98%), el cual se utilizó sin purificación adicional. MS (ISN) 286,9 [M-H].

ES 2 340 321 T3

Etapa 7

N-Metoxi-N-metil-3-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-4-trifluorometil-benzamida

5 A una mezcla de ácido 3-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-4-trifluorometil-benzóico procedente de la etapa 6 (9,22 g, 32 mmol), clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (5,00 g, 51 mmol), N-metilmorfolina (5,62 ml, 51 mmol) y 4-DMAP (391 mg, 3,2 mmol) en DCM (100 ml) y DMF (20 ml) a una temperatura de 0°C, se le añadió clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDC) (7,36 g, 38 mmol) y, la mezcla, se agitó a una temperatura de 23°C, durante un transcurso de tiempo de 18 horas. Se vertió sobre HCl 1N enfriado con hielo, se extrajo con TBME, se lavó con solución saturada de BaHCO₃ y salmuera, y se secó sobre MgSO₄. La eliminación del disolvente, mediante la acción del vacío, proporcionó el compuesto del epígrafe, como un aceite de color marrón (10,555 g, 100%), (%), el cual se utilizó sin purificación adicional. MS(EI) 331,0 [M].

Etapa 8

1-[3-(2,2,2-Trifluoro-etoxi)-4-trifluorometil-fenil]-etanona

15 A una solución de N-metoxi-N-metil-3-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-4-trifluorometil-benzamida procedente de la etapa 7 (10,467 g, 32 mmol) en THF (100 ml), a una temperatura de -5°C, se le añadió bromuro de metilmagnesio (3 M en Et₂O, 21,1 ml, 64 mmol). La mezcla, se agitó, a una temperatura de 0°C, durante un transcurso de tiempo de 15 minutos, a continuación, se calentó hasta 23°C, se continuó con el régimen de agitación, durante un transcurso de tiempo adicional de 1,5 horas, a una temperatura de 23°C. Se enfrió a una temperatura de 0°C, se añadió, mediante procedimiento de goteo, 1 N HCl (150 ml), se continuó con el régimen de agitación, a una temperatura de 23°C, durante un transcurso de tiempo de 15 minutos, la mezcla, se diluyó TBME, las fases, se separaron, la capa orgánica, se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre MgSO₄. La eliminación del disolvente, mediante la acción del vacío, proporcionó el compuesto del epígrafe, como un sólido de color amarillo (9,021 g, 100%), (%), el cual se utilizó sin purificación adicional. MS (EI) 286,1 [M].

30 *Síntesis de compuestos intermedios: N-hidroxi-amidinas de las fórmulas (VIII) y (IX)*

Ejemplo B.1

N-Hidroxi-7-trifluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidina

35 Se calentar, bajo condiciones de reflujo, una mezcla agitada de 7-trifluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazolo [1,5-a]-pirimidin-3-carbonitrilo [CAS-No. 851262-50-5] (2,0 g, 5,61 mmol), clorhidrato de hidroxilamina (0,78 g, 11,2 mmol) y carbonato potásico (2,33 g, 16,8 mmol) en etanol (100 ml), durante un transcurso de tiempo de 3 horas. Después de que la mezcla de reacción alcanzara la temperatura ambiente, el precipitado, se recolectó mediante filtrado y se lavó con etanol y acetato de etilo. Los filtrados combinados, se evaporaron y, el producto crudo, se purificó mediante cromatografía flash (de evaporación instantánea) sobre gel de sílice (acetato de etilo/heptano), para proporcionar el compuesto del epígrafe (1,51 g, 69%), como un sólido de color naranja. MS (ISP) 389,9 [(M+H)⁺]; punto de fusión 252°C.

45 Ejemplo B.2

N-Hidroxi-5-sulfamoil-tiofeno-2-carboxamidina

50 Se procedió a calentar, bajo condiciones de reflujo, una mezcla agitada de 5-sulfamoil-tiofeno-2-carbonitrilo [CAS-No. 519055-65-3] (0,31 g, 1,65 mmol), clorhidrato de hidroxilamina (0,23 g, 3,31 mmol) y carbonato sódico (0,175 g, 1,65 mmol) en agua (4,6 ml) y etanol (1 ml), durante un transcurso de tiempo de 1,5 horas. la mezcla de reacción, se vertió en agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas, se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron (MgSO₄) y se evaporaron. El producto crudo, se purificó mediante cromatografía flash (de evaporación instantánea) sobre gel de sílice (acetato de etilo/heptano) y cristalización (acetato de etilo/MeOH/hexano), para proporcionar el compuesto del epígrafe, (0,21 g, 58%), como un sólido de color blanco. MS (ISN) 22,1 [(M-H)⁻]; punto de fusión 189°C.

60 Ejemplo B.3

N-Hidroxi-4-trifluorometil-2-(4-trifluorometil-fenil)-imidazo[1,5-a]pirimidin-8-carboxamidina

65 Se procedió a calentar, bajo condiciones de reflujo, una mezcla agitada de 4-trifluorometil-2-(4-trifluorometilfenil)-imidazo[1,5-a]pirimidin-8-carbonitrilo [CAS No.851263-42-8] 1,16 g, 3,26 mmol), clorhidrato de hidroxilamina (0,46 g, 6,62 mmol) y carbonato potásico (1,35 g, 9,77 mmol) en etanol (50 ml), durante un transcurso de tiempo de 3 horas. El precipitado, se recolectó con etanol, los filtrados combinados, se evaporaron y, el producto crudo, se

ES 2 340 321 T3

purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hetanol 95:5) y cristalización en éter dietílico/hexano, para proporcionar el compuesto del epígrafe, (257 mg, 20%), como un sólido de color rojo. MS (ISN) 388.2 [(M-H)⁻]; punto de fusión 213°C.

5 Ejemplo B.4

6-Amino-N-hidroxi-nicotinamidina

10 Se procedió a calentar, bajo condiciones de reflujo, una mezcla agitada, comercialmente obtenible en el mercado, de 2-amino-5-ciano-piridina [CAS-No. 4214-73-7] (5,0 g, 42 mmol), clorhidrato de hidroxilamina (17,5 g, 0,25 mol) y carbonato sódico (31,1 g, 0,29 mol) en agua (95 ml) y etanol (21 ml), durante un transcurso de tiempo de 6 horas. La mezcla de reacción, se vertió en agua (150 ml) y se extrajo con acetato de etilo. (4 x 100 ml).
15 las fases orgánicas combinadas, se lavaron con salmuera (150 ml), se secaron (MgSO₄) y se evaporaron. El producto crudo, se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/MeOH/NH₄OH 4:1:0,5) y cristalización acetato de etilo/MeOH/hexano) para proporcionar 6-amino-nicotinamida (1,39 g) y el compuesto del epígrafe (1,42 g, 22%) como un sólido de color blanquecino. MS (EI) 152,1 [(M)⁺]; punto de fusión 300°C.

20 Ejemplo B.5

2-Amino-N-hidroxi-pirimidin-5-carboxamidina

25 Se procedió a calentar, bajo condiciones de reflujo, una mezcla agitada, comercialmente obtenible en el mercado, de 2-amino-5-ciano-pirimidina [CAS-No. 1753-48-6] (1,39 g, 11,6 mmol), clorhidrato de hidroxilamina (1,61 g, 23,2 mol) y carbonato potásico (4,8 g, 34,7 mol) en etanol (57 ml), durante un transcurso de tiempo de 3 horas. La mezcla de reacción, se evaporó y se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (diclorometano MeOH 9:1), para proporcionar el compuesto del epígrafe (1,28 g, 72%), como un sólido de color blanquecino. MS (EI) 153,1 [(M)⁺]; punto de fusión 218°C.

30 Ejemplo B.6

2-Amino-N-hidroxi-piridin-4-carboxamidina

Se procedió a calentar, bajo condiciones de reflujo, una mezcla agitada, comercialmente obtenible en el mercado, de 2-amino-4-ciano-piridina [CAS-No. 42182-27-4] (1,0 g, 8,39 mmol), (1,0 g, 8,39 mmol), clorhidrato de hidroxilamina (1,17 g, 16,8 mmol) y carbonato sódico (0,89 g, 8,39 mol) en agua (8 ml) y etanol, durante un transcurso de tiempo de 3 horas. La mezcla de reacción, se evaporó, se añadió agua (10 ml) y la mezcla, se agitó a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 1 hora. El precipitado, se recolectó mediante filtrado, para proporcionar el compuesto del epígrafe (0,87 g, 68%), como un sólido de color blanquecino. MS (EI) 152,0 [(M)⁺]; punto de fusión 188°C.

45 *Síntesis de compuestos intermedios: ácidos pirazolo-pirimidin-carboxílicos, (intermediarios de la fórmula VI), procedentes de acetofenonas*

Algunos de los compuestos intermedios, como por ejemplo, los derivados de los ácidos pirazolo-pirimidin-carboxílicos, los cuales pueden utilizarse en concordancia con los procedimientos I y II, se encuentran comercialmente disponibles en el Mercado. No obstante, algunos de los citados intermediarios (compuestos intermedios), han sido preparados a partir de acetofenonas, en concordancia con los procedimientos detallados en la parte que sigue de esta descripción y a menos de que explique expresamente de otro modo, estos compuestos, son nuevos. La persona experta en el arte especializado de la técnica, estará capacitada para preparar otros derivados de los ácidos pirazolo-pirimidin-carboxílicos de utilidad en los procedimientos generales I y II, teniendo en consideración los siguientes ejemplos de preparación:

60 Ejemplo C.1

Ácido 7-difluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazolo-[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico

a) se procedió a añadir, a una solución de difluoroacetato de etilo, (5,0 ml, 21 mmol) en tert.-butil-metil-éter (30 ml), a la temperatura ambiente, una solución 5,4 M de metanolato sódico en metanol (4,65 ml, 25 mmol), seguido de una solución, comercialmente obtenible en el mercado de 4-trifluorometil-acetofenona (4,0 g, 21 mmol) en tert.-butil-metil-éter (10 ml). La mezcla de reacción, se agitó a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 19 horas, se vertió en hielo/agua (50 ml), se acidificó en HCl 2N (40 ml), y se extrajo con éter dietílico (2 x 100

ES 2 340 321 T3

ml). Las fases orgánicas combinadas, se lavaron con salmuera (2 x 50 ml), se secaron (MgSO₄), y se evaporaron, para proporcionar 4,4-difluoro-1-(4-trifluorometil-fenil)-butano-1,3-diona cruda, (5,86 g), como un líquido de color amarillo, el cual se utilizó sin ninguna purificación adicional.

5 b) Se procedió a calentar, bajo condiciones de reflujo, una mezcla comercialmente obtenible en el mercado de 3-amino-4-etoxicarbonil-pirazol (3,38 g, 22 mmol) y 4,4-difluoro-1-(4-trifluorometil-fenil)-butano-1,3-diona (5,8 g, 22 mmol) en ácido acético (45 ml), durante un transcurso de tiempo de 1,5 horas. La mezcla de reacción, se evaporó y, el producto crudo, (sólido de color amarillo, 8,5 g, 22 mmol), se disolvió en una mezcla de KOH 2M en metanol (176,5 ml, 0,23 mol) y agua (85 ml). La mezcla de reacción, se agitó a una temperatura de 60°C, durante un transcurso de tiempo de 1,5 horas, se vertió en hielo/agua (200 ml), se acidificó con ácido sulfúrico 3N (pH = 4) y se agitó a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 30 minutos. El precipitado, se recolectó mediante filtrado, y se purificó adicionalmente, mediante cristalización en éter dietílico/metanol, para proporcionar el compuesto del epígrafe (4,51 g, 57%), como un sólido de color blanquecino. MS (ISP) 356,1 [(M-H)⁻]; punto de fusión, 261°C.

15

Ejemplo C.2

20 *Ácido 4-trifluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazolo[1,5a]piridin-3-carboxílico*

El compuesto del epígrafe, se preparó a partir de trifluoroacetato de etilo, comercialmente disponible en el mercado, 4-trifluorometil-acetofenona comercialmente disponible en el mercado y 3-amino-4-etoxicarbonil-pirazolo comercialmente disponible en el mercado, en concordancia con el procedimiento general I. Sólido de color amarillo claro. MS (EI) 374,9 [M]; punto de fusión 248°C.

25

Ejemplo C.3

30 *Ácido 5-(4-cloro-fenil)-7-difluorometil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico*

El compuesto del epígrafe, se preparó a partir de difluoroacetato de etilo, comercialmente disponible en el mercado, 4-cloro-acetofenona comercialmente disponible en el mercado y 3-amino-4-etoxicarbonil-pirazolo comercialmente disponible en el mercado, en concordancia con el procedimiento general I. Sólido de color blanquecino. MS (ISP) 322,2 [(M-H)⁻]; punto de fusión 232°C.

35

Ejemplo C.4

40 *Ácido 5-(4-cloro-fenil)-7-trifluorometil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico*

El compuesto del epígrafe, se preparó a partir de trifluoroacetato de etilo, comercialmente disponible en el mercado, 4-cloro-acetofenona comercialmente disponible en el mercado y 3-amino-4-etoxicarbonil-pirazolo comercialmente disponible en el mercado, en concordancia con el procedimiento general I. Sólido de color blanquecino. MS (ISP) 340,0 [(M-H)⁻]; punto de fusión 238°C.

45

Ejemplo C.5

50 *Ácido 7-difluorometil-5-(3-metil-4-trifluorometil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico*

El compuesto del epígrafe, se preparó a partir de difluoroacetato de etilo, comercialmente disponible en el mercado, 3-metil-4-trifluoro-acetofenona (ejemplo A.4) y 3-amino-4-etoxicarbonil-pirazolo comercialmente disponible en el mercado, en concordancia con el procedimiento general I. Sólido de color blanquecino. MS (ISP) 370,1 [(M-H)⁻]; punto de fusión 217°C.

55

Ejemplo C.6

60 *5-(4-Cloro-3-metil-fenil)-7-trifluorometil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico*

El compuesto del epígrafe, se preparó a partir de trifluoroacetato de etilo, comercialmente disponible en el mercado, 4-cloro-3-metil-acetofenona comercialmente disponible en el mercado y 3-amino-4-etoxicarbonil-pirazolo comercialmente disponible en el mercado, en concordancia con el procedimiento general I. Sólido de color blanquecino. MS (ISP) 354,0 [(M-H)⁻]; punto de fusión 243°C.

65

ES 2 340 321 T3

Ejemplo C.7

Ácido 5-(3,4-dicloro-fenil)-7-difluorometil-pirazolo-[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico

5 El compuesto del epígrafe, se preparó a partir de difluoroacetato de etilo, comercialmente disponible en el mercado, 3,4-dicloro-acetofenona comercialmente disponible en el mercado y 3-amino-4-etoxicarbonil-pirazolo comercialmente disponible en el mercado, en concordancia con el procedimiento general I. Sólido de color blanquecino. MS(ISP) 356,0 [(M-H)⁻]; punto de fusión 263°C.

10

Ejemplo C.8

Ácido 5-(3-metil-4-trifluorometil-fenil)-7-trifluoro-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico

15 El compuesto del epígrafe, se preparó a partir de trifluoroacetato de etilo, comercialmente disponible en el mercado, 3-metil-4-trifluoro-acetofenona (ejemplo A.4) y 3-amino-4-etoxicarbonil-pirazolo comercialmente disponible en el mercado, en concordancia con el procedimiento general I. Sólido de color blanquecino. MS(ISP) 388,1 [(M-H)⁻]; punto de fusión 230°C.

20

Ejemplo C.9

Ácido 5-(3,4-dicloro-fenil)-7-trifluorometil-pirazolo-[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico

25 El compuesto del epígrafe, se preparó a partir de trifluoroacetato de etilo, comercialmente disponible en el mercado, 3,4-dicloro-acetofenona comercialmente disponible en el mercado y 3-amino-4-etoxicarbonil-pirazolo comercialmente disponible en el mercado, en concordancia con el procedimiento general I. Sólido de color amarillo claro. MS(ISP) 374,1 [(M-H)⁻]; punto de fusión 264°C.

30

Ejemplo C.10

Ácido 5-[3-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-4-trifluorometil-fenil]-7-trifluorometil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico

35 El compuesto del epígrafe, se preparó a partir de trifluoroacetato de etilo, comercialmente disponible en el mercado, 3-(2,2,2-trifluoroetoxi-4-trifluoro-acetofenona comercialmente (ejemplo A.6) y 3-amino-4-etoxicarbonil-pirazolo comercialmente disponible en el mercado, en concordancia con el procedimiento general I. Sólido de color blanquecino. MS(ISP)471,9 [(M-H)⁻]; punto de fusión 265°C.

40

Ejemplo C.11

Ácido 5-(3-etoxi-4-trifluorometil-fenil)-7-trifluoro-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico

45 El compuesto del epígrafe, se preparó a partir de trifluoroacetato de etilo, comercialmente disponible en el mercado, 3-etoxi-4-trifluoro-acetofenona (ejemplo 5) y 3-amino-4-etoxicarbonil-pirazolo comercialmente disponible en el mercado, en concordancia con el procedimiento general I. Sólido de color blanquecino. MS(ISP)418,6 [(M-H)⁻]; punto de fusión 264°C.

50

Ejemplo C.12

Ácido 7-difluorometil-5-(3-etoxi-4-trifluorometil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico

55 El compuesto del epígrafe, se preparó a partir de difluoroacetato de etilo, comercialmente disponible en el mercado, 3-etoxi-4-trifluoroacetofenona (ejemplo A.5) y 3-amino-4-etoxicarbonil-pirazolo comercialmente disponible en el mercado, en concordancia con el procedimiento general I. Sólido de color blanquecino. MS(ISP)400,2 [(M-H)⁻]; punto de fusión 247°C.

60

Ejemplo C.13

Ácido 5-(4-cloro-3-metil-fenil)-7-difluorometil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico

65 El compuesto del epígrafe, se preparó a partir de difluoroacetato de etilo, comercialmente disponible en el mercado, 4-cloro-3-metil-acetofenona comercialmente disponible en el mercado y 3-amino-4-etoxicarbonil-pirazolo comercialmente disponible en el mercado, en concordancia con el procedimiento general I. Sólido de color amarillo claro. MS (ISP)336,0 [(M-H)⁻]; punto de fusión 238°C.

ES 2 340 321 T3

Ejemplo C.14

Ácido 7-difluorometil-5-[3-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-4-trifluorometil-fenil]-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico

5 El compuesto del epígrafe, se preparó a partir de difluoroacetato de etilo, comercialmente disponible en el mercado, 3-(2,2,2-trifluoroetoxi-4-trifluoro-acetofenona (ejemplo A6) y 3-amino-4-etoxicarbonil-pirazolo comercialmente disponible en el mercado, en concordancia con el procedimiento general I. Sólido de color blanquecino. MS(ISP)454,2 [(M-H)⁻]; punto de fusión 261°C.

10

Ejemplo C.15

Ácido 5-(3-cloro-4-trifluorometil-fenil)-7-difluorometil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico

15 El compuesto del epígrafe, se preparó a partir de difluoroacetato de etilo, comercialmente disponible en el mercado, 3-cloro-4-trifluorometil-acetofenona [CAS-No. 129322-80-1] y 3-amino-4-etoxicarbonil-pirazolo comercialmente disponible en el mercado, en concordancia con el procedimiento general I. Sólido de color rojo. MS(ISP)390,2 [(M-H)⁻]; punto de fusión 216°C.

20

Ejemplo C.16

Ácido 7-difluorometil-5-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico

25 El compuesto del epígrafe, se preparó a partir de difluoroacetato de etilo, comercialmente disponible en el mercado, 3-fluoro-4-trifluorometil-acetofenona comercialmente disponible en el mercado y 3-amino-4-etoxicarbonil-pirazolo comercialmente disponible en el mercado, en concordancia con el procedimiento general I. Sólido de color marrón claro. MS(ISP)374,1 [(M-H)⁻]; punto de fusión 233°C.

30

Ejemplo C.17

Ácido 5-(3-cloro-4-trifluorometil-fenil)-7-trifluorometil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico

35 El compuesto del epígrafe, se preparó a partir de trifluoroacetato de etilo, comercialmente disponible en el mercado, 3-cloro-4-trifluorometil-acetofenona [CAS-No. 129322-80-1] y 3-amino-4-etoxicarbonil-pirazolo comercialmente disponible en el mercado, en concordancia con el procedimiento general I. Sólido de color amarillo claro. MS(ISP) 408,0 [(M-H)⁻]; punto de fusión 244°C.

40

Ejemplo C.18

Ácido 5-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-7-trifluorometil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico

45 El compuesto del epígrafe, se preparó a partir de trifluoroacetato de etilo, comercialmente disponible en el mercado, 4-trifluorometil-acetofenona comercialmente disponible en el mercado y 3-amino-4-etoxicarbonil-pirazolo comercialmente disponible en el mercado, en concordancia con el procedimiento general I. Sólido de color amarillo claro. MS (ISP)392,0 [(M-H)⁻]; punto de fusión 212°C.

50

Ejemplo C.19

Ácido 5-(4-Trifluorometoxi-fenil)-7-trifluorometil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico

55 El compuesto del epígrafe, se preparó a partir de trifluoroacetato de etilo, comercialmente disponible en el mercado, 4-trifluorometoxi-acetofenona comercialmente disponible en el mercado y 3-amino-4-etoxicarbonil-pirazolo comercialmente disponible en el mercado, en concordancia con el procedimiento general I. Sólido de color blanco. MS(ISP)390,0 [(M-H)⁻]; punto de fusión 225°C.

60

Ejemplo C.20

Ácido 7-difluorometil-5-(4-trifluorometoxi-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico

65 El compuesto del epígrafe, se preparó a partir de difluoroacetato de etilo, comercialmente disponible en el mercado, 4-trifluorometoxi-acetofenona comercialmente disponible en el mercado y 3-amino-4-etoxicarbonil-pirazolo comercialmente disponible en el mercado, en concordancia con el procedimiento general I. Sólido de color blanquecino. MS (ISP)372,1 [(M-H)⁻]; punto de fusión 231°C.

ES 2 340 321 T3

Ejemplo C.21

5-(3,4-difluoro-fenil)-7-trifluorometil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico

- 5 El compuesto del epígrafe, se preparó a partir de trifluoroacetato de etilo, comercialmente disponible en el mercado, 3,4-difluoro-acetofenona comercialmente disponible en el mercado y 3-amino-4-etoxicarbonil-pirazolo comercialmente disponible en el mercado, en concordancia con el procedimiento general I. Sólido de color marrón claro. MS(ISP)342,0 [(M-H)⁻]; punto de fusión 274°C.

Ejemplo C.22

Ácido 5-(4-cloro-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico

- 15 a. Se procedió agitar una mezcla de 3-(4-cloro-fenil)-3-oxo-propionato de etilo (18,1 g, 0,080 mol) y 5-amino-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (13,7 g, 0,088 mol), durante un transcurso de tiempo de 3 horas, a una temperatura de 160°C. Se añadieron, sucesivamente, a la mezcla de reacción, enfriada, acetato de etilo (40 ml) y hexano (40 ml), y se continuó con el régimen de agitación, a una temperatura de 0°C, durante un transcurso de tiempo de 0,5 horas. Los cristales, se separaron mediante filtrado y se trituraron, durante un transcurso de tiempo de 1,2 horas, con HCl 0,2 N (80 ml). El sólido, se filtró, se lavó con agua, y se secó, para proporcionar 5-(4-cloro-fenil)-7-hidroxi-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilato de etilo (13,3 g, 52%). Sólido de color blanco. MS(ISN)316,3 [(M-H)⁻]; punto de fusión 190-192°C.

- 25 b. Se procedió a agitar una mezcla de 5-(4-cloro-fenil)-7-hidroxi-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilato (9,53 g, 0,03 mol), oxidocloruro de fósforo (11,0 ml, 0,12 mol), y N,N-dimetilanilina (1,3 ml, 0,01 mol), durante un transcurso de tiempo de 2 horas a una temperatura de 100°C. La mezcla, se evaporó bajo la acción del vacío y, el residuo, se repartió entre agua y diclorometano. La fase orgánica, se lavó con agua, se secó (Na₂O₄), y evaporó bajo la acción del vacío. El sólido remanente, se cristalizó en acetato de etilo/hexano, para proporcionar 7-cloro-5-(4-cloro-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina (6,80 g, 67%). Sólido de color amarillo pálido. MS (ISP) 336,0 [(M+H)⁺]; punto de fusión 133-135°C.

- 30 c. Se procedió a agitar una mezcla de 7-cloro-5-(4-cloro-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina (0,34 g, 1,0 mmol), trietilamina (0,28 ml, 2,0 mmol), y paladio-carbón al 5% (0,03 g) en etanol (60 ml) durante un transcurso de tiempo de 12 minutos, a una temperatura de 20°C. El catalizador, se eliminó mediante filtrado y, la solución, se evaporó. El residuo, se posicionó entre acetato de etilo y agua y, la fase orgánica, se secó (N₂SO₄) y se evaporó bajo la acción del vacío. El residuo, se cristalizó en acetato de etilo/ciclohexano, para proporcionar 5-(4-cloro-fenil)-pirazolo-[1,5-a]pirimidin-3-carboxilato de etilo (0,18 g, 59%). Sólido de color blanquecino; MS (ISP) 301,9 [(M+H)⁺].

- 40 d. se procedió a calentar una mezcla de 5-(4-cloro-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilato de etilo (0,12 g, 0,4 mmol) y una solución 0,5 N de hidróxido sódico (4 ml) en metanol (4 ml) a una temperatura de 70°C, durante un transcurso de tiempo de 2 horas. La mezcla, se enfrió, se diluyó con agua (8 ml) y se concentró bajo la acción del vacío. La solución acuosa, se acidificó mediante la adición de HCl 3N. El precipitado, se aisló mediante filtrado, se lavó con agua y se secó, para proporcionar el ácido 5-(4-cloro-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico (0,11 g, 100%). Sólido de color blanquecino. MS (ISN) 272,3 [(M-H)⁻]; punto de fusión 309-311°C

Ejemplo C.23

Ácido 5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico

- 50 Procediendo a someter el 3-(4-trifluoro-fenil)-3-oxo-propionato de etilo, de una forma análoga a los procedimientos descritos en el ejemplo C.22, etapas a-d, se obtuvo el compuesto del epígrafe. Sólido de color blanco. NMR (DMSO-d₆): d 7,97/8,52 (2 d, 2 x 2H), 7,98/9,41 (2 d, 2 x 1H), 8,63 (s, 1H), 12,46 (s; 1H) ppm.

Ejemplo C.24

Ácido 5-(4-cloro-fenil)-7-metil-pirazol[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico

- 60 A una solución de 7-cloro-5-(4-cloro-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina (0,34 g, 1,0 mmol) y tetrakis(-trifenilfosfina) paladio (0,35 g, 0,3 mmol) en THF (15 ml), se le añadió, a una temperatura de 20°C, una solución 2M de dimetil-zinc/tolueno (1,3 ml, 3,6 mmol) y, la mezcla, se sometió a reflujo, en una atmósfera de argón, durante un transcurso de tiempo de 2 horas. Después de una lenta adición acuosa saturada de cloruro amónico (10 ml), a una temperatura de 0°C, la mezcla, se distribuyó entre acetato de etilo y agua. la capa orgánica, se evaporó al vacío y, el residuo, se cromatografió sobre gel de sílice, utilizando acetato de etilo/heptano (1:2 volumen/volumen), como eluyente, para pro-

ES 2 340 321 T3

porcionar 5-(4-cloro-fenil)-7-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilato de etilo (0,15 g), como un sólido de color blanco. El material, se saponificó, utilizando, de una forma análoga, el procedimiento descrito en el ejemplo C.22, etapa d), para proporcionar el compuesto del epígrafe. Sólido de color blanco. MS (ISN) 286,0 [(M-H)⁻]; punto de fusión 233-235°C.

5

Ejemplo C.25

Ácido 7-metil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico

10

Sometiendo el 3-(4-trifluoro-fenil)-3-oxo-propionato de etilo, de una forma análoga a la descrita en procedimiento descrito en el Ejemplo C.22, etapas a-b, y aplicando al producto resultante, el procedimiento descrito en el ejemplo C.24, se proporcionó el compuesto del epígrafe. Sólido de color blanco. MS (ISP) 320,3 [(M-H)⁻]; punto de fusión 244-245°C.

15

Ejemplo C.26

Ácido 5-(4-cloro-fenil)-7-etil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico

20

A una solución de 7-cloro-5-(4-cloro-fenil)-pirazolo-[1,5-a]pirimidina (1,0 g, 3,0 mmol), tetrakis(trifenil-fosfina) paladio (0,35 g, 0,3 mmol) en THF (5 ml), se le añadió, a una temperatura de 20°C, una solución de cloruro de etilzinc/THF (30 ml, 12 mmol; preparado recientemente, procediendo a agitar una mezcla de 6 ml de 2M cloruro de etilmagnesio/THF y 24 ml de 0,5 cloruro de zinc/THF, durante un transcurso de tiempo de 1 hora a una temperatura de 20°C, seguido de un transcurso de tiempo de 1 hora, a una temperatura de 0°C) y, la mezcla, se sometió a reflujo, en una atmósfera de argón, durante un transcurso de tiempo de 2 horas. Después de la lenta adición, a una temperatura de 0°C, de una solución saturada, acuosa, de cloruro amónico (8 ml), la mezcla, se distribuyó entre acetato de etilo y una solución de cloruro sódico al 10%. La capa orgánica, se evaporó al vacío y, el residuo, se cromatografió sobre gel de sílice, utilizando acetato de etilo/ciclohexano (1:4, volumen : volumen), como eluyente, para proporcionar ácido etil 5-(4-cloro-fenil)-7-etilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico (0,53 g > 54%). Este material, se saponificó, utilizando, de una forma análoga, el procedimiento descrito en el ejemplo C.22, etapa d), para proporcionar el compuesto del epígrafe. Sólido de color blanco. MS (ISN) 330,1 [(M-H)⁻]; punto de fusión 227°C.

35

Ejemplo C.27

Ácido 5-(4-cloro-fenil)-7-propil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico

40

Sometiendo etil-7-cloro-5-(4-cloro-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina de una forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo C.26, pero reemplazando la solución de cloruro de etilzinc (THF, por una solución 0,4 M de de cloruro de propilzinc/THF (recientemente preparada, a partir de cloruro de etilmagnesio y cloruro de zinc)), se obtuvo el compuesto del epígrafe. Sólido de color blanco. MS (ISN) 314,1 [(M-H)⁻]; punto de fusión 208°C.

45

Ejemplo C.28

5-(4-cloro-fenil)-7-ciclopropil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico

50

A una solución de 7-cloro-5-(4-cloro-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina (4,0 g, 12,0 mmol), tetrakis-(trifenilfosfina) paladio (1,15 g, 1,0 mmol) en THF (20 ml), se le añadió, a una temperatura de 20°C, una suspensión 0,25 M de cloruro de ciclopropilzinc/THF (aproximadamente 192 ml, 48 mol; preparada recientemente (fresca), procediendo a agitar una mezcla de 96 ml de 0,5 M bromuro ciclopropilmagnesio/THF y 96 ml de 0,5 M cloruro de zinc/THF (96 ml), durante un transcurso de tiempo de 1 hora, a una temperatura de 0°C, seguido de un transcurso de tiempo de 1 hora, a una temperatura de 20°C) y, la mezcla, se sometió a reflujo, bajo atmósfera de argón, durante un transcurso de tiempo de 2,5 horas. Después de la lenta adición, a una temperatura de 0°C, de una solución saturada, acuosa, de cloruro amónico (30 ml), la mezcla, se distribuyó entre acetato de etilo y una solución de cloruro sódico al 10%. La capa orgánica, se evaporó al vacío y, el residuo, se cromatografió sobre gel de sílice, utilizando acetato de etilo/ciclohexano (1:4, volumen : volumen), como eluyente, para proporcionar, después de la cristalización en acetato de etilo, el ácido etil 5-(4-cloro-fenil)-7-ciclopropil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico (2,54 g, 62%). Este material, se saponificó, utilizando, de una forma análoga, el procedimiento descrito en el ejemplo C.22, etapa d), para proporcionar el compuesto del epígrafe. Sólido de color blanquecino. MS (ISN) 3120,3 [(M-H)⁻]; punto de fusión 242 - 243°C.

65

ES 2 340 321 T3

Ejemplo C.29

Ácido 7-ciclopropil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico

5 Procediendo a someter el 3-(4-trifluoro-fenil)-3-oxo-propionato de etilo, de una forma análoga a la descrita en el ejemplo C.22, etapas a-b, y aplicando, al producto resultante, el procedimiento descrito en el ejemplo C.28, se obtuvo el compuesto del epígrafe. Sólido de color blanquecino. MS (ISP) 346,3 [(M-H)⁻]; punto de fusión 233-235°C.

10

Ejemplo C.30

Ácido 4-trifluorometil-2-(4-trifluorometil-fenil)-imidazo[1,5-a]pirimidin-8-carboxílico

15

1) Se procedió a agitar una solución agitada de 5-amino-1H-imidazol-4-carboxamida (25 g, 198 mmol) en ácido metanosulfónico (107 ml) y etanol (400 ml), en condiciones de reflujo, durante un transcurso de tiempo de 12 horas, se evaporó y se añadió agua (300 ml). Mientras se agitaba y enfriaba (hielo/agua), se añadió una solución de hidróxido sódico (al 32%), hasta que se alcanzara un valor pH = 6. la capa de agua, se saturó con cloruro sódico y se extrajo con acetato de etilo (3 x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas, se secaron (MgSO₄), se evaporaron, y el producto crudo, se purificó mediante cristalización (acetato de etilo/etanol), para proporcionar el éster etílico del ácido 5-amino-1H-imidazol-4-carboxílico (1,7 g, 45%), como un sólido de color marrón claro. MS (EI) 155,1 [(M)⁺]; punto de fusión 178°C.

20

2) Se procedió a someter, a reflujo, una mezcla de 4,4-trifluoro-1-(4-trifluorometil-fenil)-butano-1,3-diona (10,0 g, 35,2 mmol) y de éster etílico del ácido 5-amino-1Himidazole-carboxílico (5,0 g, 32,2 mmol) en ácido acético (120 ml), y se sometió a reflujo, durante un transcurso de tiempo de 24 horas, y se evaporó. El producto crudo, se purificó adicionalmente, mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/heptano), y cristalización (acetato de etilo/hexano), para proporcionar el éster etílico del ácido 4-trifluorometil-2-(4-trifluorometilfenil)-imidazo [1,5-a]pirimidin-8-carboxílico (5,65 g > 43%), como un sólido de color amarillo. MS (EI) 403,1 [(M)⁺]; punto de fusión 243°C

25

30

3) Se procedió a agitar una mezcla de éster etílico del ácido 4-trifluorometil-2-(4-trifluorometil-fenil)-imidazo [1,5-a]pirimidin-8-carboxílico (5,6 g, 13,9 mmol), una solución 2M de hidróxido potásico (111 ml) y agua (55 ml), a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 5 horas, ésta se enfrió (hielo - agua), y se añadió ácido acético (30 ml). La mezcla, se evaporó, se añadió ácido acético (150 ml) y, la solución en régimen de agitación, se calentó, bajo condiciones de reflujo, durante un transcurso de tiempo de 20 minutos. La mezcla de reacción, se evaporó, se añadió agua (150 ml), seguido de la extracción con acetato de etilo (2 x 300 ml). Las capas orgánicas combinadas, se lavaron con salmuera (2 x 150 ml), se secaron (MgSO₄) y se evaporaron. El producto crudo, se purificó adicionalmente mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/heptano), para proporcionar el ácido 4-trifluorometil-2-(4-trifluorometilfenil)-imidazo [1,5-a]pirimidin-8-carboxílico (1,93 g, 37%), como un sólido de color amarillo. MS (ISN) 374.3 [(M-H)⁻]; punto de fusión 231°C.

35

40

Ejemplo C.31

Ácido 7-trifluorometil-5-(3-trifluorometil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico

El producto del epígrafe, se prepare a partir de trifluoroacetato de etilo comercialmente disponible en el mercado, 3-trifluorometil-acetofenona comercialmente obtenible en el mercado y 3-amino-4-etoxicarbonil-pirazol comercialmente disponible en el mercado, en concordancia con el procedimiento general I. sólido de color amarillo claro. MS (EI) 375,0 [(M)⁺]; punto de fusión 212°C.

50

Ejemplo C.32

Ácido 8-trifluorometil-6-(4-trifluorometil-fenil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico

Etapa 1)

60

(4-metoxi-bencil)-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-amina

Se procedió a someter, a reflujo, una mezcla de 2-cloro-3-trifluorometilpiridina (64,83 g, 357 mmol), 4-metoxi-bencilamina (56 ml, 429 mmol) y DIPEA (73,4 ml, 429 mmol) en n-butanol (100 ml) (temperatura del baño de aceite, 140°C), durante un transcurso de tiempo de 3,5 días. Ésta, se concentró al vacío, se repartió entre HCl al 25% y TMBE, se reextrajo la capa orgánica, dos veces, con HCl al 25, se alcalinizó la fase acuosa con NaOH al 32%, se extrajo con TBME, se lavó con salmuera, y se secó sobre Na₂SO₄. La eliminación del disolvente, al vacío, dejó un

65

ES 2 340 321 T3

aceite de color marrón. (105,21 g, 104%). La destilación al vacío, proporcionó el compuesto el epígrafe, como un líquido incoloro (83,766 g, 83%, 4877-2/2; punto de ebullición 139-141°C a una presión de 1,4 mbar). MS (ISP) 283,3 [(M+H)⁺].

5 Etapa 2)

3-Trifluorometil-piridin-2-ilamina CAS-No. [183610-70-0]

10 A ácido sulfúrico concentrado (230 ml), se le añadió, a una temperatura de 5°C, y mediante procedimiento de goteo, la (4-metoxi-bencil)-(3-trifluorometilpiridin-2-il)-amina (83.76 g, 297 mmol) de la etapa anterior, manteniendo la temperatura interna a una temperatura por debajo de los 23°C, durante un transcurso de tiempo de 30 minutos. Se vertió sobre hielo, se alcalinizó con solución de NaOH al 32% (aproximadamente 800 ml) con enfriamiento exterior con hielo, se saturó con NaCl sólido, se extrajo dos veces con THF/TMBE/DCM, y se secó sobre Na₂SO₄. La eliminación del disolvente, bajo la acción del vacío, proporcionó el compuesto del epígrafe, como un sólido de color blanco (44,27 g, 92%). MS (ISP) 163,2 [(M+H)⁺].

Etapa 3)

20 *5-Bromo-3-trifluorometil-piridin-2-ilamina CAS-No. [79456-34-1]*

25 A una solución de la 3-trifluorometil-piridin-2-ilamina (16,21 g, 100 mmol) procedente de la etapa anterior, en acetonitrilo (300 ml), a una temperatura de 5°C, se le añadió NBS (17,8 g, 100 mmol) y, la mezcla, se agitó a una temperatura de 23°C, durante un transcurso de tiempo de 1 hora. Ésta se vertió sobre hielo, y solución saturada de NaHCO₃ adicional, se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, y se secó sobre Na₂SO₄. La eliminación del disolvente mediante la acción del vacío, proporcionó un sólido de color amarillo, el cual se filtró a través de una columna de gel de sílice y lana de algodón, con diclorometano, para proporcionar el compuesto del epígrafe, como un sólido de color amarillo (23,71 g, 98%). MS (EI) 240,1 [(M)⁺], 242.0 [(M+2)⁺].

Etapa 4)

30

3-Trifluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-2-ilamina

35 Se procedió a someter, a reflujo, una mezcla de la 5-bromo-3-trifluorometil-piridin-2-ilamina (9,90 g, 41,1 mmol) procedente de la etapa anterior, ácido 4-(trifluorometil)bencenoborónico CAS-No. [128796-39-4] (8,58 g, 45,2 mmol) comercialmente disponible en el Mercado, una solución acuosa 1N de Na₂CO₃ (9,6 ml, 98,6 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (475 mg, 1 mol%) en DME (205 ml), bajo atmósfera de argón, durante un transcurso de tiempo de 1 hora. Ésta se vertió sobre ácido cítrico al 5%, se extrajo con EtOAc, las capas orgánicas se lavaron con solución saturada de NaHCO₃ y salmuera, y se secaron sobre Na₂SO₄. La eliminación del disolvente, bajo la acción del vacío, proporcionó un sólido de color gris (13,96 g), el cual se purificó mediante cromatografía flash (de evaporación instantánea), con heptano/EtOAc 4:1 a 2:1, para proporcionar el compuesto del epígrafe, como un sólido de color amarillo claro (10,90 g, 87%). MS (ISN) 305 [(M-H)⁻]; punto de fusión 168°C.

Etapa 5)

45

N,N-dimetil-N'-[3-trifluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-2-il]-formamidina

50 Se procedió a someter, a reflujo, una mezcla de la 3-trifluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-2-ilamina (4,59 g, 15 mmol) procedente de la etapa anterior y dimetilformamidadimetilacetal (2,25 ml, 16 mmol) en tolueno, durante un transcurso de tiempo de 1 hora. La mezcla de reacción, se evaporó a alto vacío, para proporcionar el compuesto del epígrafe, como un sólido de color amarillo (4,21 g, 78%). M (ISP) 362 [(M+H)⁺]; punto de fusión 114°C.

Etapa 6)

55

Éster etílico del ácido 8-trifluorometil-6-(4-trifluorometil-fenil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico

60 Se procedió a agitar una mezcla de la N,N-dimetil-N'-[3-trifluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-2-il]-formamidina (3,61 g, 10,0 mmol) procedente de la etapa anterior y bromoacetato de etilo (3,32 ml, 30.0 mmol) en DMF (10 ml), a una temperatura de 120°C, durante un transcurso de tiempo de 4 horas. ésta se enfrió, a una temperatura de 100°C, se añadió DIPEA (0,5 ml, 3,0 mmol) y se agitó, a una temperatura de 23°C, durante un transcurso de tiempo de 2 horas. Se vertió sobre una solución saturada de NaHCO₃, se extrajo con EtOAc, se lavaron las fases orgánicas con salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄. La eliminación del disolvente, bajo la acción del vacío, proporcionó un aceite de color marrón (5,01 g), el cual se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice con heptano/EtOAc 9:1 a 4:1, para proporcionar el compuesto del epígrafe, como un sólido de color amarillo claro (2,89 g, 72%). MS (ISP) 403 [(M+H)⁺]; punto de fusión 132°C.

65

ES 2 340 321 T3

Etapa 7)

Ácido 8-trifluorometil-6-(4-trifluorometil-fenil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico

5 A una solución del éster etílico del ácido 8-trifluorometil-6-(4-trifluorometil-fenil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico procedente de la etapa anterior (3,06 g, 7,61 mmol) en THF (45 ml), MeOH (5 ml) y agua (11,3 ml), a una temperatura de 23°C, se le añadió LiOH·H₂O (479 mg, 11,41 mmol) y, la mezcla, se agitó a una temperatura de 23°C durante un transcurso de tiempo de 23 horas. Ésta, se vertió en hielo-agua, el pH se ajustó con HCl 1N (aproximadamente 11,41 ml) a un valor pH de 2-3, se saturó con NaCl, se extrajo con EtOAc, y se secó sobre Na₂SO₄.
10 la eliminación del disolvente, bajo la acción del vacío, proporcionó el compuesto del epígrafe, como un sólido de color marrón claro (2,87 g, 101%). MS (ISN) 373 [(M-H)⁻]; punto de fusión 248°C (dec.).

15 Ejemplo C.33

Ácido 6-(4-cloro-fenil)-8-metil-imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico

Etapa 1)

20 *5-(4-Cloro-fenil)-3-metil-piridin-2-ilamina*

Se preparó de la misma forma que la que se ha descrito en el ejemplo C.32 (etapa 4), a partir de 2-amino-5-bromo-3-metil-piridina comercialmente obtenible en el mercado (4 g, 21,4 mmol) y ácido 4-clorofenilborónico (3,68 g, 23,5 mmol). Se obtuvo como un sólido de color blanquecino (3,86 g, 83%). MS (EI) 218,1 [(M)⁺]; punto de fusión 156°C.
25

Etapa 2)

30 *N'-[5-(4-cloro-fenil)-3-metil-piridin-2-il]-N,N-dimetil-formamidina*

Se preparó de la misma forma que se ha descrito en el ejemplo C.32 (etapa 5), a partir de 5-(4-cloro-fenil)-3-metil-piridin-2-ilamina (4,8 g, 21,9 mmol). Se obtuvo, después de la cristalización en éter dietílico/hexano, como un sólido de color blanquecino (4,73 g, 79%). MS (ISP) 274,0 [(M+H)⁺]; punto de fusión 99°C.
35

Etapa 3)

Éster etílico del ácido 6-(4-cloro-fenil)-8-metil-imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico

40 Se preparó de la misma forma que la que se ha descrito en el ejemplo C.32 (etapa 6) a partir de N'-[5-(4-cloro-fenil)-3-metil-piridin-2-il]-N,N-dimetil-formamidina (4,66 g, 17,0 mmol). Se obtuvo como un sólido de color gris claro. (5,35 g, 99%). MS (EI) 314,1 [(M)⁺]; punto de fusión 147°C.

Etapa 4)

45 *Ácido 6-(4-cloro-fenil)-8-metil-imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico*

Se preparó de la misma forma que la que se ha descrito en el ejemplo C.32 (etapa 7) a partir del éster metílico del ácido 6-(4-cloro-fenil)-8-metil-imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico (5,34 g, 17 mmol). Se obtuvo como un sólido de color blanquecino (3,32 g, 68%). MS (ISN) 285,0 [(M-H)⁻]; punto de fusión 228°C.
50

Ejemplo C.34

55 *Ácido 8-metil-6-(4-trifluorometil-fenil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico*

Etapa 1)

60 *3-Metil-5-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-2-ilamina*

Se preparó de la misma forma que la que se ha descrito en el ejemplo C.32 (etapa 4) a partir de 2-amino-5-bromo-3-metil-piridina comercialmente disponible en el mercado (4,5 g, 24,1 mmol) y ácido 4-trifluorometil-fenilborónico comercialmente disponible en el mercado (5,03 g, 26,5 mmol). Se obtuvo como un sólido de color blanquecino (5,36 g, 88%). MS (ISP) 252,9 [(M+H)⁺]; punto de fusión 159°C.
65

ES 2 340 321 T3

Etapa 2)

N,N-dimetil-N'-13-metil-5-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-2-il]-formamidina

5 Se preparó de la misma forma que la que se ha descrito en el ejemplo C.32 (etapa 5) a partir de 3-metil-5-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-2-ilamina (5,16 g, 20,4 mmol). Se obtuvo como un sólido de color amarillo claro (6,21 g, 99%). MS (ISP) 308,1 [(M+H)⁺]; punto de fusión 74°C.

Etapa 3)

10

Éster etílico del ácido 8-metil-6-(4-trifluorometil-fenil)-imidazol[1,2-a]piridin-3-carboxílico

15 Se preparó de la misma forma que la que se ha descrito en el ejemplo C.32 (etapa 6) a partir de N,N-dimetil-N'-[3-metil-5-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-2-il]-formamidina (5,98 g, 19,5 mmol). Se obtuvo como un sólido de color blanquecino (5,92 g, 87%). MS(EI) 348,1 [(M)⁺]; punto de fusión 128°C.

Etapa 4)

20

Ácido 8-metil-6-(4-trifluorometil-fenil)-imidazol [1,2-a]piridin-3-carboxílico

25 Se preparó de la misma forma que la que se ha descrito en el ejemplo C.32 (etapa 7) a partir del éster etílico del ácido 8-metil-6-(4-trifluorometil-fenil)-imidazol[1,2-a]piridin-3-carboxílico (5,78 g, 16,6 mmol). Se obtuvo como un sólido blanquecino (4,53 g, 85%). MS (ISN) 319,1 [(M-H)⁻]; punto de fusión 211°C.

25

Ejemplo C.35

Ácido 6-(4-trifluorometil-fenil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico

30

Etapa 1)

5-(4-Trifluorometil-fenil)-piridin-2-ilamina

35 Se preparó de la misma forma que la que se ha descrito en el ejemplo C.32 (etapa 4) a partir de 2-amino-5-bromo-piridina comercialmente disponible en el mercado (3,46 g, 20,0 mmol), y ácido 4-trifluorometil-fenilborónico comercialmente disponible en el mercado (4,18 g, 22,0 mmol). Se obtuvo como un sólido blanquecino (3,36 g, 71%). Punto de fusión 130°C.

40

Etapa 2)

N,N-dimetil-N'-[5-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-2-il]-formamidina

45 Se preparó de la misma forma que la que se ha descrito en el ejemplo C.32 (etapa 5) a partir de 5-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-2-ilamina (3,35 g, 14,1 mmol). Se obtuvo como un sólido de color marrón claro. (4,08 g, 99%). MS (ISP). 294,2 [(M+H)⁺]; punto de fusión 154°C.

Etapa 3)

50

Éster metílico del ácido 6-(4-trifluorometil-fenil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico

55 Se preparó de la misma forma que la que se ha descrito en el ejemplo C.32 (etapa 6) a partir de N,N-dimetil-N'-[5-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-2-il]-formamidina (3,93 g, 13,4 mmol). Se obtuvo como un sólido de color marrón claro (3,07 g, 69%). MS(EI) 334,1 [(M)⁺]; punto de fusión 118°C.

55

Etapa 4)

Ácido 6-(4-trifluorometil-fenil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico

60

65 Se preparó de la misma forma que la que se ha descrito en el ejemplo C.32 (etapa 7) a partir del éster etílico del ácido 6-(4-trifluorometil-fenil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico (2,98 g, 8,91 mmol). Se obtuvo como un sólido de color blanco (2,21 g, 81%). MS(ISN) 305,1 [(M-H)⁻]; punto de fusión 220°C.

65

ES 2 340 321 T3

Ejemplo C.36

Ácido 6-(4-cloro-fenil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico

5 Etapa 1)

5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-ilamina

10 Se preparó de la misma forma que la que se ha descrito en el ejemplo C.32 (etapa 4) a partir de 2-amino-5-bromo-piridina comercialmente disponible en el mercado (3,46 g, 20,0 mmol) y ácido 4-clorometil-fenilborónico comercialmente disponible en el mercado (3,44 g, 22,0 mmol). Se obtuvo como un sólido de color blanquecino (3,07 g, 75%). MS (EI) 204,0 [(M)⁺]; punto de fusión 132°C.

15 Etapa 2)

N,N-dimetil-N'-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-il]-formamidina

20 Se preparó de la misma forma que la que se ha descrito en el ejemplo C.32 (etapa 5) a partir de 5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-ilamina (2,92 g, 14,3 mmol). Se obtuvo como un sólido de color marrón (3,68 g, 99%). MS (ISP) 259,9 [(M+H)⁺]; punto de fusión 125°C.

Etapa 3)

25 *Éster etílico del ácido 6-(4-cloro-fenil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico*

Se preparó de la misma forma que la que se ha descrito en el ejemplo C.32 (etapa 6) a partir de N,N-dimetil-N'-[5-(4-clorofenil)-piridin-2-il]-formamidina (3,53 g, 13,6 mmol). Se obtuvo como un sólido de color blanquecino (3,49 g, 85%). MS (EI) 300,1 [(M)⁺]; punto de fusión 130°C.

30 Etapa 4)

Ácido 6-(4-cloro-fenil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico

35 Se preparó de la misma forma que la que se ha descrito en el ejemplo C.32 (etapa 7) a partir del éster etílico del ácido 6-(4-cloro-fenil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico (3,45 g, 11,5 mmol). Se obtuvo como un sólido de color blanco (2,69 g, 86%). MS (ISN) 271,2 [(M-H)⁻]; punto de fusión 206°C.

40 *Síntesis de compuestos de la fórmula (I) en concordancia con la invención*

Ejemplo 1

45 *4-{5-[7-Trifluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-bencenosulfonamida*

50 El compuesto del epígrafe, se preparó a partir del ácido 7-trifluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazolo-[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico (ejemplo C.2) (188 mg, 0,5 mmol) y N-hidroxi-4-sulfamoil-benzamidina [CAS-No. 4476-10-2] (161 mg, 0,75 mmol) en concordancia con el procedimiento general II. Éste se obtuvo, después de la purificación mediante cromatografía flash (de evaporización instantánea) (acetato de etilo/heptano) y cristalización (acetato de etilo/MeOH/hexano), como un sólido de color amarillo claro (179 mg, 65%). MS (ISN) 552,8 [(M-H)⁻]; punto de fusión 275°C.

Ejemplo 2

3-{5-[7-Trifluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-bencenosulfonamida

60 El compuesto del epígrafe, se preparó a partir del ácido 7-trifluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico (ejemplo C.2) (188 mg, 0,5 mmol) y N-hidroxi-3-sulfamoil-benzamidina [CAS-No. 9000-88-7] (161 mg, 0,75 mmol) en concordancia con el procedimiento general II. Éste se obtuvo, después de la purificación mediante cromatografía de columna (diclorometano/MeOH/NH₄OH) y cristalización (acetato de etilo/MeOH/hexano), como un sólido de color amarillo (175 mg, 63%). MS (ISN) 552,8 [(M-H)⁻]; punto de fusión 262°C.

65

ES 2 340 321 T3

Ejemplo 3

3-(3-Piridin-3-il-[1,2,4] oxadiazol-5-il)-7-trifluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina

5 El compuesto del epígrafe, se preparó a partir del ácido 7-trifluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazolo-[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico (ejemplo C.2) (188 mg, 0,5 mmol) y N-hidroxi-nicotinamida [CASNo. 1594-58-7] (103 mg, 0,75 mmol) comercialmente disponible en el mercado, según el procedimiento general II. Éste se obtuvo, después de la purificación mediante cromatografía de columna (diclorometano/MeOH/NH₄OH) y cristalización (diclorometano/MeOH/hexano), como un sólido de color amarillo (126 mg, 53%). MS (EI) 476,1 [(M+H)⁺]; punto de fusión
10 199°C.

Ejemplo 4

15 *4-{5-[7-Difluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-bencenosulfonamida*

El compuesto del epígrafe, se preparó a partir del ácido 7-difluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazolo-[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico (ejemplo C.1) (179 mg, 0,5 mmol) y N-hidroxi-4-sulfamoil-benzamidina [CAS-No. 4476-10-2] (161 mg, 0,75 mmol), según el procedimiento general II. Éste se obtuvo, después de la purificación mediante cromatografía de columna (diclorometano/MeOH/NH₄OH) y cristalización (acetato de etilo/MeOH/hexano), como un sólido de color amarillo claro (159 mg, 59%). MS (ISN) 535,3 [(M-H)⁻]; punto de fusión 283°C.

Ejemplo 5

3-{5-[7-Difluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-bencenosulfonamida

30 El compuesto del epígrafe, se preparó a partir del ácido 7-difluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazolo-[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico (ejemplo C.1) (179 mg, 0,5 mmol) y N-hidroxi-3-sulfamoil-benzamidina [CAS-No. 9000-88-7] (161 mg, 0,75 mmol), según el procedimiento general II. Éste se obtuvo, después de la purificación mediante cromatografía de columna (diclorometano/MeOH/NH₄OH) y cristalización (acetato de etilo/MeOH/hexano), como un sólido de color amarillo (198 mg, 74%). MS (ISN) 535,3 [(MH)⁻]; punto de fusión 267°C.

35

Ejemplo 6

3-{5-[5-(4-Cloro-fenil)-7-ciclopropil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-bencenosulfonamida

40 El compuesto del epígrafe, se preparó a partir del ácido 5-(4-cloro-fenil)-7-ciclopropil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico (ejemplo C.28) (157 mg, 0,5 mmol) y N-hidroxi-3-sulfamoil-benzamidina [CAS-No. 9000-88-7] (161 mg, 0,75 mmol), según el procedimiento general II. Éste se obtuvo, después de la purificación mediante cromatografía de columna (diclorometano/MeOH/NH₄OH) y cristalización (diclorometano), como un sólido de color blanquecino (113 mg, 46%). MS(EI) 492,1 [(M)⁺]; punto de fusión 285°C.

45

Ejemplo 7

50 *3-{5-[7-Ciclopropil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-bencenosulfonamida*

El compuesto del epígrafe, se preparó a partir del ácido 7-ciclopropil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico (ejemplo C.29) (174 mg, 0,5 mmol) y N-hidroxi-3-sulfamoil-benzamidina [CAS-No. 90,00-88-7] (161 mg, 0,75 mmol), según el procedimiento general II. Éste se obtuvo, después de la purificación mediante cromatografía de columna (diclorometano/MeOH/NH₄OH) y cristalización (acetato de etilo/MeOH/hexano), como un sólido de color blanquecino (142 mg, 54%). MS (EI) 526,1 [(M)⁺]; punto de fusión 277°C.

55

Ejemplo 8

4-{5-[5-(4-Cloro-fenil)-7-ciclopropil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-bencenosulfonamida

60 El compuesto del epígrafe, se preparó a partir del ácido 5-(4-cloro-fenil)-7-ciclopropil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico (ejemplo C.28) (157 mg, 0,5 mmol) y N-hidroxi-4-sulfamoil-benzamidina [CAS-No. 4476-10-2] (161 mg, 0,75 mmol), según el procedimiento general II. Éste se obtuvo, después de la purificación mediante cromatografía de columna (diclorometano/MeOH/NH₄OH) y cristalización (diclorometano), como un sólido de color amarillo claro (60 mg, 24%). MS(EI) 492,1 [(M)⁺]; punto de fusión 260°C.

65

ES 2 340 321 T3

Ejemplo 9

4-{5-[7-Ciclopropil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-bencenosulfonamida

5

El compuesto del epígrafe, se preparó a partir del ácido 7-ciclopropil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico (ejemplo C.29) (174 mg, 0,5 mmol) y N-hidroxi-4-sulfamoil-benzamidina [CAS-No. 4476-10-2] (161 mg, 0,75 mmol), según el procedimiento general II. Éste se obtuvo, después de la purificación mediante cromatografía de columna (diclorometano/MeOH/NH₄OH) y cristalización (diclorometano/MeOH/hexano), como un sólido de color amarillo claro (191 mg, 73%). MS (EI) 526.1 [(M)+]; punto de fusión 313°C.

10

Ejemplo 10

15 3-{5-[5-(4-Cloro-fenil)-7-trifluorometil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-bencenosulfonamida

El compuesto del epígrafe, se preparó a partir del ácido 5-(4-cloro-fenil)-7-trifluorometil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico (ejemplo C.4) (171 mg, 0,5 mmol) y N-hidroxi-3-sulfamoil-benzamidina [CAS-No. 9000-88-7] (161 mg, 0,75 mmol), según el procedimiento general II. Éste se obtuvo, después de la purificación mediante cromatografía de columna (diclorometano/MeOH/NH₄OH) y cristalización (diclorometano), como un sólido de color amarillo claro (200 mg, 77%). MS (ISP) 521,2 [(M+H)⁺]; punto de fusión 247°C.

20

Ejemplo 11

25

3-{5-[8-Trifluorometil-6-(4-trifluorometil-fenil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-bencenosulfonamida

El compuesto del epígrafe, se preparó a partir del ácido 8-trifluorometil-6-(4-trifluorometil-fenil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico (ejemplo C.32) (187 mg, 0,5 mmol) y N-hidroxi-3-sulfamoil-benzamidina [CAS-No. 9000-88-7] (161 mg, 0,75 mmol), según el procedimiento general II. Éste se obtuvo, después de la purificación mediante cromatografía de columna (diclorometano/MeOH/NH₄OH) y cristalización (diclorometano), como un sólido de color blanquecino (117 mg, 42%). MS (ISN) 552,0 [(MH)⁻]; punto de fusión 297°C.

30

35

Ejemplo 12

4-{5-[5-(4-Cloro-fenil)-7-trifluorometil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-bencenosulfonamida

El compuesto del epígrafe, se preparó a partir del ácido 5-(4-cloro-fenil)-7-trifluorometil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico (ejemplo C.4) (171 mg, 0,5 mmol) y N-hidroxi-4-sulfamoil-benzamidina [CAS-No. 4476-10-2] (161 mg, 0,75 mmol), según el procedimiento general II. Éste se obtuvo, después de la purificación mediante cromatografía flash (de evaporación instantánea) (acetato de etilo/heptano) y cristalización (diclorometano), como un sólido de color amarillo (150 mg, 58%). MS (EI) 520.0 [(M)⁺]; punto de fusión 296°C.

45

Ejemplo 13

4-{5-[8-Trifluorometil-6-(4-trifluorometil-fenil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-bencenosulfonamida

50

El compuesto del epígrafe, se preparó a partir del ácido 8-trifluorometil-6-(4-trifluorometil-fenil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico (ejemplo C.32) (187 mg, 0,5 mmol) y N-hidroxi-4-sulfamoil-benzamidina [CAS-No. 4476-10-2] (161 mg, 0,75 mmol), según el procedimiento general II. Éste se obtuvo, después de la purificación mediante cromatografía flash (de evaporación instantánea) (acetato de etilo/heptano) y cristalización (diclorometano), como un sólido de color amarillo claro (143 mg, 52%). MS (EI) 553,1 [(M)⁺]; punto de fusión 292°C.

55

Ejemplo 14

60

4-{3-[7-Trifluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-5-il}-bencenosulfonamida

El compuesto del epígrafe, se preparó a partir de la N-hidroxi-7-trifluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida (ejemplo B.1) (195 mg, 0,5 mmol) y el ácido 4-sulfamoil-benzóico, comercialmente disponible en el mercado (101 mg, 0,5 mmol), según el procedimiento general II. Éste se obtuvo, después de la purificación mediante cromatografía flash (de evaporación instantánea) (acetato de etilo/heptano) y cristalización (diclorometano), como un sólido de color amarillo (155 mg, 56%). MS (ISN) 553,3 [(M-H)⁻]; punto de fusión 292°C.

65

ES 2 340 321 T3

Ejemplo 15

3-{3-[7-Trifluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-5-il}-bencenosulfonamida

5 El compuesto del epígrafe, se preparó a partir de la N-hidroxi-7-trifluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida (ejemplo B.1) (195 mg, 0,5 mmol) y ácido 3-sulfamoil-benzóico, comercialmente obtenible en el mercado (101 mg, 0,5 mmol), según el procedimiento general II. Éste se obtuvo, después de la purificación mediante cromatografía flash (de evaporación instantánea) (acetato de etilo/heptano) y cristalización (diclorometano), como un sólido de color amarillo (144 mg, 52%). MS (ISN) 553,3 [(M-H)⁻]; punto de fusión 285°C.

Ejemplo 16

15 *3-(5-{5-[3-(2,2,2-Trifluoro-etoxi)-4-trifluorometil-fenil]-7-trifluorometil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-bencenosulfonamida*

20 El compuesto del epígrafe, se preparó a partir del ácido 5'-[3-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-4-trifluorometil-fenil]-7-trifluorometilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico (ejemplo C.10) (237 mg, 0,5 mmol) y N-hidroxi-3-sulfamoil-benzamida [CAS-No. 9000-88-7] (161 mg, 0,75 mmol), según el procedimiento general II. Éste se obtuvo, después de la purificación mediante cromatografía flash (de evaporación instantánea) (acetato de etilo/hexano) y cristalización (diclorometano), como un sólido de color amarillo (220 mg, 67%). MS (EI) 652,2 [(M)⁺]; punto de fusión 250°C.

Ejemplo 17

30 *3-{5-[5-(3-Metil-4-trifluorometil-fenil)-7-trifluorometil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-bencenosulfonamida*

35 El compuesto del epígrafe, se preparó a partir del ácido 5-(3-metil-4-trifluorometil-fenil)-7-trifluorometil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico (ejemplo C.8) (195 mg, 0,5 mmol) y N-hidroxi-3-sulfamoil-benzamida [CAS-No. 9000-88-7] (161 mg, 0,75 mmol), según el procedimiento general II. Éste se obtuvo, después de la purificación mediante cromatografía flash (de evaporación instantánea) (acetato de etilo/heptano) y cristalización (diclorometano), como un sólido de color amarillo claro (190 mg, 67%). MS (EI) 568,1 [(M)⁺]; punto de fusión 270°C.

Ejemplo 18

40 *4-{5-[5-(3-Metil-4-trifluorometil-fenil)-7-trifluorometil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-bencenosulfonamida*

45 El compuesto del epígrafe, se preparó a partir del ácido 5-(3-metil-4-trifluorometil-fenil)-7-trifluorometil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico (ejemplo C.8) (195 mg, 0,5 mmol) y N-hidroxi-4-sulfamoil-benzamida [CAS-No. 4476-10-2] (161 mg, 0,75 mmol), según el procedimiento general II. Éste se obtuvo, después de la purificación mediante cromatografía flash (de evaporación instantánea) (acetato de etilo/heptano) y cristalización (diclorometano), como un sólido de color amarillo (200 mg, 70%). MS (ISN) 567,2 [(M-H)⁻]; punto de fusión 273°C.

Ejemplo 19

3-{5-[5-(4-Cloro-fenil)-7-difluorometil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-bencenosulfonamida

55 El compuesto del epígrafe, se preparó a partir del ácido 5-(4-cloro-fenil)-7-difluorometil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico (ejemplo C.3) (162 mg, 0,5 mmol) y N-hidroxi-3-sulfamoil-benzamida [CAS-No. 9000-88-7] (161 mg, 0,75 mmol), según el procedimiento general II. Éste se obtuvo, después de trituración con agua, y purificación adicional mediante cristalización (diclorometano), como un sólido de color amarillo claro (170 mg, 68%). MS (ISN) 501,1 [(M-H)⁻]; punto de fusión 231°C.

Ejemplo 20

65 *Amida del ácido 5-{5-[5-(4-Cloro-fenil)-7-ciclopropil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-tiofeno-2-sulfónico*

El compuesto del epígrafe, se preparó a partir del ácido 5-(4-cloro-fenil)-7-ciclopropil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico (ejemplo C.28) (157 mg, 0,5 mmol) y N-hidroxi-5-sulfamoil-tiofeno-2-carboxamida (ejemplo B.2) (166

ES 2 340 321 T3

mg, 0,75 mmol), según el procedimiento general II. Éste se obtuvo, después de la purificación mediante cromatografía flash (de evaporación instantánea) (acetato de etilo/heptano) y cristalización (diclorometano), como un sólido de color marrón claro (130 mg, 52%). MS (EI) 498,1 [(M)⁺]; punto de fusión 294°C.

5 Ejemplo 21

4-{3-[4-Trifluorometil-2-(4-trifluorometil-fenil)-imidazo[1,5-a]pirimidin-8-il]-[1,2,4]oxadiazol-5-il}-bencenosulfonamida

10 El compuesto del epígrafe, se preparó a partir de la N-hidroxi-4-trifluorometil-2-(4-trifluorometil-fenil)-imidazo[1,5-a]pirimidin-8-carboxamida (ejemplo B.3) (195 mg, 0,5 mmol) y ácido 4-sulfamoil-benzóico, comercialmente disponible en el mercado (101 mg, 0,5 mmol), según el procedimiento general II. Éste se obtuvo, después de la purificación mediante cromatografía de columna (diclorometano/MeH/NH₄OH) y cristalización (diclorometano), como un sólido de color amarillo (61 mg, 22%). MS (ISP) 555,3[(M+H)⁺]; punto de fusión 303°C.

Ejemplo 22

20 *Amida del ácido 5-{5-[5-(3-Metil-4-trifluorometil-fenil)-7-trifluorometil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-tiofeno-2-sulfónico*

25 El compuesto del epígrafe, se preparó a partir del ácido 5-(3-metil-4-trifluorometil-fenil)-7-trifluorometil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico (ejemplo C.8) (195 mg, 0,5 mmol) y N-hidroxi-5-sulfamoil-tiofeno-2-carboxamida (ejemplo B.2) (166 mg, 0,75 mmol), según el procedimiento general II. Éste se obtuvo, después de la purificación mediante cromatografía flash (de evaporación instantánea) (acetato de etilo/heptano) y cristalización (diclorometano), como un sólido de color amarillo claro (50 mg, 17%). MS (ISN) 573,2 [(MH)⁻]; punto de fusión 324°C.

30 Ejemplo 23

Amida del ácido 5-(5-[5-[3-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-4-trifluorometil-fenil]-7-trifluorometil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-tiofeno-2-sulfónico

35 El compuesto del epígrafe, se preparó a partir del ácido 5-[3-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-4-trifluorometil-fenil]-7-trifluorometilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico (ejemplo C.10) (237 mg, 0,5 mmol) y N-hidroxi-5-sulfamoil-tiofeno-2-carboxamida (ejemplo B.2) (166 mg, 0,75 mmol), según el procedimiento general II. Éste se obtuvo, después de la purificación mediante cromatografía flash (de evaporación instantánea) (acetato de etilo/hexano) y cristalización (diclorometano), como un sólido de color amarillo (220 mg, 67%). MS(ISP) 659,3 [(M+H)⁺]; punto de fusión 255°C.

Ejemplo 24

45 *Amida del ácido 5-{5-[7-Ciclopropil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-tiofeno-2-sulfónico*

50 El compuesto del epígrafe, se preparó a partir del ácido 7-ciclopropil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico (ejemplo C.29) (174 mg, 0,5 mmol) y N-hidroxi-5-sulfamoil-tiofeno-2-carboxamida (ejemplo B.2) (166 mg, 0,75 mmol), según el procedimiento general II. Éste se obtuvo, después de la purificación mediante cromatografía flash (de evaporación instantánea) (acetato de etilo/heptano) y cristalización (diclorometano), como un sólido de color amarillo (180 mg, 68%). MS (ISP) 533,3 [(M+H)⁺]; punto de fusión 290°C.

55 Ejemplo 25

4-{5-[7-Trifluorometil-5-(3-trifluorometil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-bencenosulfonamida

60 El compuesto del epígrafe, se preparó a partir del ácido 7-trifluorometil-5-(3-trifluorometil-fenil)-pirazolo-[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico (ejemplo C.31) (188 mg, 0,5 mmol) y N-hidroxi-4-sulfamoil-benzamidina.[CAS-No. 4476-10-2] (161 mg, 0,75 mmol), según el procedimiento general II. Éste se obtuvo, después de la purificación mediante cromatografía flash (de evaporación instantánea) (acetato de etilo/heptano) y cristalización (acetato de etilo/diclorometano), como un sólido de color amarillo (220 mg, 79%). MS (ISP) 555,3 [(M+H)⁺]; punto de fusión 300°C.

ES 2 340 321 T3

Ejemplo 26

3-{5-[7-Trifluorometil-5-(3-trifluorometil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-bencenosulfonamida

5 El compuesto del epígrafe, se preparó a partir del ácido 7-trifluorometil-5-(3-trifluorometil-fenil)-pirazolo-[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico (ejemplo C.31) (188 mg, 0,5 mmol) y N-hidroxi-3-sulfamoil-benzamidina [CAS-No. 9000-88-7] (161 mg, 0,75 mmol), según el procedimiento general II. Éste se obtuvo, después de la purificación mediante cromatografía flash (de evaporación instantánea) (acetato de etilo/heptano) y cristalización (diclorometano), como un
10 sólido de color amarillo claro (120 mg, 43%). MS (ISN) 552,9 [(MH)⁻]; punto de fusión 251°C.

Ejemplo 27

15 *Amida del ácido 5-{5-[7-trifluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-tiofeno-2-sulfónico*

El compuesto del epígrafe, se preparó a partir del ácido 7-trifluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazolo-[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico (ejemplo C.2) (188 mg, 0,5 mmol) y N-hidroxi-5-sulfamoil-tiofeno-2-carboxamidina (ejemplo B.2) (166 mg, 0,75 mmol), según el procedimiento general II. Éste se obtuvo, después de la purificación mediante cromatografía flash (de evaporación instantánea) (acetato de etilo/heptano) y cristalización (diclorometano), como un
20 sólido de color blanquecino (130 mg, 46%). MS (ISN) 558,0 [(MH)⁻]; punto de fusión 276°C.

Ejemplo 28

Amida del ácido 5-{5-[5-(4-Cloro-fenil)-7-trifluorometil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-tiofeno-2-sulfónico

30 El compuesto del epígrafe, se preparó a partir del ácido 5-(4-cloro-fenil)-7-trifluorometil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico (ejemplo C.4) (171 mg, 0,5 mmol) y N-hidroxi-5-sulfamoil-tiofeno-2-carboxamidina, (ejemplo B.2) (166 mg, 0,75 mmol), según el procedimiento general II. Éste se obtuvo, después de la purificación mediante cromatografía flash (de evaporación instantánea) (acetato de etilo/heptano) y cristalización (diclorometano), como un sólido
35 de color amarillo (180 mg, 68%). MS (ISN) 525,0 [(M-H)⁻]; punto de fusión 294°C.

Ejemplo 29

40 *Amida del ácido 5-{5-[5-(4-cloro-fenil)-7-difluorometil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-tiofeno-2-sulfónico*

El compuesto del epígrafe, se preparó a partir del ácido 5-(4-cloro-fenil)-7-difluorometil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico (ejemplo C.3) (162 mg, 0,5 mmol) y N-hidroxi-5-sulfamoil-tiofeno-2-carboxamidina (ejemplo B.2) (1,66 mg, 0,75 mmol), según el procedimiento general II. Éste se obtuvo, después de la purificación mediante cromatografía flash (de evaporación instantánea) (acetato de etilo/heptano) y cristalización (diclorometano), como un sólido
45 de color amarillo claro. MS (EI) 508,0 [(M)⁺]; punto de fusión 259°C.

Ejemplo 30

50 *Amida del ácido 5-{5-[7-metil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-tiofeno-2-sulfónico*

El compuesto del epígrafe, se preparó a partir del ácido 7-metil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico (ejemplo C.25) (161 mg, 0,5 mmol) y N-hidroxi-5-sulfamoil-tiofeno-2-carboxamidina (ejemplo B.2) (166 mg, 0,75 mmol), según el procedimiento general II. Éste se obtuvo, después de la purificación mediante cromatografía de columna (diclorometano/MeOH/NH₄OH) y cristalización (diclorometano/MeOH), como un sólido de color
55 amarillo claro (88 mg, 35%). MS (EI) 506,1 [(M+H)⁺]; punto de fusión 276°C.

Ejemplo 31

60 *Amina del ácido 5-{5-[7-difluorometil-5-(4-trifluoro-metil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-tiofeno-2-sulfónico*

65 El compuesto del epígrafe, se preparó a partir del ácido 7-difluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico (ejemplo C.1) (179 mg, 0,5 mmol) y N-hidroxi-5-sulfamoil-tiofeno-2-carboxamidina (ejemplo B.2) (166 mg, 0,75 mmol), según el procedimiento general II. Éste se obtuvo, después de la purificación mediante

ES 2 340 321 T3

cromatografía flash (de evaporación instantánea (acetato de etilo/heptano), y cristalización (diclorometano), como un sólido de color amarillo claro (200 mg, 74%). MS (EI) 542,0 [(M+H)⁺]; punto de fusión 278°C.

5 Ejemplo 32

Amida del ácido 5-{5-[5-(4-cloro-fenil)-7-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-tiofeno-2-sulfónico

10 El compuesto del epígrafe, se preparó a partir del ácido 5-(4-cloro-fenil)-7-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico (ejemplo C.24) (144 mg, 0,5 mmol) y N-hidroxi-5-sulfamoil-tiofeno-2-carboxamida (ejemplo B.2) (166 mg, 0,75 mmol), según el procedimiento general II. Éste se obtuvo, después de la purificación mediante cromatografía de columna (diclorometano/MeOH/NH₄OH) y cristalización (MeOH/diclorometano), como un sólido de color amarillo claro como un sólido de color amarillo claro (79 mg, 33%). MS (ISP) 473,3 [(M+H)⁺]; punto de fusión 253°C.

Ejemplo 33

20 *Amida del ácido 5-{3-[7-trifluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-5-il}-tiofeno-2-sulfónico*

25 El compuesto del epígrafe, se preparó a partir de la N-hidroxi-4-trifluorometil-2-(4-trifluorometil-fenil)-imidazo[1,5-a]pirimidin-8-carboxamida (ejemplo B.3) (195 mg, 0,5 mmol) y ácido 2-sulfamoil-tiofeno-5-carboxílico [CAS-No. 7353-87-9] (104 mg, 0,5 mmol) comercialmente obtenible en el mercado, según el procedimiento general II. Éste se obtuvo, después de la purificación mediante cromatografía flash (de evaporación instantánea) (acetato de etilo/heptano) y cristalización (diclorometano), como un sólido de color amarillo (110 mg, 39%). MS (EI) 560,0 [(M)⁺]; punto de fusión 272°C.

30 Ejemplo 34

5-{5-[7-trifluorometil-5-(3-trifluorometil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-piridin-2-ilamina

35 El compuesto del epígrafe, se preparó a partir del ácido 7-trifluorometil-5-(3-trifluorometil-fenil)-pirazolo-[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico (ejemplo C.31) (188 mg, 0,5 mmol) y 6-amino-N-hidroxi-nicotinamida (ejemplo B.4) (114 mg, 0,75 mmol), según el procedimiento general II. Éste se obtuvo, después de la purificación mediante cromatografía flash (de evaporación instantánea) (acetato de etilo/heptano) y cristalización (diclorometano/hexano), como un sólido de color amarillo (22 mg, 9%). MS (ISP) 492,1 [(M+H)⁺]; punto de fusión 264°C.

Ejemplo 35

45 *5-{5-[7-trifluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-piridin-2-ilamina*

50 El compuesto del epígrafe, se preparó a partir del ácido 7-trifluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazolo-[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico (ejemplo C.2) (188 mg, 0,5 mmol) y 6-amino-N-hidroxi-nicotinamida (ejemplo B.4) (114 mg, 0,75 mmol), según el procedimiento general II. Éste se obtuvo, después de la purificación mediante cromatografía flash (de evaporación instantánea) (acetato de etilo/heptano) y cristalización (diclorometano/hexano), como un sólido de color amarillo (85 mg, 35%). MS (ISP) 492,1 [(M+H)⁺]; punto de fusión 257°C.

55 Ejemplo 36

5-{5-[7-Difluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-piridin-2-ilamina

60 El compuesto del epígrafe, se preparó a partir del ácido 7-difluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazolo-[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico (ejemplo C.1) (179 mg, 0,5 mmol) y 6-amino-N-hidroxi-nicotinamida (ejemplo B.4) (114 mg, 0,75 mmol), según el procedimiento general II. Éste se obtuvo, después de la purificación mediante cromatografía flash (de evaporación instantánea) (acetato de etilo/heptano) y cristalización (acetato de etilo/hexano), como un sólido de color amarillo claro. (84 mg, 35%). MS (ISP) 474,0 [(M+H)⁺]; punto de fusión 242°C.

65

ES 2 340 321 T3

Ejemplo 37

5-*{5-[5-(3-Metil-4-trifluorometil-fenil)-7-trifluorometil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-piridin-2-ilamina*

5 El compuesto del epígrafe, se preparó a partir del ácido 5-(3-metil-4-trifluorometil-fenil)-7-trifluorometil-pirazolo [1,5-a]pirimidin-3-carboxílico (ejemplo C.8) (195 mg, 0,5 mmol) y 6-amino-N-hidroxi-nicotinamida (ejemplo B.4) (114 mg, 0,75 mmol), según el procedimiento general II. Éste se obtuvo, después de la purificación mediante cromatografía flash (de evaporación instantánea) (acetato de etilo/heptano) y cristalización (diclorometano/hexano), como un sólido de color amarillo (98 mg, 39%). MS (ISP) 506,2 [(M+H)⁺]; punto de fusión 220°C.

Ejemplo 38

15 3-*{5-[5-(4-Cloro-fenil)-7-metil-pirazolo[1,5-a] pirimidin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-bencenosulfonamida*

20 El compuesto del epígrafe, se preparó a partir del ácido 5-(4-cloro-fenil)-7-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico (ejemplo C.24) (144 mg, 0,5 mmol) y N-hidroxi-3-sulfamoil-benzamida [CAS-No. 9000-88-7] (161 mg, 0,75 mmol), según el procedimiento general II. Éste se obtuvo, después de la purificación mediante cromatografía flash (de evaporación instantánea) (acetato de etilo/heptano) y cristalización (MeOH/diclorometano), como un sólido de color amarillo (70 mg, 30%). MS (EI) 466,1 [(M)⁺]; punto de fusión 275°C.

Ejemplo 39

25 4-*{5-[6-(4-Cloro-fenil)-8-metil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-bencenosulfonamida*

30 El compuesto del epígrafe, se preparó a partir del ácido 6-(4-cloro-fenil)-8-metil-imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico (ejemplo C.33) (143 mg, 0,5 mmol) y N-hidroxi-4-sulfamoil-benzamida [CAS-No. 4476-10-2] (161 mg, 0,75 mmol), según el procedimiento general II. Éste se obtuvo, después de la purificación mediante cromatografía flash (de evaporación instantánea) (acetato de etilo/heptano) y cristalización (MeOH), como un sólido de color blanquecino (143 mg, 61%). MS (EI) 465,1 [(M)⁺]; punto de fusión 311°C.

Ejemplo 40

35 3-*{5-[6-(4-Cloro-fenil)-8-metil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-bencenosulfonamida*

40 El compuesto del epígrafe, se preparó a partir del ácido 6-(4-cloro-fenil)-8-metil-imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico (ejemplo C.33) (143 mg, 0,5 mmol) y N-hidroxi-3-sulfamoil-benzamida [CAS-No. 9000-88-7] (161 mg, 0,75 mmol), en concordancia con el procedimiento general II. Éste se obtuvo, después de trituración con agua y purificación adicional mediante cristalización (MeOH/éter dietílico), como un sólido de color blanquecino (152 mg, 65%). MS (EI) 465,1 [(M)⁺]; punto de fusión 301°C.

Ejemplo 41

45 *Amida del ácido 5-{5-[6-(4-cloro-fenil)-8-metil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-tiofeno-2-sulfónico*

50 El compuesto del epígrafe, se preparó a partir del ácido 6-(4-cloro-fenil)-8-metil-imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico (ejemplo C.33) (143 mg, 0,5 mmol) y N-hidroxi-5-sulfamoil-tiofeno-2-carboxamida (ejemplo B.2) (166 mg, 0,75 mmol), en concordancia con el procedimiento general II. Éste se obtuvo después de trituración con agua y purificación adicional mediante cristalización (MeOH/éter dietílico), como un sólido de color blanquecino (159 mg, 67%). MS (ISN) 470,0 [(M-H)⁻]; punto de fusión 271°C.

Ejemplo 42

60 *Amida del ácido 5-{5-[4-Trifluorometil-2-(4-trifluorometil-fenil)-imidazo[1,5-a]pirimidin-8-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-tiofeno-2-sulfónico*

65 El compuesto del epígrafe, se preparó a partir del ácido 4-trifluorometil-2-(4-trifluorometil-fenil)-imidazo[1,5-a]pirimidin-8-carboxílico (ejemplo C.30) (188 mg, 0,5 mmol) y N-hidroxi-5-sulfamoil-tiofeno-2-carboxamida (ejemplo B.2) (166 mg, 0,75 mmol), en concordancia con el procedimiento general II. Éste se obtuvo, después de purificación mediante cromatografía flash (de purificación instantánea) (acetato de etilo/hexano) y cristalización (diclorometano/acetato de etilo), como un sólido de color amarillo (199 mg, 71%). MS (ISN) 559,1 [(M-H)⁻]; punto de fusión 295°C.

ES 2 340 321 T3

Ejemplo 43

4-{5-[8-Metil-6-(4-trifluorometil-fenil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-bencenosulfonamida

5 El compuesto del epígrafe, se preparó a partir del ácido 8-metil-6-(4-trifluorometil-fenil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico (ejemplo C.34) (160 mg, 0,5 mmol) y N-hidroxi-4-sulfamoil-benzamidina [CAS-No. 4476-10-2] (161 mg, 0,75 mmol), en concordancia con el procedimiento general II. Éste se obtuvo después de trituración con agua y purificación adicional mediante cristalización (MeOH/éter dietílico), como un sólido de color blanquecino (146 mg, 58%). MS (ISP) 500,3 [(M+H)⁺]; punto de fusión 290°C.

10

Ejemplo 44

3-{5-[8-Metil-6-(4-trifluorometil-fenil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-bencenosulfonamida

15

El compuesto del epígrafe, se preparó a partir del ácido 8-metil-6-(4-trifluorometil-fenil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico (ejemplo C.34) (160 mg, 0,5 mmol) y N-hidroxi-3-sulfamoil-benzamidina [CAS-No. 9000-88-7] (161 mg, 0,75 mmol), en concordancia con el procedimiento general II. Éste se obtuvo después de trituración con agua y purificación adicional mediante cristalización (MeOH/éter dietílico), como un sólido de color blanquecino (175 mg, 70%). MS (ISP) 500,3 [(M+H)⁺]; punto de fusión 326°C.

20

Ejemplo 45

25 *Amida del ácido 5-{5-[8-metil-6-(4-trifluorometil-fenil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-tiofeno-2-sulfónico*

El compuesto del epígrafe, se preparó a partir del ácido 8-metil-6-(4-trifluorometil-fenil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico (ejemplo C.34) (160 mg, 0,5 mmol) y N-hidroxi-5-sulfamoil-tiofeno-2-carboxamidina (ejemplo B.2) (166 mg, 0,75 mmol), en concordancia con el procedimiento general II. Éste se obtuvo, después de purificación mediante cromatografía de columna (diclorometano/MeOH/NH₃OH) y cristalización (éter dietílico/MeOH), como un sólido de color rosado (147 mg, 58%). MS (EI) 505,1 [(M)⁺]; punto de fusión 285°C.

30

Ejemplo 46

5-{5-[7-Trifluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-pirimidin-2-ilamina

40 El compuesto del epígrafe, se preparó a partir del ácido 7-trifluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazolo-[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico (ejemplo C.2) (188 mg, 0,5 mmol) y 2-amino-N-hidroxi-pirimidin-5-carboxamidina (ejemplo B.5) (115 mg, 0,75 mmol), en concordancia con el procedimiento general II. Éste se obtuvo, después de purificación mediante cromatografía flash (de purificación instantánea)(acetato de etilo/heptano) y cristalización (diclorometano/MeOH), como un sólido de color amarillo (160 mg, 65%). MS(ISP) 493,3 [(M+H)⁺]; punto de fusión 254°C.

45

Ejemplo 47

5-{5-[8-Metil-6-(4-trifluorometil-fenil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-piridin-2-ilamina

50

El compuesto del epígrafe, se preparó a partir del ácido 8-metil-6-(4-trifluorometil-fenil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico (ejemplo C.34) (160 mg, 0,5 mmol) y 6-amino-N-hidroxi-nicotinamidina (ejemplo B.4) (114 mg, 0,75 mmol), en concordancia con el procedimiento general II. Éste se obtuvo, después de purificación mediante cromatografía de columna (diclorometano/MeOH/NH₃OH) y cristalización (éter dietílico), como un sólido de color blanco (32 mg, 15%). MS (EI) 436,1 [(M)⁺]; punto de fusión 257°C.

55

Ejemplo 48

60 *5-{5-[8-Metil-6-(4-trifluorometil-fenil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-pirimidin-2-ilamina*

El compuesto del epígrafe, se preparó a partir del ácido 8-metil-6-(4-trifluorometil-fenil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico (ejemplo C.34) (160 mg, 0,5 mmol) y 2-amino-N-hidroxi-pirimidin-5-carboxamidina (ejemplo B.5) (115 mg, 0,75 mmol), en concordancia con el procedimiento general II. Éste se obtuvo, después de purificación mediante cromatografía flash (de purificación instantánea)(acetato de etilo/heptano) y cristalización (diclorometano/hexano), como un sólido de color blanco (60 mg, 27%). MS (ISP) 438,3 [(M+H)⁺]; punto de fusión 302°C.

65

ES 2 340 321 T3

Ejemplo 49

3-{5-[5-(4-Cloro-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-bencenosulfonamida

5 El compuesto del epígrafe, se preparó a partir del ácido 5-(4-cloro-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico (ejemplo C.22) (137 mg, 0,5 mmol) y N-hidroxi-3-sulfamoil-benzamidina [CAS-No. 9000-88-7] (161 mg, 0,75 mmol), en concordancia con el procedimiento general II. Éste se obtuvo, después de purificación mediante cromatografía flash (de purificación instantánea)(diclorometano/MeOH) y cristalización (diclorometano/MeOH), como un sólido de color blanquecino (86 mg, 38%). MS (ISN) 451,2 [(M-H)⁻]; punto de fusión 223°C.

10

Ejemplo 50

4-{5-[6-(4-Trifluorometil-fenil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-bencenosulfonamida

15

El compuesto del epígrafe, se preparó a partir del ácido 6-(4-trifluorometil-fenil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico (ejemplo C.35) (153 mg, 0,5 mmol) y N-hidroxi-4-sulfamoil-benzamidina [CAS-No. 4476-10-2] (161 mg, 0,75 mmol), en concordancia con el procedimiento general II. Éste se obtuvo, después de trituración con agua, y purificación adicional mediante cristalización (heptano/éter dietílico), como un sólido de color blanquecino (186 mg, 77%). MS (ISP) 486,3 [(M+H)⁺]; punto de fusión 288°C.

20

Ejemplo 51

3-{5-[6-(4-Trifluorometil-fenil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-bencenosulfonamida

El compuesto del epígrafe, se preparó a partir del ácido 6-(4-trifluorometil-fenil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico (ejemplo C.35) (153 mg, 0,5 mmol) y N-hidroxi-3-sulfamoil-benzamidina [CAS-No. 9000-88-7] (161 mg, 0,75 mmol), en concordancia con el procedimiento general II. Éste se obtuvo, después de trituración con agua, y purificación adicional mediante cristalización (MeOH/éter dietílico), como un sólido de color blanquecino (202 mg, 83%). MS (ISP) 486,3 [(M+H)⁺]; punto de fusión 288°C.

30

Ejemplo 52

35

Amida del ácido 5-{5-[5-(4-Trifluorometil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-tiofeno-2-sulfónico

El compuesto del epígrafe, se preparó a partir del ácido 6-(4-trifluorometil-fenil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico (ejemplo C.23) (154 mg, 0,5 mmol) y N-hidroxi-5-sulfamoil-tiofeno-2-carboxamidina (ejemplo B.2) (166 mg, 0,75 mmol), en concordancia con el procedimiento general II. Éste se obtuvo, después de purificación mediante cromatografía flash (de purificación instantánea)(diclorometano/MeOH) y cristalización (diclorometano), como un sólido de color amarillo (154 mg, 62%). MS (ISP) 493,0 [(M+H)⁺]; punto de fusión 251°C.

45

Ejemplo 53

3-{5-[5-(4-Trifluorometil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-bencenosulfonamida

El compuesto del epígrafe, se preparó a partir del ácido 6-(4-trifluorometil-fenil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico (ejemplo C.23) (154 mg, 0,5 mmol) y N-hidroxi-3-sulfamoil-benzamidina [CAS-No. 9000-88-7] (161 mg, 0,75 mmol), en concordancia con el procedimiento general II. Éste se obtuvo, después de purificación mediante cromatografía flash (de purificación instantánea)(diclorometano/MeOH), y cristalización (diclorometano), como un sólido de color amarillo (96 mg, 39%). MS (ISP) 487,1 [(M+H)⁺]; punto de fusión 270°C.

55

Ejemplo 54

Amida del ácido 5-{5-[6-(4-trifluorometil-fenil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-tiofeno-2-sulfónico

60

El compuesto del epígrafe, se preparó a partir del ácido 6-(4-trifluorometil-fenil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico (ejemplo C.35) (153 mg, 0,5 mmol) y N-hidroxi-5-sulfamoil-tiofeno-2-carboxamidina (ejemplo B.2) (166 mg, 0,75 mmol), en concordancia con el procedimiento general II. Éste se obtuvo, después de purificación mediante trituración con agua y purificación adicional mediante cristalización (heptano/éter dietílico) como un sólido de color blanquecino (179 mg, 83%). MS (ISP) 492,2 [(M+H)⁺]; punto de fusión 280°C.

65

ES 2 340 321 T3

Ejemplo 55

Amida del ácido 5-[5-[6-(4-cloro-fenil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-tiofeno-2-sulfónico

5 El compuesto del epígrafe, se preparó a partir del ácido 6-(4-cloro-fenil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico (ejemplo C.36) (136 mg, 0,5 mmol) y N-hidroxi-5-sulfamoil-tiofeno-2-carboxamida (ejemplo B.2) (166 mg, 0,75 mmol), en concordancia con el procedimiento general II. Éste se obtuvo, después trituration con agua y purificación adicional mediante cristalización (heptano/éter dietílico, como un sólido de color blanquecino (160 mg, 70%). MS (ISP) 458,2 [(M+H)⁺]; punto de fusión 263°C.

10

Ejemplo 56

5-[5-[6-(4-Trifluorometil-fenil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piridin-2-ilamina

15

El compuesto del epígrafe, se preparó a partir del ácido 6-(4-trifluorometil-fenil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico (ejemplo C.35) (153 mg, 0,5 mmol) y 6-amino-N-hidroxi-nicotinamida (ejemplo B.4) (114 mg, 0,75 mmol), en concordancia con el procedimiento general II. Éste se obtuvo, después de purificación mediante cromatografía flash (de evaporación instantánea) sobre gel de sílice (acetato de etilo) y purificación adicional mediante cristalización (MeOH/éter dietílico), como un sólido de color blanco (27 mg, 13%). MS (ISP) 423,3 [(M+H)⁺]; punto de fusión 258°C.

20

Ejemplo 57

25

5-[5-[6-(4-Cloro-fenil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piridin-2-ilamina

El compuesto del epígrafe, se preparó a partir del ácido 6-(4-cloro-fenil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico (ejemplo C.36) (136 mg, 0,5 mmol) y 6-amino-N-hidroxi-nicotinamida (ejemplo B.4) (114 mg, 0,75 mmol), en concordancia con el procedimiento general II. Éste se obtuvo, después de purificación mediante cromatografía flash (de evaporación instantánea) sobre gel de sílice (acetato de etilo), sobre gel de sílice y purificación adicional mediante cristalización (MeOH/éter dietílico), como un sólido de color blanco (34 mg, 17%). MS (ISP) 389,3 [(M+H)⁺]; punto de fusión 273°C.

30

35

Ejemplo 58

4-[5-[7-Trifluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piridin-2-ilamina

40 El compuesto del epígrafe, se preparó a partir del ácido 7-trifluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazolo-[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico (ejemplo C.2) (188 mg, 0,5 mmol) y 2-amino-N-hidroxi-piridin-4-carboxamida (ejemplo B.6) (114 mg, 0,75 mmol), en concordancia con el procedimiento general II. Éste se obtuvo, después de purificación mediante cromatografía flash (de purificación instantánea) sobre gel de sílice (acetato de etilo/heptano) y cristalización (diclorometano/hexano), como un sólido de color amarillo (162 mg, 66%). MS (ISP) 492,1 [(M+H)⁺]; punto de fusión 277°C.

45

Ejemplo 59

50

4-[5-[5-(4-Trifluorometil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piridin-2-ilamina

El compuesto del epígrafe, se preparó a partir del ácido 6-(4-trifluorometil-fenil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico (ejemplo C.23) (154 mg, 0,5 mmol) y 2-amino-N-hidroxi-piridin-4-carboxamida (ejemplo B.6) (114 mg, 0,75 mmol), en concordancia con el procedimiento general II. Éste se obtuvo, después de purificación mediante cromatografía flash (de purificación instantánea) (acetato de etilo/heptano) y cristalización (MeOH/diclorometano/hexano), como un sólido de color amarillo claro (130 mg, 61%). MS (EI) 423,1 [(M)⁺]; punto de fusión 250°C.

55

Ejemplo 60

60

4-[5-[8-Metil-6-(4-trifluorometil-fenil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piridin-2-ilamina

65 El compuesto del epígrafe, se preparó a partir de 8-metil-6-(4-trifluorometil-fenil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico (ejemplo C.34) (160 mg, 0,5 mmol) y 2-amino-N-hidroxi-piridin-4-carboxamida (ejemplo B.6) (114 mg, 0,75 mmol), en concordancia con el procedimiento general II. Éste se obtuvo, después de purificación mediante cromatografía flash (de purificación instantánea) sobre gel de sílice (acetato de etilo/heptano) y cristalización (MeOH/diclorometano/hexano), como un sólido de color blanquecino (140 mg, 64%). MS (EI) 436,1 [(M)⁺]; punto de fusión 264°C.

ES 2 340 321 T3

Ejemplo 61

4-{5-[6-(4-Trifluorometil-fenil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-piridin-2-ilamina

5 El compuesto del epígrafe, se preparó a partir del ácido 6-(4-trifluorometil-fenil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico (ejemplo C.35) (153 mg, 0,5 mmol) y 2-amino-N-hidroxi-piridin-4-carboxamida (ejemplo B.6) (114 mg, 0,75 mmol), en concordancia con el procedimiento general II. Éste se obtuvo, después de purificación mediante cromatografía flash (de purificación instantánea) sobre gel de sílice (diclorometano/MeOH) y cristalización (MeOH/diclorometano/hexano), como un sólido de color blanquecino (80 mg, 38%). MS (EI) 422,9 [(M)⁺]; punto de fusión 280°C.

Ejemplo 62

5-{5-[5-(4-Cloro-fenil)-7-trifluorometil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-piridin-2-ilamina

15 El compuesto del epígrafe, se preparó a partir del ácido 5-(4-cloro-fenil)-7-trifluorometil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico (ejemplo C.4) (171 mg, 0,5 mmol) y 6-amino-N-hidroxi-nicotinamida (ejemplo B.4) (114 mg, 0,75 mmol), en concordancia con el procedimiento general II. Éste se obtuvo, después de purificación mediante cromatografía flash (de purificación instantánea) sobre gel de sílice (acetato de etilo/heptano) y purificación adicional mediante cristalización (diclorometano/hexano), como un sólido de color amarillo (81 mg, 36%). MS (ISP) 458,1 [(M+H)⁺]; punto de fusión 253°C.

Ejemplo 63

5-{5-[5-(4-Cloro-fenil)-7-difluorometil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-piridin-2-ilamina

30 El compuesto del epígrafe, se preparó a partir del ácido 5-(4-cloro-fenil)-7-difluorometil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico (ejemplo C.3) (162 mg, 0,5 mmol) y 6-amino-N-hidroxi-nicotinamida (ejemplo B.4) (114 mg, 0,75 mmol), en concordancia con el procedimiento general II. Éste se obtuvo, después de purificación mediante cromatografía flash (de purificación instantánea) sobre gel de sílice (acetato de etilo/heptano) y purificación adicional mediante cristalización (diclorometano/hexano), como un sólido de color amarillo (114 mg, 52%). MS (ISP) 440,2 [(M+H)⁺]; punto de fusión 254°C.

Ejemplo 64

5-{5-[5-(4-Cloro-3-metil-fenil)-7-trifluorometil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-piridin-2-ilamina

45 El compuesto del epígrafe, se preparó a partir del ácido 5-(4-cloro-3-metil-fenil)-7-trifluorometil-pirazolo-[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico (ejemplo C.6) (178 mg, 0,5 mmol) y 6-amino-N-hidroxi-nicotinamida (ejemplo B.4) (114 mg, 0,75 mmol), en concordancia con el procedimiento general II. Éste se obtuvo, después de purificación mediante cromatografía flash (de purificación instantánea) sobre gel de sílice (acetato de etilo/heptano) y purificación adicional mediante cristalización (diclorometano/hexano), como un sólido de color amarillo (66 mg, 28%). MS (ISP) 471,9 [(M+H)⁺]; punto de fusión 262°C.

Ejemplo 65

5-{5-[7-Difluorometil-5-(3-metil-4-trifluorometil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-piridin-2-ilamina

55 El compuesto del epígrafe, se preparó a partir del ácido 7-difluorometil-5-(3-metil-4-trifluorometil-fenil)-pirazolo [1,5-a]pirimidin-3-carboxílico (ejemplo C.5) (186 mg, 0,5 mmol) y 6-amino-N-hidroxi-nicotinamida (ejemplo B.4) (114 mg, 0,75 mmol), en concordancia con el procedimiento general II. Éste se obtuvo, después de purificación mediante cromatografía flash (de purificación instantánea) sobre gel de sílice (acetato de etilo/heptano) y purificación adicional mediante cristalización (diclorometano/hexano), como un sólido de color amarillo (113 mg, 46%). MS (ISP) 488,1 [(M+H)⁺]; punto de fusión 231°C.

Ejemplo 66

5-{5-[5-(3,4-Dicloro-fenil)-7-difluorometil-pirazolo-[1,5-a]pirimidin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-piridin-2-ilamina

65 El compuesto del epígrafe, se preparó a partir del ácido 5-(3,4-dicloro-fenil)-7-difluorometil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico (ejemplo C.7) (179 mg, 0,5 mmol) y 6-amino-N-hidroxi-nicotinamida (ejemplo B.4) (114 mg,

ES 2 340 321 T3

0,75 mmol), en concordancia con el procedimiento general II. Éste se obtuvo, después de purificación mediante cromatografía flash (de purificación instantánea) sobre gel de sílice (acetato de etilo/heptano) y purificación adicional mediante cristalización (diclorometano/hexano), como un sólido de color amarillo (92 mg, 39%). MS (ISP) 473,9 [(M+H)⁺]; punto de fusión 279°C.

5

Ejemplo 67

5-{5-[5-(3,4-Dicloro-fenil)-7-trifluorometil-pirazolo-[1,5-a]pirimidin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-piridin-2-ilamina

10

El compuesto del epígrafe, se preparó a partir del ácido 5-(3,4-dicloro-fenil)-7-trifluorometil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico (ejemplo C.9) (188 mg, 0,5 mmol) y 6-amino-N-hidroxi-nicotinamida (ejemplo B.4) (114 mg, 0,75 mmol), en concordancia con el procedimiento general II. Éste se obtuvo, después de purificación mediante cromatografía flash (de purificación instantánea) sobre gel de sílice (acetato de etilo/heptano) y purificación adicional mediante cristalización (diclorometano/hexano), como un sólido de color amarillo (35 mg, 14%). MS (ISP) 492,0 [(M+H)⁺]; punto de fusión 289°C.

15

Ejemplo 68

20

5-{5-[7-Difluorometil-5-(3-etoxi-4-trifluorometil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-piridin-2-ilamina

25

El compuesto del epígrafe, se preparó a partir del ácido 7-difluorometil-5-(3-etoxi-4-trifluorometil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico (ejemplo C.12) (201 mg, 0,5 mmol) y 6-amino-N-hidroxi-nicotinamida (ejemplo B.4) (114 mg, 0,75 mmol), en concordancia con el procedimiento general II. Éste se obtuvo, después de purificación mediante cromatografía flash (de purificación instantánea) sobre gel de sílice (acetato de etilo/heptano) y purificación adicional mediante cristalización (diclorometano/hexano), como un sólido de color (110 mg, 43%). MS (ISP) 518,1 [(M+H)⁺]; punto de fusión 250°C.

30

Ejemplo 69

35

5-{5-[5-(3-Etoxi-4-trifluorometil-fenil)-7-trifluorometil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-piridin-2-ilamina

40

El compuesto del epígrafe, se preparó a partir del ácido 5-(3-etoxi-4-trifluorometil-fenil)-7-trifluorometil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico (ejemplo C.11) (210 mg, 0,5 mmol) y 6-amino-N-hidroxi-nicotinamida (ejemplo B.4) (114 mg, 0,75 mmol), en concordancia con el procedimiento general II. Éste se obtuvo, después de purificación mediante cromatografía flash (de purificación instantánea) sobre gel de sílice (acetato de etilo/heptano) y purificación adicional mediante cristalización (diclorometano/hexano), como un sólido de color amarillo (120 mg, 45%). MS (ISP) 536,3 [(M+H)⁺]; punto de fusión 263°C.

45

Ejemplo 70

5-(5-[5-[3-(2,2,2-Trifluoro-etoxi)-4-trifluorometil-fenil]-7-trifluorometil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-piridin-2-ilamina

50

El compuesto del epígrafe, se preparó a partir del ácido 5-[3-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-4-trifluorometil-fenil]-7-trifluorometil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico (ejemplo C.10) (237 mg, 0,5 mmol) y 6-amino-N-hidroxi-nicotinamida (ejemplo B.4) (114 mg, 0,75 mmol), en concordancia con el procedimiento general II. Éste se obtuvo, después de purificación mediante cromatografía flash (de purificación instantánea) sobre gel de sílice (acetato de etilo/heptano) y purificación adicional mediante cristalización (diclorometano/hexano), como un sólido de color amarillo (129 mg, 44%). MS (ISP) 590,3 [(M+H)⁺]; punto de fusión 284°C.

55

Ejemplo 71

60

5-(5-[7-Difluorometil-5-[3-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-4-trifluorometil-fenil]-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-piridin-2-ilamina

65

El compuesto del epígrafe, se preparó a partir del ácido 7-difluorometil-5-[3-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-4-trifluorometil-fenil]-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico (ejemplo C.14) (228 mg, 0,5 mmol) y 6-amino-N-hidroxi-nicotinamida (ejemplo B.4) (114 mg, 0,75 mmol), en concordancia con el procedimiento general II. Éste se obtuvo, después de purificación mediante cromatografía flash (de purificación instantánea) sobre gel de sílice (acetato de etilo/heptano) y purificación adicional mediante cristalización (diclorometano/hexano), como un sólido de color amarillo (125 mg, 44%). MS (ISP) 572,1 [(M+H)⁺]; punto de fusión 285°C.

ES 2 340 321 T3

Ejemplo 72

5-[5-[5-(3-Cloro-4-trifluorometil-fenil)-7-difluorometil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piridin-2-ilamina

5 El compuesto del epígrafe, se preparó a partir del ácido 5-(3-cloro-4-trifluorometil-fenil)-7-difluorometil-pirazo-
lo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico (ejemplo C.15) (196 mg, 0,5 mmol) y 6-amino-N-hidroxi-nicotinamida (ejemplo
B.4)(114 mg, 0,75 mmol), en concordancia con el procedimiento general II. Éste se obtuvo, después de purificación
10 mediante cromatografía flash (de purificación instantánea) sobre gel de sílice (acetato de etilo/heptano) y purificación
adicional mediante cristalización (diclorometano/hexano), como un sólido de color amarillo (97 mg, 38%). MS (ISP)
508,2 [(M+H)⁺]; punto de fusión 252°C.

Ejemplo 73

15 *5-[5-[5-(3-Cloro-4-trifluorometil-fenil)-7-trifluorometil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piridin-2-ilamina*

20 El compuesto del epígrafe, se preparó a partir del ácido 5-(3-cloro-4-trifluorometil-fenil)-7-trifluorometil-pirazo-
lo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico (ejemplo C.17) (205 mg, 0,5 mmol) y 6-amino-N-hidroxi-nicotinamida (ejemplo
B.4)(114 mg, 0,75 mmol), en concordancia con el procedimiento general II. Éste se obtuvo, después de purificación
mediante cromatografía flash (de purificación instantánea) sobre gel de sílice (acetato de etilo/heptano) y purificación
adicional mediante cristalización (diclorometano/hexano), como un sólido de color amarillo (90 mg, 34%). MS (ISP)
526,1 [(M+H)⁺]; punto de fusión 234°C.

Ejemplo 74

30 *5-[5-[7-Difluorometil-5-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piridin-2-ilamina*

35 El compuesto del epígrafe, se preparó a partir del ácido 7-difluorometil-5-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-pirazo-
lo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico (ejemplo C.16) (188 mg, 0,5 mmol) y 6-amino-N-hidroxi-nicotinamida (ejemplo
B.4)(114 mg, 0,75 mmol), en concordancia con el procedimiento general II. Éste se obtuvo, después de purificación
mediante cromatografía flash (de purificación instantánea) sobre gel de sílice (acetato de etilo/heptano) y purificación
adicional mediante cristalización (diclorometano/hexano), como un sólido de color amarillo (86 mg, 35%). MS (EI)
491,1 [(M)⁺]; punto de fusión 242°C.

Ejemplo 75

40 *5-[5-[5-(3-Fluoro-4-trifluorometil-fenil)-7-trifluorometil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piridin-2-ilamina*

45 El compuesto del epígrafe, se preparó a partir del ácido 5-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-7-trifluorometil-pirazo-
lo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico (ejemplo C.18) (197 mg, 0,5 mmol) y 6-amino-N-hidroxi-nicotinamida (ejemplo
B.4)(114 mg, 0,75 mmol), en concordancia con el procedimiento general II. Éste se obtuvo, después de purificación
mediante cromatografía flash (de purificación instantánea) sobre gel de sílice (acetato de etilo/heptano) y purificación
adicional mediante cristalización (diclorometano/hexano), como un sólido de color amarillo (95 mg, 37%). MS (ISP)
510,3 [(M+H)⁺]; punto de fusión 233°C.

Ejemplo 76

55 *5-[5-[5-(3,4-Difluoro-fenil)-7-trifluorometil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piridin-2-ilamina*

60 El compuesto del epígrafe, se preparó a partir del ácido 5-(3,4-difluorometil-fenil)-7-trifluorometil-pirazolo-[1,5-a]
pirimidin-3-carboxílico (ejemplo C.21) (172 mg, 0,5 mmol) y 6-amino-N-hidroxi-nicotinamida (ejemplo B.4) (114
mg, 0,75 mmol), en concordancia con el procedimiento general II. Éste se obtuvo, después de purificación mediante
cromatografía flash (de purificación instantánea) sobre gel de sílice (acetato de etilo/heptano) y purificación adicio-
nal mediante cristalización (diclorometano/hexano), como un sólido de color amarillo (97 mg, 42%). MS (EI)459,1
[(M)⁺]; punto de fusión 262°C.

65

ES 2 340 321 T3

Ejemplo 77

5-*[5-[5-(4-Cloro-3-metil-fenil)-7-difluorometil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piridin-2-ilamina*

5 El compuesto del epígrafe, se preparó a partir del ácido 5-(4-cloro-3-metil-fenil)-7-difluorometil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico (ejemplo C.13) (169 mg, 0,5 mmol) y 6-amino-N-hidroxi-nicotinamida (ejemplo B.4) (114 mg, 0,75 mmol), en concordancia con el procedimiento general II. Éste se obtuvo, después de purificación mediante cromatografía flash (de purificación instantánea) sobre gel de sílice (acetato de etilo/heptano) y purificación adicional mediante cristalización (diclorometano/hexano), como un sólido de color amarillo (68 mg, 30%). MS (EI) 453,0 [(M)⁺]; punto de fusión 243°C.

Ejemplo 78

15 5-*[5-[5-(3,4-Difluoro-fenil)-7-trifluorometil-pirazolo-[1,5-a]pirimidin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]pirimidin-2-ilamina*

20 El compuesto del epígrafe, se preparó a partir del ácido 5-(3,4-difluorometil-fenil)-7-trifluorometil-pirazolo-[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico (ejemplo C.21) (172 mg, 0,5 mmol) y 2-amino-N-hidroxi-pirimidin-5-carboxamida (ejemplo B.5) (115 mg, 0,75 mmol), en concordancia con el procedimiento general II. Éste se obtuvo, después de purificación mediante cromatografía flash (de purificación instantánea) sobre gel de sílice (acetato de etilo/heptano) y purificación adicional mediante cristalización (diclorometano/hexano), como un sólido de color amarillo (130 mg, 56%). MS (EI) 460,1 [(M)⁺]; punto de fusión 268°C.

Ejemplo 79

30 5-*[5-[5-(3-Fluoro-4-trifluorometil-fenil)-7-trifluorometil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-pirimidin-2-ilamina*

35 El compuesto del epígrafe, se preparó a partir del ácido 5-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-7-trifluorometil-pirazolo [1,5-a]pirimidin-3-carboxílico (ejemplo C.18) (197 mg, 0,5 mmol) y 2-amino-N-hidroxi-pirimidin-5-carboxamida (ejemplo B.5) (115 mg, 0,75 mmol), en concordancia con el procedimiento general II. Éste se obtuvo, después de purificación mediante cromatografía flash (de purificación instantánea) sobre gel de sílice (acetato de etilo/heptano) y purificación adicional mediante cristalización (diclorometano/hexano), como un sólido de color amarillo (130 mg, 51%). MS (EI) 510,1 [(M)⁺]; punto de fusión 270°C.

Ejemplo 80

40 5-*[5-[5-(3-Cloro-4-trifluorometil-fenil)-7-trifluorometil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-pirimidin-2-ilamina*

45 El compuesto del epígrafe, se preparó a partir de 5-(3-cloro-4-trifluorometil-fenil)-7-trifluorometil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico (ejemplo C.17) (205 mg, 0,5 mmol) y 2-amino-N-hidroxi-pirimidin-5-carboxamida (ejemplo B.5) (115 mg, 0,75 mmol), en concordancia con el procedimiento general II. Éste se obtuvo, después de purificación mediante cromatografía flash (de purificación instantánea) sobre gel de sílice (acetato de etilo/heptano) y purificación adicional mediante cristalización (diclorometano/hexano), como un sólido de color amarillo (150 mg, 57%). MS (EI) 526,1 [(M)⁺]; punto de fusión 279°C.

Ejemplo 81

55 5-*[5-[5-(3,4-Dicloro-fenil)-7-trifluorometil-pirazolo-[1,5-a]pirimidin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-pirimidin-2-ilamina*

60 El compuesto del epígrafe, se preparó a partir del ácido 5-(3,4-dicloro-fenil)-7-trifluorometil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico (ejemplo C.9) (188 mg, 0,5 mmol) y 2-amino-N-hidroxi-pirimidin-5-carboxamida (ejemplo B.5) (115 mg, 0,75 mmol), en concordancia con el procedimiento general II. Éste se obtuvo, después de purificación mediante cromatografía flash (de purificación instantánea) sobre gel de sílice (acetato de etilo/heptano) y purificación adicional mediante cristalización (diclorometano/hexano), como un sólido de color amarillo (180 mg, 73%). MS (EI) 492,0 [(M)⁺]; punto de fusión 300°C.

65

ES 2 340 321 T3

Ejemplo 82

5-{5-[5-(4-Cloro-fenil)-7-trifluorometil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-pirimidin-2-ilamina

5 El compuesto del epígrafe, se preparó a partir del ácido 5-(4-cloro-fenil)-7-trifluorometil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico (ejemplo C.4) (171 mg, 0,5 mmol) y 2-amino-N-hidroxi-pirimidin-5-carboxamida (ejemplo B.5) (115 mg, 0,75 mmol), en concordancia con el procedimiento general II. Éste se obtuvo, después de purificación mediante cromatografía flash (de purificación instantánea) sobre gel de sílice (acetato de etilo/heptano) y purificación adicional mediante cristalización (diclorometano/hexano), como un sólido de color amarillo (165 mg, 72%). MS (EI) 458,1 [(M)⁺]; punto de fusión 268°C.

Ejemplo 83

15 *5-{5-[5-(3-Metil-4-trifluorometil-fenil)-7-trifluorometil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-pirimidin-2-ilamina*

20 El compuesto del epígrafe, se preparó a partir del ácido 5-(3-metil-4-trifluorometil-fenil)-7-trifluorometil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico (ejemplo C.8) (195 mg, 0,5 mmol) y 2-amino-N-hidroxi-pirimidin-5-carboxamida (ejemplo B.5) (115 mg, 0,75 mmol), en concordancia con el procedimiento general II. Éste se obtuvo, después de purificación mediante cromatografía flash (de purificación instantánea) sobre gel de sílice (acetato de etilo/heptano) y purificación adicional mediante cristalización (diclorometano/hexano), como un sólido de color amarillo (143 mg, 56%). MS (EI) 506,1 [(M)⁺]; punto de fusión 272°C.

Ejemplo 84

25 *5-{5-[5-(4-Cloro-3-metil-fenil)-7-trifluorometil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-pirimidin-2-ilamina*

30 El compuesto del epígrafe, se preparó a partir del ácido 5-(4-cloro-3-metil-fenil)-7-trifluorometil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico (ejemplo C.6) (178 mg, 0,5 mmol) y 2-amino-N-hidroxi-pirimidin-5-carboxamida (ejemplo B.5) (115 mg, 0,75 mmol), en concordancia con el procedimiento general II. Éste se obtuvo, después de purificación mediante cromatografía flash (de purificación instantánea) sobre gel de sílice (acetato de etilo/heptano) y purificación adicional mediante cristalización (diclorometano/hexano), como un sólido de color amarillo (54 mg, 23%). MS (EI) 472,1 [(M)⁺]; punto de fusión 272°C.

Ejemplo 85

40 *4-{5-[5-(4-Cloro-fenil)-7-trifluorometil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-piridin-2-ilamina*

45 El compuesto del epígrafe, se preparó a partir del ácido 5-(4-cloro-fenil)-7-trifluorometil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico (ejemplo C.4) (171 mg, 0,5 mmol) y 2-amino-N-hidroxi-piridin-4-carboxamida (ejemplo B.6) (114 mg, 0,75 mmol), en concordancia con el procedimiento general II. Éste se obtuvo, después de trituración con agua y purificación adicional mediante cristalización (diclorometano/hexano), como un sólido de color amarillo (112 mg, 49%). MS (EI) 457,1 [(M)⁺]; punto de fusión 252°C.

Ejemplo 86

4-{5-[5-(3,4-Dicloro-fenil)-7-trifluorometil-pirazolo-[1,5-a]pirimidin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-piridin-2-ilamina

55 El compuesto del epígrafe, se preparó a partir del ácido 5-(3,4-cloro-fenil)-7-trifluorometil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico (ejemplo C.9) (188 mg, 0,5 mmol) y 2-amino-N-hidroxi-piridin-4-carboxamida (ejemplo B.6) (114 mg, 0,75 mmol), en concordancia con el procedimiento general II. Éste se obtuvo, después de trituración con agua y purificación adicional mediante cristalización (diclorometano/hexano), como un sólido de color amarillo (149 mg, 61%). MS (EI) 491,0 [(M)⁺]; punto de fusión 262°C.

Ejemplo 87

60 *4-{5-[5-(3-Metil-4-trifluorometil-fenil)-7-trifluorometil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-piridin-2-ilamina*

65 El compuesto del epígrafe, se preparó a partir del ácido 5-(3-metil-4-trifluorometil-fenil)-7-trifluorometil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico (ejemplo C.8) (195 mg, 0,5 mmol) y 2-amino-N-hidroxi-piridin-4-carboxamida

ES 2 340 321 T3

(ejemplo B.6) (114 mg, 0,75 mmol), en concordancia con el procedimiento general II. Éste se obtuvo, después de trituración con agua y purificación adicional mediante cristalización (diclorometano/hexano), como un sólido de color amarillo (167 mg, 66%). MS (EI) 505,1 [(M)⁺]; punto de fusión 245°C.

5 *Preparación de composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos de la invención*

Ejemplo I

10 Las tabletas de la composición que se facilita a composición, se producen de una forma convencional:

	<u>mg/tableta</u>
15	
Ingrediente activo	100
20	
Lactosa en polvo	95
Almidón de maíz blanco	35
25	
Polivinilpirrolidona	8
Almidón carboximetil-sódico	10
30	
Estearato magnésico	2
Peso de la tableta	<u>250</u>

35

Ejemplo II

40 Las tabletas de la composición que se facilita a composición, se producen de una forma convencional:

	<u>mg/tableta</u>
45	
Ingrediente activo	200
50	
Lactosa en polvo	100
Almidón de maíz blanco	64
55	
Polivinilpirrolidona	12
Almidón carboximetil-sódico	20
60	
Estearato magnésico	4
Peso de la tableta	<u>400</u>

65

ES 2 340 321 T3

Ejemplo III

Se producen cápsulas de la siguiente composición:

	<u>mg/cápsula</u>
5	
Ingrediente activo	50
10	
Lactosa cristalina	60
Celulosa microcristalina	34
15	
Talco	5
Estearato magnésico	1
20	
Peso del relleno de cápsula	<u>150</u>

25 Se procede a mezclar, conjuntamente, de una forma homogénea, el ingrediente activo, el cual tiene un tamaño de partícula apropiado, la lactosa cristalina y la celulosa microcristalina, la mezcla se tamiza y, después de ello, se añaden y se mezclan el talco y el estearato magnésico. La mezcla final, se llena en cápsulas de gelatina dura de un tamaño adecuado.

30

35

40

45

50

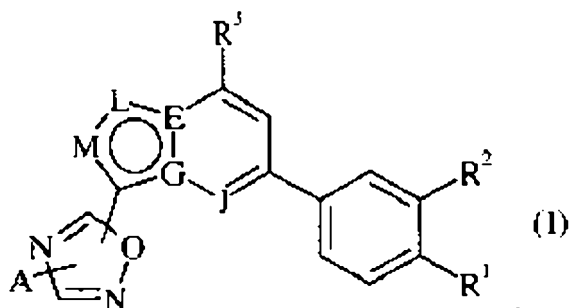
55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la formula general (I)



en donde,

o bien E y J son N, G es C y una de las L ó M es N, y la otra es CH;

o bien, L y G son N, E es C y J y M son CH

R¹ y R² son, de una forma independiente la una con respecto a la otra, H, halógeno, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido por una o más F, o por alcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido por una o más F;

R³ es H, -C(CH₃)₂OH, alquilo C₁₋₄ lineal, ó cicloalquilo C₁₋₆, los cuales se encuentran opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo consistente en 1 a 6 F ó 2 OH;

A, se selecciona de entre el grupo consistente en arilo ó heteroarilo de 5 a 6 miembros, opcionalmente sustituidos por cuatro R^a;

R^a, es F, OH, amino, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido por OH, alcoxi C₁₋₆, cicloalquilo C₁₋₄, -CO-R^b, SO₂-R^c ó SO₂-NR^dR^e;

R^b, es amino;

R^c, es OH ó alquilo C₁₋₆;

R^d y R^e, pueden ser iguales o pueden ser diferentes la una con respecto a la otra, y se seleccionan de entre el grupo consistente en:

H;

alquilo C₁₋₆, lineal o ramificado, opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo consistente en F, ciano, OH, di(alquil C₁₋₆)amino, cicloalquilo C₃₋₆, ó heterocicloalquilo de 5 ó 6 miembros, arilo, ó heteroarilo de 5 ó 6 miembros;

cicloalquilo C₃₋₆;

arilo; ó

heteroarilo de 5 ó 5 miembros;

ó bien, R^d y R^e, conjuntamente con el átomo de nitrógeno al cual se encuentran éstas unidas, forman un anillo heterocíclico de 4 ó 6 miembros, que puede encontrarse sustituido por OH, ó alquilo C₁₋₆;

así como a las sales farmacéuticamente aceptables de éste.

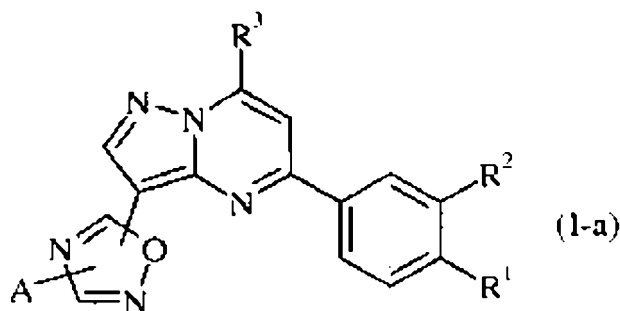
ES 2 340 321 T3

2. Un compuesto de la fórmula (I-a):

5

10

15



en donde, A y R¹ a R³, son tal y como de han definido en la reivindicación 1.

20

3. El compuesto de la fórmula (I-a), en donde;

R¹, es halo ó CF₃;

25

R², es H, halo, alquilo C₁₋₆, ó alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido por uno o más F;

R³, es H, linear alquilo C₁₋₄ lineal, de una forma preferible, metilo ó cicloalquilo C₃₋₄, de una forma preferible, ciclopropilo, el cual se encuentra opcionalmente sustituido por 1 a 6 F;

30

A, se selecciona de entre el grupo consistente en arilo, de una forma preferible, fenilo ó heteroarilo con 5 a 6 miembros, de una forma preferible, tiofenilo, piridinilo, pirimidinilo ó pirazolilo, opcionalmente sustituido por una a cuatro R^a;

35

R^a, es amino ó SO₂-NR^dR^e; con R^d y R^e siendo H;

así como las sales farmacéuticamente aceptables de éste.

40

4. El compuesto de la fórmula (I-a), en donde:

R¹, es Cl, F ó CF₃;

R², es H, F, Cl, metilo, OEt, CHF₂, CF₃, OCF₃ ó OCH₂CF₃;

45

R³, es H, metilo ó ciclopropilo los cuales se encuentran opcionalmente sustituidos por 2 ó 3 F;

A, se selecciona de entre el grupo consistente en fenilo, tiofenilo, piridinilo, pirimidinilo ó pirazolilo, opcionalmente sustituido por una R^a;

50

R^a, es amino ó SO₂-NR^dR^e; con R^d y R^e siendo H;

así como las sales farmacéuticamente aceptables de éste.

55

5. El compuesto de la fórmula (I-a), según la reivindicación 4, en donde, éste, se selecciona de entre el grupo consistente en:

60

4-{5-[7-trifluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-bencenosulfonamida;

3-{5-[7-trifluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-bencenosulfonamida;

65

3-(3-piridin-3-il-[1,2,4] oxadiazol-5-il)-7-trifluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina;

4-{5-[7-difluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-bencenosulfonamida;

ES 2 340 321 T3

- 3-{5-[7-difluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-bencenosulfonamida;
- 5 3-{5-[5-(4-cloro-fenil)-7-ciclopropil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-bencenosulfonamida;
- 3-{5-[7-ciclopropil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-bencenosulfonamida;
- 10 4-{5-[5-(4-cloro-fenil)-7-ciclopropil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-bencenosulfonamida;
- 4-{5-[7-ciclopropil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-bencenosulfonamida;
- 15 3-{5-[5-(4-cloro-fenil)-7-trifluorometil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]-[1,2,4] oxadiazol-3-il}-bencenosulfonamida;
- 4-{5-[5-(4-cloro-fenil)-7-trifluorometil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-bencenosulfonamida;
- 20 4-{3-[7-trifluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]-[1,2,4] oxadiazol-5-il}-bencenosulfonamida;
- 3-{3-[7-trifluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-5-il}-bencenosulfonamida;
- 25 3-(5-{5-[3-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-4-trifluorometil-fenil]-7-trifluorometil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-bencenosulfonamida;
- 3-{5-[5-(3-metil-4-trifluorometil-fenil)-7-trifluorometil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]-[1,2,4] oxadiazol-3-il}-bencenosulfonamida;
- 30 4-{5-[5-(3-metil-4-trifluorometil-fenil)-7-trifluorometil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-bencenosulfonamida;
- 35 3-{5-[5-(4-cloro-fenil)-7-difluorometil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]-[1,2,4] oxadiazol-3-il}-bencenosulfonamida;
- Amida del ácido 5-{5-[5-(4-cloro-fenil)-7-ciclopropil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-tiofeno-2-sulfónico;
- 40 Amida del ácido 5-{5-[5-(3-metil-4-trifluorometil-fenil)-7-trifluorometil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-tiofeno-2-sulfónico;
- Amida del ácido 5-(5-{5-[3-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-4-trifluorometil-fenil]-7-trifluorometil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-tiofeno-2-sulfónico;
- 45 Amida del ácido 5-{5-[7-ciclopropil-5-(4-trifluoro-metilfenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-tiofeno-2-sulfónico;
- 50 4-{5-[7-trifluorometil-5-(3-trifluorometil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-bencenosulfonamida;
- 3-{5-[7-trifluorometil-5-(3-trifluorometil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-bencenosulfonamida;
- 55 Amida del ácido 5-{5-[7-trifluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-tiofeno-2-sulfónico;
- Amida del ácido 5-{5-[5-(4-cloro-fenil)-7-trifluorometil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-tiofeno-2-sulfónico;
- 60 Amida del ácido 5-{5-[5-(4-cloro-fenil)-7-difluorometil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-tiofeno-2-sulfónico;
- 65 Amida del ácido 5-{5-[7-metil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-tiofeno-2-sulfónico;

ES 2 340 321 T3

Amida del ácido 5-{5-[7-difluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-tiofeno-2-sulfónico;

5 Amida del ácido 5-{5-[5-(4-cloro-fenil)-7-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-tiofeno-2-sulfónico;

Amida del ácido 5-{3-[7-trifluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-5-il}-tiofeno-2-sulfónico;

10 5-{5-[7-trifluorometil-5-(3-trifluorometil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-piridin-2-ilamina;

15 5-{5-[7-trifluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-piridin-2-ilamina;

5-{5-[7-difluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-piridin-2-ilamina;

20 5-{5-[5-(3-metil-4-trifluorometil-fenil)-7-trifluorometil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-piridin-2-ilamina;

3-{5-[5-(4-cloro-fenil)-7-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-bencenosulfonamida;

25 5-{5-[7-trifluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-pirimidin-2-ilamina;

3-{5-[5-(4-cloro-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-bencenosulfonamida;

30 Amida del ácido 5-{5-[5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-tiofeno-2-sulfónico;

3-{5-[5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-bencenosulfonamida;

35 4-{5-[7-trifluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-piridin-2-ilamina;

4-{5-[5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-piridin-2-ilamina;

40 5-{5-[5-(4-cloro-fenil)-7-trifluorometil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-piridin-2-ilamina;

5-{5-[5-(4-cloro-fenil)-7-difluorometil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-piridin-2-ilamina;

45 5-{5-[5-(4-cloro-3-metil-fenil)-7-trifluorometil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-piridin-2-ilamina;

5-{5-[7-difluorometil-5-(3-metil-4-trifluorometil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-piridin-2-ilamina;

50 5-{5-[5-(3,4-dicloro-fenil)-7-difluorometil-pirazolo-[1,5-a]pirimidin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-piridin-2-ilamina;

5-{5-[5-(3,4-dicloro-fenil)-7-trifluorometil-pirazolo-[1,5-a]pirimidin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-piridin-2-ilamina;

55 5-{5-[7-difluorometil-5-(3-etoxi-4-trifluorometil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-piridin-2-ilamina;

5-{5-[5-(3-etoxi-4-trifluorometil-fenil)-7-trifluorometil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-piridin-2-ilamina;

60 5-(5-[5-[3-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-4-trifluorometil-fenil]-7-trifluorometil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-piridin-2-ilamina;

65 5-(5-[7-difluorometil-5-[3-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-4-trifluorometil-fenil]-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-piridin-2-ilamina;

5-{5-[5-(3-cloro-4-trifluorometil-fenil)-7-difluorometil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-piridin-2-ilamina;

ES 2 340 321 T3

5- $\{5-[5-(3\text{-cloro-4-trifluorometil-fenil})-7\text{-trifluorometil-pirazolo}[1,5\text{-a}]\text{pirimidin-3-il}]-[1,2,4]\text{oxadiazol-3-il}\}$ -piridin-2-ilamina;

5- $\{5-[7\text{-difluorometil-5-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-pirazolo}[1,5\text{-a}]\text{pirimidin-3-il}]-[1,2,4]\text{oxadiazol-3-il}\}$ -piridin-2-ilamina;

5- $\{5-[5-(3\text{-fluoro-4-trifluorometil-fenil})-7\text{-trifluorometil-pirazolo}[1,5\text{-a}]\text{pirimidin-3-il}]-[1,2,4]\text{oxadiazol-3-il}\}$ -piridin-2-ilamina;

5- $\{5-[5-(3,4\text{-difluoro-fenil})-7\text{-trifluorometil-pirazolo}-[1,5\text{-a}]\text{pirimidin-3-il}]-[1,2,4]\text{oxadiazol-3-il}\}$ -piridin-2-ilamina;

5- $\{5-[5-(4\text{-cloro-3-metil-fenil})-7\text{-difluorometil-pirazolo}[1,5\text{-a}]\text{pirimidin-3-il}]-[1,2,4]\text{oxadiazol-3-il}\}$ -piridin-2-ilamina;

5- $\{5-[5-(3,4\text{-difluoro-fenil})-7\text{-trifluorometil-pirazolo}-[1,5\text{-a}]\text{pirimidin-3-il}]-[1,2,4]\text{oxadiazol-3-il}\}$ -pirimidin-2-ilamina;

5- $\{5-[5-(3\text{-fluoro-4-trifluorometil-fenil})-7\text{-trifluorometil-pirazolo}[1,5\text{-a}]\text{pirimidin-3-il}]-[1,2,4]\text{oxadiazol-3-il}\}$ -pirimidin-2-ilamina;

5- $\{5-[5-(3\text{-cloro-4-trifluorometil-fenil})-7\text{-trifluorometil-pirazolo}[1,5\text{-a}]\text{pirimidin-3-il}]-[1,2,4]\text{oxadiazol-3-il}\}$ -pirimidin-2-ilamina;

5- $\{5-[5-(3,4\text{-dicloro-fenil})-7\text{-trifluorometil-pirazolo}[1,5\text{-a}]\text{pirimidin-3-il}]-[1,2,4]\text{oxadiazol-3-il}\}$ -pirimidin-2-ilamina;

5- $\{5-[5-(4\text{-cloro-fenil})-7\text{-trifluorometil-pirazolo}[1,5\text{-a}]\text{pirimidin-3-il}]-[1,2,4]\text{oxadiazol-3-il}\}$ -pirimidin-2-ilamina;

5- $\{5-[5-(3\text{-metil-4-trifluorometil-fenil})-7\text{-trifluorometil-pirazolo}[1,5\text{-a}]\text{pirimidin-3-il}]-[1,2,4]\text{oxadiazol-3-il}\}$ -pirimidin-2-ilamina;

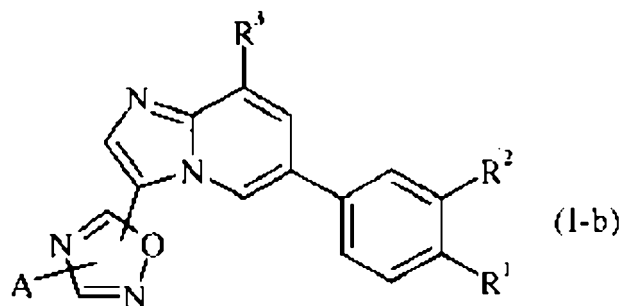
5- $\{5-[5-(4\text{-cloro-3-metil-fenil})-7\text{-trifluorometil-pirazolo}[1,5\text{-a}]\text{pirimidin-3-il}]-[1,2,4]\text{oxadiazol-3-il}\}$ -pirimidin-2-ilamina;

4- $\{5-[5-(4\text{-cloro-fenil})-7\text{-trifluorometil-pirazolo}[1,5\text{-a}]\text{pirimidin-3-il}]-[1,2,4]\text{oxadiazol-3-il}\}$ -piridin-2-ilamina;

4- $\{5-[5-(3,4\text{-dicloro-fenil})-7\text{-trifluorometil-pirazolo}[1,5\text{-a}]\text{pirimidin-3-il}]-[1,2,4]\text{oxadiazol-3-il}\}$ -piridin-2-ilamina; y

4- $\{5-[5-(3\text{-metil-4-trifluorometil-fenil})-7\text{-trifluorometil-pirazolo}[1,5\text{-a}]\text{pirimidin-3-il}]-[1,2,4]\text{oxadiazol-3-il}\}$ -piridin-2-ilamina.

6. Un compuesto de la fórmula (I-b), según la reivindicación 1:



en donde, A y R^1 a R^3 , son tal y como de han definido en la reivindicación 1.

7. El compuesto de la fórmula (I-b), según la reivindicación 6, en donde:

R^1 , es halo ó CF_3 ;

ES 2 340 321 T3

R², es H, halo, alquilo C₁₋₆, ó alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido por uno o más F;

R³, es H, linear alquilo C₁₋₄ lineal, de una forma preferible, metilo ó cicloalquilo C₃₋₄, de una forma preferible, ciclopropilo, el cual se encuentra opcionalmente sustituido por 1 a 6 F;

A, se selecciona de entre el grupo consistente en arilo, ó heteroarilo con 5 a 6 miembros, el cual se encuentra opcionalmente sustituido por una a cuatro R^a;

R^a, es amino ó SO₂-NR^dR^e; con R^d y R^e siendo H;

así como las sales farmacéuticamente aceptables de éste.

8. El compuesto de la fórmula (I-b), en donde:

R¹, es Cl, F ó CF₃;

R², es H, F, Cl, metilo, OEt, CHF₂, CF₃, OCF₃ ó OCH₂CF₃;

R³, es H, metilo ó ciclopropilo los cuales se encuentran opcionalmente sustituidos por 2 ó 3 F;

A, se selecciona de entre el grupo consistente en fenilo, tiofenilo, piridinilo, pirimidinilo ó pirazolilo, opcionalmente sustituido por una R^a;

R^a, es amino ó SO₂-NR^dR^e; con R^d y R^e siendo H;

así como las sales farmacéuticamente aceptables de éste.

9. El compuesto de la fórmula (I-b), según la reivindicación 8, en donde, éste, se selecciona de entre el grupo consistente en:

3-{5-[8-trifluorometil-6-(4-trifluorometil-fenil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}bencenosulfonamida;

4-{5-[8-trifluorometil-6-(4-trifluorometil-fenil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-[1,2,4] oxadiazol-3-il}-bencenosulfonamida;

4-{5-[6-(4-cloro-fenil)-8-metil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-bencenosulfonamida;

3-{5-[6-(4-cloro-fenil)-8-metil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-bencenosulfonamida;

Amida del ácido 5-{5-[6-(4-cloro-fenil)-8-metil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-tiofeno-2-sulfónico;

4-{5-[8-metil-6-(4-trifluorometil-fenil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-bencenosulfonamida;

3-{5-[8-metil-6-(4-trifluorometil-fenil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-bencenosulfonamida;

Amida del ácido 5-{5-[8-metil-6-(4-trifluorometil-fenil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-tiofeno-2-sulfónico;

5-{5-[8-metil-6-(4-trifluorometil-fenil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-piridin-2-ilamina;

5-{5-[8-metil-6-(4-trifluorometil-fenil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-pirimidin-2-ilamina;

4-{5-[6-(4-trifluorometil-fenil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-bencenosulfonamida;

3-{5-[6-(4-trifluorometil-fenil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-bencenosulfonamida;

Amida del ácido 5-{5-[6-(4-Trifluorometil-fenil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-tiofeno-2-sulfónico;

Amida del ácido 5-{5-[6-(4-cloro-fenil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-tiofeno-2-sulfónico;

5-{5-[6-(4-trifluorometil-fenil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-piridin-2-ilamina;

5-{5-[6-(4-cloro-fenil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-piridin-2-ilamina;

ES 2 340 321 T3

4-{5-[8-metil-6-(4-trifluorometil-fenil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-piridin-2-ilamina; y
 4-{5-[6-(4-Trifluorometil-fenil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-piridin-2-ilamina.

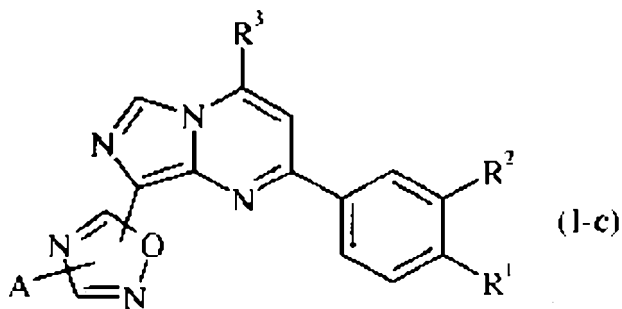
5

10. Un compuesto de la fórmula (I-c), según la reivindicación 1:

10

15

20



25

en donde, A y R¹ a R³, son tal y como de han definido en la reivindicación 1.

11. El compuesto de la fórmula (I-c), según la reivindicación 10, en donde;

30

R¹, es halo ó CF₃;

R², es H, halo, alquilo C₁₋₆, ó alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido por uno o más F;

R³, es H, alquilo C₁₋₄ lineal, ó cicloalquilo C₃₋₄, el cual se encuentra opcionalmente sustituido por 1 a 6 F;

35

A, se selecciona de entre el grupo consistente en arilo, ó heteroarilo con 5 a 6 miembros, el cual se encuentra opcionalmente sustituido por una a cuatro R^a;

R^a, es amino ó SO₂-NR^dR^e; con R^d y R^e siendo H;

40

así como las sales farmacéuticamente aceptables de éste.

12. El compuesto de la fórmula (I-c), según la reivindicación 11, en donde:

45

R¹, es Cl, F ó CF₃;

R², es H, F, Cl, metilo, OEt, CHF₂, CF₃, OCF₃ ó OCH₂CF₃;

50

R³, es H, metilo ó ciclopropilo los cuales se encuentran opcionalmente sustituidos por 2 ó 3 F;

A, se selecciona de entre el grupo consistente en fenilo, tiofenilo, piridinilo, pirimidinilo ó pirazolilo, opcionalmente sustituido por una R^a;

55

R^a, es amino ó SO₂-NR^dR^e; con R^d y R^e siendo H;

así como las sales farmacéuticamente aceptables de éste.

60

13. El compuesto de la fórmula (I-c), según la reivindicación 12, en donde, éste, se selecciona de entre el grupo consistente en:

4-{3-[4-trifluorometil-2-(4-trifluorometil-fenil)-imidazo[1,5-a]pirimidin-8-il]-[1,2,4]oxadiazol-5-il}-bencenosulfonamida; y

65

Amida del ácido 5-{5-[4-trifluorometil-2-(4-trifluorometil-fenil)-imidazo[1,5-a]pirimidin-8-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-tiofeno-2-sulfónico.

ES 2 340 321 T3

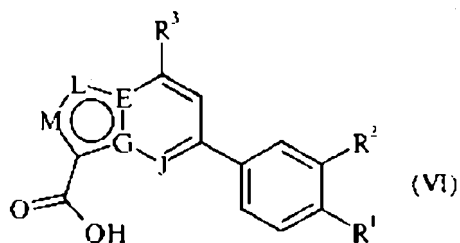
14. Un procedimiento para la preparación de los compuestos de la fórmula (I), según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, el cual comprende las etapas de:

a) o bien hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (VI):

5

10

15

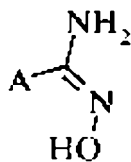


20

con un compuesto de la fórmula (VIII):

25

30



(VIII)

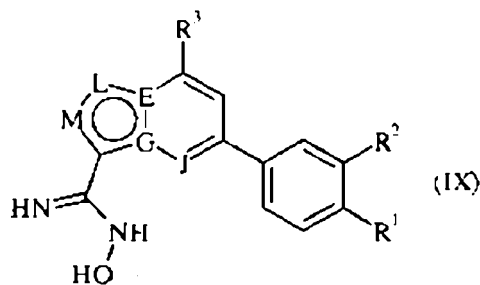
35

b) o bien hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (IX):

40

45

50

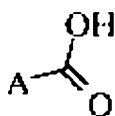


(IX)

55

con un compuesto de la fórmula (X);

60



(X)

65

para obtener un compuesto de la fórmula (I), en donde, R¹ a R³ y A, son tal y como se han definido anteriormente, arriba, con relación a la fórmula (I).

ES 2 340 321 T3

15. Una composición farmacéutica que contiene un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, para la prevención o el tratamiento de una enfermedad o condición, en la cual, juega un rol interpretativo, o se encuentra implicada la activación del mGluR2.

5 16. La composición farmacéutica, según la reivindicación 15, para, la prevención o el tratamiento, de trastornos neurológicos agudos y/o crónicos, tales como la psicosis, la esquizofrenia, la enfermedad de Alzheimer, los trastornos cognitivos, los déficits de la memoria, el cáncer de colon, los trastornos del sueño, los trastornos del ritmo circadiano y el glioma.

10 17. Uso de una composición farmacéutica, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, para la prevención o el tratamiento de una enfermedad o condición, en la cual, juega un rol interpretativo, o se encuentra implicada la activación del mGluR2.

15 18. Uso de una composición farmacéutica, según la reivindicación 17, para, el tratamiento o la prevención de trastornos neurológicos agudos y/o crónicos, tales como la psicosis, la esquizofrenia, la enfermedad de Alzheimer, los trastornos cognitivos, los déficits de la memoria, el cáncer de colon, los trastornos del sueño, los trastornos del ritmo circadiano y el glioma.

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65