

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 408 961**

51 Int. Cl.:

C07D 241/28 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

A61P 3/04 (2006.01)

A61K 31/4965 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.03.2009 E 09728270 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.04.2013 EP 2271632**

54 Título: **Derivados de amidas del ácido 3-trifluorometil-pirazin-2-carboxílico como agentes para aumentar el colesterol HDL.**

30 Prioridad:

31.03.2008 EP 08153802

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

24.06.2013

73 Titular/es:

**F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (100.0%)
Grenzacherstrasse 124
4070 Basel, CH**

72 Inventor/es:

**HEBEISEN, PAUL;
PANOUSIS, CONSTANTINOS, G.;
ROEVER, STEPHAN y
WRIGHT, MATTHEW**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 408 961 T3

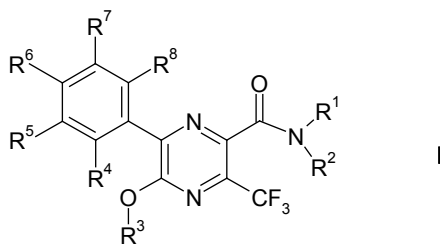
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar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

DESCRIPCIÓN

Derivados de amidas del ácido 3-trifluorometil-pirazin-2-carboxílico como agentes para aumentar el colesterol HDL.

5 La presente invención, se refiere a derivados de amidas del ácido 3-trifluorometil-pirazin-2-carboxílico, a su fabricación, a las composiciones farmacéuticas que la contienen y a su uso como medicamentos. Los compuestos de la presente invención, son especialmente de utilidad como agentes para aumentar el HDL-colesterol.

10 De una forma particular, la presente invención, se refiere a compuestos de la fórmula



en donde,

15 R^1 , es
 cicloalquilo, el cual se encuentra insustituido o sustituido por hidroxilo o hidroxialquilo inferior,
 ó $CH_2-CR^9R^{10}$ -cicloalquilo,
 R^9 , es hidrógeno o alquilo inferior;
 R^{10} , es hidrógeno o hidroxilo;
 R^2 , es hidrógeno;
 R^3 , se selecciona de entre el grupo consistente en cicloalquilalquilo inferior,
 20 alcoxialquilo inferior,
 halógenoalquilo inferior,
 heteroarilalquilo inferior, en donde, el grupo heteroarilo, se encuentra insustituido o mono- ó
 disustituido por alquilo inferior; y
 fenilo, el cual se encuentra insustituido o mono- ó di-sustituido por halógeno;
 25 R^4 y R^8 , de una forma independiente la una con respecto a la otra, son hidrógeno o halógeno;
 R^5 , R^6 y R^7 , de una forma independiente la una con respecto a la otra, se seleccionan de entre el grupo
 consistente en hidrógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno, halógenoalquilo inferior,
 halógenoalcoxi inferior, alquilsulfonilamino inferior y ciano;

30 y sus sales farmacéuticamente aceptables.

La aterosclerosis y su enfermedad cardíaca coronaria, es la causa principal de la muerte, en el mundo industrializado. El riesgo de desarrollar una enfermedad cardíaca coronaria, ha mostrado estar fuertemente correlacionado con ciertos niveles de lípidos en el plasma. Los lípidos, se transportan en la sangre, mediante las lipoproteínas. La estructura general de las lipoproteínas, es un núcleo de lípidos neutros (triglicéridos y éster de colesterol), y una envoltura de lípidos polares (fosfolípidos y colesterol no esterificado). Existen 3 diferentes clases de lipoproteínas del plasma, con diferentes contenidos de lípidos: la lipoproteína de baja densidad (LDL), la cual es rica en éster de colestearilo (CE); la lipoproteína de muy baja densidad (VLDL), la cual es rica en triglicéridos (TG). Las diferentes lipoproteínas, pueden separarse en base a su diferente densidad de flotación o tamaño.

40 Unos altos niveles de LDL-colesterol (LDL-C) y de triglicéridos, se encuentran positivamente correlacionados, con el riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares, mientras que, unos altos niveles de HDL-colesterol (HDL-C), se encuentran negativamente correlacionados con el riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares.

45 No existen terapias plenamente satisfactorias, para elevar los niveles de HDL-colesterol. La niacina, puede incrementar significativamente el HDL, pero tiene serios problemas de tolerancia, los cuales reducen la conformidad. Los fibratos y los inhibidores de la HMG CoA-reductasa, aumentan el HDL-colesterol, únicamente de una forma modesta (-10-12%). Como resultado de ello, existe una significativa necesidad médica, no satisfecha, en cuanto al hecho de disponer de un agente bien tolerado, el cual pueda elevar de una forma significativa, los niveles de HDL en el plasma.

50 Así, de este modo, los agentes que aumentan el HDL-colesterol, pueden ser de utilidad como medicamentos para el tratamiento y / o la profilaxis de la aterosclerosis, la enfermedad vascular periférica, la dislipemia, la hiperbetalipoproteinemia, la hipoalfalipoproteinemia, la hipercolesterolemia, la hipertrigliceridemia, la hipercolesterolemia familiar, los trastornos cardiovasculares, la angina, la isquemia, la isquemia cardíaca, la apoplejía, el

infarto de miocardio, la lesión de reperfusión, la restenosis angioplástica, la hipertensión y las complicaciones vasculares de la diabetes, obesidad o endotoxemia.

Adicionalmente, además, los agentes para aumentar el HDL-colesterol, pueden utilizarse en combinación con otro compuesto, siendo, dicho compuesto, un inhibidor de HMG-CoA reductasa, un inhibidor de la proteína de transferencia de triglicéridos microsómicos (MTP) / secreción de la ApoB, un activador de PPAR, un inhibidor de la reingestión de ácido bílico, un inhibidor de la proteína de transferencia de éster de colestearilo (CETP), un inhibidor de la absorción de colesterol, un inhibidor de la síntesis de colesterol, un fibrato, niacina, preparaciones que contienen niacina u otros agonistas de HM74, una resina intercambiadora de iones, un antioxidante, un inhibidor de la ACAT o un secuestrante de ácido bílico.

Es por lo tanto un objeto de la presente invención, el proporcionar compuestos que son agentes potenciales para aumentar el HDL-colesterol. Se ha encontrado el hecho de que, los compuestos de la fórmula 1 de la presente invención, son de utilidad para el tratamiento y / o la profilaxis de enfermedades que pueden tratarse con agentes para aumentar el HDL-colesterol, es decir que, los compuestos de la fórmula 1, son especialmente de utilidad para el tratamiento y / o la prevención de la dislipemia.

La WO 2007/147746 describe compuestos estructuralmente similares que carecen del grupo CF_3 presente, para uso como moduladores de los receptores CB1.

A menos que se indique de forma distinta, las definiciones que se facilitan a continuación, se exhiben para ilustrar y definir el alcance de varios términos utilizados para describir la invención aquí presentada.

En esta especificación, el término "inferior", se utiliza para significar un grupo consistente en uno a siete átomos de carbono, de una forma preferible, de uno a cuatro átomos de carbono.

El término "alquilo", solo, o en combinación con otros grupos, se refiere a un radical hidrocarburo alifático saturado, monovalente, de cadena ramificada o de cadena lineal, de uno a doce átomos de carbono, de una forma preferible, de uno a diez y seis átomos de carbono, de una forma más preferible, de uno a diez átomos de carbono.

El término "alquilo inferior" ó "alquilo C_{1-7} ", solo, o en combinación con otros grupos, se refiere a un radical alquilo monovalente, de cadena ramificada o de cadena lineal, de uno a siete átomo de carbono, de una forma preferible, de uno a cuatro átomos de carbono. El término, se ejemplifica adicionalmente mediante radicales tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, s-butilo, isobutilo, tert.-butilo, n-pentilo, 3-metilbutilo, n-hexilo, 2-etilbutilo, y por el estilo.

El término "alcoxi", se refiere al grupo $-R'-O-$, en donde, R' , es alquilo. El término "alquilo inferior", o "alcoxi C_{1-7} ", se refiere al grupo $R'-O-$, en donde, R' , es alquilo inferior. Los ejemplos de alcoxi inferior son, por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi y hexiloxi, prefiriéndose, especialmente, metoxi.

El término "alcoxialquilo inferior" o "alcoxi C_{1-7} -alquilo C_{1-7} ", se refiere a un grupo alquilo inferior de la forma que se ha definido anteriormente arriba, el cual se encuentra mono- o multi-sustituido con un alcoxi inferior de la forma que se define anteriormente, arriba. Los ejemplos de alcoxialquilo inferior, son, por ejemplo, CH_2-O-CH_3 , $-CH_2-CH_2-O-CH_3$, $-CH_2-O-CH_2-CH_3$.

El término "hidroxialquilo inferior" o "hidroxi-alquilo C_{1-7} ", se refiere a grupos alquilo inferior, tal y como se definen anteriormente, arriba, en donde, por lo menos uno de los átomo de hidrógeno del grupo alquilo inferior, se encuentra reemplazado por un grupo hidroxilo. Se prefieren los grupos hidroxialquilo C_{3-7} . Los ejemplos de hidroxialquilo inferior, son 2-hidroxibutilo, 3-hidroxio-2,2-dimetilpropilo y los grupos específicamente ejemplificados aquí, en este documento.

El término "halógeno", se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo. Los grupos halógeno preferidos, son flúor o cloro.

El término "halógenoalquilo inferior" ó "halógeno-alquilo C_{1-7} ", se refiere a grupos alquilo inferior, los cuales se encuentran mono- ó multisustituidos con halógeno, de una forma preferible, con fluoro o cloro, de una forma mayormente preferible, con fluoro. Los ejemplos de grupos halógeno-alquilo inferior son, por ejemplo, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2Cl$, CH_2CF_3 , $-CH(CF_3)_2$, $-CF_2-CF_3$, y los grupos específicamente ejemplificados aquí, en este documento.

El término "halógenoalcoxi inferior" o "halógeno-alcoxi C_{1-7} ", se refiere a un grupo alcoxi inferior, tal y como se ha definido anteriormente, arriba, en donde, por lo meno uno de los átomos de hidrógeno de los grupos alcoxi inferior, se encuentra reemplazado por un átomo de halógeno, de una forma preferible, fluoro ó cloro, de una forma mayormente preferible, fluoro. De entre los grupos alquilo inferior halogenados, se encuentran el trifluorometoxi, difluorometoxi, fluorometoxi y clorometoxi, siendo el trifluorometoxi el que se prefiere de una forma especial.

El término "cicloalquilo" ó "cicloalquilo C_{3-7} ", se refiere a un radical carbocíclico monovalente, de tres a siete átomos de carbono, de una forma preferible, de tres a cinco átomos de carbono. Este término, se ejemplifica

adicionalmente por radicales tales como el ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo, siendo el ciclopropilo el que se prefiere de una forma especial.

5 El término "cicloalquilo inferior" o "cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₇", se refiere a un grupo alquilo inferior, tal y como se define anteriormente, arriba, el cual se encuentra mono- ó multisustituido con un grupo cicloalquilo, tal y como se define anteriormente, arriba. Los ejemplos de grupos cicloalquilo inferior, son, por ejemplo, -CH₂-ciclopropilo, -CH₂-CH₂-ciclopropilo, -CH₂-ciclopentilo y los grupos específicamente ejemplificados aquí, en este documento.

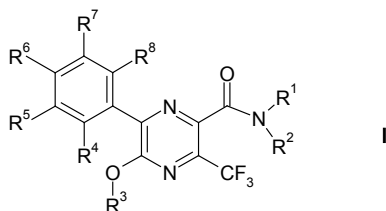
10 El término "heteroalquilo", se refiere a un anillo aromático de 5 ó 6 miembros, el cual puede comprender uno, dos o tres átomos, seleccionados de entre nitrógeno, oxígeno y / ó azufre. Los ejemplos de heteroarilo son, por ejemplo, furilo, pirilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, tienilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, oxatriazolilo, tetrazolilo, pentazolilo ó pirrolilo. El grupo heteroarilo, puede encontrarse opcionalmente mono- ó disustituido por alquilo inferior. El término "heteroarilo", incluye también porciones bicíclicas aromáticas, que tienen de 9 a 10 átomos de carbono, con 1 a 3 heteroátomos tales como benzofuranilo, benzotriazolilo, indolilo, benzoxazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, bencimidazolilo, bencisoxazolilo y benzotienilo. Los grupos heteroarilo preferidos, son el isoxazolilo, piridilo, pirimidinilo, imidazolilo, triazolilo, y tiazolilo, grupos éstos, los cuales pueden encontrarse opcionalmente mono- ó disustituidos por alquilo inferior. Se prefieren especialmente el 3-metilisoxazolilo, 5-metilisoxazolilo, piridilo, 3-metilpiridilo, pirimidinilo, 1-metilimidazolilo, 2-metil[1,2,4]triazolilo y 4-metil-tiazolilo.

20 El término "heteroarilalquilo inferior" o "heteroaril-alquilo C₁₋₈", se refiere a grupos alquilo inferior, tal y como se definen anteriormente, arriba, en donde, por lo menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo inferior, se encuentra reemplazado por un grupo heteroarilo inferior, tal y como se define anteriormente arriba.

25 El grupo "alquilsulfonilo inferior" o "arilsulfonilo C₁₋₇", se refiere al grupo R'-SO₂-, en donde, R', es alquilo inferior. Los ejemplos de grupos alquilsulfonilo inferior son, por ejemplo, metanosulfonilo ó etanosulfonilo. El término "alquilsulfonilamino inferior" o "alquil C₁₋₇-sulfonilamino, se refiere al grupo R'-SO₂-NH, en donde, R', es alquilo inferior. El grupo alquilsulfonilamino inferior preferido, es el metanosulfonilamino.

30 El término "sales farmacéuticamente aceptables, abarca a las sales de los compuestos de la fórmula I con ácidos orgánicos o inorgánicos, tales como el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico, el ácido nítrico, el ácido sulfúrico, el ácido fosfórico, el ácido cítrico, el ácido fórmico, el ácido maléico, el ácido acético, el ácido fumárico, el ácido succínico, el ácido tartárico, el ácido metanosulfónico, el ácido salicílico, el ácido p-toluenosulfónico, y por el estilo, los cuales no sean tóxicos para los organismos vivientes. Las sales preferidas con ácidos, son los formiatos, maleatos, citratos, hidroccloruros (clorhidratos), hidrobromuros (bromhidratos), y sales del ácido metanosulfónico, siendo los hidroccloruros (clorhidratos) los que se prefieren de una forma especial.

De una forma detallada, la presente invención, se refiere a compuestos de la fórmula



40

en donde,

R¹, es cicloalquilo, el cual se encuentra insustituido o sustituido por hidroxilo o hidroxialquilo inferior, ó CH₂-CR⁹R¹⁰-cicloalquilo,

45 R⁹, es hidrógeno o alquilo inferior;

R¹⁰, es hidrógeno o hidroxilo;

R², es hidrógeno;

R³, se selecciona de entre el grupo consistente en cicloalquilalquilo inferior, alcoxialquilo inferior, halógenoalquilo inferior, heteroarilalquilo inferior, en donde, el grupo heteroarilo, se encuentra insustituido o mono- ó disustituido por alquilo inferior; y

50 fenilo, el cual se encuentra insustituido o mono- o di-sustituido por halógeno,

R⁴ y R⁸, de una forma independiente la una con respecto a la otra, son hidrógeno o halógeno;

R⁵, R⁶ y R⁷, de una forma independiente la una con respecto a la otra, se seleccionan de entre el grupo consistente en hidrógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno, halógenoalquilo inferior, halógenoalcoxi inferior, alquilsulfonilamino inferior y ciano;

55 y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos preferidos de la fórmula I en concordancia con la presente invención, son aquéllos, en donde, R³, se selecciona de entre el grupo consistente en cicloalquilalquilo inferior, halógenoalquilo inferior y heteroalquilo inferior, en donde, el grupo heteroarilo, se encuentra insustituido o mono- ó disustituido por alquilo inferior.

- 5 Se prefieren, mayormente, los compuestos de la fórmula I, en donde, R³, es halogenoalquilo inferior, prefiriéndose, de una forma especial, aquéllos compuestos de la fórmula I, en donde, R³, es 2,2,2-trifluoroetil.

Adicionalmente, además, se prefieren los compuestos de la fórmula I, en donde, R³, es cicloalquilalquilo inferior, prefiriéndose especialmente, aquéllos compuestos de la fórmula I, en donde, R³, es ciclopropilmetilo.

- 10 Se prefieren, también, los compuestos de la fórmula I, en donde, R³, es heteroarilalquilo, en donde, el grupo heteroarilo, se encuentra mono- ó disustituido por alquilo inferior, prefiriéndose, de una forma especial, aquéllos compuestos de la fórmula I, en donde, R³, es piridilmetilo.

- 15 Se prefieren, también, los compuestos de la fórmula I de la presente invención, en donde, R³, es fenilo.

Adicionalmente, además, se prefieren los compuestos de la fórmula I en concordancia con la presente invención, en donde, R¹, es cicloalquilo sustituido por hidroxilo, prefiriéndose, de una forma especial, aquéllos compuestos, en donde, R¹, es ciclohexilo sustituido por hidroxilo.

- 20 Otro grupo de compuestos preferidos de la fórmula I en concordancia con la presente invención, son aquéllos, en donde, R¹, es -CH₂-CR⁹R¹⁰-cicloalquilo, y en donde, R⁹, es metilo y R¹⁰, es hidroxilo, prefiriéndose más, aquéllos compuestos de la fórmula I, en donde, R¹, es -CH₂-CR⁹R¹⁰-ciclopropilo, y en donde, R⁹, es metilo y R¹⁰, es hidroxilo.

- 25 Se prefieren, también, los compuestos de la fórmula I en concordancia con la presente invención, en donde, por lo menos una de las R⁵, R⁶ y R⁷, se seleccionan de entre el grupo consistente en alquilo inferior, halógeno, halógenoalquilo inferior, halógenoalcoxi inferior, alquilsulfonilamino inferior y ciano.

- 30 Adicionalmente, además, se prefieren los compuestos de la fórmula I, en donde, por lo menos una de las R⁵, R⁶, R⁷, se seleccionan entre halógeno o alquilsulfonilamino inferior, prefiriéndose más, aquéllos compuestos de la fórmula I, en donde, R⁶, es halógeno o alquilsulfonilamino inferior y, R⁵ y R⁷, son hidrógeno. Se prefieren especialmente, los compuestos de la fórmula I, en donde, R⁶, es cloro.

- 35 Se prefieren, también, los compuestos de la fórmula I en concordancia con la presente invención, en donde, R⁵ y R⁶, son halógeno y, R⁷, es hidrógeno. Se prefieren especialmente, aquéllos compuestos de la fórmula I, en donde, R⁵ y R⁶, son cloro.

Los compuestos preferidos de la fórmula I, en concordancia con la presente invención, se seleccionan de entre el grupo consistente en:

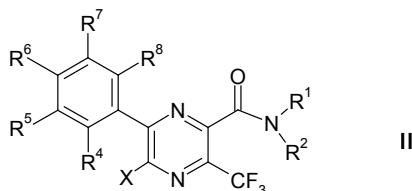
- 40 (2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)amida del ácido 6-(4-cloro-fenil)-5-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-3-trifluorometil-pirazin-2-carboxílico,
 ((1R,2R)-2-hidroxi-ciclohexil)-amida del ácido 6-(4-cloro-fenil)-5-ciclopropilmetoxi-3-trifluorometil-pirazin-2-carboxílico,
 (2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-amida del ácido 6-(4-cloro-fenil)-5-ciclopropilmetoxi-3-trifluorometil-pirazin-2-carboxílico,
 45 ((1R,2R)-2-hidroxi-ciclohexil)-amida del ácido 6-(3-cloro-fenil)-5-(2,2,2,-trifluoro-etoxi)-3-trifluorometil-pirazin-2-carboxílico,
 (2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-amida del ácido 6-(3-cloro-fenil)-5-(2,2,2,-trifluoro-etoxi)-3-trifluorometil-pirazin-2-carboxílico,
 50 ((1R,2R)-2-hidroxi-ciclohexil)-amida del ácido 6-(3-cloro-fenil)-5-ciclopropilmetoxi-3-trifluorometil-pirazin-2-carboxílico,
 (2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-amida del ácido 6-(3-cloro-fenil)-5-ciclopropilmetoxi-3-trifluorometil-pirazin-2-carboxílico,
 ((1R,2R)-2-hidroxi-ciclohexil)-amida del ácido 6-(3-cloro-fenil)-5-fenoxi-3-trifluorometil-3-trifluorometil-pirazin-2-carboxílico,
 55 (2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-amida del ácido 6-(3-cloro-fenil)-5-fenoxi-3-trifluorometil-pirazin-2-carboxílico,
 ((1R,2R)-2-hidroxi-ciclohexil)-amida del ácido 6-(3-cloro-fenil)-5-(piridin-2-ilmetoxi)-3-trifluorometil-pirazin-2-carboxílico,
 (2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-amida del ácido 6-(3-cloro-fenil)-5-(piridin-2-ilmetoxi)-3-trifluorometil-pirazin-2-carboxílico,
 60 ((1R,2R)-2-hidroxi-ciclohexil)-amida del ácido 6-(3,4-dicloro-fenil)-5-(2,2,2,-trifluoro-etoxi)-3-trifluorometil-pirazin-2-carboxílico,
 (2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-amida del ácido 6-(3,4-dicloro-fenil)-5-(2,2,2,-trifluoro-etoxi)-3-trifluoro-metil-pirazin-2-carboxílico,
 ((1R,2R)-2-hidroxi-ciclohexil)-amida del ácido 6-(3,4-dicloro-fenil)-5-ciclopropilmetoxi-3-trifluorometil-pirazin-2-carboxílico,
 65

(2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-amida del ácido 6-(3,4-dicloro-fenil)-5-ciclopropilmetoxi-3-trifluorometil-pirazin-2-carboxílico,
 ((1R,2R)-2-hidroxi-ciclohexil)-amida del ácido 6-(3,4-dicloro-fenil)-5-fenoxi-3-trifluorometil-pirazin-2-carboxílico,
 (2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-amida del ácido 6-(3,4-dicloro-fenil)-5-fenoxi-3-trifluorometil-pirazin-2-carboxílico,
 ((1R,2R)-2-hidroxi-ciclohexil)-amida del ácido 6-(3,4-dicloro-fenil)-5-(piridin-2-ilmetoxi)-3-trifluorometil-pirazin-2-carboxílico,
 (2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-amida del ácido 6-(3,4-dicloro-fenil)-5-(piridin-2-ilmetoxi)-3-trifluorometil-pirazin-2-carboxílico,
 ((1R,2R)-2-hidroxi-ciclohexil)-amida del ácido 6-(4-metanosulfonilamino-fenil)-5-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-3-trifluorometil-pirazin-2-carboxílico,
 (2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-amida del ácido 6-(4-metanosulfonilamino-fenil)-5-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-3-trifluorometil-pirazin-2-carboxílico,
 ((1R,2R)-2-hidroxi-ciclohexil)-amida del ácido 6-(4-metanosulfonilamino-fenil)-5-ciclopropilmetoxi-3-trifluoro-metil-pirazin-2-carboxílico,
 (2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-amida del ácido 6-(4-metanosulfonilamino-fenil)-5-ciclopropilmetoxi-3-trifluoro-metil-pirazin-2-carboxílico,
 ((1R,2R)-2-hidroxi-ciclohexil)-amida del ácido 6-(4-metanosulfonilamino-fenil)-5-fenoxi-3-trifluorometil-pirazin-2-carboxílico,
 (2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-amida del ácido 6-(4-metanosulfonilamino-fenil)-5-fenoxi-3-trifluorometil-pirazin-2-carboxílico,
 ((1R,2R)-2-hidroxi-ciclohexil)-amida del ácido 6-(4-metanosulfonilamino-fenil)-5-(piridin-2-ilmetoxi)-3-trifluorometil-pirazin-2-carboxílico,
 (2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-amida del ácido 6-(4-metanosulfonilamino-fenil)-5-(piridin-2-ilmetoxi)-3-trifluorometil-pirazin-2-carboxílico.
 y todas las sales farmacéuticamente aceptables de éstos.

Se prefiere especialmente, un compuesto de la fórmula I, el cual es la ((1R,2R)-2-hidroxi-ciclohexil)-amida del ácido 6-(4-cloro-fenil)-5-ciclopropilmetoxi-3-trifluorometil-pirazin-2-carboxílico,

El compuesto de la fórmula I de la invención, puede prepararse mediante un procedimiento, procedimiento éste que comprende,

acoplar un compuesto de la fórmula



en donde, X, es halógeno y R¹, R² y R⁴ a R⁸, son tal y como se definen anteriormente, arriba, con un alcohol de la fórmula



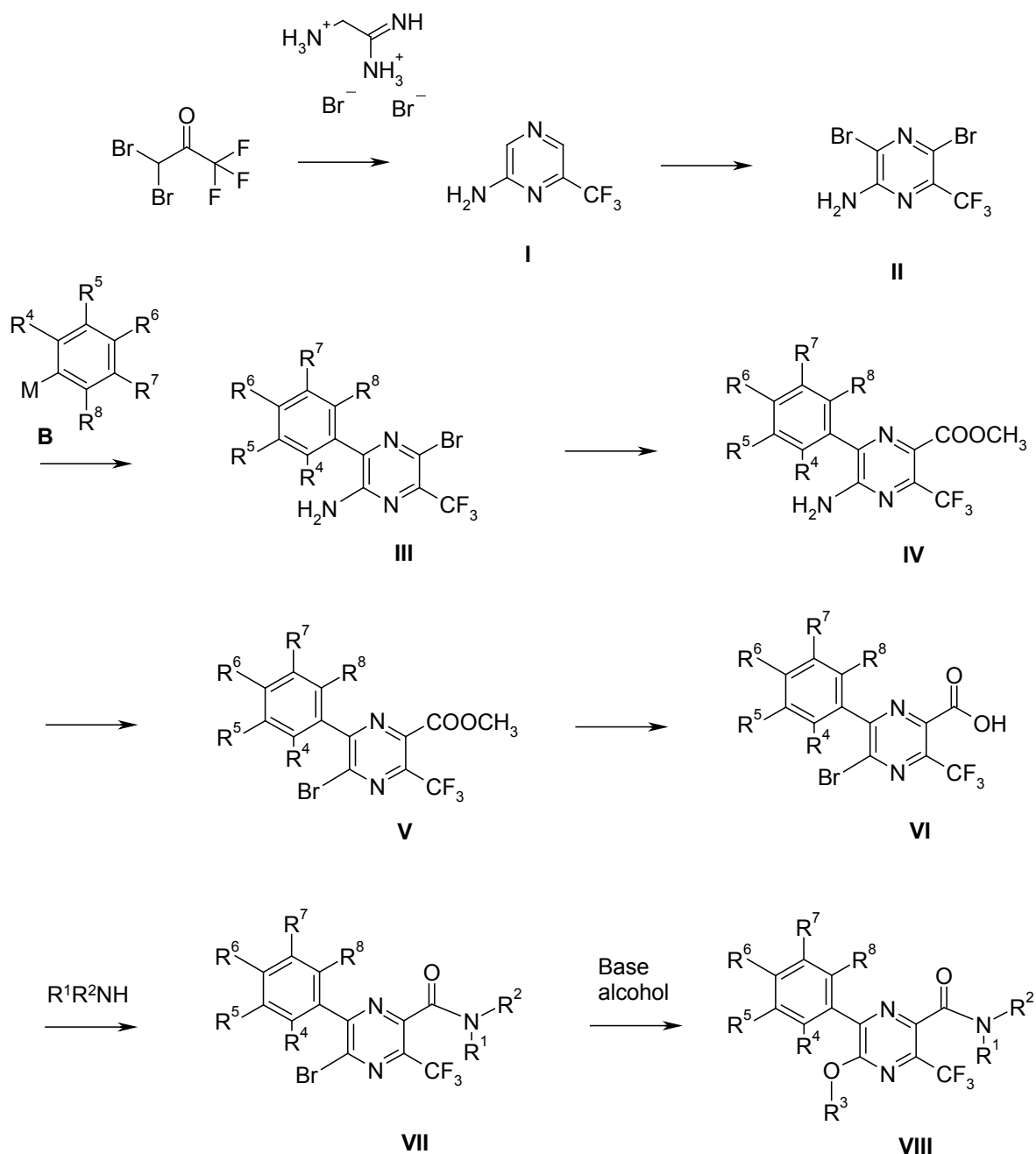
en donde, R³, es tal y como se define anteriormente, arriba, en presencia de una base apropiada, y, en caso deseado, convirtiendo el compuesto resultante de la fórmula I, en una sal de éste, farmacéuticamente aceptable.

La base apropiada, puede seleccionarse de entre el grupo consistente en compuestos de metal-alquilo, híbridos de metales alcalinos y carbonatos de metales alcalinos. Los compuestos de metales alcalinos preferidos, son el n-butil-litio o el tert.-butil-litio. De una forma preferible, el híbrido de metal alcalino, es hidruro sódico. El carbonato de metal alcalino preferido, es carbonato de cesio. X, es halógeno, de una forma preferible, X es bromo.

Así, de esta forma, los compuestos de la fórmula I, pueden fabricarse mediante procedimientos proporcionados en los ejemplos y en concordancia con la síntesis de la forma que se describe en el esquema I, facilitado abajo, a

continuación. Los materiales de partida, o bien se encuentran comercialmente disponibles en el mercado, o bien pueden prepararse mediante procedimientos análogos a los procedimientos proporcionados abajo, a continuación, o en los ejemplos, o mediante procedimientos que son conocidos en el arte especializado de la técnica.

5 Esquema 1



10 Siguiendo el procedimiento en concordancia con el esquema 1, puede utilizarse, como material de partida, el compuesto I (6-trifluoromeetil-pirazin-2-ilamina). El compuesto I, puede prepararse mediante un secuencia de dos etapas, partiendo de la 3,3-dibromo-1,1,1-trifluoro-propan-2-ona y el dihidrobromuro de 2-amino-acetamida, procediendo, en primer lugar, a hacer reaccionar la 3,3-dibromo-1,1,1-trifluoro-propan-2-ona con acetato sódico y, a continuación, procediendo a condensar con el dihidrobromuro de 2-amino-acetamida (patente estadounidense U.S. n° 4.293.552).

El compuesto II, puede obtenerse a partir del compuesto I, mediante la reacción con agentes de bromación, tales como el bromo, la N-bromosuccinimida o el complejo de bromo con piridina, de una forma preferible, N-bromosuccinimida, con un disolvente inerte, de una forma preferible, agua.

5 Los compuestos de la fórmula general III, pueden obtenerse a partir del compuesto II, mediante la reacción con una especie apropiada de metal sustituido por arilo de la fórmula B, de una forma preferible, un ácido arilborónico o éster del ácido arilborónico, en presencia de un catalizador apropiados, de una forma preferible, un catalizador de paladio y, de una forma preferible, mezclas de acetato de paladio (II) / trifenilfosfina ó complejos de cloruro de paladio (II) –
10 $\text{dppf}(1,1'\text{-bis}(\text{difenilfosfino})\text{ferroceno})$ ó $\text{tetrakis}(\text{trifenilfosfino})\text{paladio}(0)$ y una base, de una forma preferible, carbonato sódico acuoso, en un disolvente inerte, tal como la dimetilformamida, el tolueno ó, de una forma más preferible, el 2,2-dimetoxietano, a unas temperaturas comprendidas dentro de unos márgenes que van desde la temperatura ambiente o, de una forma más preferible a la temperatura de reflujo. De una forma preferible, la reacción, acontece en átomo de bromo que es contiguo con el grupo amino.

15 Los compuestos de la fórmula general IV, pueden obtenerse a partir de compuestos de la fórmula general III, carbonilación catalizada mediante paladio (II), de una forma preferible, acetato de paladio (II), en presencia de una base asociada, tal como una base de amina terciaria, de una forma preferible, trietilamina, en un disolvente apropiado, tal como un alcohol, de una forma preferible, metanol.

20 Los compuestos de la fórmula general V, pueden obtenerse a partir de compuestos de la fórmula general IV, mediante reacción de agentes nitrantes, tales como un nitrito de metal, ó un nitrito orgánico, de una forma más preferible, nitrato de isoamil, en presencia de una fuente de bromuro, tal como el ácido bromhídrico ó, de una forma más preferible, trimetilbromosilano, en un disolvente apropiado, tal como el consistente en hidrocarburos halogenados, de una forma más preferible, dibromometano.

25 Los compuestos de la fórmula general V, pueden obtenerse a partir de la saponificación de compuestos de la fórmula general V, mediante procedimientos que son conocidos en el arte especializado de la técnica, como por ejemplo, mediante la saponificación con hidróxido de metales alcalinos, como por ejemplo, hidróxido sódico, en un disolvente apropiado, como por ejemplo, una mezcla de THF y agua.

30 En la etapa siguiente, se obtienen compuestos de la fórmula general VII, a partir de compuestos de la fórmula general VI y la correspondiente amina de la fórmula $\text{R}^1\text{R}^2\text{NH}$, mediante reacciones apropiadas de formación de enlaces o eslabones de amida. Estas reacciones, son conocidas en el arte especializado de la técnica. Así, por ejemplo, los agentes de acoplamiento tales como el N,N'-carbonildiimidazol (CDI), N,N'-diciclohexilcarbodiimida (DCC), 1-(3-dimetil-aminopropil)-3-etilcarbodiimida clorhidrato (EDCI), 1-[bis-(dimetilamino)-metileno]-1H-1,3,4-triazolo[4,5-b]piridino-3-óxido hexafluorofosfato (HATU), 1-hidroxi-1,3,4-benzotriazol (HOBT), u O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio tetrafluoro-borato (TBTU), pueden emplearse para efectuar dichas transformaciones. Un procedimiento conveniente, es el consistente en utilizar 1-cloro-N,N,2-trimetilpropenilamina, activando los compuestos de la fórmula general VI, formando sus cloruros de ácido y, a continuación, haciendo reaccionar una
35 amina correspondiente de la fórmula general $\text{R}^1\text{R}^2\text{NH}$, en presencia de una base apropiada, tal como una base de amina terciaria, tal como la trietilamina, de una forma más preferible, una base de Huenig.

40 Los compuestos de la fórmula general VIII, pueden obtenerse a partir de compuestos de la fórmula general VII, mediante la reacción con correspondientes alcoholes alifáticos o aromáticos, tales como el trifluoroetanol, 45 ciclopropilmetanol, piridin-2-il-metanol ó fenol, en presencia de una base apropiada, tal como un compuesto de metal alcalino, de una forma preferible, butil-litio, híbridos de metales alcalinos, de una forma preferible, hidruro de sodio, o carbonatos de metales alcalinos, de una forma preferible, carbonato de cesio, en un disolvente apropiado, tal como el tetrahidrofurano, la dimetilformamida, el dimetilsulfóxido, o el alcohol reaccionante en sí mismo, a temperaturas comprendidas dentro de unos márgenes que van de 0°C a la temperatura de reflujo, de una forma preferible, de 0°C a la temperatura ambiente, o a reflujo del correspondiente alcohol (por ejemplo, trifluoroetanol).
50

Tal y como se ha descrito anteriormente, arriba, los compuestos de la fórmula I de la presente invención, pueden utilizarse como medicamentos para el tratamiento y / o profilaxis de enfermedades que pueden prepararse con agentes para aumentar el HDL-colesterol. "Enfermedades que pueden tratarse con agentes que aumentan el HDL-colesterol", significa tales tipos de enfermedades como la aterosclerosis, la enfermedad vascular periférica, la dislipemia, la hiperbetalipoproteinemia, la hipoalfalipoproteinemia, la hipercolesterolemia, la hipertrigliceridemia, la hipercolesterolemia familiar, los trastornos cardiovasculares, la angina, la isquemia, la isquemia cardíaca, la apoplejía, el infarto de miocardio, la lesión de reperusión, la restenosis angioplástica, la hipertensión y las complicaciones vasculares de la diabetes, obesidad o endotoxemia. De una forma preferible, tales tipos de
55 enfermedades, son la aterosclerosis, la enfermedad vascular periférica, y la dislipemia. De una forma mayormente preferible, la enfermedad, es la dislipemia.

La invención, se refiere también, por lo tanto, a una composición farmacéutica que comprende un compuesto tal y como se ha definido anteriormente, arriba, y un portador o vehículo farmacéuticamente aceptable y / o un adyuvante,

el cual es de utilidad para el tratamiento y / o profilaxis que pueden tratarse con agentes para aumentar el HDL-colesterol.

5 Así, de este modo, la invención, se refiere a una composición farmacéutica tal y como se define anteriormente, arriba, para el tratamiento y / o profilaxis de la aterosclerosis, la enfermedad vascular periférica, la dislipemia, la hiperbetalipoproteinemia, la hipoalfa-lipoproteinemia, la hipercolesterolemia, la hiper-trigliceridemia, la hipercolesterolemia familiar, los trastornos cardiovasculares, la angina, la isquemia, la isquemia cardíaca, la apoplejía, el infarto de miocardio, la lesión de reperfusión, la restenosis angioplástica, la hipertensión y las complicaciones vasculares de la diabetes, la obesidad o la endotoxemia.

10 Adicionalmente, además, la invención, se refiere al uso de compuestos de la fórmula I, tal y como se han descrito anteriormente, para la preparación de un medicamento para el tratamiento y / o profilaxis de enfermedades que pueden tratarse con agentes para aumentar la HDL.

15 Adicionalmente, además, los compuestos de la fórmula I, son de utilidad, en combinación o en asociación con otro compuesto, seleccionándose, el citado compuesto, de entre el grupo consistente en un inhibidor de HMG-CoA-reductasa, un inhibidor de la proteína de transferencia de triglicéridos microsómicos (MTP) / secreción de la ApoB, un activador de PPAR, un inhibidor de la proteína de transferencia de éster de colestearilo (CETP), un inhibidor de reingestión de ácido bílico, un inhibidor de la absorción de colesterol, un inhibidor de la síntesis de colesterol, un fibrato, niacina, preparaciones que contienen niacina u otros agonistas de HM74a, una resina intercambiadora de iones, un antioxidante, un inhibidor de la ACAT o un secuestrante de ácido bílico.

25 Los compuestos de la fórmula I y / o su sales farmacéuticamente aceptables, pueden utilizarse en forma de composiciones farmacéuticas, para la administración enteral, parenteral, ó tópica. Éstas pueden administrarse, por ejemplo, por vía bucal, por ejemplo, en forma de tabletas, tabletas recubiertas, grageas, cápsulas de gelatina dura y blanda, soluciones, emulsiones, o suspensiones, oralmente, como por ejemplo, en forma de cavidades bucales, rectalmente, por ejemplo, en forma de supositorios, parenteralmente, por ejemplo, en forma de soluciones de inyección o soluciones de infusión, para la inyección intramuscular, intravenosa o subcutánea, o tópicamente, por ejemplo, en forma de ungüentos, cremas o aceites. Se prefiere la administración oral.

30 La producción de las composiciones farmacéuticas, puede efectuarse de una forma tal, que pueda ser familiar para cualquier persona experta en el arte especializado de la técnica, procediendo a aportar los compuestos descritos de la fórmula I y / o sus sales farmacéuticamente aceptables, opcionalmente, en combinación con otras sustancias terapéuticamente valiosas, en una forma de administración galénica, conjuntamente con materiales portadores o vehículos apropiados, sólidos o líquidos, no tóxicos, inertes, terapéuticamente compatibles y, en caso deseado, adyuvantes farmacéuticos usuales.

35 Los materiales portadores o vehículos apropiados, no son únicamente materiales portadores o vehículos inorgánicos, sino también, materiales portadores o vehículos orgánicos. Así, por ejemplo, la lactosa, el almidón de maíz o derivados de éste, el talco, el ácido esteárico o sus sales, pueden utilizarse para tabletas, tabletas recubiertas, grageas, y cápsulas de gelatina dura. Los materiales portadores o vehículos apropiados para cápsulas de gelatina blanda son, por ejemplo, aceites vegetales, ceras, grasas y polioles semi-sólidos y líquidos (dependiendo de la naturaleza de ingredientes activo, en el caso de cápsulas de gelatina blanda, puede no obstante no requerirse portadores o vehículos). Los materiales portadores o vehículos apropiados para la producción de soluciones y jarabes son, por ejemplo, agua, polioles, sacarosa, azúcar invertido y por el estilo. Los materiales portadores o vehículos apropiados para las soluciones para inyección son, por ejemplo, agua, alcoholes, polioles, glicerina y aceites vegetales. Los materiales portadores o vehículos apropiados para los supositorios son, por ejemplo, aceites solidificados, ceras, grasas y polioles semi-líquidos o líquidos. Los materiales portadores o vehículos apropiados para las preparaciones tópicos son los glicéridos, glicéricos semi-sintéticos y sintéticos, aceites hidrogenados, ceras 40 líquidas, parafinas líquidas, alcoholes grasos líquidos, esteroides, polietilenglicoles y derivados de celulosa.

45 Los estabilizadores, conservantes, agentes humectantes y emulsionantes, agentes mejoradores del sabor, sales para variar la presión osmótica, sustancias tamponantes, solubilizantes, colorantes y agentes enmascarantes usuales y antioxidantes, usuales, entran en consideración como adyuvantes farmacéuticos.

55 La cantidad o dosificación terapéuticamente efectiva de los compuestos de la fórmula I, puede variar, dentro de unos amplios límites, en dependencia de la enfermedad a ser controlada, la edad y la condición del paciente, y la forma de administración, y se ajustará, por supuesto, a los requerimientos individuales de cada caso particular. Para los pacientes adultos, entra en consideración una dosis diaria de aproximadamente 1 a 100 mg, especialmente, de 1 a 60 50 mg. En dependencia de la gravedad de la enfermedad y del perfil farmacológico preciso, el compuesto, podría administrarse mediante una o varias unidades de dosificación diarias, por ejemplo, en 1 a 3 unidades de dosificación.

Las composiciones farmacéuticas, contienen, de una forma conveniente, de aproximadamente 1 a aproximadamente 100 mg del compuesto de la fórmula I, de una forma preferible, de 5 a 50 mg, del compuesto de la fórmula I.

- 5 Los tests de ensayo que se facilitan a continuación, se llevaron a cabo con objeto de determinar la actividad de los compuestos de la fórmula I, y sus propiedades farmacéuticamente evaluables.

Ensayo de eflujo de colesterol

10 La capacidad de los compuestos de la invención, para estimular el eflujo de colesterol, se determina en cultivos replicados de células THP, en microplacas de 96 hoyos. Las células, se colocan en la placa, a una densidad inicial de 150.000 células / hoyo, y se diferencian a macrófagos, mediante la adición de PMA (100 ng/ml), durante un transcurso de tiempo de 72 horas, en suero bovino fetal al 10%, 3 µl/l de b-mercaptoetanol, medio RPMI-1640. Las células, se lavan una vez con RPMI-1640, y se cargan con medio RPMI-1640 que contiene un 2% de FCS, 50 µg/ml de LDL acetilado, y 10 µCi/ml de [³H]colesterol, durante un transcurso de tiempo de 48 horas, a una temperatura de 37°C. Después de la carga, las células, se lavan una vez con RPMI-1640, y se incuban con el compuesto de interés, a partir de soluciones de DMSO, durante un transcurso de tiempo adicional de 24 horas, en medio RPMI-1640 que contiene 1 mg/ml de albúmina de suero bovino, exenta de ácido grasos (BSA). Después de la incubación, las células se lavan una vez, y se induce el eflujo de colesterol, mediante la adición de 10 µg/ml de Apolipoproteína AI en RPMI-1640 que contiene 1 mg/ml de BSA, y en presencia del compuesto, durante un transcurso de tiempo adicional de 6 horas. Después de la incubación, se determina la radioactividad en los sobrenadantes, y se expresa el eflujo de colesterol, como el porcentaje de estimulación sobre los cultivos replicados, tratados únicamente con DMSO. Se ajustaron las curvas sigmoidales, utilizando el programa Xlfit3 (ID Business Solutions Ltd. UK), y se determinaron los valores de EC₅₀.

25 Los compuestos de la presente invención, exhiben unos valores de EC₅₀, comprendidos dentro de unos márgenes que van de 0,01 µM a 2,0 µM, en el ensayo de eflujo de colesterol. De una forma preferible, los compuestos de la presente invención, tienen unos valores de EC₅₀, comprendidos dentro de unos márgenes que van de 0,01 µM a 1,2 µM; de una forma más preferible, de 0,01 µM a 0,6 µM.

30

	EC ₅₀ [µM]
1	0,61
2	0,57
3	0,72

Afinidad hacia el receptor de cannabinoides CB1

35 La afinidad de los compuestos de la fórmula I de la presente invención, hacia los receptores de cannabinoides CB1, se determinó según se describe en la patente internacional WO 2007 / 147 746, página 31. De una forma sorprendente, los compuestos de la presente invención, muestran únicamente una reducida afinidad para el receptor CB1, en comparación con los compuestos de la patente internacional WO 2007 / 147 746. Éstos poseen afinidades por encima de 1 µM y, de una forma preferible, por encima de 3 µM.

40 Una demostración adicional de las actividades biológicas de los compuestos de la presente invención, puede realizarse mediante los siguientes ensayos in vivo, los cuales son conocidos, en el arte especializado de la técnica.

Efectos en los niveles de lípidos en plasma, en ratas flacas alimentadas con alimentos balanceados

45 Se procedió a determinar los efectos de los compuestos de la fórmula I, en los niveles de lípidos en el plasma, en ratas del tipo Sprague-Dawley, alimentadas con alimentos balanceados, con compuestos administrados mediante alimentación por sonda p.o. Después de una semana de aclimatación, se procedió a recolectar muestras de sangre procedente de animales que habían estado 4 horas en ayunas, para la determinación de lípidos en el plasma. Los animales, se asignaron, a continuación, a grupos de tratamiento, en base a los niveles de HDL-colesterol. Los compuestos de la fórmula I, se administraron mediante alimentación por sonda, una vez al día, durante cinco días.

50 Los animales de control, recibieron únicamente vehículo. Se procedió a recolectar la sangre, en el día cinco, procedente de ratas que habían estado 4 horas en ayunas, 2 horas después del tratamiento final, para el análisis de lípidos en plasma. Se procedió a determinar el colesterol total, el HDL-colesterol, y los triglicéridos, mediante la medición del colesterol total, HDL-colesterol, LDL-colesterol y triglicérido, utilizando ensayos calorimétricos enzimáticos (Roche Diagnostic GmbH, Mannheim, Alemania). Se procedió, también, a cuantificar el HDL-C, utilizando cromatografía de exclusión de tamaño sobre columna Superpose-6, utilizando un sistema SMART (Farmacia). La distribución de lipoproteínas, se calculó asumiendo una distribución de Gauss, para cada pico,

55

utilizando un procedimiento no lineal de ajuste de curva de cuadrados mínimos, para calcular el área bajo la curva. Se procedió, también, a determinar la concentración de los compuestos, en el plasma.

Efectos en los niveles de lípidos en el plasma, en ratas alimentadas con dietas ricas en grasas

5 Se procedió, también, a determinar la eficacia de los compuestos, en la modulación de los niveles de lípidos en el plasma, en ratas macho, obesas, del tipo Sprague Dawley, después de 28 – 29 días de administración de los compuestos. Se procedió a alimentar ratas macho del tipo Sprague – Dawley, de 10 semanas de edad, con una
10 dieta alta en grasas, durante un transcurso de tiempo de 3 semanas. Las ratas obesas, se distribuyeron en grupos, en concordancia con BW (pesos corporales) homogéneos, y se evaluaron, en cuanto a lo referente al FI, una semana después del inicio del tratamiento. El tratamiento, se administró como una mezcla de alimentos. El día 29, se procedió a extraer sangre, por la mañana, bajo una ligera anestesia (método retro-orbital), en condiciones post
15 prandiales, es decir, 4 horas después de haberse retirado los alimentos. Se procedió a separar el plasma de la sangre, mediante una centrifugación de reducida velocidad, y se tomaron los órganos seleccionados (por ejemplo, hígado, grasa). Se procedió a determinar el colesterol total, el HDL-colesterol, y los triglicéridos, mediante la medición del colesterol total, HDL-colesterol, LDL-colesterol y triglicérido, utilizando ensayos calorimétricos enzimáticos (Roche Diagnostic GMBH, Mannheim, Alemania). Se procedió, también, a cuantificar el HDL-C, utilizando cromatografía de exclusión de tamaño sobre columna Superpose-6, utilizando un sistema SMART (Pharmacia). La distribución de lipoproteínas, se calculó asumiendo una distribución de Gauss, para cada pico,
20 utilizando un procedimiento no lineal de ajuste de curva de cuadrados mínimos, para calcular el área bajo la curva. Se procedió, también, a determinar la concentración de los compuestos, en el plasma.

Efectos en los niveles de lípidos en el plasma, en hamsters

25 Se procedió a determinar la eficacia de los compuestos, en la modulación de los niveles de lípidos en el plasma, en hamsters, después de 5 días de administración diaria de los compuestos. En los estudios, se utilizaron hamsters machos, de 6 – 8 semanas de edad. Después de una semana de aclimatación, se procedió a recolectar muestras de sangre procedente de animales que habían estado 4 horas en ayunas, para la determinación de lípidos en el plasma. Los animales, se asignaron, a continuación, a grupos de tratamiento, en base a los niveles de HDL-
30 colesterol. Los compuestos, se administraron mediante alimentación por sonda, una vez al día, durante cinco días. Los animales de control, recibieron únicamente vehículo. Se procedió a recolectar la sangre, en el día cinco, procedente de ratas que habían estado 4 horas en ayunas, 2 horas después del tratamiento final, para el análisis de lípidos en plasma. Se procedió a determinar el colesterol total, el HDL-colesterol, y los triglicéridos, utilizando ensayos calorimétricos enzimáticos (Roche Diagnostic GMBH, Mannheim, Alemania). Se procedió, también, a cuantificar los niveles de HDL-colesterol, LDL-colesterol y VLDL-colesterol, utilizando cromatografía de exclusión de tamaño sobre columna Superpose-6, utilizando un sistema SMART (Pharmacia). La distribución de lipoproteínas, se calculó asumiendo una distribución de Gauss, para cada pico, utilizando un procedimiento no lineal de ajuste de curva de cuadrados mínimos, para calcular el área bajo la curva. Se procedió, también, a determinar la
35 concentración de los compuestos, en el plasma.

40 Efectos en los niveles de lípidos en el plasma, en hamsters alimentados con colesterol / grasa

Se procedió también a determinar la eficacia de los compuestos, en la modulación de los niveles de lípidos en el plasma, en hamsters alimentados con colesterol / grasa. El protocolo, es idéntico al que se ha descrito
45 anteriormente, arriba, excepto en cuanto a lo referente al hecho de que, los animales, se alimentan con dieta de alimentos balanceados, enriquecidos con un 10% (peso / peso) de grasa saturada, y un 0,05% (peso / peso) de colesterol. Los animales, recibieron esta dieta alta en grasas, durante un transcurso de tiempo de 2 semanas, antes de iniciar la administración del compuesto, y se continuó con esta dieta, durante la totalidad del estudio. El tratamiento previo de 2 semanas, indujo un incremento de colesterol y triglicéridos en el plasma, permitiendo una
50 mejor valoración de los cambios del LDL-C y de los triglicéridos.

Ejemplos

Ejemplo 1

55 Preparación de la ((1R,2R)-2-hidroxi-ciclohexil)-amida del ácido 6-(4-cloro-fenil)-5-ciclopropilmetoxi-3-trifluoro-metil-pirazin-2-carboxílico
Se procedió a añadir, a 0,048 g de ((1R,2R)-2-hidroxi-ciclohexil)-amida del ácido 5-bromo-6-(4-cloro-fenil)-3-trifluoro-
60 metil-pirazin-2-carboxílico, 1 ml de una solución 0,25 M de ciclopropilmetóxido de litio en tetrahidrofurano y, la mezcla, se agitó a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 30 minutos. La mezcla de reacción, de tonalidad naranja, se distribuyó entre ácido cítrico al 10% y acetato de etilo. Las fases, se separaron y, la fase orgánica, se lavó con salmuera. Después de la evaporación, el residuo cristalino, se trituro bajo metanol, para proporcionar un rendimiento productivo de 0,28 g del compuesto del epígrafe, como cristales de color blanco. MS (M-H) a 468,2.
65 Los materiales de partida, se prepararon de la forma que sigue:

Ejemplo 1b

Preparación de ((1R,2R)-2-hidroxi-ciclohexil)-amida del ácido 5-bromo-6-(4-cloro-fenil)-3-trifluorometil-pirazin-2-carboxílico

5 Se procedió a añadir, a una suspensión amarilla de 1,50 del ácido 5-bromo-6-(4-cloro-fenil)-3-trifluorometil-pirazin-2-carboxílico en 11 ml de diclorometano, mediante procedimiento de goteo, 0,608 g de 1-cloro-N,N,2-trimetilpropanilamina y, la solución amarilla resultante, se agitó a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 30 minutos. La solución de color naranja resultante, se añadió, mediante procedimiento de goteo, a una solución enfriada (mediante baño de hielo), de 0,522 g de (1R,2R)-2-amino-ciclohexanol y 0,7868 g de etildiisopropilamina en 10 ml de acetato de etilo. Esta solución de color rojo, se agitó a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 90 minutos. A la solución de color rojo, se le añadieron 30 ml de una solución acuosa de ácido cítrico al 10%. Se separaron las capas y, la fase orgánica, se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice, con un gradiente de heptano : acetato de etilo = 1 : 1, para proporcionar un rendimiento productivo de 1,56 g del compuesto del epígrafe, como cristales de color amarillo. MS (M-H) a 479,0 y 476,0.

Ejemplo 1c

Preparación del ácido 5-bromo-6-(4-cloro-fenil)-3-trifluoro-metil-pirazin-2-carboxílico

20 Se procedió a añadir, a una solución de 7,7 g de éster metílico del ácido 5-bromo-6-(4-cloro-fenil)-3-trifluoro-metil-pirazin-2-carboxílico en 50 ml de tetrahidrofurano, a una temperatura de 0°C, 20 ml de una solución 1M de hidróxido de litio en agua. Se retiró el baño de enfriamiento y, la mezcla, se agitó a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 20 minutos. La reacción de color naranja, se distribuyó entre heptano y agua. Las fases, se separaron, la fase acuosa, se mezcló con acetato de etilo y ácido cítrico acuoso al 10%, con lo cual, casi desapareció el color naranja. Las fases, se separaron y, la fase orgánica, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, y se evaporó bajo la acción de alto vacío, para proporcionar 5,54 g del compuesto del epígrafe, como un sólido de color amarillo. Este material, se recrystalizó en acetato de etilo / heptano, antes del uso. MS (M-H) a 381,1 y 379,1.

Ejemplo 1d

Preparación del éster metílico del ácido 5-bromo-6-(4-cloro-fenil)-3-trifluorometil-pirazin-2-carboxílico

30 Se procedió a añadir, a una suspensión de 2,11 g del éster metílico del ácido 5-amino-6-(4-cloro-fenil)-3-trifluorometil-pirazin-2-carboxílico en 20 ml de dibromometano, 1,59 g de nitrito de isoamilo y, la mezcla, se enfrió a una temperatura de 0°C. A la suspensión resultante, se le añadieron 2,922 g de trimetilbromosilano y, la mezcla, se agitó a una temperatura de 0°C, durante un transcurso de tiempo de 10 minutos (sin ninguna conversión mediante HPLC) y a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 3 horas. A la mezcla de reacción de tonalidad oscura, se le añadieron otros 1,59 g de nitrito de isoamilo y, la mezcla, se agitó a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 6 horas. La mezcla de reacción de tonalidad oscura, se vertió sobre hielo y aproximadamente 20 ml de bicarbonato sódico al 10% y, el producto, se extrajo con diclorometano (2,64 g de material crudo, el cual cristalizó) y se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (20 g hep : EE = 1 : 1), para proporcionar 2,290 g del compuesto del epígrafe, como cristales de color blanco. MS (M+H, a 396,8 y 394,9).

Ejemplo 1e

Preparación del éster metílico del ácido 5-amino-6-(4-cloro-fenil)-3-trifluorometil-pirazin-2-carboxílico

45 Se procedió a calentar una mezcla de 12,57 g de 5-bromo-3-(4-cloro-fenil)-6-trifluorometil-pirazin-2-ilamina, 0,60 g de complejo de cloruro de paladio (II)-dppf-diclorometano, 75 ml de metanol, 75 ml de acetato de etilo y 10,0 ml de trietilamina, a una temperatura de 110°C, en una autoclave, bajo 70 bar de monóxido de carbono, durante un transcurso de tiempo de 20 horas. Los disolventes, se evaporaron y, el residuo, se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice con diclorometano, para proporcionar 6,48 g del compuesto del epígrafe, como un sólido de color blanco. MS (M-H) a 330,1.

Ejemplo 1f

Preparación del 5-bromo-3-(4-cloro-fenil)-6-trifluoro-metil-pirazin-2-ilamina

55 A una mezcla de 6,08 g de 3,5-dibromo-6-trifluorometil-pirazin-2-ilamina, 3,25 g de ácido 4-clorofenilborónico y 1,095 g de tetrakis(trifenilfosfin)paladio(0) en 60 ml de 1,2-dimetoxietano, se le añadió una solución de 4,016 g de carbonato sódico en 22,74 ml de agua y, la mezcla, se calentó a reflujo, durante un transcurso de tiempo de 18 horas. La mezcla de reacción, se enfrió a la temperatura ambiente y se distribuyó entre ácido cítrico acuoso al 10% y acetato de etilo, las fases, se separaron y, la fase orgánica, se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice, con un gradiente de 9 : 1 heptano : diclorometano a 1 : 1 heptano : diclorometano, para proporcionar un rendimiento productivo de 4,45 g del compuesto de epígrafe, como un sólido de color blanco. MS (M-H) a 352,0 y 350,1.

Ejemplo 1g

Preparación de la 3,5-dibromo-6-trifluorometil-pirazin-2-ilamina

5 A una solución de 22,5 g de acetato sódico en 230 ml de agua, se le añadieron 21,5 g de 3,3-dibromo-1,1,1-trifluoropropano, a reflujo y, la mezcla se sometió a reflujo durante un transcurso de tiempo de 10 minutos. La solución resultante, se enfrió a una temperatura de 0°C, en un baño de acetona hielo, y se añadió, por procedimiento de goteo, a una suspensión de 19,5 g de dihidrobromuro de aminoacetamida en 250 ml de metanol, a una temperatura de -30°C (enfriamiento mediante hielo seco acetona) de tal forma que, la temperatura, no creciera por encima de -30°C, durante el proceso de adición. A la solución resultante, se le añadió, por procedimiento de goteo, una solución de 12,285 g de hidróxido sódico en 100 ml de agua. A continuación, se dejó que la mezcla, se calentara a la temperatura ambiente (baño de agua caliente), y después, se enfrió a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 3 horas. La reacción de tonalidad oscura, se concentró bajo el vacío de un aspirador, para eliminar el metanol, y se extrajo con acetato de etilo (4 veces). Las fases, se separaron y, la fase orgánica, se lavó con salmuera, se trató con carbón vegetal, y se secó con sulfato sódico y se evaporó. A la solución concentrada de tonalidad amarilla, se le añadió heptano y, la mezcla, se sembró con semillas, con lo cual se inició la cristalización. La mezcla, se agitó a la temperatura ambiente, para completar la cristalización. El sólido, se recolectó mediante filtración, para proporcionar 8,81 g del compuesto del epígrafe, como cristales de color amarillo claro. Las capas acuosas, se mantuvieron a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 72 horas y, a continuación, se extrajeron (2 veces) con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas, se trataron con carbón vegetal y sulfato sódico, y se evaporaron. El residuo, se recogió en diclorometano, y se añadió heptano. La mezcla, se concentró otra vez, hasta que aconteciera la cristalización. El sólido, se recolectó mediante filtrado, para proporcionar otros 2,06 g del compuesto del epígrafe, como cristales de color amarillo claro. MS(M-H) a 162,1.

Ejemplo 2

25 Preparación de la (2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-amida del ácido 6-(4-cloro-fenil)-5-(2,2,2,-trifluoro-etoxi)-3-trifluorometil-pirazin-2-carboxílico
Se procedió a calentar una mezcla de 0,050 g de (2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-amida del ácido 5-bromo-6-(4-cloro-fenil)-3-trifluorometil-pirazin-2-carboxílico y 0,050 g de carbonato de cesio, en 0,5 ml de tricloroetanol, a una temperatura de 80°C, durante un transcurso de tiempo de 20 minutos. La mezcla de reacción, se distribuyó entre ácido cítrico al 10% y acetato de etilo. Las fases, se separaron y, la fase orgánica, se lavó con salmuera, se evaporó, y el residuo cristalino, se trituró bajo heptano, para proporcionar un rendimiento productivo de 0,040 g del compuesto del epígrafe, como una materia en polvo de color blanquecino. MS (M-H) a 496,4 y 498,4.

35 El material de partida, se preparó de la siguiente forma:

Ejemplo 2b

40 Preparación de la (2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-amida del ácido 5-bromo-6-(4-cloro-fenil)-3-trifluorometil-pirazin-2-carboxílico
De una forma análoga a la del ejemplo 1b (2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-amida del ácido 5-bromo-6-(4-cloro-fenil)-3-trifluorometil-pirazin-2-carboxílico), el compuesto del epígrafe, se obtuvo procediendo a sustituir el leucinol, con 1-amino-2-ciclopropan-2-ol.

Ejemplo 3

Preparación de la (2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-amida del ácido 6-(4-cloro-fenil)-5-ciclopropilmetoxi-3-trifluorometil-pirazin-2-carboxílico
50 Se procedió a añadir, a una solución de 0,048 g de (2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-amida del ácido 5-bromo-6-(4-cloro-fenil)-3-trifluorometil-pirazin-2-carboxílico en 0,3 ml de dimetilsulfóxido, 0,2 ml de una solución 1M de ciclopropilmetóxido en dimetilsulfóxido y, la mezcla, se agitó a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 30 minutos. La mezcla de reacción de color naranja, se distribuyó entre ácido cítrico al 10% y acetato de etilo. Las fases, se separaron y, la fase orgánica, se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice, con heptano: acetato de etilo = 9 : 1 a 1 : 1, para proporcionar un rendimiento productivo de 0,015 g del compuesto del epígrafe, como un sólido de color blanco. MS(M+H) a 468,3.

Ejemplo 4

60 Preparación de la ((1R,2R)-2-hidroxi-ciclohexil)-amida del ácido 6-(3-cloro-fenil)-5-(2,2,2,-trifluoro-etoxi)-3-trifluorometil-pirazin-2-carboxílico
De una forma análoga a la del ejemplo 2 ((2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-amida del ácido 6-(4-cloro-fenil)-5-(2,2,2,-trifluoro-etoxi)-3-trifluorometil-pirazin-2-carboxílico), se obtuvo el compuesto del epígrafe, procediendo a sustituir la (2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-amida del ácido 5-bromo-6-(4-cloro-fenil)-3-trifluorometil-pirazin-2-carboxílico, con ((1R,2R)-2-hidroxi-ciclohexil)-amida del ácido 5-bromo-6-(3-cloro-fenil)-3-trifluorometil-pirazin-2-carboxílico,
65 El material de partida, se preparó de la siguiente forma:

Ejemplo 4b

Preparación de la ((1R,2R)-2-hidroxi-ciclohexil)-amida del ácido 5-bromo 6-(3-cloro-fenil)-3-trifluorometil-pirazin-2-carboxílico

5 De una forma análoga a la del ejemplo 1b ((1R,2R)-2-hidroxi-ciclohexil)-amida del ácido 5-bromo-6-(4-cloro-fenil)-3-trifluorometil-pirazin-2-carboxílico), se obtuvo el compuesto del epígrafe, procediendo a ácido 5-bromo-6-(4-cloro-fenil)-3-trifluorometil-pirazin-2-carboxílico, con ácido 5-bromo-6-(3-cloro-fenil)-3-trifluorometil-pirazin-2-carboxílico. MS (M-H) a 477,9 y 476,0.

10 Ejemplo 5

Preparación de la (2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-amida del ácido 6-(3-cloro-fenil)-5-(2,2,2,-trifluoro-etoxi)-3-trifluorometil-pirazin-2-carboxílico

15 De una forma análoga a la del ejemplo 2 ((2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-amida del ácido 6-(4-cloro-fenil)-5-(2,2,2,-trifluoro-etoxi)-3-trifluorometil-pirazin-2-carboxílico), se obtuvo el compuesto del epígrafe, procediendo a sustituir la (2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-amida del ácido 5-bromo-6-(4-cloro-fenil)-3-trifluorometil-pirazin-2-carboxílico, con (2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-amida del ácido 5-bromo-6-(3-cloro-fenil)-3-trifluorometil-pirazin-2-carboxílico. El material de partida, se preparó de la siguiente forma:

20 Ejemplo 5b

Preparación de la (2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-amida del ácido 5-bromo 6-(3-cloro-fenil)-3-trifluorometil-pirazin-2-carboxílico

25 De una forma análoga a la del ejemplo 1b, se preparó el compuesto del epígrafe, a partir del ácido 5-bromo-6-(3-cloro-fenil)-3-trifluorometil-pirazin-2-carboxílico y leucinol racémico.

Ejemplo 6

Preparación de la ((1R,2R)-2-hidroxi-ciclohexil)-amida del ácido 6-(3-cloro-fenil)-5-ciclopropilmetoxi-3-trifluoro-metil-pirazin-2-carboxílico

30 De una forma análoga a la del ejemplo 2 ((1R,2R)-2-hidroxi-ciclohexil)-amida del ácido 6-(4-cloro-fenil)-5-ciclopropilmetoxi-3-trifluorometil-pirazin-2-carboxílico), se obtuvo el compuesto del epígrafe, procediendo a sustituir la ((1R,2R)-2-hidroxi-ciclohexil)-amida del ácido 5-bromo-6-(4-cloro-fenil)-3-trifluorometil-pirazin-2-carboxílico, con ((1R,2R)-2-hidroxi-ciclohexil)-amida del ácido 5-bromo-6-(3-cloro-fenil)-3-trifluorometil-pirazin-2-carboxílico.

35 Ejemplo 7

Preparación de la (2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-amida del ácido 6-(3-cloro-fenil)-5-ciclopropilmetoxi-3-trifluorometil-pirazin-2-carboxílico

40 De una forma análoga a la del ejemplo 3 (2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-amida del ácido 6-(4-cloro-fenil)-5-ciclopropilmetoxi-3-trifluorometil-pirazin-2-carboxílico), se obtuvo el compuesto del epígrafe, procediendo a sustituir la (2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-amida del ácido 5-bromo-6-(4-cloro-fenil)-3-trifluorometil-pirazin-2-carboxílico, con (2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-amida del ácido 5-bromo-6-(3-cloro-fenil)-3-trifluorometil-pirazin-2-carboxílico.

45 Ejemplo 8

Preparación de la ((1R,2R)-2-hidroxi-ciclohexil)-amida del ácido 6-(3-cloro-fenil)-5-fenoxi-3-trifluoro-metil-pirazin-2-carboxílico

50 De una forma análoga a la del ejemplo 1 ((1R,2R)-2-hidroxi-ciclohexil)-amida del ácido 6-(4-cloro-fenil)-5-ciclopropilmetoxi-3-trifluorometil-pirazin-2-carboxílico), se obtuvo el compuesto del epígrafe, procediendo a sustituir la ((1R,2R)-2-hidroxi-ciclohexil)-amida del ácido 5-bromo-6-(4-cloro-fenil)-3-trifluorometil-pirazin-2-carboxílico, con ((1R,2R)-2-hidroxi-ciclohexil)-amida del ácido 5-bromo-6-(3-cloro-fenil)-3-trifluorometil-pirazin-2-carboxílico y el ciclopropilmetanol con fenol..

55 Ejemplo 9

Preparación de la (2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-amida del ácido 6-(3-cloro-fenil)-5-fenoxi-3-trifluorometil-pirazin-2-carboxílico

60 De una forma análoga a la del ejemplo 3 (2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-amida del ácido 6-(4-cloro-fenil)-5-ciclopropilmetoxi-3-trifluorometil-pirazin-2-carboxílico), se obtuvo el compuesto del epígrafe, procediendo a sustituir la (2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-amida del ácido 5-bromo-6-(4-cloro-fenil)-3-trifluorometil-pirazin-2-carboxílico, con (2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-amida del ácido 5-bromo-6-(3-cloro-fenil)-3-trifluorometil-pirazin-2-carboxílico y el ciclopropilmetanol con fenol.

65

Ejemplo 10

Preparación de la ((1R,2R)-2-hidroxi-ciclohexil)-amida del ácido 6-(3-cloro-fenil)-5-(piridin-2-ilmetoxi)-3-trifluoro-metil-pirazin-2-carboxílico

5 De una forma análoga a la del ejemplo 1 ((1R,2R)-2-hidroxi-ciclohexil)-amida del ácido 6-(4-cloro-fenil)-5-ciclopropilmetoxi-3-trifluorometil-pirazin-2-carboxílico), se obtuvo el compuesto del epígrafe, procediendo a sustituir la ((1R,2R)-2-hidroxi-ciclohexil)-amida del ácido 5-bromo-6-(4-cloro-fenil)-3-trifluorometil-pirazin-2-carboxílico, con ((1R,2R)-2-hidroxi-ciclohexil)-amida del ácido 5-bromo-6-(3-cloro-fenil)-3-trifluorometil-pirazin-2-carboxílico y el

10 ciclopropilmetanol con piridin-2-il-metanol.

Ejemplo 11

Preparación de la (2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-amida del ácido 6-(3-cloro-fenil)-5-(piridin-2-ilmetoxi)-3-trifluorometil-pirazin-2-carboxílico

15 De una forma análoga a la del ejemplo 3 ((2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-amida del ácido 6-(4-cloro-fenil)-5-ciclopropilmetoxi-3-trifluorometil-pirazin-2-carboxílico), se obtuvo el compuesto del epígrafe, procediendo a sustituir la (2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-amida del ácido 5-bromo-6-(4-cloro-fenil)-3-trifluorometil-pirazin-2-carboxílico, con (2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-amida del ácido 5-bromo-6-(3-cloro-fenil)-3-trifluorometil-pirazin-2-carboxílico y el

20 ciclopropilmetanol con piridin-2-il-metanol.

Ejemplo 12

Preparación de la ((1R,2R)-2-hidroxi-ciclohexil)-amida del ácido 6-(3,4-dicloro-fenil)-5-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-3-trifluorometil-pirazin-2-carboxílico

25 De una forma análoga a la del ejemplo 4 ((1R,2R)-2-hidroxi-ciclohexil)-amida del ácido 6-(3-cloro-fenil)-5-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-3-trifluorometil-pirazin-2-carboxílico), se obtuvo el compuesto del epígrafe, procediendo a sustituir el éster metílico del ácido 5-bromo-6-(3-cloro-fenil)-3-trifluorometil-pirazin-2-carboxílico, con éster metílico del ácido 5-bromo-6-(3,4-dicloro-fenil)-3-trifluorometil-pirazin-2-carboxílico y éster metílico.

Ejemplo 13

Preparación de la (2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-amida del ácido 6-(3,4-cloro-fenil)-5-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-3-trifluorometil-pirazin-2-carboxílico

35 De una forma análoga a la del ejemplo 5 ((2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-amida del ácido 6-(3-cloro-fenil)-5-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-3-trifluorometil-pirazin-2-carboxílico), se obtuvo el compuesto del epígrafe, procediendo a sustituir el éster metílico del ácido 5-bromo-6-(3-cloro-fenil)-3-trifluorometil-pirazin-2-carboxílico, con el éster metílico del ácido 5-bromo-6-(3,4-dicloro-fenil)-3-trifluorometil-pirazin-2-carboxílico.

Ejemplo 14

Preparación de la ((1R,2R)-2-hidroxi-ciclohexil)-amida del ácido 6-(3,4-dicloro-fenil)-5-ciclopropilmetoxi-3-trifluorometil-pirazin-2-carboxílico

40 De una forma análoga a la del ejemplo 6 ((1R,2R)-2-hidroxi-ciclohexil)-amida del ácido 6-(3-cloro-fenil)-5-ciclopropilmetoxi-3-trifluorometil-pirazin-2-carboxílico), se obtuvo el compuesto del epígrafe, procediendo a sustituir el éster metílico del ácido 5-bromo-6-(3-cloro-fenil)-3-trifluorometil-pirazin-2-carboxílico, con éster metílico del ácido 5-bromo-6-(3,4-dicloro-fenil)-3-trifluorometil-pirazin-2-carboxílico.

Ejemplo 15

Preparación de la (2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-amida del ácido 6-(3,4-cloro-fenil)-5-ciclopropilmetoxi-3-trifluorometil-pirazin-2-carboxílico

50 De una forma análoga a la del ejemplo 7 ((2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-amida del ácido (3-cloro-fenil)-5-ciclopropilmetoxi-3-trifluorometil-pirazin-2-carboxílico), se obtuvo el compuesto del epígrafe, procediendo a sustituir el éster metílico del ácido 5-bromo-6-(3-cloro-fenil)-3-trifluorometil-pirazin-2-carboxílico, con el éster metílico del

55 ácido 5-bromo-6-(3,4-dicloro-fenil)-3-trifluorometil-pirazin-2-carboxílico.

Ejemplo 16

Preparación de la ((1R,2R)-2-hidroxi-ciclohexil)-amida del ácido 6-(3,4-dicloro-fenil)-5-fenoxi-3-trifluorometil-pirazin-2-carboxílico

60 De una forma análoga a la del ejemplo 8 ((1R,2R)-2-hidroxi-ciclohexil)-amida del ácido 6-(3-cloro-fenil)-5-fenoxi-3-trifluorometil-pirazin-2-carboxílico), se obtuvo el compuesto del epígrafe, procediendo a sustituir el éster metílico del ácido 5-bromo-6-(3-cloro-fenil)-3-trifluorometil-pirazin-2-carboxílico, con el éster metílico del ácido 5-bromo-6-(3,4-dicloro-fenil)-3-trifluorometil-pirazin-2-carboxílico.

65

Ejemplo 17

Preparación de la (2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-amida del ácido 6-(3,4-cloro-fenil)-5-fenoxi-3-trifluorometil-pirazin-2-carboxílico

5 De una forma análoga a la del ejemplo 9 ((2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-amida) del ácido 6-(3-cloro-fenil)-5-fenoxi-3-trifluorometil-pirazin-2-carboxílico), se obtuvo el compuesto del epígrafe, procediendo a sustituir el éster metílico del ácido 5-bromo-6-(3-cloro-fenil)-3-trifluorometil-pirazin-2-carboxílico, con el éster metílico del ácido 5-bromo-6-(3,4-dicloro-fenil)-3-trifluorometil-pirazin-2-carboxílico.

10 Ejemplo 18

Preparación de la ((1R,2R)-2-hidroxi-ciclohexil)-amida del ácido 6-(3,4-dicloro-fenil)-5-(piridin-2-ilmetoxi)-3-trifluorometil-pirazin-2-carboxílico

15 De una forma análoga a la del ejemplo 6 ((1R,2R)-2-hidroxi-ciclohexil)-amida del ácido 6-(3-cloro-fenil)-5-ciclopropilmetoxi-3-trifluorometil-pirazin-2-carboxílico), se obtuvo el compuesto del epígrafe, procediendo a sustituir el éster metílico del ácido 5-bromo-6-(3-cloro-fenil)-3-trifluorometil-pirazin-2-carboxílico, con el éster metílico del ácido 5-bromo-6-(3,4-dicloro-fenil)-3-trifluorometil-pirazin-2-carboxílico.

20 Ejemplo 19

Preparación de la (2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-amida del ácido 6-(3,4-cloro-fenil)-5-(piridin-2-il)metoxi-3-trifluorometil-pirazin-2-carboxílico

25 De una forma análoga a la del ejemplo 7 (2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-amida) del ácido 6-(3-cloro-fenil)-5-ciclopropilmetoxi-3-trifluorometil-pirazin-2-carboxílico), se obtuvo el compuesto del epígrafe, procediendo a sustituir el éster metílico del ácido 5-bromo-6-(3-cloro-fenil)-3-trifluorometil-pirazin-2-carboxílico, con el éster metílico del ácido 5-bromo-6-(3,4-dicloro-fenil)-3-trifluorometil-pirazin-2-carboxílico.

Ejemplo 20

30 Preparación de la ((1R,2R)-2-hidroxi-ciclohexil)-amida del ácido 6-(4-metanosulfonilamino-fenil)-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)-3-trifluorometil-pirazin-2-carboxílico

35 De una forma análoga a la del ejemplo 4 ((1R,2R)-2-hidroxi-ciclohexil)-amida) del ácido 6-(3-cloro-fenil)-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)-3-trifluorometil-pirazin-2-carboxílico), se obtuvo el compuesto del epígrafe, procediendo a sustituir la 5-bromo-3-(3-cloro-fenil)-6-trifluorometil-pirazin-2-ilamina por la N-[4-(3-amino-6-bromo-5-trifluorometil-pirazin-2-il)-fenil]-metanosulfonamida.

Ejemplo 21

40 Preparación de la (2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-amida del ácido 6-(4-metanosulfonilamino-fenil)-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)-3-trifluorometil-pirazin-2-carboxílico

45 De una forma análoga a la del ejemplo 5 (2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-amida del ácido 6-(3-cloro-fenil)-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)-3-trifluorometil-pirazin-2-carboxílico, se obtuvo el compuesto del epígrafe, procediendo a sustituir la 5-bromo-3-(3-cloro-fenil)-6-trifluorometil-pirazin-2-ilamina por la N-[4-(3-amino-6-bromo-5-trifluorometil-pirazin-2-il)-fenil]-metano-sulfonamida.

Ejemplo 22

Preparación de la ((1R,2R)-2-hidroxi-ciclohexil)-amida del ácido 6-(4-metanosulfonilamino-fenil)-5-ciclopropil-metoxi-3-trifluorometil-pirazin-2-carboxílico

50 De una forma análoga a la del ejemplo 6 ((1R,2R)-2-hidroxi-ciclohexil)-amida) del ácido 6-(3-cloro-fenil)-5-ciclopropilmetoxi-3-trifluorometil-pirazin-2-carboxílico), se obtuvo el compuesto del epígrafe, procediendo a sustituir la 5-bromo-3-(3-cloro-fenil)-6-trifluorometil-pirazin-2-ilamina por la N-[4-(3-amino-6-bromo-5-trifluorometil-pirazin-2-il)-fenil]-metanosulfonamida.

55 Ejemplo 23

Preparación de la (2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-amida del ácido 6-(4-metanosulfonilamino-fenil)-5-ciclo-propilmetoxi-3-trifluorometil-pirazin-2-carboxílico

60 De una forma análoga a la del ejemplo 7 (2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-amida del ácido 6-(3-cloro-fenil)-5-ciclopropilmetoxi-3-trifluorometil-pirazin-2-carboxílico, se obtuvo el compuesto del epígrafe, procediendo a sustituir la 5-bromo-3-(3-cloro-fenil)-6-trifluorometil-pirazin-2-ilamina con la N-[4-(3-amino-6-bromo-5-trifluorometil-pirazin-2-il)-fenil]-metanosulfonamida.

Ejemplo 24

Preparación de la ((1R,2R)-2-hidroxi-ciclohexil)-amida del ácido 6-(4-metanosulfonilamino-fenil)-5-fenoxi-3-trifluorometil-pirazin-2-carboxílico

5 De una forma análoga a la del ejemplo 8 ((1R,2R)-2-hidroxi-ciclohexil)-amida del ácido 6-(3-cloro-fenil)-5-fenoxi-3-trifluorometil-pirazin-2-carboxílico, se obtuvo el compuesto del epígrafe, procediendo a sustituir la 5-bromo-3-(3-cloro-fenil)-6-trifluorometil-pirazin-2-il-amina con la N-[4-(3-amino-6-bromo-5-trifluorometil-pirazin-2-il)-fenil]-metanosulfonamida.

10 Ejemplo 25

Preparación de la (2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-amida del ácido 6-(4-metanosulfonilamino-fenil)-5-fenoxi-3-trifluorometil-pirazin-2-carboxílico

15 De una forma análoga a la del ejemplo 9 (2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-amida del ácido 6-(3-cloro-fenil)-5-fenoxi-3-trifluorometil-pirazin-2-carboxílico, se obtuvo el compuesto del epígrafe, procediendo a sustituir la 5-bromo-3-(3-cloro-fenil)-6-trifluorometil-pirazin-2-ilamina con la N-[4-(3-amino-6-bromo-5-trifluorometil-pirazin-2-il)-fenil]-metanosulfonamida.

20 Ejemplo 26

Preparación de la ((1R,2R)-2-hidroxi-ciclohexil)-amida del ácido 6-(4-metanosulfonilamino-fenil)-5-(piridin-2-ilmetoxi)-3-trifluorometil-pirazin-2-carboxílico

25 De una forma análoga a la del ejemplo 6 ((1R,2R)-2-hidroxi-ciclohexil)-amida del ácido 6-(3-cloro-fenil)-5-ciclopropilmetoxi-3-trifluorometil-pirazin-2-carboxílico, se obtuvo el compuesto del epígrafe, procediendo a sustituir la 5-bromo-3-(3-cloro-fenil)-6-trifluorometil-pirazin-2-il-amina por la N-[4-(3-amino-6-bromo-5-trifluorometil-pirazin-2-il)-fenil]-metanosulfonamida.

Ejemplo 27

30 Preparación de la (2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-amida del ácido 6-(4-metanosulfonilamino-fenil)-5-(piridin-2-ilmetoxi)-3-trifluorometil-pirazin-2-carboxílico

35 De una forma análoga a la del ejemplo 7 (2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-amida del ácido 6-(3-cloro-fenil)-5-ciclopropilmetoxi-3-trifluorometil-pirazin-2-carboxílico, se obtuvo el compuesto del epígrafe, procediendo a sustituir la 5-bromo-3-(3-cloro-fenil)-6-trifluorometil-pirazin-2-ilamina con la N-[4-(3-amino-6-bromo-5-trifluorometil-pirazin-2-il)-fenil]-metanosulfonamida.

Ejemplo 28

40 Tabletas recubiertas de película, que contienen los siguientes ingredientes, pueden fabricarse de una forma convencional:

	Ingredientes	Por tableta	
	Núcleo:		
	Compuesto de la fórmula (I)	10,0 mg	200,0 mg
	Celulosa microcristalina	23,5 mg	43,5 mg
45	Lactosa hídrica	60,0 mg	70,0 mg
	Povidona K30	12,5 mg	15,0 mg
	Glicolato de almidón sódico	12,5 mg	17,0 mg
	Estearato magnésico	1,5 mg	4,5 mg
	(Peso del núcleo)	120 mg	350,0 mg
50	Recubrimiento de película:		
	Hidroxipropilmetilcelulosa	3,5 mg	7,0 mg
	Polietilenglicol 6000	0,8 mg	1,6 mg
	Talco	1,3 mg	2,6 mg
	Óxido de hierro (amarillo)	0,8 mg	1,6 mg
55	Dióxido de titanio	0,8 mg	1,6 mg

Se procede a tamizar el ingrediente activo y, éste, se mezcla con celulosa microcristalina y, la mezcla, se granula con una solución de polivinilpirrolidona en agua. A continuación, el granulado, se mezcla con el glicolato de almidón sódico y estearato magnésico, y se comprime, para proporcionar núcleos de 120 mg ó de 350 mg, respectivamente. Los núcleos, se lacan con una solución / suspensión acuosa del recubrimiento de película mencionado anteriormente, arriba.

Ejemplo 29

65 Cápsulas que contienen los siguientes ingredientes, pueden fabricarse de una forma convencional:

ES 2 408 961 T3

	Ingredientes	Por cápsula
	Compuesto de la fórmula (I)	25,0 mg
5	Lactosa	150,0 mg
	Almidón de maíz	20,0 mg
	Talco	5,0 mg

Los componentes, se tamizan y mezclan, y se llenan en cápsulas del tamaño 2.

10 Ejemplo 30

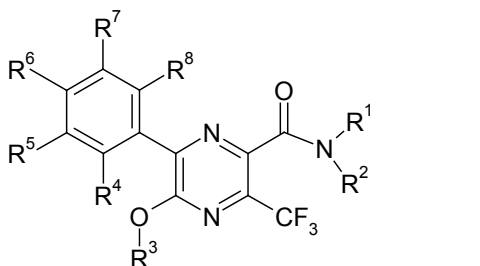
Soluciones de inyección, pueden tener la siguiente composición:

	Compuesto de la fórmula (I)	3,0 mg
	Poliethylenglicol 400	150,0 mg
15	Ácido acético c.s. hasta	pH 5,0
	Agua para soluciones de inyección	hasta 1,0 ml

20 El ingrediente activo, se disuelve en una mezcla de polietilenglicol 400 y agua para inyección (parte). El pH, se ajusta a un valor de 5,0, mediante la adición de ácido acético. El volumen, se ajusta a un valor de 1,0 ml, mediante la adición de la cantidad residual de agua. La solución, se filtra, y se llena en viales, utilizando una apropiada sobredosificación, y se esteriliza.

REIVINDICACIONES

1.- Compuestos de la fórmula general



5

en donde,

- R^1 , es cicloalquilo, el cual se encuentra insustituido o sustituido por hidroxilo o hidroxialquilo C_{1-7} , ó $CH_2-CR^9R^{10}$ -cicloalquilo,
 R^9 , es hidrógeno o alquilo C_{1-7} ;
 R^{10} , es hidrógeno o hidroxilo;
 R^2 , es hidrógeno;
 R^3 , se selecciona de entre el grupo consistente en cicloalquilo C_{3-7} alquilo C_{1-7} , alcoxi C_{1-7} alquilo C_{1-7} , halógenoalquilo C_{1-7} , heteroarilalquilo C_{1-7} , en donde, el grupo heteroarilo, se encuentra insustituido o mono- ó disustituido por alquilo C_{1-7} ; y fenilo, es cual se encuentra insustituido o mono- ó di-sustituido por halógeno;
 R^4 y R^8 , de una forma independiente la una con respecto a la otra, son hidrógeno o halógeno;
 R^5 , R^6 y R^7 , de una forma independiente la una con respecto a la otra, se seleccionan de entre el grupo consistente en hidrógeno, alquilo C_{1-7} , alcoxi C_{1-7} , halógeno, halógenoalquilo C_{1-7} , halógenoalcoxi C_{1-7} , alquilsulfonilamino C_{1-7} y ciano;

10

15

20

y sus sales farmacéuticamente aceptables.

2.- Compuestos de la fórmula I, según la reivindicación 1, en donde, R^3 , se selecciona de entre el grupo consistente en cicloalquilo C_{3-7} alquilo C_{1-7} , halógenoalquilo C_{1-7} y heteroalquilo C_{1-7} , en donde, el grupo heteroarilo, se encuentra insustituido, o mono- ó di-sustituido por alquilo C_{1-7} .

25

3.- Compuestos de la fórmula I, según las reivindicaciones 1 ó 2, en donde, R^3 , es halógenoalquilo C_{1-7} .

4.- Compuestos de la fórmula I, según las reivindicaciones 1 ó 2, en donde, R^3 , es cicloalquilo C_{3-7} alquilo C_{1-7} .

30

5.- Compuestos de la fórmula I, según las reivindicaciones 1 ó 2, en donde, R^3 , es heteroarilalquilo C_{1-7} , en donde, el grupo heteroarilo, se encuentra insustituido, o mono- ó di-sustituido por alquilo C_{1-7} .

6.- Compuestos de la fórmula I, según las reivindicaciones 1 ó 2, en donde, R^3 , es fenilo.

35

7.- Compuestos de la fórmula I, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde, R^1 , es cicloalquilo C_{3-7} sustituido por hidroxilo.

8.- Compuestos de la fórmula I, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde, R^1 , es $-CH_2-CR^9R^{10}$ -cicloalquilo, y en donde, R^9 , es metilo y R^{10} , es hidroxilo.

40

9.- Compuestos de la fórmula I, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde, por lo menos una de las R^5 , R^6 y R^7 , se selecciona de entre el grupo consistente en alquilo C_{1-7} , halógeno, halógenoalquilo C_{1-7} , halógenoalcoxi C_{1-7} , alquilsulfonilamino C_{1-7} , y ciano.

45

10.- Compuestos de la fórmula I, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde, por lo menos una de las R^5 , R^6 y R^7 , se selecciona de entre halógeno ó alquilsulfonilamino C_{1-7} .

11.- Compuestos de la fórmula I, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde, R^6 , es halógeno o alquilsulfonilamino C_{1-7} y, R^5 y R^7 , son hidrógeno.

50

12.- Compuestos de la fórmula I, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde, R^5 y R^6 , son halógeno y, R^7 es hidrógeno.

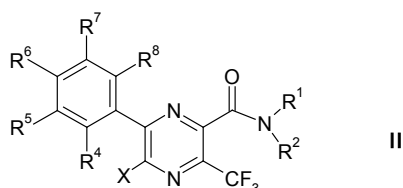
13.- Compuestos de la fórmula I, según la reivindicación 1, seleccionados de entre el grupo consistente en:

55

- (2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)amida del ácido 6-(4-cloro-fenil)-5-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-3-trifluorometil-pirazin-2-carboxílico,
 ((1R,2R)-2-hidroxi-ciclohexil)-amida del ácido 6-(4-cloro-fenil)-5-ciclopropilmetoxi-3-trifluorometil-pirazin-2-carboxílico,
 (2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-amida del ácido 6-(4-cloro-fenil)-5-ciclopropilmetoxi-3-trifluorometil-pirazin-2-carboxílico,
 ((1R,2R)-2-hidroxi-ciclohexil)-amida del ácido 6-(3-cloro-fenil)-5-(2,2,2,-trifluoro-etoxi)-3-trifluorometil-pirazin-2-carboxílico,
 (2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-amida del ácido 6-(3-cloro-fenil)-5-(2,2,2,-trifluoro-etoxi)-3-trifluorometil-pirazin-2-carboxílico,
 ((1R,2R)-2-hidroxi-ciclohexil)-amida del ácido 6-(3-cloro-fenil)-5-ciclopropilmetoxi-3-trifluorometil-pirazin-2-carboxílico,
 (2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-amida del ácido 6-(3-cloro-fenil)-5-ciclopropilmetoxi-3-trifluorometil-pirazin-2-carboxílico,
 ((1R,2R)-2-hidroxi-ciclohexil)-amida del ácido 6-(3-cloro-fenil)-5-fenoxi-3-trifluorometil-3-trifluorometil-pirazin-2-carboxílico,
 (2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-amida del ácido 6-(3-cloro-fenil)-5-fenoxi-3-trifluorometil-pirazin-2-carboxílico,
 ((1R,2R)-2-hidroxi-ciclohexil)-amida del ácido 6-(3-cloro-fenil)-5-(piridin-2-ilmetoxi)-3-trifluorometil-pirazin-2-carboxílico,
 (2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-amida del ácido 6-(3-cloro-fenil)-5-(piridin-2-ilmetoxi)-3-trifluorometil-pirazin-2-carboxílico,
 ((1R,2R)-2-hidroxi-ciclohexil)-amida del ácido 6-(3,4-dicloro-fenil)-5-(2,2,2,-trifluoro-etoxi)-3-trifluorometil-pirazin-2-carboxílico,
 (2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-amida del ácido 6-(3,4-dicloro-fenil)-5-(2,2,2,-trifluoro-etoxi)-3-trifluoro-metil-pirazin-2-carboxílico,
 1R,2R)-2-hidroxi-ciclohexil)-amida del ácido 6-(3,4-dicloro-fenil)-5-ciclopropilmetoxi-3-trifluorometil-pirazin-2-carboxílico,
 (2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-amida del ácido 6-(3,4-dicloro-fenil)-5-ciclopropilmetoxi-3-trifluorometil-pirazin-2-carboxílico,
 ((1R,2R)-2-hidroxi-ciclohexil)-amida del ácido 6-(3,4-dicloro-fenil)-5-fenoxi-3-trifluorometil-pirazin-2-carboxílico,
 (2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-amida del ácido 6-(3,4-dicloro-fenil)-5-fenoxi-3-trifluorometil-pirazin-2-carboxílico,
 ((1R,2R)-2-hidroxi-ciclohexil)-amida del ácido 6-(3,4-dicloro-fenil)-5-(piridin-2-ilmetoxi)-3-trifluorometil-pirazin-2-carboxílico,
 (2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-amida del ácido 6-(3,4-dicloro-fenil)-5-(piridin-2-ilmetoxi)-3-trifluorometil-pirazin-2-carboxílico,
 ((1R,2R)-2-hidroxi-ciclohexil)-amida del ácido 6-(4-metanosulfonilamino-fenil)-5-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-3-trifluorometil-pirazin-2-carboxílico,
 (2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-amida del ácido 6-(4-metanosulfonilamino-fenil)-5-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-3-trifluorometil-pirazin-2-carboxílico,
 ((1R,2R)-2-hidroxi-ciclohexil)-amida del ácido 6-(4-metanosulfonilamino-fenil)-5-ciclopropilmetoxi-3-trifluoro-metil-pirazin-2-carboxílico,
 (2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-amida del ácido 6-(4-metanosulfonilamino-fenil)-5-ciclopropilmetoxi-3-trifluoro-metil-pirazin-2-carboxílico,
 ((1R,2R)-2-hidroxi-ciclohexil)-amida del ácido 6-(4-metanosulfonilamino-fenil)-5-fenoxi-3-trifluorometil-pirazin-2-carboxílico,
 (2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-amida del ácido 6-(4-metanosulfonilamino-fenil)-5-fenoxi-3-trifluorometil-pirazin-2-carboxílico,
 ((1R,2R)-2-hidroxi-ciclohexil)-amida del ácido 6-(4-metanosulfonilamino-fenil)-5-(piridin-2-ilmetoxi)-3-trifluorometil-pirazin-2-carboxílico,
 (2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-amida del ácido 6-(4-metanosulfonilamino-fenil)-5-(piridin-2-ilmetoxi)-3-trifluorometil-pirazin-2-carboxílico,
 y todas las sales farmacéuticamente aceptables de éstos.

14.-Un procedimiento para la fabricación de compuestos de la fórmula I, según se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, procedimiento éste, el cual comprende,

acoplar un compuesto de la fórmula



en donde, X, es halógeno y R¹, R² y R⁴ a R⁸, son tal y como se define en la reivindicación 1, con un alcohol de la fórmula



en donde, R³, es tal y como se define en la reivindicación 1, en presencia de una base apropiada,

5 y, en caso deseado, convirtiendo el compuesto resultante de la fórmula I, en una sal farmacéuticamente aceptable de éste.

10 15.- Composiciones farmacéuticas para uso en el tratamiento y / o la profilaxis de enfermedades que pueden tratarse con agentes para aumentar el HDL-colesterol, que comprenden uno o más compuestos de la fórmula I, según una de las reivindicaciones 1 a 13.

16.- Composiciones de la fórmula I, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, para su uso como sustancias terapéuticamente activas.

15 17.- Compuestos, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, para uso como sustancias terapéuticamente activas para el tratamiento y / o la profilaxis de la aterosclerosis, la enfermedad vascular periférica, la dislipemia, la hiperbetalipoproteinemia, la hipoalfalipoproteinemia, la hipercolesterolemia, la hipertrigliceridemia, la hipercolesterolemia familiar, los trastornos cardiovasculares, la angina, la isquemia, la isquemia cardíaca, la apoplejía, el infarto de miocardio, la lesión de reperfusión, la restenosis angioplástica, la hipertensión y las
20 complicaciones vasculares de la diabetes, obesidad o endotoxemia.

18.- Compuestos, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, para su uso como sustancias terapéuticamente activas, para el tratamiento y / o la profilaxis de la dislipemia.

25 19.- El uso de compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, para la preparación de medicamentos para el tratamiento y / o la profilaxis de enfermedades que pueden tratarse con agentes para aumentar el HDL-colesterol.