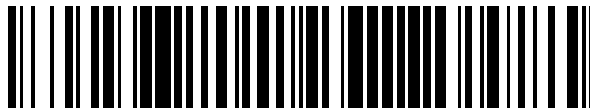


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 529 457**

51 Int. Cl.:

C07D 213/34	(2006.01)	C07D 413/14	(2006.01)
C07D 401/04	(2006.01)	C07D 233/96	(2006.01)
C07D 401/10	(2006.01)	C07D 409/10	(2006.01)
C07D 401/14	(2006.01)	C07D 409/14	(2006.01)
C07D 403/04	(2006.01)	C07D 407/04	(2006.01)
C07D 403/14	(2006.01)		
C07D 413/04	(2006.01)		
A61K 31/506	(2006.01)		
A61K 31/444	(2006.01)		
A61P 25/00	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.03.2007 E 07727038 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.11.2014 EP 2001849**

54 Título: **Derivados de piridinas y pirimidinas como agonistas de mGluR2**

30 Prioridad:

29.03.2006 EP 06111939

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

20.02.2015

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**GATTI MCARTHUR, SILVIA;
GOETSCHI, ERWIN;
WICHMANN, JUERGEN y
WOLTERING, THOMAS JOHANNES**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 529 457 T3

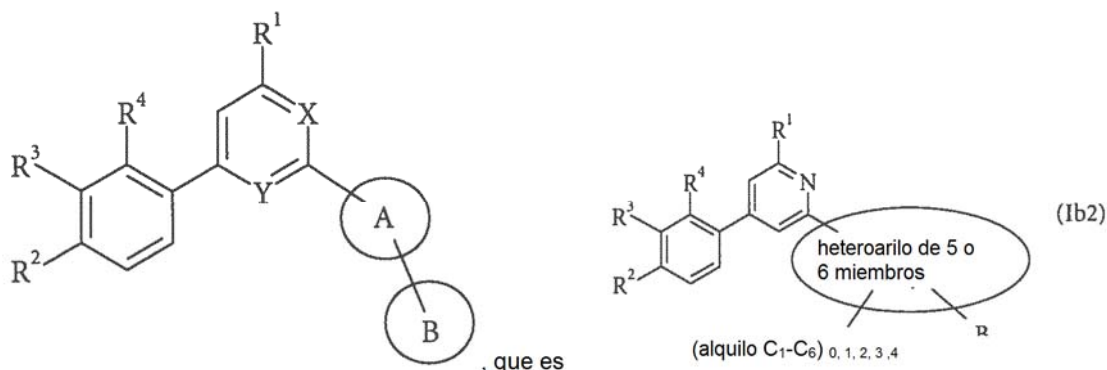
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar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

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

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



10 en la que

el heteroarilo de 5 o 6 miembros es imidazolilo, [1,2,4]oxadiazolilo, pirrolilo, 1H-pirazolilo, piridinilo, [1,2,4]triazolilo, tiazolilo, pirimidinilo o tiofenilo, cada uno de los cuales que está opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆;

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

20 halo,
 nitro,
 alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con hidroxilo,
 NR^aR^b, en el que R^a y R^b son independientemente H, alquilo C₁₋₆ o -(CO)-alquilo C₁₋₆,
 -S-alquilo C₁₋₆,
 25 -(SO₂)-OH,
 -(SO₂)-alquilo C₁₋₆,
 -(SO₂)-NR^cR^d, en el que R^c y R^d son independientemente:

30 H,
 alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con hidroxilo,
 haloalquilo C₁₋₆,
 alcoxi C₁₋₆,
 alquilo C₁₋₆(CO) opcionalmente sustituido con alcoxi C₁₋₆,
 -(CH₂CH₂O)_nCHR^e, en el que R^e es H o CH₂OH y n es 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10,
 -arilo (CH₂)_m, en el que m es 1 o 2 y el arilo está opcionalmente sustituido con halo o alcoxi C₁₋₆,
 35 -(CH₂)_p-cicloalquilo C₃₋₆, en el que p es 0 o 1,
 heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros,

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

45 un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en hidroxilo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ que está opcionalmente sustituido con hidroxilo y heteroariloxi de 5 o 6 miembros,

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

R¹ es H, halógeno, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo

R^2 C_{3-6} ;
 R^3 es H, ciano, halógeno, haloalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , alquilo C_{1-6} o cicloalquilo C_{3-6} ;
 es halógeno, H, alcoxi C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , haloalcoxi C_{1-6} o es NR^lR^k en el que R^l y R^k se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en:

5 H, cicloalquilo C_{3-8} , arilo, heteroarilo que tiene de 5 a 12 átomos en el anillo y alquilo C_{1-6} que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, cicloalquilo C_{3-8} , arilo, heteroarilo que tiene de 5 a 12 átomos en el anillo y $-NR^m$, en el que R^l y R^m se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en H y alquilo C_{1-6} ;
 10 o R^l y R^m puede formar, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido que comprende de 5 a 12 átomos en el anillo que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre nitrógeno, oxígeno o azufre, en la que dicho grupo heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes que se seleccionan entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6} ;

15 o R^2 y R^3 juntos pueden formar un puente dioxo;
 R^4 es H o halo;

20 así como sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.
 excluyendo los siguientes compuestos de la fórmula (I):

25 6,6'-Dimetil-4,4'-difeníl-[2,2']bipiridinilo,
 6,6'-Dimetil-4,4'-di-p-tolil-[2,2']bipiridinilo,
 4,4'-Difeníl-[2,2']bipiridinilo,
 4-Feníl-[2,2':6',2'']piperidina,
 4,4'-Di-p-tolil-[2,2']bipiridinilo,
 6-Bromometil-6'-metil-4,4'-difeníl-[2,2']bipiridinilo,
 4,4'-Bis-(4-cloro-feníl)-6,6'-dimetil-[2,2']bipiridinilo,
 4-Feníl-2-(4-piridin-2-il-tiazol-2-il)-piridina,
 30 4,4'-Bis-(4-fluoro-feníl)-[2,2']bipiridinilo,
 4,4'-Bis-(2,4-difluoro-feníl)-[2,2']bipiridinilo,
 4,4'-Bis-(2,3,4-trifluoro-feníl)-[2,2']bipiridinilo,
 4,4'-Bis-(4-cloro-feníl)-[2,2']bipiridinilo, y
 35 3-((4-feníl-2-piridil)-5-feníl-1,2,4-triazol,
 4-p-tolil-[2,2':6',2'']terpiridina, y
 4-((4-metoxifenil)-2,2':6',2'')-terpiridina.

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

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

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

50 En la actualidad, se conocen ocho miembros distintos de estos mGluR y de estos algunos incluso tienen subtipos. Basándose en parámetros estructurales, las distintas influencias sobre la síntesis de metabolitos secundarios y la distinta afinidad para 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.

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

60 Otras indicaciones tratables en este contexto son las restricciones de la función cerebral causadas por operaciones de derivación coronaria o trasplantes, suministro pobre de sangre al cerebro, lesiones de médula espinal, traumatismos craneales, hipoxia causada por embarazo, paro cardíaco e hipoglucemia. Las indicaciones tratables adicionales son el dolor crónico y agudo, corea de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), demencia causada por SIDA, lesiones oculares, retinopatía, parkinsonismo idiopático o parkinsonismo causado por medicamentos así como afecciones que conducen a funciones de deficiencia en glutamato, tales como por ejemplo, espasmos musculares, convulsiones,
 65 migraña, incontinencia urinaria, adicción a la nicotina, adicción a los opiáceos, ansiedad, vómitos, disquinesia,

depresiones, cáncer de colon, trastornos del sueño, trastornos de los ritmos circadianos y glioma dado que se ha descubierto que los antagonistas de mGluR reducen la proliferación celular en células de glioma humano (J. Neurochem. Marzo de 2003, 84(6): 1288-95).

5 El documento US 2003/0055085 divulga derivados de las piridinas tales como los antagonistas de mGluR5 útiles para tratar trastornos del SNC.

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

15 Los compuestos de fórmula (I) también pueden usarse en la forma de sus profármacos. Los ejemplos son ésteres, óxidos de N, ésteres de fosfato, ésteres de glucoamida, conjugados de glicéridos y similares. Los profármacos pueden añadir al valor de los presentes compuestos ventajas en la absorción, farmacocinética de la distribución y transporte al cerebro.

20 A menos que se indique otra cosa, los siguientes términos usados en la presente memoria descriptiva tienen las definiciones dadas a continuación. El término "alquilo" representa restos hidrocarburo de cadena lineal o ramificada con 1 a 6 átomos de carbono (alquilo C₁₋₆), preferentemente con 1 a 4 átomos de carbono, tales como metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, i-butilo, t-butilo, así como aquellos grupos que se ilustran en el presente documento con los compuestos ilustrados de la invención más adelante.

25 La expresión "haloalquilo C₁₋₆" representa un grupo alquilo C₁₋₆ como se ha definido anteriormente en el presente documento, que está sustituido con uno o más átomos de halógeno, en particular Cl, F o I, preferentemente tres Cl o dos o tres F, es decir CCl₃, CHF₂ y CF₃ así como aquellos grupos que se ilustran específicamente en el presente documento con los compuestos ilustrados de la invención más adelante.

30 La expresión "alcoxi C₁₋₆" representa un resto de alquilo C₁₋₆ en el sentido de la definición anterior unido mediante un átomo de oxígeno. Los ejemplos de restos de "alcoxi C₁₋₆" incluyen metoxi, etoxi, isopropoxi, así como aquellos grupos que se ilustran en el presente documento con los compuestos ilustrados de la invención más adelante.

35 La expresión "haloalcoxi C₁₋₆" representa un grupo alcoxi C₁₋₆ como se ha definido anteriormente en el presente documento, que está sustituido con uno o más átomos de halógeno, en particular Cl, F o I, preferentemente tres Cl o dos o tres F, es decir OCHF₂ y OCF₃, OCH₂CHF₂, OCH₂CF₃ así como aquellos grupos que específicamente se ilustran en el presente documento con los compuestos ilustrados de la invención más adelante.

40 El término "arilo" representa un radical hidrocarburo cíclico aromático monovalente, por ejemplo fenilo, naftilo, bifenilo o indanilo.

45 La expresión "heteroarilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros o heteroarilo que tiene de 5 a 12 átomos en el anillo" se refiere a un compuesto aromático que tiene de 5 a 6 o de 5 a 12 átomos en el anillo y que contiene uno o más, en particular, uno, dos, tres, cuatro o cinco heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno o azufre. Los ejemplos de tales grupos heteroarilo incluyen tiofenilo, imidazolilo, oxadiazolilo, pirrolilo, pirazolilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo o piridazinilo, y en particular, [1,2,4]oxadiazolilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, pirimidin-5-ilo, tiazol-2-ilo y tiofen-2-ilo, así como aquellos grupos que se ilustran en el presente documento con los compuestos ilustrados de la invención más adelante.

50 El término "heteroariloxi" representa un grupo heteroarilo, que incluye heteroarilo de 5 o 6 miembros o heteroarilo que tiene de 5 a 12 átomos en el anillo como se ha definido anteriormente en el presente documento, que está conectado mediante de un átomo de oxígeno.

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

55 La expresión "cicloalquilo C₃₋₆ o cicloalquilo C₅₋₈" significa un grupo cicloalquilo que contiene de 3 a 6 o de 5 a 8 átomos de carbono, tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo como aquellos grupos que se ilustran en el presente documento con los compuestos ilustrados de la invención más adelante.

60 La expresión "heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros o 5 a 12 miembros" representa un anillo heterocíclico que tiene 5 o 6 o de 5 a 12 miembros en el anillo que comprende al menos dos átomos de carbono como miembros del anillo y 1, 2 o 3 miembros en el anillo como heteroátomos adicionales seleccionados entre N, O o S, siendo los miembros restantes del anillo, átomos de carbono. Los ejemplos de anillos heterocicloalquilo de 5 o 12 miembros incluyen, pero sin limitación, 1H-tetrazol; 2H-tetrazol; 1,2,3- y 1,2,4-triazol; imidazol; pirrol; 1,2,3-, 1,3,4- o 1,2,5-tiadiazina; 1,4-oxazina; 1,2- o 1,4-tiazina; 4-morfolinilo; 1-pirrolidinilo; 1-piperazinilo, preferentemente 4-morfolinilo; 1-pirrolidinilo o 1-piperazinilo, así como aquellos grupos que se ilustran en el presente documento con los compuestos ilustrados de la invención más adelante. Los sustituyentes para tal anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros incluyen, pero sin

limitación, halo, amino, nitro, ciano, hidroxilo, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, alqueno C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈ o CF₃ y preferentemente alquilo C₁₋₆ o CF₃ así como aquellos grupos que se ilustran en el presente documento con los compuestos ilustrados de la invención más adelante.

5 La expresión "puente dioxo" representa un grupo que tiene la siguiente fórmula:



10 La expresión "opcionalmente sustituido" significa que el grupo químico al que se refiere puede estar sustituido con uno o más de los sustituyentes recitados en esta conexión, por ejemplo, con uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve o diez sustituyentes, dependiendo de la valencia y las posiciones disponibles de dicho grupo químico.

La expresión "sal de adición farmacéuticamente aceptable" se refiere a cualquier sal obtenida a partir de un ácido o base inorgánico u orgánico.

15 Más adelante en el presente documento, en todas las realizaciones de los compuestos de acuerdo con la invención e independientemente las unas de las otras y de los otros grupos, en caso de que A sea arilo, es preferentemente fenilo opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆.

20 Más adelante en el presente documento, en todas las realizaciones de los compuestos de acuerdo con la invención e independientemente las unas de las otras y de los otros grupos, en caso de que A sea fenilo opcionalmente sustituido con fenilo, el fenilo está preferentemente sustituido con B en la posición meta o para.

25 Más adelante en el presente documento, en todas las realizaciones de los compuestos de acuerdo con la invención e independientemente las unas de las otras y de los otros grupos, en el caso de que A sea un heteroarilo de 5 o 6 miembros, este se selecciona preferentemente entre el grupo que consiste en imidazolilo, [1,2,4]oxadiazolilo, pirrolilo, 1H-pirazolilo, piridinilo, [1,2,4]triazolilo, tiazolilo, pirimidinilo y tiofenilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆.

30 Más adelante en el presente documento, en todas las realizaciones de los compuestos de acuerdo con la invención e independientemente las unas de las otras y de los otros grupos, en caso de que A sea un heteroarilo de 5 o 6 miembros, el heteroarilo de 5 o 6 miembros está preferentemente sustituido en la posición 3 o 4.

35 Más adelante en el presente documento, en todas las realizaciones de los compuestos de acuerdo con la invención e independientemente las unas de las otras y de los otros grupos, en el caso de que B sea un arilo opcionalmente sustituido, este es preferentemente fenilo.

40 Más adelante en el presente documento, en todas las realizaciones de los compuestos de acuerdo con la invención e independientemente las unas de las otras y de los otros grupos, en el caso de que B sea un arilo opcionalmente sustituido, la sustitución es preferentemente en la posición meta o para.

Más adelante en el presente documento, en todas las realizaciones de los compuestos de acuerdo con la invención e independientemente las unas de las otras y de los otros grupos, en el caso de que B sea un arilo opcionalmente sustituido, los sustituyentes se seleccionan preferentemente entre el grupo que consiste en:

45 halo,
nitro,
alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con hidroxilo,
NR^aR^b, en el que R^a y R^b son independientemente H o -(CO)-alquilo C₁₋₆,
-S-alquilo C₁₋₆,
50 -(SO₂)-OH,
-(SO₂)-alquilo C₁₋₆,
-(SO₂)-NR^cR^d, en el que R^c y R^d son independientemente:

55 H,
alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con hidroxilo,
haloalquilo haloalquilo C₁₋₆,
alcoxi C₁₋₆,
-(CO)alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con alcoxi C₁₋₆,
-(CH₂CH₂O)_nCHR^e, en el que R^e es H o CH₂OH y n es 1,2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10,
60 -(CH₂)_m-arilo, en el que m es 1 o 2 y el arilo (por ejemplo, fenilo) está opcionalmente sustituido con halo o alcoxi C₁₋₆,
-(CH₂)_p-cicloalquilo C₃₋₆, en el que p es 0 o 1,

heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros (por ejemplo,

5 $-(SO_2)-NR^fR^g$, en el que R^f y R^g junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocicloalquilo de 4, 5 o 6 miembros que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre nitrógeno, oxígeno, azufre o un grupo SO_2 , en el que dicho anillo heterocicloalquilo de 4, 5 o 6 miembros está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en:

10 hidroxilo,
alquilo C_{1-6} ,
alcoxi C_{1-6} que está opcionalmente sustituido con hidroxilo, y
heteroariloxi de 5 o 6 miembros (por ejemplo, pirimidiniloxi),

15 $NHSO_2$ -alquilo C_{1-6} , y
 $NHSO_2-NR^hR^i$, en el que R^h y R^i son independientemente H, alquilo C_{1-6} o $-(CO)O$ -alquilo C_{1-6} .

20 Más adelante en el presente documento, en todas las realizaciones de los compuestos de acuerdo con la invención e independientemente las unas de las otras y de los otros grupos, en el caso de que B sea un heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido, este se selecciona preferentemente entre el grupo que consiste en piridinilo, pirimidinilo, tiofenilo, tiazolilo e imidazolilo.

Más adelante en el presente documento, en todas las realizaciones de los compuestos de acuerdo con la invención e independientemente las unas de las otras y de los otros grupos, en el caso de que B sea un heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido, los sustituyentes se seleccionan preferentemente entre el grupo que consiste en:

25 alquilo C_{1-6} ,
 NR^aR^b , en el que R^a y R^b son independientemente H o $-(CO)$ -alquilo C_{1-6} ,
 $-(SO_2)-NR^cR^d$, en el que R^c y R^d son independientemente:

30 H,
alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con hidroxilo, y
 $-(CO)$ alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con alcoxi C_{1-6} y $NR^hSO_2-NR^iR^j$, en el que R^h es H y R^i y R^j son independientemente H o

35 $-(CO)O$ -alquilo C_{1-6} .

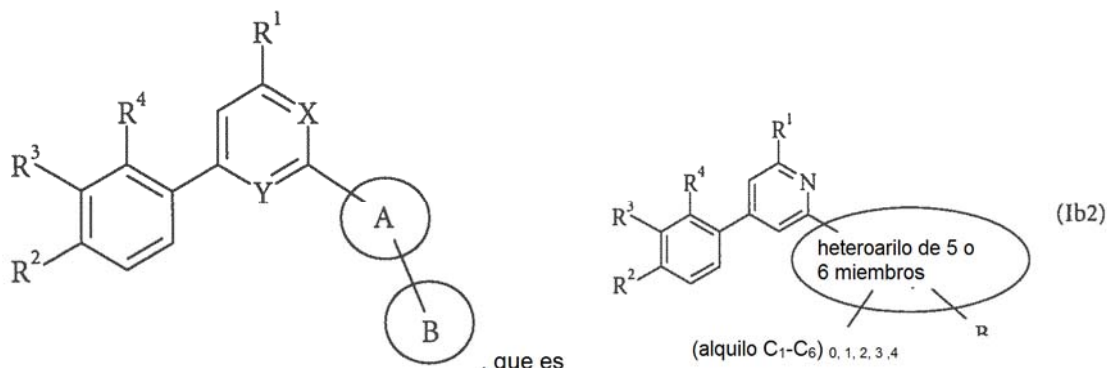
Más adelante en el presente documento, en todas las realizaciones de los compuestos de acuerdo con la invención e independientemente las unas de las otras y de los otros grupos, R^1 es preferentemente alquilo C_{1-6} o haloalquilo C_{1-6} y aún más preferentemente metilo, etilo, i-propilo, CF_3 o CHF_2 .

40 Más adelante en el presente documento, en todas las realizaciones de los compuestos de acuerdo con la invención e independientemente las unas de las otras y de los otros grupos, R^2 es preferentemente halógeno o haloalquilo C_{1-6} y aún más preferentemente Cl, F o CF_3 .

45 Más adelante en el presente documento, en todas las realizaciones de los compuestos de acuerdo con la invención e independientemente las unas de las otras y de los otros grupos, R^3 es H, halógeno, alcoxi C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} y haloalcoxi C_{1-6} y aún más preferentemente, F, Cl, metoxi, etoxi, CF_3 , metilo y trifluoroetoxi.

En el presente documento, en todas las realizaciones de los compuestos de acuerdo con la invención e independientemente las unas de las otras y de los otros grupos, R^4 es H.

50 En una realización particular de los compuestos de la invención, los compuestos de fórmula (I) son estos compuestos:



en la que

el heteroarilo de 5 o 6 miembros es imidazolilo, [1,2,4]oxadiazolilo, pirrolilo, 1H-pirazolilo, piridinilo, [1,2,4]triazolilo, tiazolilo, pirimidinilo o tiofenilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆;

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

halo,
nitro,
alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con hidroxilo,
10 NR^aR^b, en el que R^a y R^b son independientemente H o -(CO)-alquilo C₁₋₆,
-S-alquilo C₁₋₆,
-(SO₂)-OH,
-(SO₂)-alquilo C₁₋₆,
15 -(SO₂)-NR^cR^d, en el que R^c y R^d son independientemente:

H,
alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con hidroxilo,
haloalquilo C₁₋₆,
alcoxi C₁₋₆,
20 -(CO)alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con alcoxi C₁₋₆,
-(CH₂CH₂O)_nCHR^e, en el que R^e es H o CH₂OH y n es 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10,
-(CH₂)_m-arilo, en el que m es 1 o 2 y el arilo está opcionalmente sustituido con halo o alcoxi C₁₋₆,
-(CH₂)_p-cicloalquilo C₃₋₆, en la que p es 0 o 1,
heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros,
25 -(SO₂)-NR^fR^g, en la que R^f y R^g junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocicloalquilo de 4, 5 o 6 miembros que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre nitrógeno, oxígeno, azufre o un grupo SO₂, en la que dicho anillo heterocicloalquilo de 4, 5 o 6 miembros está opcionalmente sustituido con:

30 un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en hidroxilo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ que está opcionalmente sustituido con hidroxilo y heteroariloxi de 5 o 6 miembros,

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

40 R¹ es halógeno, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆;
R² es halógeno, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ o cicloalquilo C₃₋₆;
45 R³ es halógeno, H, alcoxi C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, haloalcoxi C₁₋₆ o es NR^jR^k, en el que R^j y R^k se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en:

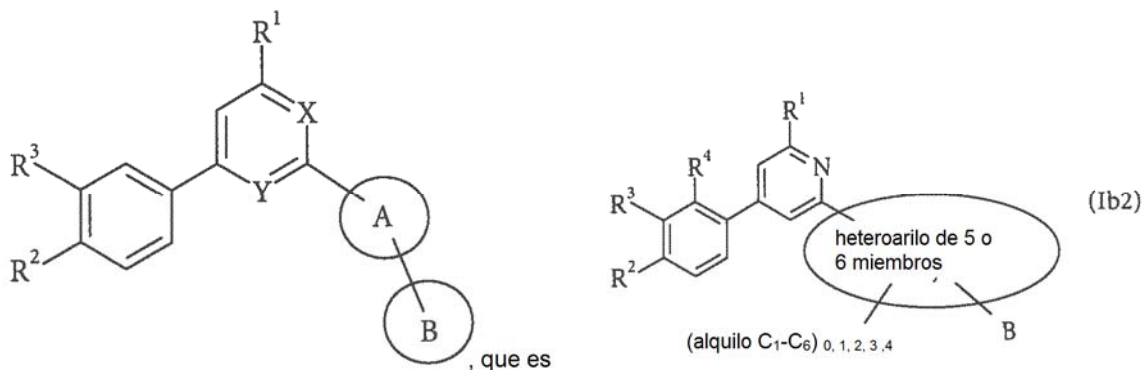
H, cicloalquilo C₃₋₈, arilo, heteroarilo que tiene de 5 a 12 átomos en el anillo y alquilo C₁₋₆ que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, cicloalquilo C₃₋₈, arilo, heteroarilo que tiene de 5 a 12 átomos en el anillo y -NR^lR^m, en el que R^l y R^m se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en H y alquilo C₁₋₆; o R^l y R^m pueden formar, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido que comprende de 5 a 12 átomos en el anillo que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre nitrógeno, oxígeno o azufre, en el que dicho grupo heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes que se seleccionan entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₆ y haloalquilo C₁₋₆;

55 o R² y R³ pueden formar juntos un puente dioxo; así como sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, excluyendo los siguientes compuestos de la fórmula (I):

60 6,6'-Dimetil-4,4'-difeníl-[2,2']bipiridinilo,
6,6'-Dimetil-4,4'-di-p-tolil-[2,2']bipiridinilo,
4,4'-Difeníl-[2,2']bipiridinilo,
4-Feníl-[2,2':6',2'']terpiridina,
4,4'-Di-p-tolil-[2,2']bipiridinilo,
65 6-Bromometil-6'-metil-4,4'-difeníl-[2,2']bipiridinilo,
4,4'-Bis-(4-cloro-feníl)-6,6'-dimetil-[2,2']bipiridinilo,

4-Fenil-2-(4-piridin-2-il-tiazol-2-il)-piridina,
 4,4'-Bis-(4-fluoro-fenil)-[2,2']bipiridinilo,
 4,4'-Bis-(2,4-difluoro-fenil)-[2,2']bipiridinilo,
 4,4'-Bis-(2,3,4-trifluoro-fenil)-[2,2']bipiridinilo,
 4,4'-Bis-(4-cloro-fenil)-[2,2']bipiridinilo, y
 3-((4-fenil-2-piridil)-5-fenil-1,2,4-triazol,
 4-p-tolil-[2,2':6',2'']terpiridina, y
 4-((4-metoxifenil)-2,2':6',2'']-terpiridina.

10 En una realización particular de los compuestos de la invención, los compuestos de fórmula (I) son estos compuestos:



en la que

15 el heteroarilo de 5 o 6 miembros es imidazolilo, [1,2,4]oxadiazolilo, pirrolilo, 1H-pirazolilo, piridinilo, [1,2,4]triazolilo, tiazolilo, pirimidinilo o tiofenilo;

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

20 alquilo C₁₋₆,
 -NR^aR^b con R^a y R^b son independientemente H, alquilo C₁₋₆, -(CO)-alquilo C₁₋₆ -(SO₂)-NR^cR^d con R^c y R^d son independientemente H, alquilo C₁₋₆, -(CO)- alquilo C₁₋₆;

R¹ es H, halógeno, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆;

R² es H, halógeno, haloalquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ o cicloalquilo C₃₋₆;

25 R³ es halógeno, H, alcoxi C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, haloalcoxi C₁₋₆ o es NR^eR^f en la que R^e y R^f se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en:

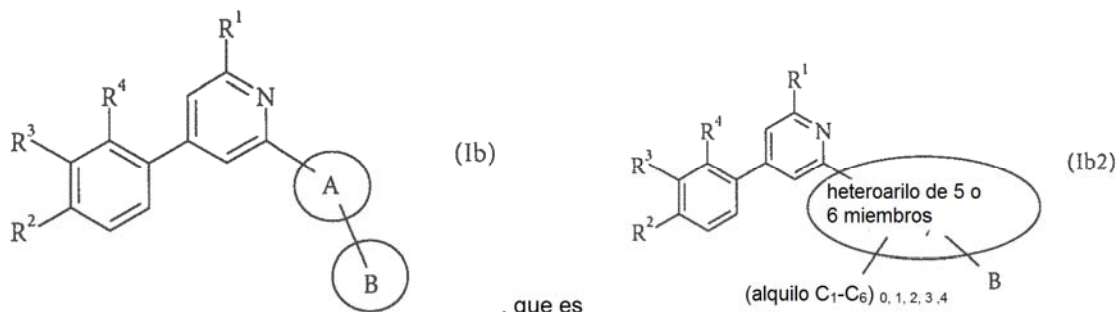
30 H, cicloalquilo C₃₋₈, arilo, heteroarilo que tiene de 5 a 12 átomos en el anillo, y alquilo C₁₋₆ que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, cicloalquilo C₃₋₈, arilo, heteroarilo que tiene de 5 a 12 átomos en el anillo y -NR^gR^h, en la que R^h y R^h se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en H y alquilo C₁₋₆;
 o R^b y R^c pueden formar, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido que comprende de 5 a 12 átomos en el anillo, en el que los sustituyentes se seleccionan entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₆ y haloalquilo C₁₋₆;

35 así como sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, excluyendo los siguientes compuestos de la fórmula (I):

40 6,6'-Dimetil-4,4'-difenil-[2,2']bipiridinilo,
 6,6'-Dimetil-4,4'-di-p-tolil-[2,2']bipiridinilo,
 4,4'-Difenil-[2,2']bipiridinilo,
 4-Fenil-[2,2':6',2'']terpiridina,
 4,4'-Di-p-tolil-[2,2']bipiridinilo,
 6-Bromometil-6'-metil-4,4'-difenil-[2,2']bipiridinilo,
 45 4,4'-Bis-(4-cloro-fenil)-6,6'-dimetil-[2,2']bipiridinilo,
 4-Fenil-2-(4-piridin-2-il-tiazol-2-il)-piridina,
 4,4'-Bis-(4-fluoro-fenil)-[2,2']bipiridinilo,
 4,4'-Bis-(2,4-difluoro-fenil)-[2,2']bipiridinilo,
 4,4'-Bis-(2,3,4-trifluoro-fenil)-[2,2']bipiridinilo,
 50 4,4'-Bis-(4-cloro-fenil)-[2,2']bipiridinilo, y
 3-((4-fenil-2-piridil)-5-fenil-1,2,4-triazol,
 4-p-tolil-[2,2':6',2'']terpiridina, y

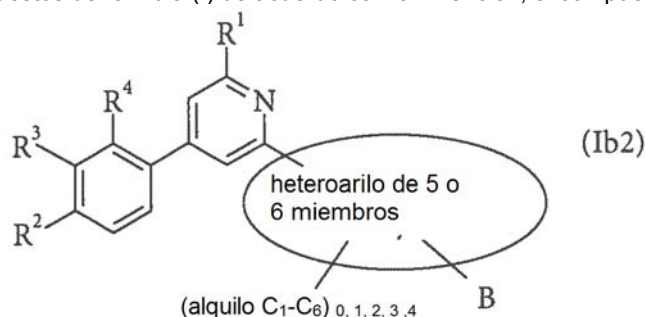
4-((4-metoxifenil)-2,2':6',2'']-terpiridina.

También están abarcados por los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la invención, los compuestos de fórmula (I-b):



5 en la que B, R¹, R² y R³ son como se han definido anteriormente en el presente documento para la fórmula (I).

Está abarcado por los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la invención, el compuesto de fórmula (I-b2):



10 en la que B, R¹, R², R³ y R⁴ son como se han definido anteriormente en el presente documento para la fórmula (I).

El heteroarilo de 5 o 6 miembros puede seleccionarse entre el grupo que consiste en: imidazolilo, [1,2,4]oxadiazolilo, pirrolilo, 1H-pirazolilo, piridinilo, [1,2,4]triazolilo, tiazolilo, pirimidinilo y tiofenilo, y preferentemente, tiazolilo, imidazolilo, [1,2,4]oxadiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, tiofenilo y [1,2,4]triazolilo.

15 En una determinada realización de la invención, los compuestos de fórmula (Ib2) son aquellos compuestos en los que:

- B es H o ciano, preferentemente H;
- R¹ es alquilo C₁₋₆ o haloalquilo C₁₋₆;
- R² es halógeno o haloalquilo C₁₋₆;
- R³ es H, halógeno, alcoxi C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ y haloalcoxi C₁₋₆;
- R⁴ es H o halo;

25 así como sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En una determinada realización de la invención, los compuestos de fórmula (Ib2) son aquellos compuestos en los que B es H, por ejemplo los siguientes compuestos:

- 2-Imidazol-1-il-6-metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-piridina;
- 4-((3,4-Dicloro-fenil)-2-imidazol-1-il-6-metil-piridina; y
- 2-Metil-6-tiazol-2-il-4-(4-trifluorometil-fenil)-piridina.

35 En una determinada realización de la invención, los compuestos de fórmula (Ib2) son aquellos compuestos en los que B es un arilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo opcionalmente sustituido de 5 o 6 miembros, en el que el sustituyente es nitro, por ejemplo los siguientes compuestos: 6-Metil-2'-(3-nitro-fenil)-4-(4-trifluorometil-fenil)-[2,4']bipiridinilo y 4-[6-Metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-2-il]-2-(3-nitro-fenil)-pirimidina.

40 En una determinada realización de la invención, los compuestos de fórmula (Ib2) son aquellos compuestos en los que B es un arilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo opcionalmente sustituido de 5 o 6, en el que el sustituyente es NR^aR^b, en el que R^a y R^b son independientemente H o -(CO)-alquilo C₁₋₆, por ejemplo los siguientes compuestos:

- 5-{1-[6-Ciclopropil-4-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-2-il]-1H-imidazol-4-il}-piridin-2-ilamina;
- 5-{1-[6-Metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-2-il]-1H-imidazol-4-il}-piridin-2-ilamina;

- 6-Metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-[2,3':5',3'']terpiridin-6"-ilamina;
 5-[6-Metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-[2,3']bipiridinil-5'-il]-pirimidin-2-ilamina;
 6-Ciclopropil-4-(4-trifluorometil-fenil)-[2,3':5',3'']terpiridin-6"-ilamina;
 6-Metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-[2,2':6',3'']terpiridin-6"-ilamina;
 5-[6'-Metil-4'-(4-trifluorometil-fenil)-[2,2']bipiridinil-6-il]-pirimidin-2-ilamina;
 6-Metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-[2,4':2',3'']terpiridin-6"-ilamina;
 5-[6-Metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-[2,4']bipiridinil-2'-il]-pirimidin-2-ilamina;
 6-Ciclopropil-4-(4-trifluorometil-fenil)-[2,4':2',3'']terpiridin-6"-ilamina;
 5-[6-Ciclopropil-4-(4-trifluorometil-fenil)-[2,4']bipiridinil-2'-il]-pirimidin-2-ilamina;
 10 5-{1-[4-(4-Cloro-fenil)-6-metil-piridin-2-il]-1H-imidazol-4-il}-piridin-2-ilamina;
 4-((4-Cloro-fenil)-6-metil-[2,3':5',3'']terpiridin-6"-ilamina;
 5-{2-[6-Metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-2-il]-tiazol-4-il}-piridin-2-ilamina;
 5-{2-[6-Metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-2-il]-tiazol-4-il}-pirimidin-2-ilamina;
 15 5-{5-[6-Metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-2-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-piridin-2-ilamina;
 5-{5-[4-Trifluorometil-6-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-2-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-piridin-2-ilamina;
 5-{4-[6-Metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-2-il]-pirimidin-2-il}-piridin-2-ilamina;
 4-[6-Metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-2-il]-[2,5']bipirimidinil-2'-ilamina;
 5-{2-[6-Metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-2-il]-pirimidin-4-il}-piridin-2-ilamina;
 5-{1-[4-(3,4-Dicloro-fenil)-6-metil-piridin-2-il]-1H-imidazol-4-il}-piridin-2-ilamina;
 20 5-{5-[6-Metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-2-il]-tiofen-2-il}-piridin-2-ilamina;
 5-{5-[6-Metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-2-il]-tiofen-2-il}-pirimidin-2-ilamina;
 5-{5-[4-(3,4-Dicloro-fenil)-6-metil-piridin-2-il]-tiofen-2-il}-piridin-2-ilamina;
 5-{5-[4-(3,4-Dicloro-fenil)-6-metil-piridin-2-il]-tiofen-2-il}-pirimidin-2-ilamina;
 25 5-{5-[6-Metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-2-il]-tiofen-3-il}-piridin-2-ilamina;
 3-[6-Metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-[2,4']bipiridinil-2'-il]-fenilamina;
 3-{4-[6-Metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-2-il]-pirimidin-2-il}-fenilamina;
 3-[6'-Metil-4'-(4-trifluorometil-fenil)-[2,2']bipiridinil-6-il]-fenilamina;
 N-(3-[4-[6-Metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-2-il]-pirimidin-2-il]-fenil)-acetamida;
 N-(3-[6'-Metil-4'-(4-trifluorometil-fenil)-[2,2']bipiridinil-6-il]-fenil)-acetamida;
 30 6-Metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-[2,2':6',4'']terpiridin-2"-ilamina;
 4-{4-[6-Metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-2-il]-pirimidin-2-il}-piridin-2-ilamina; y
 3-[4-Metil-6-(4-trifluorometil-fenil)-[2,4']bipiridinil-2'-il]-fenilamina.

35 En una determinada realización de la invención, los compuestos de fórmula (Ib2) son aquellos compuestos en los que B es un arilo opcionalmente sustituido arilo o un heteroarilo opcionalmente sustituido de 5 o 6 miembros, en el que el sustituyente es -S-alquilo C₁₋₆, por ejemplo el siguiente compuesto:
 6-Metil-6'-(3-metilsulfanil-fenil)-4-(4-trifluorometil-fenil)-[2,2']bipiridinilo.

40 En una determinada realización de la invención, los compuestos de fórmula (Ib2) son aquellos compuestos en los que B es un arilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo sustituido de 5 o 6 miembros, en el que el sustituyente es S(O)₂-alquilo C₁₋₆, por ejemplo los siguientes compuestos: 2-(3-Metanosulfonil-fenil)-4-[6-metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-2-il]-pirimidina y 6'-(3-Metanosulfonil-fenil)-6-metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-[2,2']-bipiridinilo.

45 En una determinada realización de la invención, los compuestos de fórmula (Ib2) son aquellos compuestos en los que B es un arilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo opcionalmente sustituido de 5 o 6 miembros, en el que el sustituyente es -(SO₂)-NR^cR^d, en el que R^c y R^d son independientemente: H, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con hidroxilo o halo, -(CO)alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con alcoxi C₁₋₆, -(CH₂CH₂O)_nCHR^e, en el que R^e es H o CH₂OH y n es 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10, -(CH₂)_m-arilo opcionalmente sustituido con halo, o alcoxi C₁₋₆, en el que m es 1 o 2 y el arilo está opcionalmente sustituido con halo o alcoxi C₁₋₆, -(CH₂)_p-cicloalquilo C₃₋₆, en el que p es 0 o 1 y heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros, por ejemplo los siguientes compuestos:

- 4-[6'-Metil-4'-(4-trifluorometil-fenil)-[2,2']bipiridinil-6-il]-bencenosulfonamida;
 3-[5-[6-Metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-2-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-bencenosulfonamida;
 N-*terc*-Butil-3-[6'-metil-4'-(4-trifluorometil-fenil)-[2,2']bipiridinil-6-il]-bencenosulfonamida;
 55 N-*terc*-Butil-3-[4-[6-metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-2-il]-pirimidin-2-il]-bencenosulfonamida;
 N-*terc*-Butil-3-[2-[6-metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-2-il]-tiazol-4-il]-bencenosulfonamida;
 3-[6'-Metil-4'-(4-trifluorometil-fenil)-[2,2']bipiridinil-6-il]-bencenosulfonamida;
 3-[4-[6-Metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-2-il]-pirimidin-2-il]-bencenosulfonamida;
 3-[2-[6-Metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-2-il]-tiazol-4-il]-bencenosulfonamida;
 60 N-*terc*-Butil-3-[6-metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-[2,4']bipiridinil-2'-il]-bencenosulfonamida;
 N-*terc*-Butil-3-[6-metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-[2>3']bipiridinil-5'-il]-bencenosulfonamida;
 3-[6-Metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-[2,4']bipiridinil-2'-il]-bencenosulfonamida;
 N-*terc*-Butil-3-[1-[6-trifluorometil-4-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-2-il]-1H-imidazol-4-il]-bencenosulfonamida;
 3-[6-Metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-[2,3']bipiridinil-5'-il]-bencenosulfonamida;
 65 3-[1-[6-Trifluorometil-4-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-2-il]-1H-imidazol-4-il]-bencenosulfonamida;
terc-Butilamida del ácido 4-metil-2-[1-[6-trifluorometil-4-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-2-il]-1H-imidazol-4-il]-

tiazol-5-sulfónico;
terc-Butilamida del ácido
 5-{1-[6-trifluorometil-4-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-2-il]-1H-imidazol-4-il}-tiofeno-2-sulfónico;
terc-Butilamida del ácido 2-{1-[6-trifluorometil-4-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-2-il]-1H-imidazol-4-il}-tiazol-5-sulfónico;
terc-Butilamida del ácido 5-{4-[6-metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-2-il]-pirimidin-2-il}-tiofeno-2-sulfónico;
terc-Butilamida del ácido 5-[6-metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-[2,4']bipiridinil-2'-il]-tiofeno-2-sulfónico;
terc-Butilamida del ácido 5-[6'-metil-4'-(4-trifluorometil-fenil)-[2,2']bipiridinil-6-il]-tiofeno-2-sulfónico;
 Amida del ácido 4-metil-2-{1-[6-trifluorometil-4-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-2-il]-1H-imidazol-4-il}-tiazol-5-sulfónico;
 Amida del ácido 2-{1-[6-trifluorometil-4-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-2-il]-1H-imidazol-4-il}-tiazol-5-sulfónico;
 Amida del ácido 5-{1-[6-trifluorometil-4-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-2-il]-1H-imidazol-4-il}-tiofeno-2-sulfónico;
 Amida del ácido 5-{4-[6-metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-2-il]-pirimidin-2-il}-tiofeno-2-sulfónico;
 Amida del ácido 5-[6-metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-[2,4']bipiridinil-2'-il]-tiofeno-2-sulfónico;
 Amida del ácido 5-[6'-metil-4'-(4-trifluorometil-fenil)-[2,2']bipiridinil-6-il]-tiofeno-2-sulfónico;
terc-Butilamida del ácido 5-{2-[6-metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-2-il]-tiazol-4-il}-tiofeno-2-sulfónico;
 Amida del ácido 5-{2-[6-metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-2-il]-tiazol-4-il}-tiofeno-2-sulfónico;
 4-{4-[6-Metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-2-il]-pirimidin-2-il}-bencenosulfonamida;
 4-[6-Metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-[2,4']bipiridinil-2'-il]-bencenosulfonamida;
 N-*terc*-Butil-3-[4-(3-metoxi-4-trifluorometil-fenil)-6-metil-[2,4']bipiridinil-2'-il]-bencenosulfonamida;
terc-Butilamida del ácido 5-[4-(3-metoxi-4-trifluorometil-fenil)-6-metil-[2,4']bipiridinil-2'-il]-tiofeno-2-sulfónico;
 3-[4-(3-Metoxi-4-trifluorometil-fenil)-6-metil-[2,4']bipiridinil-2'-il]-bencenosulfonamida;
 Amida del ácido 5-[4-(3-metoxi-4-trifluorometil-fenil)-6-metil-[2,4']bipiridinil-2'-il]-tiofeno-2-sulfónico;
 N-(2-Hidroxi-etil)-3-[6-metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-[2,4']bipiridinil-2'-il]-bencenosulfonamida;
 N-(2-Hidroxi-1,1-dimetil-etil)-3-[6-metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-[2,4']bipiridinil-2'-il]-bencenosulfonamida;
 3-[6'-Metil-4'-(4-trifluorometil-fenil)-[2,2']bipiridinil-6-il]-N-propionil-bencenosulfonamida;
 N-(2-Hidroxi-etil)-3-[6'-metil-4'-(4-trifluorometil-fenil)-[2,2']bipiridinil-6-il]-bencenosulfonamida;
 N-(2-Hidroxi-1,1-dimetil-etil)-3-[6'-metil-4'-(4-trifluorometil-fenil)-[2,2']bipiridinil-6-il]-bencenosulfonamida;
 N-(2-Metoxi-etil)-3-[6'-metil-4'-(4-trifluorometil-fenil)-[2,2']bipiridinil-6-il]-bencenosulfonamida;
 N-(2-Hidroxi-etoxi)-etil-3-[6'-metil-4'-(4-trifluorometil-fenil)-[2,2']bipiridinil-6-il]-bencenosulfonamida;
 N-[2-(2-Metoxi-etoxi)-etil]-3-[6'-metil-4'-(4-trifluorometil-fenil)-[2,2']bipiridinil-6-il]-bencenosulfonamida;
 N-[2-[2-(2-Metoxi-etoxi)-etoxi]-etil]-3-[6'-metil-4'-(4-trifluorometil-fenil)-[2,2']bipiridinil-6-il]-bencenosulfonamida;
 N-Metil-3-[6'-metil-4'-(4-trifluorometil-fenil)-[2,2']bipiridinil-6-il]-bencenosulfonamida;
 N,N-Dimetil-3-[6'-metil-4'-(4-trifluorometil-fenil)-[2,2']bipiridinil-6-il]-bencenosulfonamida;
 N-Ciclopropil-3-[6'-metil-4'-(4-trifluorometil-fenil)-[2,2']bipiridinil-6-il]-bencenosulfonamida;
 N-Ciclopropil-N-metil-3-[6'-metil-4'-(4-trifluorometil-fenil)-[2,2']bipiridinil-6-il]-bencenosulfonamida;
 N-Bencil-3-[6'-metil-4'-(4-trifluorometil-fenil)-[2,2']bipiridinil-6-il]-bencenosulfonamida;
 N-(4-Metoxi-bencil)-3-[6'-metil-4'-(4-trifluorometil-fenil)-[2,2']bipiridinil-6-il]-bencenosulfonamida;
 N-(4-Fluoro-bencil)-3-[6'-metil-4'-(4-trifluorometil-fenil)-[2,2']bipiridinil-6-il]-bencenosulfonamida;
 N-*terc*-Butil-3-[6'-metil-4'-(4-trifluorometoxi-fenil)-[2,2']bipiridinil-6-il]-bencenosulfonamida;
 3-[6'-Metil-4'-(4-trifluorometoxi-fenil)-[2,2']bipiridinil-6-il]-bencenosulfonamida;
 N-*terc*-Butil-3-[6'-metil-4'-(3-metil-4-trifluorometil-fenil)-[2,2']bipiridinil-6-il]-bencenosulfonamida;
 3-[6'-Hidroximetil-4'-(4-trifluorometil-fenil)-[2,2']bipiridinil-6-il]-bencenosulfonamida;
 3-[6'-Metil-4'-(3-metil-4-trifluorometil-fenil)-[2,2']bipiridinil-6-il]-bencenosulfonamida;
 N-Acetil-3-[6'-metil-4'-(4-trifluorometil-fenil)-[2,2']bipiridinil-6-il]-bencenosulfonamida;
 3-[6'-Metil-4'-(4-trifluorometil-fenil)-[2,2']bipiridinil-6-il]-N-(tetrahidro-piran-4-il)-bencenosulfonamida;
 3-[6'-Metil-4'-(4-trifluorometil-fenil)-[2,2']bipiridinil-6-il]-N-(2,2,2-trifluoro-etil)-bencenosulfonamida;
 N-Etil-3-[6'-metil-4'-(4-trifluorometil-fenil)-[2,2']bipiridinil-6-il]-bencenosulfonamida;
 N-Butiril-3-[6'-metil-4'-(4-trifluorometil-fenil)-[2,2']bipiridinil-6-il]-bencenosulfonamida; y
 N-Isobutiril-3-[6'-metil-4'-(4-trifluorometil-fenil)-[2,2']bipiridinil-6-il]-bencenosulfonamida.

En una determinada realización de la invención, los compuestos de fórmula (Ib2) son aquellos compuestos en los que B es un arilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo opcionalmente sustituido de 5 o 6 miembros, en el que el sustituyente es NHSO_2 -alquilo C_{1-6} , por ejemplo los siguientes compuestos:

N-{3-[6-Metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-[2,4']bipiridinil-2'-il]-fenil}-metanosulfonamida;
 N-{3-[4-[6-Metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-2-il]-pirimidin-2-il]-fenil}-metanosulfonamida; y
 N-{3-[6'-Metil-4'-(4-trifluorometil-fenil)-[2,2']bipiridinil-6-il]-fenil}-metanosulfonamida.

En una determinada realización de la invención, los compuestos de fórmula (Ib2) son aquellos compuestos en los que B es un arilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo opcionalmente sustituido de 5 o 6 miembros, en el que el sustituyente es $-\text{SO}_2\text{-OH}$, por ejemplo el siguiente compuesto: Ácido 3-[6'-metil-4'-(4-trifluorometil-fenil)-[2,2']bipiridinil-6-il]-bencenosulfónico.

En una determinada realización de la invención, los compuestos de fórmula (Ib2) son aquellos compuestos en los que B es un arilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo opcionalmente sustituido de 5 o 6 miembros, en el que el sustituyente es $\text{NHSO}_2\text{-NR}^h\text{R}^i$ en el que R^h y R^i son independientemente H, alquilo C_{1-6} o $-(\text{CO})\text{O}$ -alquilo C_{1-6} , por

ejemplo los siguientes compuestos:

- 5 N-(*terc*-Butoxicarbonil)-N'-{3-[6'-metil-4'-(4-trifluorometil-fenil)-[2,2']bipiridinil-6-il]-fenil}-sulfamida;
 N-(*terc*-Butoxicarbonil)-N'-{3-[4-[6-metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-2-il]-pirimidin-2-il]-fenil}-sulfamida;
 N-{3-[6'-Metil-4'-(4-trifluorometil-fenil)-[2,2']bipiridinil-6-il]-fenil}-sulfamida;
 N-(3-[4-[6-Metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-2-il]-pirimidin-2-il]-fenil)-sulfamida; y
 N,N-(Dimetil)-N'-{3-[6'-metil-4'-(4-trifluorometil-fenil)-[2,2']bipiridinil-6-il]-fenil}-sulfamida.

10 En una determinada realización de la invención, los compuestos de fórmula (Ib2) son aquellos compuestos en los que B es un arilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo opcionalmente sustituido de 5 o 6 miembros, en el que el sustituyente es $-(SO_2)NR^fR^g$, en el que R^f y R^g junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocicloalquilo de 4, 5 o 6 que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre nitrógeno, oxígeno, azufre o un grupo SO_2 , en el que dicho anillo heterocicloalquilo de 4, 5 o 6 miembros está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en hidroxil, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6}
 15 opcionalmente sustituido con hidroxil y heteroariloxil, por ejemplo los siguientes compuestos:

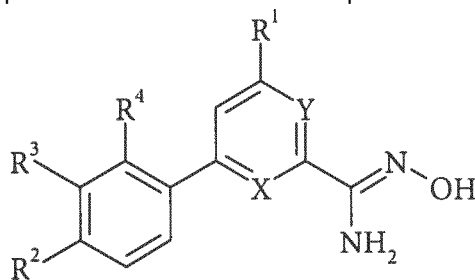
- 6-Metil-2'-[3-(morfolin-4-sulfonyl)-fenil]-4-(4-trifluorometil-fenil)-[2,4']bipiridinilo
 6-Metil-2'-[3-(tiomorfolin-4-sulfonyl)-fenil]-4-(4-trifluorometil-fenil)-[2,4']bipiridinilo
 6-Metil-2'-[3-(4-metil-piperazin-1-sulfonyl)-fenil]-4-(4-trifluorometil-fenil)-[2,4']bipiridinilo
 20 {3-[6'-Metil-4'-(4-trifluorometil-fenil)-[2,2']bipiridinil-6-il]-fenil}-amida del ácido morfolino-4-sulfónico
 6'-[3-(1,1-Dioxo-1λ6-tiomorfolin-4-sulfonyl)-fenil]-6-metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-[2,2']bipiridinilo
 6-Metil-6'-[3-(pirrolidin-1-sulfonyl)-fenil]-4-(4-trifluorometil-fenil)-[2,2']bipiridinilo
 6-Metil-6'-[3-(4-metil-piperazin-1-sulfonyl)-fenil]-4-(4-trifluorometil-fenil)-[2,2']bipiridinilo
 6-Metil-6'-[3-(morfolin-4-sulfonyl)-fenil]-4-(4-trifluorometil-fenil)-[2,2']bipiridinilo
 25 6'-[3-(Azetidín-1-sulfonyl)-fenil]-6-metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-[2,2']bipiridinilo
 1-{3-[6'-Metil-4'-(4-trifluorometil-fenil)-[2,2']bipiridinil-6-il]-bencenosulfonyl}-piperidin-4-ol
 1-{3-[6'-Metil-4'-(4-trifluorometil-fenil)-[2,2']bipiridinil-6-il]-bencenosulfonyl}-azetidín-3-ol
 6'-[3-(4-Metoxi-piperidin-1-sulfonyl)-fenil]-6-metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-[2,2']bipiridinilo
 2-(1-{3-[6'-Metil-4'-(4-trifluorometil-fenil)-[2,2']bipiridinil-6-il]-bencenosulfonyl}-piperidin-4-il)-etanol
 30 6-Metil-6'-[3-[4-(piridin-4-iloxi)-piperidin-1-sulfonyl]-fenil]-4-(4-trifluorometil-fenil)-[2,2']bipiridinilo; y
 6-Metil-6'-[3-[4-(pirimidin-2-iloxi)-piperidin-1-sulfonyl]-fenil]-4-(4-trifluorometil-fenil)-[2,2']bipiridinilo.

35 Como se menciona anteriormente en el presente documento, la invención también se refiere a una composición farmacéutica que contiene un compuesto de fórmula (I) o (I-b) para la prevención o el tratamiento de una enfermedad o afección en la que la activación de mGluR2 juega un papel o está implicada. En particular, la composición farmacéutica de acuerdo con la invención es útil para la prevención o el tratamiento de trastornos neurológicos agudos y/o crónicos tales como psicosis, esquizofrenia, enfermedad de Alzheimer, trastornos cognitivos, déficits de memoria, cáncer de colon, trastornos del sueño, trastornos de los ritmos circadianos y glioma.

40 La invención también se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I) o (I-b) (I-c) para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de una enfermedad o afección en la que la activación de mGluR2 juega un papel o está implicada, en particular para el tratamiento y/o prevención de trastornos neurológicos agudos y/o crónicos que comprenden psicosis, esquizofrenia, enfermedad de Alzheimer, trastornos cognitivos, déficits de memoria, cáncer de colon, trastornos del sueño, trastornos de los ritmos circadianos y glioma.

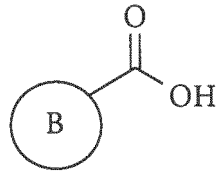
45 La invención también se refiere a un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I) o (I-b) y a un compuesto de fórmula (I) o (I-b) preparado por dicho proceso.

50 En una determinada realización, el proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I) o (I-b) de acuerdo con la invención en la que A es un grupo oxadiazol (en lo sucesivo en el presente documento designado como compuestos de fórmula (XIII)), comprende las etapas de hacer reaccionar un compuesto de fórmula (VIII):



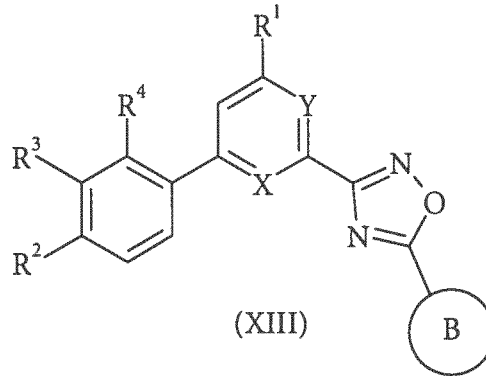
(VIII)

con un compuesto de fórmula (XI):



(XI)

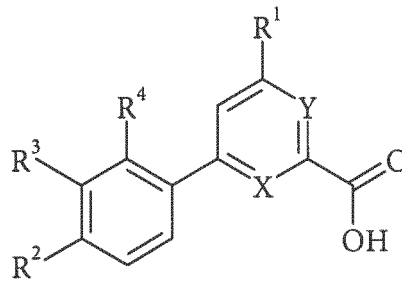
para obtener un compuesto de fórmula (XIII):



(XIII)

5 en los que B, R¹, R² y R³ son como se han definido anteriormente en el presente documento para la fórmula (I) o (I-b).

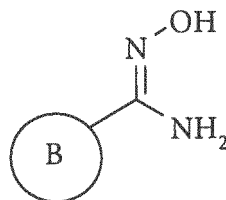
En otra realización, el proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I) o (I-b) de acuerdo con la invención en el que A es un grupo oxadiazol (en lo sucesivo en el presente documento designados como compuestos de fórmula (XIV)), comprende las etapas de hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IV):



(IV)

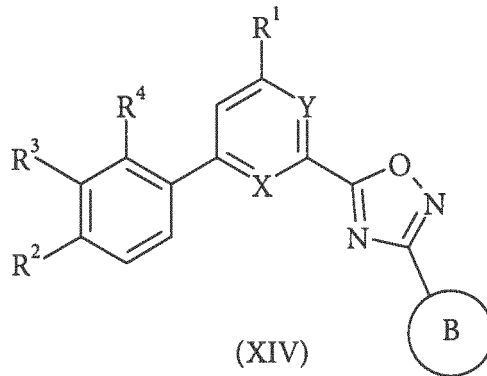
10

con un compuesto de fórmula (XII):



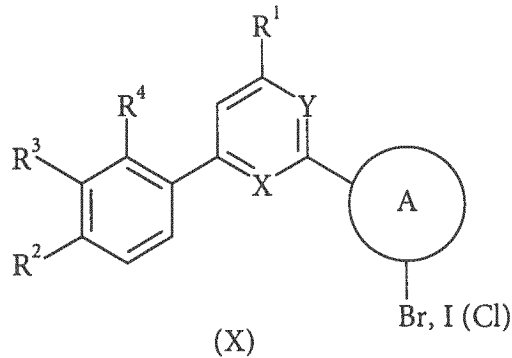
(XII)

para obtener un compuesto de fórmula (XIV):

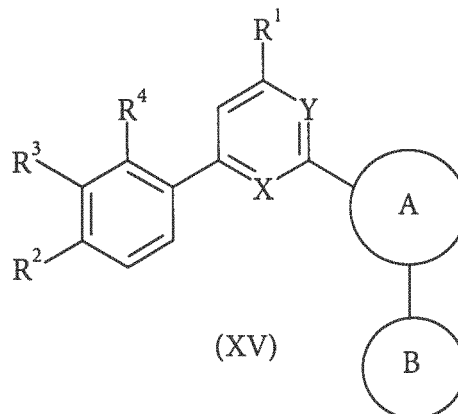


en los que B, R¹, R² y R³ son como se han definido anteriormente en el presente documento para la fórmula (I) o (I-b).

- 5 En otra realización más, el proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I) o (I-b) de acuerdo con la invención en el que A es como se ha definido anteriormente en el presente documento para la fórmula (I) o (I-b) pero es diferente de un grupo oxadiazol (en lo sucesivo en el presente documento designados como compuestos de fórmula (XV)), comprende las etapas de hacer reaccionar un compuesto de fórmula (X):



- 10 con un derivado de ácido borónico de fórmula B-B(OH)₂ para obtener el compuesto de fórmula (XV):

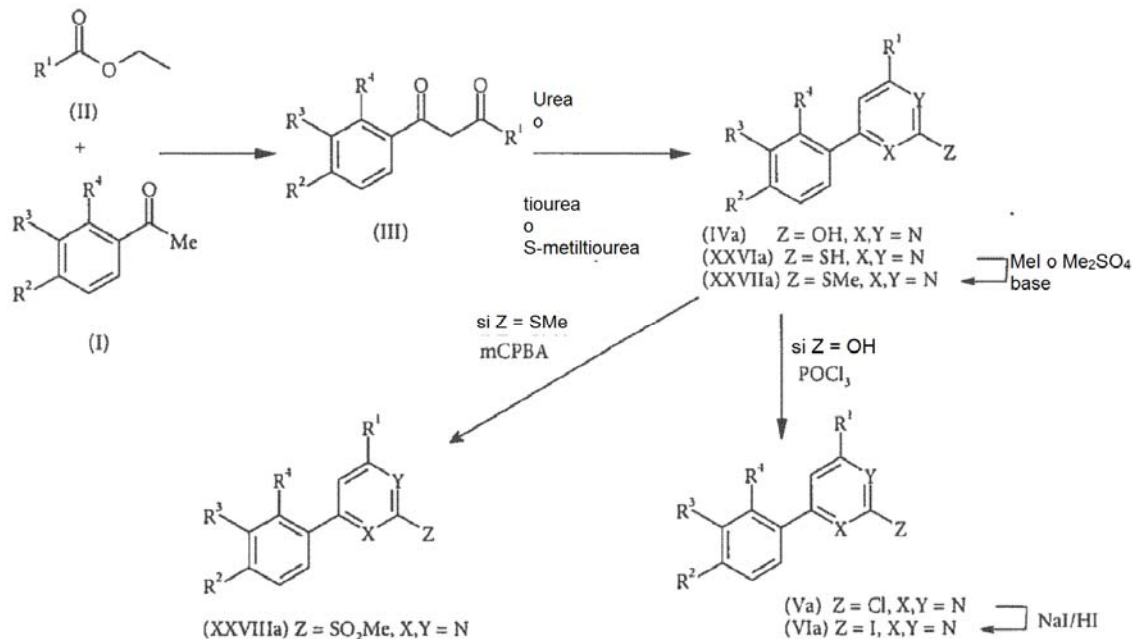


en la que B, R¹, R² y R³ son como se han definido anteriormente en el presente documento para la fórmula (I) o (I-b).

Síntesis de 2-cloro-, 2-yodo- y 2-metanosulfonil-pirimidinas como intermediarios útiles para la preparación de compuestos de acuerdo con la invención:

Procedimiento general I

5



Ruta de Urea:

10 Etapa 1: A una solución en agitación del compuesto de fórmula (I) (disponible en el mercado o preparada como se describe más adelante en el presente documento), en un disolvente orgánico (por ejemplo, *tert*-butil-metil-éter) se le añade a temperatura ambiente una solución de metanolato sódico en metanol, seguido de una solución de un compuesto de fórmula (II) en un disolvente orgánico (por ejemplo, *tert*-butil-metil-éter). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante aproximadamente 19 h, se enfría, se acidifica y se extrae (por ejemplo, con éter dietílico). Las fases orgánicas combinadas se lavan, se secan (por ejemplo, MgSO₄) y se evaporan para dar el compuesto en bruto de fórmula (III) que puede usarse sin purificación adicional.

15 Etapa 2: A una solución en agitación de un compuesto de fórmula III (1 equiv.) y urea (2 equiv.) en un disolvente orgánico (por ejemplo, MeOH) se le añade HCl conc. (por ejemplo MeOH/HCl 10:1). La mezcla de reacción se calienta en condiciones de reflujo durante aproximadamente 40 h, se añade agua y la mezcla se agita a 0 °C durante 1 h. El precipitado se recoge por filtración, se lava con agua y se recrystaliza (por ejemplo, éter dietílico/hexano) para producir el compuesto de fórmula IVa.

20 Etapa 3: A una solución en agitación de un compuesto de fórmula IVa en cloruro de fosforilo se le añade DMF (5 - 10 gotas) y la mezcla de reacción se agita a 115 °C durante aproximadamente 16 h, se evapora y se añade agua enfriada con hielo. La fase acuosa se extrae dos veces (por ejemplo con éter dietílico), la fase orgánica combinada se lava (agua seguido de salmuera), se seca (por ejemplo, MgSO₄) y se evapora para producir el compuesto de fórmula Va.

25 Etapa 4: A una solución en agitación de un compuesto de fórmula Va (1 equiv.) en un disolvente orgánico (por ejemplo, 2-butanona) se le añade yoduro sódico (3,5 equiv.) y yoduro de hidrógeno (57 % en agua, 1 equiv.). La mezcla de reacción se calienta en condiciones de reflujo durante 16 a 72 h, se enfría y se vierte en hielo/solución sat. de bicarbonato sódico. La fase acuosa se extrae dos veces (por ejemplo con éter dietílico), la fase orgánica combinada se lava (agua seguido de salmuera), se seca (por ejemplo, MgSO₄) y se evapora. La purificación adicional por cromatografía en columna sobre gel de sílice (por ejemplo tolueno) produce el compuesto de fórmula VIa.

Ruta de tiourea:

35 Etapa 1: Igual que la etapa 1 en la ruta de urea para producir compuestos de fórmula general III.

Etapa 2:(Protocolo a, con S-metiltiourea): Una solución en agitación de un compuesto de fórmula III (1 equiv.) y sulfato de S-metiltiourea (1 equiv.) en un disolvente orgánico (por ejemplo, EtOH) se calienta en condiciones de reflujo durante aproximadamente 48 h, se añade agua y la mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h. El precipitado se recoge por filtración, se lava con agua y se recrystaliza (por ejemplo, éter dietílico/hexano) para producir el compuesto de fórmula XXVIIa.

40 Etapa 2:(Protocolo b, con tiourea): 1.) A una solución en agitación de un compuesto de fórmula III (1 equiv.) y tiourea (1 equiv.) y una cantidad catalítica (0,1 a 0,5 equiv.) de un ácido mineral (por ejemplo, ácido sulfúrico) en un disolvente orgánico (por ejemplo, EtOH) se calienta en condiciones de reflujo durante aproximadamente 48 h, se añade agua y la

mezcla se agita a 0 °C durante 1 h. El precipitado se recoge por filtración, se lava con agua y se recristaliza (por ejemplo, éter dietílico/hexano) para producir el compuesto de fórmula XXVIa.

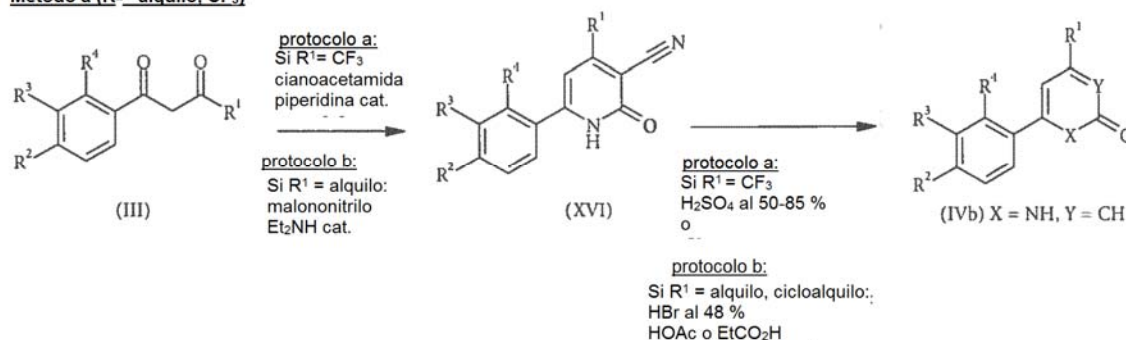
2.) A una mezcla en agitación de un compuesto de fórmula XXVIa (1 equiv.) y una base (1,2 a 1,3 equiv.) (por ejemplo, NaHCO₃ o Na₂CO₃) en un disolvente orgánico (por ejemplo, DMF) se le añade un reactivo de metilación (1 equiv.) (por ejemplo, yodometano o sulfato de dimetilo) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 2 a 24 h. Se diluye con EtOAc, la fase orgánica se lava con agua y salmuera, finalmente se seca sobre Na₂SO₄. La retirada del disolvente deja un residuo en bruto, que se recristaliza (por ejemplo, éter dietílico/heptano) o purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/heptano) para producir el compuesto de la fórmula XXVIIa.

Etapa 3: A una solución en agitación de un compuesto de la fórmula XXVIIa (1 equiv.) en un disolvente orgánico (por ejemplo, diclorometano) se le añade un reactivo oxidante (2 equiv.) (por ejemplo, mCPBA) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante aproximadamente 16 h. Se vierte en una sol. sat. de NaHCO₃, se extrae con diclorometano y la fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄. La retirada del disolvente al vacío deja un producto en bruto, que se recristaliza (por ejemplo, éter dietílico/heptano) para dar el compuesto puro de la fórmula XXVIIIa.

15 Síntesis de 2-cloro-, 2-bromo-, 2-yodo- y 2-trifluorometanosulfoniloxi-4-aril- y -6-aril-piridinas como intermedios útiles para la preparación de compuestos de acuerdo con la invención:

Procedimiento general Ia

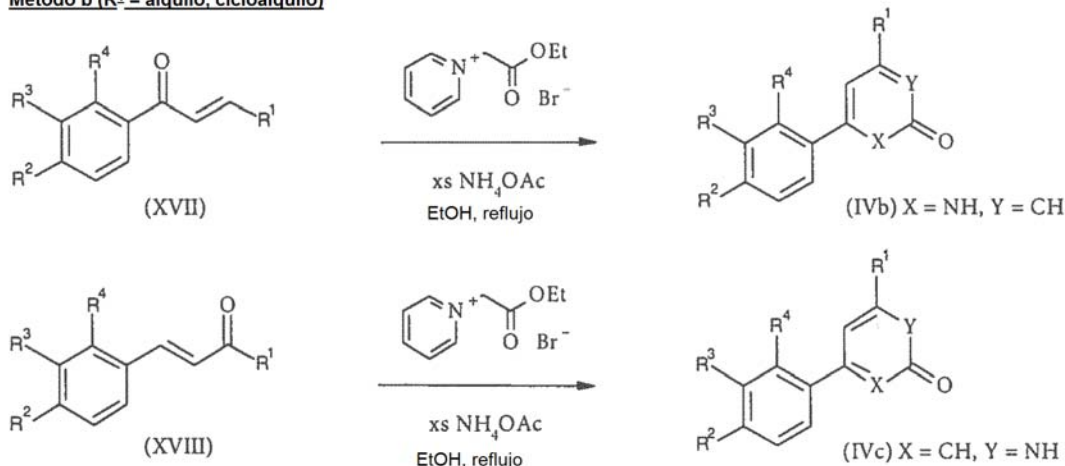
Método a (R¹= alquilo, CF₃)

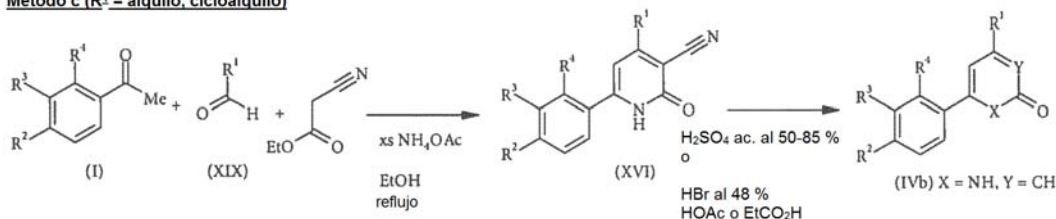
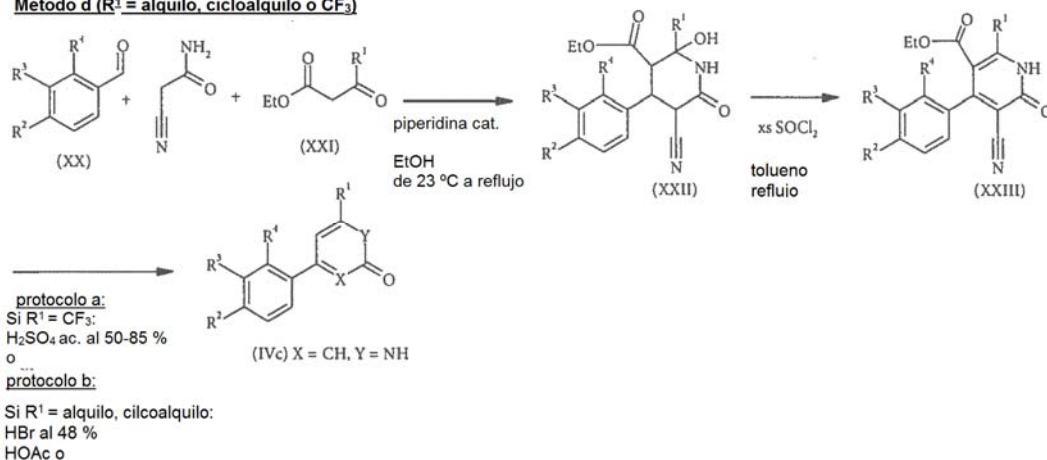


20

Procedimiento general Ib

Método b (R¹ = alquilo, cicloalquilo)



Procedimiento general IcMétodo c (R¹ = alquilo, cicloalquilo)5 Procedimiento general IdMétodo d (R¹ = alquilo, cicloalquilo o CF₃)Método a (R¹ = alquilo, CF₃):

- 10 Etapa 1 protocolo a (R¹ es CF₃): A una mezcla de un compuesto 1,3-diceto de fórmula III (en el que R¹ es CF₃; preparado como se ha descrito en la etapa 1 del procedimiento general I) y cianoacetamida en un disolvente prótico (por ejemplo, etanol) se le añade a temperatura ambiente una cantidad catalítica (aprox. 0,1 equiv.) de piperidina y la mezcla se agita a la temperatura de reflujo durante 16 a 24 h. La mezcla de reacción se concentra al vacío, después se trata con agua enfriada con hielo y se acidifica con ácido clorhídrico acuoso 1 M para conseguir pH 1, el precipitado se retira por filtración, se lava con agua y se seca al aire a entre 60 y 70 °C para dar los compuestos en bruto de fórmula XVI, que pueden usarse sin purificación adicional (de acuerdo con Org. Prep. Proced. Int. 1993, 25(1), 116-117).
- 15 Etapa 1 protocolo b (R¹ es alquilo): A una mezcla de un compuesto 1,3-diceto de fórmula III (en el que R¹ es alquilo; preparado a partir de la acetofenona correspondiente de fórmula general I y el R¹-derivado de ácido carboxílico, en condiciones como por ejemplo las que se han descrito en la etapa 1 del procedimiento general I, Synthesis 1991, (3), 195; Monatsh. Chem. 1996, 127(8-9), 895-907; Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1993, 32(8), 1151-1152; J. Org. Chem. 1993, 58(11), 3185-3187; J. Fluorine Chem. 1986, 32(2), 229-231; Org. Synth. Coll. Vol. III, 387; J. Am. Chem. Soc. 1953, 75, 626 and 4109; J. Am. Chem. Soc. 1941, 63, 2785; Chem. Ber. 1970, 103, 1088) y malononitrilo (1,33 equiv.) en un disolvente prótico (por ejemplo, etanol) a temperatura ambiente, se le añade una cantidad catalítica de dietilamina (0,2 equiv.) y la mezcla se agita de 20 a 25 °C durante aproximadamente 3 h. Después, la mezcla se calienta en condiciones de reflujo durante aproximadamente 16 a 48 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con HCl acuoso 1 M, se agitó durante 30 min, el precipitado se retiró por filtración, se lavó con etanol y se secó al aire a 60 °C durante una noche para dar el producto en bruto, que se purificó por trituración con etanol/éter dietílico/ácido ácido para dar el producto en bruto (de acuerdo con J. Indian Chem. Soc. 1930, 7, 815).

Etapa 2:

- 35 Protocolo a (si R² o R³ no son CF₃): Una mezcla de un compuesto de fórmula XVI en ácido sulfúrico acuoso del 50 al 85 % se calienta con agitación de 150 a 180 °C durante 16 a 24 h. Después de enfriar a temperatura ambiente la mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo, el precipitado se retiró por filtración, se lavó vigorosamente con agua y se secó al aire de 60 a 70 °C para dar los compuestos en bruto de fórmula IVb, que pueden usarse sin purificación adicional.
- 40 Protocolo b (si R² o R³ son CF₃): Una mezcla de un compuesto de fórmula XIV en ácido bromhídrico acuoso al 48 % y acético o ácido propiónico (3:2) se calienta con agitación a 140 °C durante 4 a 12 días. Después de enfriar a temperatura ambiente la mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo, el precipitado se retiró por filtración,

se lavó vigorosamente con agua, se disolvió en una cantidad mínima de THF, se diluyó con acetato de etilo, la fase orgánica se lava dos veces con una sol. sat. de NaHCO_3 , después con salmuera y finalmente se secó sobre MgSO_4 . La filtración y retirada del disolvente al vacío dio los compuestos en bruto de fórmula IVb, que pueden usarse sin purificación adicional.

5

Método b ($R^1 =$ alquilo, cicloalquilo):

Etapa 1: Una mezcla en agitación de 1-aril-prop-2-en-1-ona-compuesto de fórmula XVII (en la que R^1 es alquilo; preparado por ejemplo a partir del correspondiente cloruro de cinc arilo y el R^1 -cloruro de ácido acrílico sustituido en condiciones como por ejemplo las descritas en Tetr. Lett. 1983, 24, 5181 - o por ejemplo a partir del correspondiente éster del ácido arilo carboxílico y el R^1 -carboxaldehído por la siguiente secuencia: 1.) conversión del éster del ácido aril carboxílico en el éster dietílico del ácido 2-oxo-2-aril-etil-fosfónico por reacción con dimetil metilfosfonato y n-a como se ha descrito en J. Org. Chem. 1998, 63(24), 8894-8897, 2.) reacción de Horner-Emmons-Wadsworth del fosfonato con el R^1 -carboxaldehído con carbonato de cesio como se ha descrito en J. Chem. Soc. Perkin T 2 1989, 503) y bromuro de 1-etoxicarbonilmetilpiridinio [N° CAS 17282-40-5] (1,1 equiv.) y acetato de amonio (5 equiv.), disponibles en el mercado, en un disolvente prótico (por ejemplo, etanol) a se calentó condiciones de reflujo durante aproximadamente 16 a 48 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con HCl acuoso 1 M (hasta que se consiguió pH 1) y agua, se agitó durante 30 min, el precipitado se retiró por filtración, se lavó con agua y se secó al air a 60 °C durante una noche para dar el producto en bruto, que se purificó por trituración con éter dietílico/heptano para dar el producto en bruto de fórmula general IVb.

20

Método c ($R^1 =$ alquilo, cicloalquilo):

Etapa 1: Una mezcla en agitación de la acetofenona de fórmula general I, R^1 -carboxaldehído de fórmula general XIX, cianoacetato de etilo (todos 1,0 equiv.) y acetato de amonio (8 equiv.) en un disolvente prótico (por ejemplo, etanol) se calentó en condiciones de reflujo y atmósfera ambiental durante aproximadamente 16 a 48 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con HCl acuoso 1 M (hasta que se consiguió pH 1) y agua, se agitó durante 30 min, el precipitado se retiró por filtración, se lavó con agua y se secó al aire a 60 °C durante una noche para dar el producto en bruto, que se purificó por trituración con éter dietílico/heptano para dar el producto en bruto de fórmula general XVI (de acuerdo con Farmaco 1999, 54(4), 195-201).

30

Etapa 3: Se realiza en completa analogía al método a del procedimiento general la, protocolos a o b, para producir las piridonas de fórmula general IVb a partir de las ciano-piridonas de fórmula general XVI.

35

Método d ($R^1 =$ alquilo, cicloalquilo y CF_3):

Etapa 1: A una mezcla en agitación del benzaldehído de fórmula general XX y cianoacetamida (1,02 equiv.) en un disolvente prótico (por ejemplo, EtOH) a 30 °C se le añadió piperidina (0,2 equiv.) se continuo agitando a 30 °C durante aproximadamente 3 a 5 h (casi la conversión completa en el producto de condensación de Knoevenagel). Después, se añade el éster del ácido 3-(R^1)-3-oxo-3-propiónico de fórmula general XXI (1,05 equiv.) y la reacción se agita a la temperatura de reflujo durante aproximadamente 1 a 2 h. El EtOH se retira al vacío, el residuo se disuelve en EtOAc, se lava con salmuera que contiene HCl 1 N, se seca sobre Na_2SO_4 . La retirada del disolvente al vacío y secado a alto vacío a 60 °C deja el compuesto de fórmula general XXII en forma de una espuma de color amarillo claro que se usa sin purificación adicional.

40

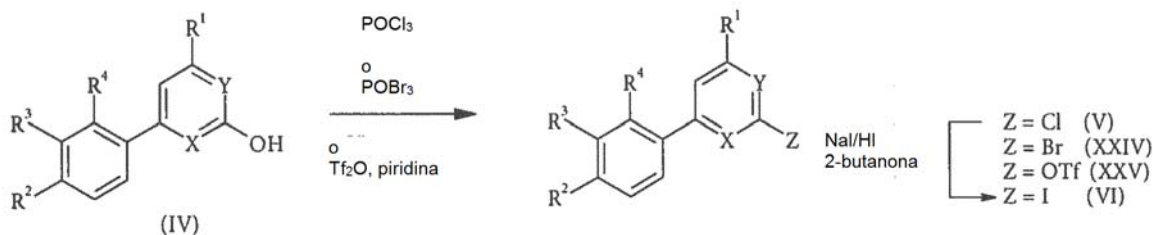
Etapa 2: Al compuesto preparado anteriormente de fórmula general XXII en tolueno a 23 °C se le añade cloruro de tionilo (6 equiv.), dando como resultado una a suspensión y la mezcla se agita a 80 °C durante aproximadamente 1 a 2 h, después a 115 °C durante aproximadamente 4 a 5 h. Se enfría a 100 °C, se añade lentamente heptano (una a seis veces el volumen del tolueno) a la solución caliente en agitación, se deja enfriar lentamente a 23 °C durante una noche mientras se agita, se enfría con agitación a 5 °C, se retira el precipitado por filtración, se lava con heptano y se seca al aire a 60 °C para dar el producto en bruto de fórmula general XXIII en forma de un sólido de color pardo que se usa sin purificación adicional.

50

Etapa 3: Se realiza en completa analogía al método a del procedimiento general la, protocolos a o b, para producir las piridonas de fórmula general IVc a partir de los ésteres del ácido alquilcianopiridiona de fórmula general XXIII.

55

Preparación de Cloruros, Bromuros, Yoduros y Triflatos como intermedios útiles para la preparación de compuestos de acuerdo con la invención:



Para todos los métodos generales Ia, Ib, Ic e Id, se aplican las siguientes preparaciones de cloruros, bromuros, yoduros y triflatos:

Preparación de cloruros/bromuros: A una mezcla en agitación de un compuesto de fórmula IV en cloruro de fosforilo o bromuro de fosforilo (puede añadirse alguna cantidad adicional de tolueno en el caso de POBr₃ para facilitar la agitación) se le añade DMF (0,3 a 0,4 equiv.) y la mezcla de reacción se agita a 105 °C durante aproximadamente 16 h, se evapora y se añade agua enfriada con hielo. El precipitado sólido se retira por filtración, se disuelve en un disolvente orgánico (por ejemplo, *tert*-butil metil éter o acetato de etilo), la fase orgánica se lava con una sol. sat. de NaHCO₃, después con salmuera y finalmente se seca sobre MgSO₄. La filtración y retirada del disolvente al vacío da el material en bruto, que se usa o bien sin purificación adicional o se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar los compuestos puros de fórmula V o XXIV donde Z es o bien Cl o Br.

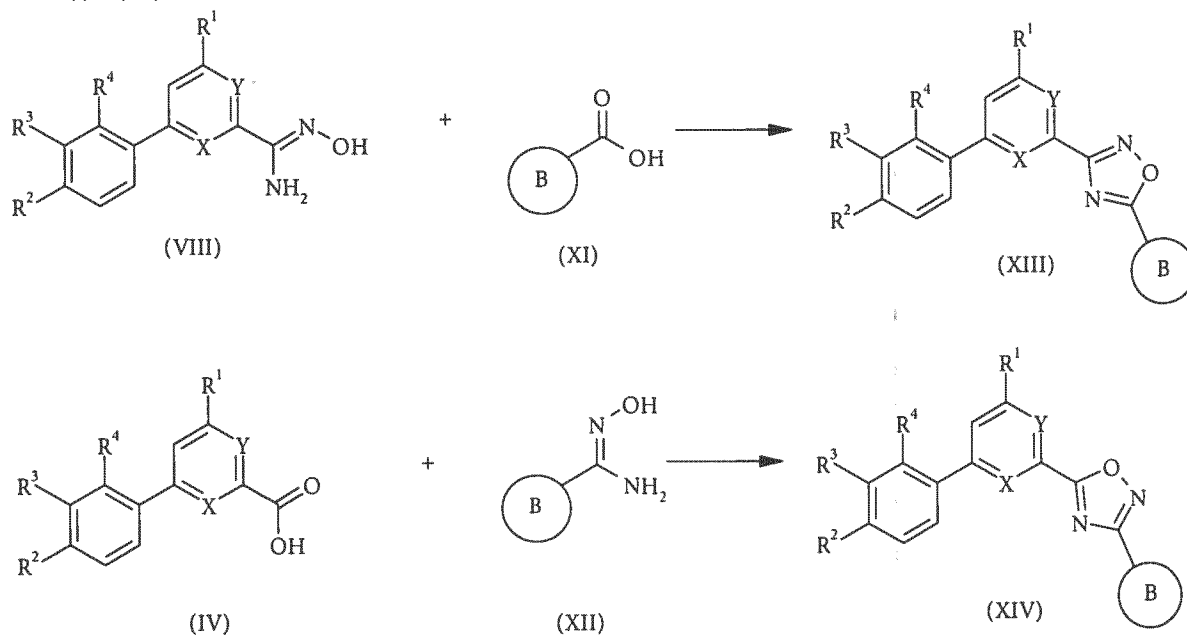
Preparación de yoduros: Realizado en completa analogía la etapa 4 del procedimiento general I para producir los compuestos de fórmula VI donde Z es I a partir de los compuestos de fórmula V donde Z es Cl (1 equiv.). Como alternativa, los yoduros de fórmula VI donde Z es I pueden prepararse a partir de los compuestos de fórmula V donde Z es Br por tratamiento con yoduro sódico (2,0 equiv.), yoduro de cobre (I) (0,05 equiv.) y N,N'-dimetiletilendiamina (0,1 equiv.) en 1,4-dioxano a 110 °C durante aprox. 1-2 h de acuerdo con un procedimiento en J. Am. Chem. Soc. 2002, 124(50), 14844.

Preparación de Triflatos: A una mezcla en agitación de compuestos de fórmula general IV en piridina o etilidipropilamina/cloruro de metileno a temperatura entre -15 y 0 °C se le añade anhídrido trifluorometansulfónico (1,0 a 2,0 equiv.) y se continúa agitando a 0 °C durante 0,5 a 16 h. Se vierte en agua enfriada con hielo, se extrae con acetato de etilo, se lava con salmuera y se seca sobre Na₂SO₄. La retirada del disolvente al vacío deja el producto en bruto en forma de un sólido de color pardo que puede purificarse por cromatografía en columna sobre gel de sílice con heptano/EtOAc para dar los triflatos puros de fórmula general XXV.

Preparación de Triflatos: A una mezcla en agitación de compuestos de fórmula general IV en piridina a -15 °C se le añade anhídrido trifluorometansulfónico (1,0 equiv.) y se continúa agitando a 0 °C durante 0,5 a 16 h. Se vierte en agua enfriada con hielo, se extrae con acetato de etilo, se lava con salmuera y se seca sobre Na₂SO₄. La retirada del disolvente al vacío deja el producto en bruto en forma de un sólido de color pardo que puede purificarse por cromatografía en columna sobre gel de sílice con heptano/EtOAc para dar los triflatos puros de fórmula general XXV.

Síntesis de compuestos de fórmulas (I) y (I-b) de acuerdo con la invención, en los que A es un grupo oxadiazol: procedimiento general V:

En los siguientes esquemas, los compuestos de fórmulas (XIII) y (XIV) son compuestos de fórmulas (I) y (I-b) en los que A es un oxadiazol y R¹, R², R³ y R⁴ y B son como se han definido anteriormente en el presente documento para la fórmula (I) o (I-b).

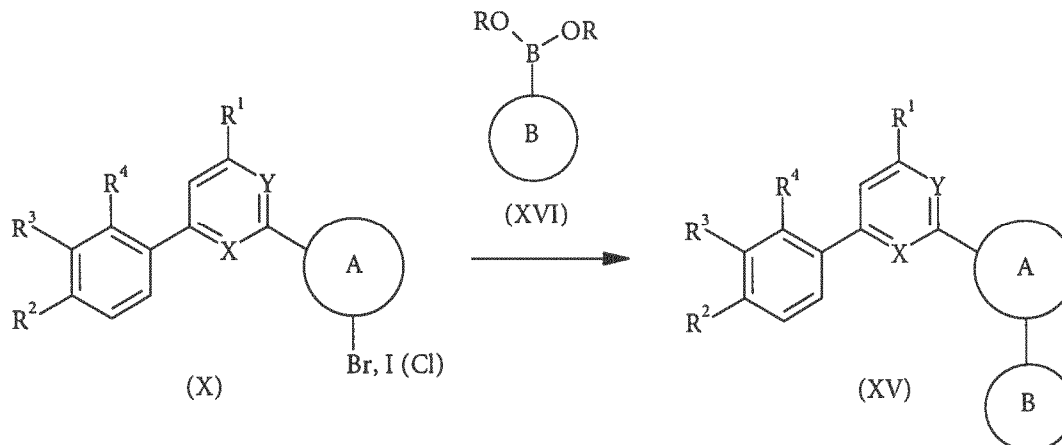


A una solución en agitación de un ácido carboxílico de fórmulas XI o IV (1 equiv.) en un disolvente orgánico (por ejemplo, DMF) se le añade a temperatura ambiente 1,1'-carbonil-diimidazol (1,5 equiv.) y la mezcla de reacción se deja en agitación a temperatura ambiente durante aproximadamente 2 h. Se añade la N-hidroxi-amidina correspondiente de fórmula VIII o XII (1,5 equiv.), la mezcla de reacción se agita a 80 °C durante aproximadamente 15 h y se evapora a sequedad. Se añade ácido acético, la mezcla de reacción agitada se calienta en condiciones de reflujo durante aproximadamente 4 h, se enfría y se evapora. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice y

cristalización produce el producto final de fórmula XIII o XIV.

Síntesis de compuestos de fórmulas (I) y (I-b) en los que A es distinto de un grupo oxadiazol: procedimiento general VI

- 5 En los siguientes esquemas, el compuesto de fórmula (XIV) es un compuesto de fórmula (I) o (I-b) en el que A es como se ha definido anteriormente en el presente documento para la fórmula (I) o (I-b) pero es otro distinto de un grupo oxadiazol y en el que R^1 , R^2 , R^3 y B son como se han definido anteriormente en el presente documento para la fórmula (I) o (I-b).



- 10 A una mezcla en agitación de un compuesto de fórmula X (1 equiv.), un derivado de ácido borónico de fórmula XVI (1,0 a 1,5 equiv.) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0,02 a 0,1 equiv.) en un disolvente orgánico (por ejemplo, DME o dioxano) se le añade a temperatura ambiente una solución acuosa 1 M de carbonato sódico (2 a 3 equiv.), la mezcla de reacción se calienta en condiciones de reflujo durante aproximadamente 18 h, se enfría, se vierte en agua enfriada con hielo y se extrae dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavan dos veces con salmuera, se secan (por ejemplo $MgSO_4$) y se evaporan. El producto en bruto se purifica de manera adicional por cromatografía en columna sobre gel de sílice (por ejemplo, $MeCl_2/MeOH/NH_4OH$ 20:1:0,1) y cristalización (por ejemplo, diclorometano/ $MeOH$ /hexano) para dar un compuesto de fórmula XV.

- 15 Los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables son antagonistas de los receptores metabotrópicos de glutamato y pueden usarse para el tratamiento o prevención de trastornos neurológicos agudos y/o crónicos, tales como psicosis, esquizofrenia, enfermedad de Alzheimer, trastornos cognitivos y déficits de memoria. Otras indicaciones tratables son las restricciones de la función cerebral causadas por operaciones de derivación coronaria o trasplantes, suministro pobre de sangre al cerebro, lesiones de la médula espinal, traumatismos craneales, hipoxia causada por embarazo, paro cardíaco e hipoglucemia. Las indicaciones tratables adicionales son el dolor agudo y crónico, corea de Huntington, ELA, demencia causada por SIDA, lesiones oculares, retinopatía, parkinsonismo idiopático o parkinsonismo causado por medicamentos así como afecciones que conducen a funciones deficientes en glutamato, tales como por ejemplo, espasmos musculares, convulsiones, migraña, incontinencia urinaria, adicción a la nicotina, psicosis, adicción a los opiáceos, ansiedad, vómitos, disquinesia, depresión, cáncer de colon, trastornos del sueño, trastornos de los ritmos circadianos y glioma.

- 20 Los compuestos de fórmula (I) y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden usarse como medicamentos, por ejemplo en la forma de preparaciones farmacéuticas. Las preparaciones farmacéuticas pueden administrarse por vía oral, por ejemplo en forma de comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas, cápsulas de gelatina dura y blanda, soluciones, emulsiones o suspensiones. Sin embargo, la administración también puede efectuarse por vía rectal, por ejemplo en forma de supositorios, o por vía parenteral, por ejemplo en forma de soluciones inyectables.

- 25 Los compuestos de fórmula (I) y las sales farmacéuticamente de los mismos pueden procesarse con vehículos orgánicos o inorgánicos, farmacéuticamente inertes para la producción de preparaciones farmacéuticas. También pueden usarse lactosa, almidón de maíz o derivados de los mismos, talco, ácido esteárico o sus sales y similares, por ejemplo, como dichos vehículos para comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas y cápsulas de gelatina dura. Los vehículos adecuados para las cápsulas de gelatina blanda son, por ejemplo, aceites vegetales, ceras, grasas, polioles semi-sólidos y líquidos y similares; sin embargo, dependiendo de la naturaleza de la sustancia activa normalmente no se requieren vehículos en el caso de las cápsulas de gelatina blanda. Los vehículos adecuados para la producción de disoluciones y jarabes son, por ejemplo, agua, polioles, sacarosa, azúcar invertido, glucosa y similares. Los adyuvantes tales como alcoholes, polioles, glicerol, aceites vegetales y similares, pueden usarse para las soluciones inyectables de las sales hidrosolubles de los compuestos de fórmula (I), pero como regla general no son necesarios. Los vehículos adecuados para los supositorios son, por ejemplo, aceites naturales o endurecidos, ceras, grasas, polioles semi-líquidos o líquidos y similares.

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

5 Como se menciona anteriormente, los medicamentos que contienen un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un excipiente terapéuticamente inerte también son un objeto de la presente invención, al igual que lo es un proceso para la producción de dichos medicamentos que comprende incorporar uno o más compuestos de fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y, si se desea, una o más de otras sustancias terapéuticamente valiosas, en una forma de dosificación galénica junto con uno o más vehículos terapéuticamente inertes.

15 La dosificación puede variar dentro de límites amplios y, por supuesto, puede ajustarse a los requerimientos individuales de cada caso particular. En general, la dosificación efectiva para la administración oral o parenteral está entre 0,01-20 mg/kg/día, prefiriéndose una dosificación de 0,1-10 mg/kg/día para todas las indicaciones descritas. La dosis diaria para un humano adulto que pesa 70 kg, por consiguiente, se encuentra entre 0,7-1400 mg por día, preferentemente entre 7 y 700 mg por día.

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

25 Los compuestos de la presente invención son antagonistas de receptores mGlu del grupo II. Los compuestos muestran actividades, medidas en el ensayo que se describe a continuación, de 0,250 μM o inferiores, típicamente de 0,100 μM o inferiores, e idealmente de 0,010 μM o inferiores. En la tabla a continuación se describen algunos de los valores específicos de K_i de algunos de los compuestos preferidos.

Nº de ejemplo										
K_i mGlu2 (μM)										
Nº de ejemplo				54						
K_i mGlu2 (μM)				0,060						
Nº de ejemplo				71	72	73				
K_i mGlu2 (μM)				0,001	0,056	0,019				
Nº de ejemplo										237
K_i mGlu2 (μM)										0,004
Nº de ejemplo										
Nº de ejemplo										
K_i mGlu2 (μM)										
Nº de ejemplo					306	313	318		322	330
K_i mGlu2 (μM)					0,038	0,018	0,004		0,009	0,004
Nº de ejemplo	334	338	345	346	350		355	356	357	360
K_i mGlu2 (μM)	0,011	0,001	0,0007	0,004	0,022		0,001	0,001	0,039	0,005
Nº de ejemplo					445					
K_i mGlu2 (μM)					0,003					

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

Transfección y cultivo celular

35 El ADNc que codifica la proteína del receptor mGLU2 de rata en pBluescript II se subclonó en el vector de expresión eucariótico pcDNA I-amp de Invitrogen Ltd (Paisley, R.U.). Esta construcción de vector (pcD1mGR2 se cotransfectó con un plásmido psvNeo que codifica el gen para la resistencia a neomicina, en células CHO por un método de fosfato de calcio modificado por Chen & Okayama (1988). Las células se mantuvieron en medio Eagle modificado de Dulbecco con L-glutamina reducida (concentración final 1 mM), 36 mg/l de L-prolina y suero fetal de ternera dializado

al 10 % de Gibco-Invitrogen; el medio se complementó con 500 microM de α -metil-4-carboxifenilglicina (MCPG). Se hizo la selección en presencia de G-418 (concentración final de 300 μ g/ml). Se identificaron los clones por retrotranscripción de 5 μ g del ARN total, seguido por PCR usando los cebadores específicos del receptor mGlu2 5'-atcactgctgtgggttctggcactg-3' y 5'-agcatcactgtgggtggcataggagc-3' en Tris HCl 60 mM (pH 10), (NH₄)₂SO₄ 15 mM, MgCl₂ 2 mM, 25 unidades/ml de Polimerasa Taq con 30 ciclos de hibridación a 60 °C durante 1 min., de extensión a 72 °C durante 30 s, y 1 min. a 95 °C de desnaturalización.

Preparación de la membrana

Las células, cultivadas como se hizo anteriormente, se recogieron y se lavaron tres veces con PBS frío y se congelaron a -80 °C. El sedimento se resuspendió en tampón HEPES-NaOH 20 mM frío que contenía EDTA 10 mM (pH 7,4), y se homogeneizaron con un politrón (Kinematica, AG, Littau, Suiza) durante 10 s a 10.000 rpm. Después de la centrifugación durante 30 min a 4 °C, se lavó el sedimento una vez con tampón HEPES-NaOH 20 mM frío que contenía EDTA 0,1 mM (pH 7,4). Después de una segunda centrifugación durante 30 min a 4 °C el sedimento se resuspendió en tampón HEPES-NaOH 20 mM frío que contenía EDTA 0,1 mM, (pH 7,4). Se midió el contenido proteico usando el método Micro BCA de Pierce-Perbio (Rockford, IL, EE.UU.) usando albúmina de suero bovino como patrón.

Unión a [³H]-LY354740

Después de la descongelación, las membranas se resuspendieron en tampón Tris-HCl 50 mM frío que contenía MgCl₂ 2 mM (pH 7,4) (tampón de unión). La concentración final de las membranas en los ensayos fue de 25 μ g de proteína/ml. Los experimentos de inhibición se llevaron a cabo con membranas incubadas con [³H]-LY354740 10 nM a temperatura ambiente, durante 1 hora, en presencia de varias concentraciones del compuesto a ensayar. Después de las incubaciones, las membranas se filtraron en filtros de Whatmann GF/B de fibra de vidrio o en placas de GF/B Unifilter y se lavaron 5 veces con tampón de unión frío. No se midió unión específica en presencia de (2S,2'R,3'R)-2-(2'3'-Dicarboxiciclopropil)glicina 10 μ M (DCG IV de Tocris, Ellisville, MO EE.UU.). Después de transferir los filtros a viales de plástico que contenían 10 ml de líquido de centelleo Ultima-gold de Perkin-Elmer (Boston, MA, EE.UU.), se midió la radiactividad por centelleo líquido en un contador Tri-Carb 2500 TR (Packard, Zurich, Suiza). Para las placas de Unifilter de 96 pocillos se midió la radiactividad después de la adición de líquido de centelleo Microscint 40 (Perkin Elmer, Boston MA) usando un dispositivo TopCount NXT (Packard).

Análisis de los datos.

Las curvas de inhibición se ajustaron con una ecuación logística de cuatro parámetros que dio los valores de CI₅₀ y coeficientes de Hill.

Ejemplo A.1

2-Cloro-4-(4-cloro-fenil)-6-trifluorometil-pirimidina

1) 4-(4-Cloro-fenil)-6-trifluorometil-1H-pirimidin-2-ona: El compuesto se preparó a partir de trifluoroacetato de etilo disponible en el mercado, 4-cloro-acetofenona disponible en el mercado y urea de acuerdo con el procedimiento general I. Se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo claro (60 %). EM (EI) 274,1 [(M)⁺]; p.f. 200 °C.

2) El compuesto del título se preparó a partir de 4-(4-cloro-fenil)-6-trifluorometil-1H-pirimidin-2-ona (6,96 g, 25,3 mmol) y cloruro de fosforilo (80 ml) de acuerdo con el procedimiento general I. Se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino (7,35 g, 99 %). EM (EI) 292,0 [(M)⁺]; p.f. 108 °C.

Ejemplo A.2

2-Cloro-4-trifluorometil-6-(4-trifluorometil-fenil)-pirimidina

1) 6-Trifluorometil-4-(4-trifluorometil-fenil)-1H-pirimidin-2-ona: El compuesto se preparó a partir de trifluoroacetato de etilo disponible en el mercado, 4-trifluorometil-acetofenona disponible en el mercado y urea de acuerdo con el procedimiento general I. Se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (57 %). EM (ISP) 309,0 [(M+H)⁺]; p.f. 136 °C.

2) El compuesto del título se preparó a partir de 6-trifluorometil-4-(4-trifluorometil-fenil)-1H-pirimidin-2-ona (8,72 g, 28,3 mmol) y cloruro de fosforilo (80 ml) de acuerdo con el procedimiento general I. Se obtuvo en forma de un sólido de color pardo claro (9,13 g, 98 %). EM (EI) 326,0 [(M)⁺]; p.f. 71,5 °C.

Ejemplo A.3

4-(4-Cloro-fenil)-2-yodo-6-trifluorometil-pirimidina

El compuesto del título se preparó a partir de 2-cloro-4-(4-cloro-fenil)-6-trifluorometil-pirimidina (ejemplo A.1) (1,0 g, 3,41 mmol) de acuerdo con el procedimiento general I. Se obtuvo en forma de un sólido color verde claro (1,27 g,

97 %). EM (ISP) 385,0 [(M+H)⁺]; p.f. 73 °C.

Ejemplo A.4

5 2-Yodo-4-trifluorometil-6-(4-trifluorometil-fenil)-pirimidina

El compuesto del título se preparó a partir de 2-cloro-4-trifluorometil-6-(4-trifluorometilfenil)-pirimidina (ejemplo A.2) (1,31 g, 4,01 mmol) de acuerdo con el procedimiento general I. Se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo claro (1,62 g, 97 %). EM (ISP) 419,1 [(M+H)⁺]; p.f. 96 °C.

10

Ejemplo A.5

2-Cloro-4-difluorometil-6-(4-trifluorometil-fenil)-pirimidina

- 15 1) 4-(4-Cloro-fenil)-6-difluorometil-1H-pirimidin-2-ona: El compuesto se preparó a partir de difluoroacetato de etilo disponible en el mercado, 4-trifluorometil-acetofenona disponible en el mercado y urea de acuerdo con el procedimiento general I. Se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (49 %). EM (EI) 290,2 [(M)⁺]; p.f. 210 °C.
 2) El compuesto del título se preparó a partir de 4-(4-cloro-fenil)-6-difluorometil-1H-pirimidin-2-ona (5,09 g, 17,5 mmol) y cloruro de fosforilo (55 ml) de acuerdo con el procedimiento general I. Se obtuvo en forma de un sólido de color pardo claro (5,11 g, 94 %). EM (EI) 308,1 [(M)⁺]; p.f. 63 °C.

20

Ejemplo A.6

2-Cloro-4-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-6-trifluorometil-pirimidina

- 25 1) 4-(3-Fluoro-4-trifluorometil-fenil)-6-trifluorometil-1H-pirimidin-2-ona: El compuesto se preparó a partir de trifluoroacetato de etilo disponible en el mercado, 3-fluoro-4-trifluorometil-acetofenona disponible en el mercado y urea de acuerdo con el procedimiento general I. Se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (56 %) EM (EI) 326,1 [(M)⁺]; p.f. 150 °C.
 30 2) El compuesto del título se preparó a partir de 4-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-6-trifluorometil-1H-pirimidin-2-ona (4,08 g, 12,5 mmol) y cloruro de fosforilo (40 ml) de acuerdo con el procedimiento general I. Se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo (4,26 g, 99 %). EM (EI) 344,0 [(M)⁺]; p.f. 41 °C.

30

Ejemplo A.7

2-Cloro-4-(3,4-dicloro-fenil)-6-trifluorometil-pirimidina

- 35 1) 4-(3,4-Dicloro-fenil)-6-trifluorometil-1H-pirimidin-2-ona: El compuesto se preparó a partir de trifluoroacetato de etilo disponible en el mercado, 3,4-dicloro-acetofenona disponible en el mercado y urea de acuerdo con el procedimiento general I. Se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (38 %). EM (EI) 308,0 [(M)⁺]; p.f. 180 °C.
 40 2) El compuesto del título se preparó a partir de 4-(3,4-dicloro-fenil)-6-trifluorometil-1H-pirimidin-2-ona (5,72 g, 18,5 mmol) y cloruro de fosforilo (60 ml) de acuerdo con el procedimiento general I. Se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (6,04 g, 99 %). EM (EI) 326,0 [(M)⁺]; p.f. 82 °C.

40

45 Ejemplo A.8

2-Cloro-4-(4-cloro-3-metil-fenil)-6-trifluorometil-pirimidina

- 50 1) 4-(4-Cloro-3-metil-fenil)-6-trifluorometil-1H-pirimidin-2-ona: El compuesto se preparó a partir de trifluoroacetato de etilo disponible en el mercado, 4-cloro-3-metil-acetofenona disponible en el mercado y urea de acuerdo con el procedimiento general I. Se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (42 %). EM (EI) 288,1 [(M)⁺]; p.f. 201 °C.
 2) El compuesto del título se preparó a partir de 4-(4-cloro-3-metil-fenil)-6-trifluorometil-1H-pirimidin-2-ona (9,07 g, 31,4 mmol) y cloruro de fosforilo (100 ml) de acuerdo con el procedimiento general I. Se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (8,68 g, 99 %). EM (EI) 306,1 [(M)⁺]; p.f. 90 °C.

55

Ejemplo A.9

4-Difluorometil-2-yodo-6-(4-trifluorometil-fenil)-pirimidina

- 60 El compuesto del título se preparó a partir de 2-cloro-4-difluorometil-6-(4-trifluorometil-fenil)-pirimidina (ejemplo A.5) (0,5 g, 1,62 mmol) de acuerdo con el procedimiento general I. Se obtuvo en forma de un sólido de color verde (0,43 g, 66 %). EM (ISP) 399,0 [(M-H)⁻]; p.f. 85 °C.

60

Ejemplo A.10

2-Cloro-4-(3-etoxi-4-trifluorometil-fenil)-6-trifluorometil-pirimidina

65

1) 4-(3-Etoxi-4-trifluorometil-fenil)-6-trifluorometil-1H-pirimidin-2-ona: El compuesto se preparó a partir de trifluoroacetato de etilo disponible en el mercado, 3-etoxi-4-trifluorometil-acetofenona [Nº-CAS 851263-21-3] y urea de acuerdo con el procedimiento general I. Se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino (54 %). EM (EI) 352,1 [(M)⁺]; p.f. 217 °C.

2) El compuesto del título se preparó a partir de 4-(3-etoxi-4-trifluorometil-fenil)-6-trifluorometil-1H-pirimidin-2-ona (3,74 g, 10,6 mmol) y cloruro de fosforilo (35 ml) de acuerdo con el procedimiento general I. Se obtuvo en forma de un sólido de color pardo claro. EM (EI) 370,0 [(M)⁺]; p.f. 89 °C.

10 Ejemplo A.11

2-Cloro-4-(4-cloro-fenil)-6-metil-pirimidina

1) 4-(4-Cloro-fenil)-6-metil-1H-pirimidin-2-ona: El compuesto se preparó a partir de 1-(4-cloro-fenil)-butano-1,3-diona y urea de acuerdo con la etapa 2 del procedimiento general I. Se obtuvo en forma de un sólido de color rojo claro (85 %). EM (ISP) 221,1 [(M+H)⁺]; p.f. 236-239 °C.

2) El compuesto del título se preparó a partir de 4-(4-cloro-fenil)-6-metil-1H-pirimidin-2-ona (11,0 g, 50,0 mmol) y cloruro de fosforilo (20 ml) de acuerdo con la etapa 3 del procedimiento general I. Se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino (6,8 g, 57 %). EM (ISP) 239,0 [(M+H)⁺]; p.f. 116-117 °C.

Ejemplo A. 12

2-Cloro-4-metil-6-(4-trifluorometil-fenil)-pirimidina

1) 6-Metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-1H-pirimidin-2-ona: El compuesto se preparó a partir de 1-(4-trifluorometil-fenil)-butano-1,3-diona y urea de acuerdo con la etapa 2 del procedimiento general I. Se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo claro (14 %). EM (ISP) 255,3 [(M+H)⁺]; p.f. 250-252 °C.

2) El compuesto del título se preparó a partir de 6-metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-1H-pirimidin-2-ona (5,1 g, 20,0 mmol) y cloruro de fosforilo (10 ml) de acuerdo con la etapa 3 del procedimiento general I. Se obtuvo en forma de un sólido de color pardo claro (4,1 g, 75 %). EM (ISP) 273,1 [(M+H)⁺]; p.f. 82-83 °C.

Ejemplo A. 13

2-Cloro-4-(4-cloro-fenil)-6-ciclopropil-pirimidina

1) 2,4-Dicloro-6-(4-cloro-fenil)-pirimidina: Una mezcla de 2,4,6-tricloropirimidina (10,1 g, 55 mmol), ácido 4-clorofenilborónico (8,6 g, 55 mmol), carbonato sódico (18,1 g, 171 mmol), acetato de paladio (0,61 g, 2,7 mmol) y trifenilfosfina (1,44 g, 5,5 mmol) en dimetoxietano (0,5 l)/H₂O (0,1 l) se calentó a 80 °C durante 18 h. La mezcla enfriada se vertió en agua enfriada con hielo y el producto se extrajo con éter dietílico. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó y se evaporó. El producto en bruto se purificó por trituración con éter dietílico/diclorometano (9:1) para dar 2,4-dicloro-6-(4-cloro-fenil)-pirimidina en forma de un sólido de color blanquecino (5,0 g, 35 %). p.f. 130-132 °C.

2) A una solución de 2,4-dicloro-6-(4-cloro-fenil)-pirimidina (2,6 g, 10,0 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0,69 g, 0,6 mmol) en THF (10 ml) se le añadió a 20 °C una solución 0,25 M de cloruro de ciclopropilcinc/THF (120 ml, 30 mmol; recién preparada agitando una mezcla de 60 ml de bromuro de ciclopropilmagnesio 0,5 M/THF y 60 ml de cloruro de cinc 0,5 M/THF durante 1 h a 0 °C, seguido de 1 h a 20 °C) y la mezcla se calentó a reflujo en una atmósfera de argón durante 3 h. Después de la adición lenta de una solución sat. acuosa de NH₄Cl (20 ml) a 0 °C la mezcla se repartió entre AcOEt y una solución de cloruro sódico al 10 %. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y se evaporó al vacío. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice usando AcOEt/ciclohexano (1:19 v/v) como eluyente para dar 2-cloro-4-(4-cloro-fenil)-6-ciclopropil-pirimidina (1,12 g, 42 %) en forma de un sólido de color amarillo claro. EM (ISP) 265,1 [(M+H)⁺]; p.f. 70-72 °C.

55 Ejemplo A.14

2-Cloro-4-(4-cloro-fenil)-pirimidina

1) Una mezcla de 2,4-dicloropirimidina (3,1 g, 20 mmol), ácido 4-clorofenilborónico (3,0 g, 20 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0,69 g, 0,6 mmol) en una solución de dimetoxietano (200 ml)/Na₂CO₃ sat. (34 ml) se calentó a 80 °C durante 20 h. La mezcla enfriada se vertió en agua enfriada con hielo y el producto se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó y se evaporó. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando acetato de etilo/ciclohexano (1:2, v/v) como eluyente para dar el compuesto del título (1,82 g, 40 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN (DMSO-d₆) δ 7,67 (d, 2 H, J = 7 Hz), 8,19 (d, 2H, J = 5 Hz), 8,23 (d, 2H, J = 7 Hz), 8,86 (d, 2H, J = 5 Hz) ppm; p.f. 290-292 °C.

Ejemplo A.15

2-Metanosulfonil-4-trifluorometil-6-(3-trifluorometil-fenil)-pirimidina

- 5 1) 2-Metilsulfanil-4-trifluorometil-6-(3-trifluorometil-fenil)-pirimidina: El compuesto se preparó a partir de trifluoroacetato de etilo disponible en el mercado, 3-trifluorometil-acetofenona disponible en el mercado y sulfato de S-metiltiourea disponible en el mercado de acuerdo con la etapa 1 y la etapa 2 del procedimiento general I (vía tiourea, protocolo a). Se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (98 %). EM (ISP) 339,0 [(M+H)⁺].
- 10 2) El compuesto del título se preparó a partir de 2-metilsulfanil-4-trifluorometil-6-(3-trifluorometil-fenil)-pirimidina (1,88 g, 6 mmol) con m-CPBA (3,365 g, 11 mmol) de acuerdo con la etapa 3 del procedimiento general I (vía tiourea). Se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (1,8 g, 87 %). EM (ISP) 370,9 [(M+H)⁺].

Ejemplo A.16

15 2-Cloro-6-(4-cloro-fenil)-4-trifluorometil-piridina

- 20 1) 6-(4-Cloro-fenil)-2-oxo-4-trifluorometil-1,2-dihidro-piridin-3-carbonitrilo: El compuesto se preparó a partir de trifluoroacetato de etilo disponible en el mercado, 4-cloro-acetofenona disponible en el mercado y cianoacetamida disponible en el mercado de acuerdo con la etapa 1 del procedimiento general I y la etapa 1 del la. Se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo (82 %). EM (ISP) 299,1 [(M+H)⁺] y 301 [(M+2+H)⁺]; p.f. 287 °C.
- 25 2) 6-(4-Cloro-fenil)-4-trifluorometil-1H-piridin-2-ona: El compuesto se preparó a partir de 6-(4-cloro-fenil)-2-oxo-4-trifluorometil-1,2-dihidro-piridin-3-carbonitrilo (26,68 g, 89 mmol) y H₂SO₄ acuoso al 85 % de acuerdo con la etapa 2, protocolo 2 del procedimiento general la. Se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (22,28 g, 91 %). EM (ISN) 272,1 [(M-H)] y 274,0 [(M+2-H)]; p.f. 220-221 °C.
- 30 3) El compuesto del título se preparó a partir de 6-(4-cloro-fenil)-4-trifluorometil-1H-piridin-2-ona (10,0 g, 37 mmol) y cloruro de fosforilo (16,75 ml, 183 mmol) de acuerdo con la preparación de cloruros del procedimiento general la al d. Se obtuvo en forma de un sólido de color pardo claro (10,14 g, 95 %). EM (ISP) 292,1 [(M+H)⁺], 294 [(M+2+H)⁺] y 296 [(M+4+H)⁺].

30 Ejemplo A. 17

2-Cloro-4-trifluorometil-6-(4-trifluorometil-fenil)-piridina

- 35 1) 2-Oxo-4-trifluorometil-6-(4-trifluorometil-fenil)-1,2-dihidro-piridin-3-carbonitrilo: El compuesto se preparó a partir de trifluoroacetato de etilo disponible en el mercado, 4-trifluorometil-acetofenona disponible en el mercado y cianoacetamida disponible en el mercado de acuerdo con la etapa 1 del procedimiento general I y la etapa 1 del la. Se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo claro (69 %). EM (ISN) 331 [(M-H)]; p.f. 197 °C.
- 40 2) 4-Trifluorometil-6-(4-trifluorometil-fenil)-1H-piridin-2-ona: El compuesto se preparó a partir de 2-oxo-4-trifluorometil-6-(4-trifluorometil-fenil)-1,2-dihidro-piridin-3-carbonitrilo (42 g, 126 mmol) y HBr acuoso al 48 % en ácido propiónico de acuerdo con la etapa 2, protocolo b del procedimiento general la. Se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (52,98 g, 88 %). EM (ISP) 308,3 [(M+H)⁺]; p.f. 203-204 °C.
- 45 3) El compuesto del título se preparó a partir de 4-trifluorometil-6-(4-trifluorometil-fenil)-1H-piridin-2-ona (51,5 g, 168 mmol) y cloruro de fosforilo (50 ml) de acuerdo con la preparación de cloruros del procedimiento general la al d. Se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino (53,4 g, 98 %). EM (ISN) 384,1 [(M+OAc)], 386,0 [(M+2+OAc)]; p.f. 39-40 °C.

Ejemplo A.18

2-Bromo-6-(4-cloro-fenil)-4-trifluorometil-piridina

- 50 El compuesto del título se preparó a partir de 6-(4-cloro-fenil)-4-trifluorometil-1H-piridin-2-ona (ejemplo A. 16 etapa 2) (7,38 g, 27 mmol) y bromuro de fosforilo (25 g, 87 mmol) de acuerdo con la preparación de bromuros del procedimiento general la al d. Se obtuvo en forma de un sólido de color pardo (8,92 g, 98 %). EM (EI) 334,8 [(M)⁺], 336,7 [(M+2)⁺], 338,8 [(M+4)⁺] y 339,8 [(M+6)⁺]; p.f. 51-53 °C.

55 Ejemplo A.19

2-Bromo-4-trifluorometil-6-(4-trifluorometil-fenil)-piridina

- 60 El compuesto del título se preparó a partir de 4-trifluorometil-6-(4-trifluorometil-fenil)-1H-piridin-2-ona (ejemplo A.17, etapa 2) (15 g, 49 mmol) y bromuro de fosforilo (42 g, 146 mmol) de acuerdo con la preparación de bromuros de los procedimientos generales la al d. Se obtuvo en forma de un sólido de color pardo (18 g, cuant.). EM (EI) 368,9 [(M)⁺] y 370,8 [(M+2)⁺]; p.f. 35-37 °C.

65 Ejemplo A.20

6-(4-Cloro-fenil)-2-yodo-4-trifluorometil-piridina

El compuesto del título se preparó a partir de 2-cloro-6-(4-cloro-fenil)-4-trifluorometilpiridina (ejemplo A. 16) (4,97 g, 17 mmol) de acuerdo con la preparación de yoduros del procedimiento general la al d. Se obtuvo en forma de un sólido de color pardo (5,39 g, 79 %). EM (ISP) 384,0 [(M+H)⁺] y 386 [(M+2+H)⁺].

Ejemplo A.21

2-Yodo-4-trifluorometil-6-(4-trifluorometil-fenil)-piridina

El compuesto del título se preparó a partir de 2-cloro-4-trifluorometil-6-(4-trifluorometilfenil)-piridina (ejemplo A.17) (37,12 g, 114 mmol) de acuerdo con la preparación de yoduros del procedimiento general la al d. Se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo claro (33,37 g, 70 %). EM (ISP) 418,0 [(M+H)⁺].

Ejemplo A.22

2-Bromo-6-(4-cloro-fenil)-4-metil-piridina

1) 6-(4-Cloro-fenil)-4-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carbonitrilo: El compuesto se preparó a partir de acetato de etilo disponible en el mercado, 4-cloro-acetofenona disponible en el mercado y malononitrilo disponible en el mercado de acuerdo con la etapa 1, protocolo b del procedimiento general la. Se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo (56 %). EM (ISP) 245,5 [(M+H)⁺] y 247 [(M+2+H)⁺].

2) 6-(4-Cloro-fenil)-4-metil-1H-piridin-2-ona: El compuesto se preparó a partir de 6-(4-cloro-fenil)-4-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carbonitrilo (7,26 g, 30 mmol) y H₂SO₄ acuoso al 85 % a 180 °C de acuerdo con la etapa 2, protocolo a del procedimiento general la. Se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (4,66 g, 72 %). EM (ISP) 220,1 [(M+H)⁺] y 222 [(M+2+H)⁺]; p.f. 220-221 °C.

3) El compuesto del título se preparó a partir de 6-(4-cloro-fenil)-4-metil-1H-piridin-2-ona (1,1 g, 5 mmol) y bromuro de fosforilo (4,63 g, 16 mmol) en tolueno (9,5 ml) de acuerdo con la preparación de bromuros del procedimiento general la al d. Se obtuvo en forma de un sólido de color pardo claro (1,0 g, cuant., pureza del 74 %). EM (ISP) 282,0 [(M+H)⁺], 284,0 [(M+2+H)⁺] y 286,0 [(M+4+H)⁺].

Ejemplo A.23

2-Cloro-4-metil-6-(4-trifluorometil-fenil)-piridina

Material de partida: (E)-1-(4-Trifluorometil-fenil)-but-2-en-1-ona [N° CAS 201164-24-1]

A una solución de 4-yodobenzotrifluoruro disponible en el mercado (11,76 ml, 80 mmol), en THF (70 ml) a -40 °C se le añadió cloruro de isopropilmagnesio (2 M en THF, 41,2 ml, 88 mmol) en 5 min manteniendo la temperatura interna por debajo de -20 °C, se continuo agitando a entre -20 y 0 °C durante 40 min. Se añadió ZnCl₂ (1 M en THF, 88 ml, 88 mmol), el baño de refrigeración se retiró y se reemplazó por un baño de agua, se dejó que la mezcla alcanzara 23 °C y se agitó a 23 °C durante 45 min dando como resultado una suspensión de color amarillo claro. Se añadieron gota a gota Pd(PPh₃)₄ (924 mg, 1 %mol) y cloruro de trans-crotonilo (90 %, 9,38 ml, 88 mmol) a 23 °C (reacción exotérmica (!), manteniendo la temperatura interna a ~35 °C por refrigeración en un baño de agua) y se continuó agitando a 23 °C durante 1 h. Se vertió en HCl 0,5 N enfriado con hielo, se extrajo con EtOAc, se lavó con una sol. sat. de NaHCO₃ y salmuera, se secó sobre MgSO₄. La retirada del disolvente al vacío dejó un aceite de color rojo que se purificó con cromatografía con heptano a heptano:TBME (9:1) para dar la (E)-1-(4-trifluorometil-fenil)-but-2-en-1-ona en forma de un líquido de color amarillo (18,37 g, cuant., pureza del 93 %).

1) 4-Metil-6-(4-trifluorometil-fenil)-1H-piridin-2-ona: El compuesto se preparó a partir de la (E)-1-(4-trifluorometil-fenil)-but-2-en-1-ona descrita anteriormente (18,35 g, aprox. 80 mmol), bromuro de 1-etoxicarbonil-metil-piridinio disponible en el mercado [N° CAS 17282-40-5] (21,57 g, 88 mmol) y acetato de amonio (30,71 g, 398 mmol) en etanol (80 ml) de acuerdo con la etapa 1 del procedimiento general lb. Se obtuvo en forma de un sólido de color rojo claro (11,43 g, 57 %). EM (ISN) 252,1 [(M-H)].

2) 2-Cloro-4-metil-6-(4-trifluorometil-fenil)-piridina: El compuesto se preparó a partir de 4-metil-6-(4-trifluorometil-fenil)-1H-piridin-2-ona (13,64 g, 54 mmol) y cloruro de fosforilo (14,8 ml, 162 mmol) de acuerdo con la preparación de cloruros del procedimiento general la al d. Se obtuvo en forma de un sólido de color pardo (13,77 g, 94 %). EM (ISP) 272,2 [(M+H)⁺] y 274,0 [(M+2+H)⁺].

Ejemplo A.24

2-Cloro-4-ciclopropil-6-(4-trifluorometil-fenil)-piridina

Material de partida: (E)-3-Ciclopropil-1-(4-trifluorometil-fenil)-propenona

Etapa a) Éster dimetílico del ácido [2-oxo-2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-fosfónico [N°-CAS 51638-15-41]: A una solución de metilfosfonato de dimetilo disponible en el mercado (26,8 ml, 247 mmol) en THF (500 ml) se le añadió n-BuLi

(1,6 M en hexano) (153,1 ml, 245 mmol) manteniendo la temperatura interna por debajo de -65 °C. Se continuó agitando durante 15 min, después se añadió una solución de 4-(trifluorometil)benzoato de metilo disponible en el mercado (25,0 g, 122 mmol) en THF (70 ml), manteniendo la temperatura por debajo de -70 °C. La mezcla se agitó durante 30 min más a -78 °C, después se dejó calentar a 0 °C. La mezcla se inactivó mediante la adición de HCl saturado 1 N con NaCl sólido, se extrajo con TBME, se secó sobre MgSO₄. La retirada del disolvente al vacío dejó un aceite de color amarillo claro y el metilfosfonato de dimetilo se retiró por destilación Kugelrohr a 120 °C (0,94 mbar) para dar el éster dimetilico del ácido [2-oxo-2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-fosfónico en forma de un líquido de color amarillo claro (35,1 g, 97 %). EM (ISN) 295,3 [(M-H)].

Etapa b) (E)-3-Ciclopropil-1-(4-trifluorometil-fenil)-propenona: Una mezcla del éster dimetilico del ácido [2-oxo-2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-fosfónico preparado anteriormente (11,85 g, 40 mmol), ciclopropanocarboxaldehído (2,99 ml, 40 mmol) y carbonato de cesio (13,68 g, 42 mmol) en dioxano (80 ml) y agua (ml) se agitó a 70 °C durante 30 min. Se enfrió a 23 °C, se añadió HCl 1 N hasta que se alcanzó pH 1, se extrajo con TBME, la fase orgánica se lavó con una sol. sat. de NaHCO₃ y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄. La retirada del disolvente al vacío dejó un aceite de color amarillo que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con heptano/EtOAc 2:1 para dar la (E)-3-ciclopropil-1-(4-trifluorometil-fenil)-propenona en forma de un sólido de color amarillo (7,38 g, 77 %). EM (EI) 240,0 [(M)⁺]; p.f. 47-52 °C

1) 4-Ciclopropil-6-(4-trifluorometil-fenil)-1H-piridin-2-ona: El compuesto se preparó a partir de la (E)-1-(4-trifluorometil-fenil)-but-2-en-1-ona descrita anteriormente (2,642 g, 11 mmol), bromuro de 1-etoxicarbonilmetil-piridinio disponible en el mercado [N°-CAS 17282-40-5] (3,249 g, 13 mmol) y acetato de amonio (4,24 g, 55 mmol) en etanol (20 ml) de acuerdo con la etapa 1 del procedimiento general Ib. Se obtuvo en forma de un sólido de color pardo claro (0,91 g, 30 %). EM (ISP) 280,1 [(M+H)⁺].

2) 2-Cloro-4-ciclopropil-6-(4-trifluorometil-fenil)-piridina: El compuesto se preparó a partir de 4-ciclopropil-6-(4-trifluorometil-fenil)-1H-piridin-2-ona (0,9 g, 3,2 mmol) y cloruro de fosforilo (1,0 ml, 11 mmol) de acuerdo con la preparación de cloruros del procedimiento general Ia al d. Se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino (530 g, 55 %). EM (ISP) 298,2 [(M+H)⁺] y 300 [(M+2+H)⁺]; p.f. 89-93 °C.

Ejemplo A.25

2-Cloro-4-(4-cloro-fenil)-6-trifluorometil-piridina

1) Éster etílico del ácido 4-(4-cloro-fenil)-5-ciano-2-hidroxi-6-oxo-2-trifluorometil-piperidin-3-carboxílico: El compuesto se preparó a partir de 4-clorobenzaldehído disponible en el mercado (28,3 g, 201 mmol), cianoacetamida disponible en el mercado (17,3 g, 206 mmol), 4,4,4-trifluoroacetoacetato de etilo disponible en el mercado (31,0 ml, 210 mmol) y piperidina (4 ml, 0,2 equiv.) en EtOH (250 ml) de acuerdo con la etapa 1 del procedimiento general Id 1. Se obtuvo en forma de una espuma de color amarillo (80,57 g, cuant.). EM (ISN) 389,1 [(M-H)] y 391 [(M+2-H)].

2) Éster etílico del ácido 4-(4-cloro-fenil)-5-ciano-6-oxo-2-trifluorometil-1,6-dihidro-piridin-3-carboxílico: El compuesto se preparó a partir de éster etílico del ácido 4-(4-cloro-fenil)-5-ciano-2-hidroxi-6-oxo-2-trifluorometil-piperidin-3-carboxílico (80,5 g, 200 mmol) y cloruro de tionilo (90 ml, 1241 mmol) de acuerdo con la etapa 2 del procedimiento general Id. Se obtuvo en forma de un sólido de color pardo (46,14 g, 63 %). EM (ISN) 369,1 [(M-H)] y 371,0 [(M+2-H)].

3) 4-(4-Cloro-fenil)-6-trifluorometil-1H-piridin-2-ona: El compuesto se preparó a partir de éster etílico del ácido 4-(4-cloro-fenil)-5-ciano-6-oxo-2-trifluorometil-1,6-dihidropiridin-3-carboxílico (45,0 g, 121 mmol) y ácido bromhídrico al 48 % (400 ml) en ácido acético (250 ml) a 140 °C durante 11 días de acuerdo con la etapa 3 del procedimiento general Id., Obtenido en forma de un sólido de color pardo claro (29,43 g, 89 %, pureza del 85 %). EM (ISN) 272,2 [(M-H)] y 274,1 [(M+2-H)].

4) El compuesto del título se preparó a partir de 4-(4-cloro-fenil)-6-trifluorometil-1H-piridin-2-ona (29,5 g, 108 mmol) y cloruro de fosforilo (49,2 ml, 539 mmol) de acuerdo con la preparación de cloruros del procedimiento general Ia al d. Se obtuvo en forma de un sólido de color pardo claro (19,7 g, 62 %). EM (ISP) 292,1 [(M+H)⁺], 294 [(M+2+H)⁺] y 296 [(M+4+H)⁺].

Ejemplo A.26

2-Cloro-6-trifluorometil-4-(4-trifluorometil-fenil)-piridina

1) Éster etílico del ácido 5-ciano-2-hidroxi-6-oxo-2-trifluorometil-4-(4-trifluorometil-fenil)-piperidin-3-carboxílico: El compuesto se preparó a partir de 4-trifluorometilbenzaldehído disponible en el mercado (28,9 ml, 200 mmol), cianoacetamida disponible en el mercado (17,5 g, 208 mmol), 4,4,4-trifluoroacetoacetato de etilo disponible en el mercado (30,5 ml, 207 mmol) y piperidina (4 ml, 0,2 equiv.) en EtOH (100 ml) de acuerdo con la etapa 1 del procedimiento general Id. Se obtuvo en forma de una espuma de color amarillo (90,44 g, 98 %, pureza del 92 %). EM (ISN) 423,1 [(M-H)].

2) Éster etílico del ácido 5-ciano-6-oxo-2-trifluorometil-4-(4-trifluorometil-fenil)-1,6-dihidro-piridin-3-carboxílico: El compuesto se preparó a partir de éster etílico del ácido 5-ciano-2-hidroxi-6-oxo-2-trifluorometil-4-(4-trifluorometil-fenil)-piperidin-3-carboxílico (94,12 g, aprox. 210 mmol) y cloruro de tionilo (95 ml, 1305 mmol) de acuerdo con la etapa 2 del procedimiento general Id. Se obtuvo en forma

de un sólido de color pardo (70,98 g, 81 %). EM (ISN) 403,1 [(M-H)].

3) 6-Trifluorometil-4-(4-trifluorometil-fenil)-1H-piridin-2-ona: El compuesto se preparó a partir de éster etílico del ácido 5-ciano-6-oxo-2-trifluorometil-4-(4-trifluorometil-fenil)-1,6-dihidro-piridin-3-carboxílico (70,9 g, 175 mmol) y ácido bromhídrico al 48 % (400 ml) en ácido acético (250 ml) a 140 °C durante 12 días de acuerdo con la etapa 3 del procedimiento general. Obtenida en forma de un sólido de color pardo (23,7 g, 44 %, pureza del 84 %). EM (ISN) 306,2 [(M-H)].

4) El compuesto del título se preparó a partir de 6-trifluorometil-4-(4-trifluorometil-fenil)-1H-piridin-2-ona (23,7 g, 77 mmol) y cloruro de fosforilo (35,2 ml, 386 mmol) de acuerdo con la preparación de cloruros del procedimiento general la al d. Obtenida en forma de un sólido de color blanquecino (16,5 g, 66 %). EM (ISP) 326,1 [(M+H)⁺] y 328 [(M+2+H)⁺].

Ejemplo A.27

2-Cloro-4-(4-cloro-fenil)-6-metil-piridina

1) 4-(4-Cloro-fenil)-6-metil-1H-piridin-2-ona [N° CAS 24452-07-1]: El compuesto se preparó a partir de 4-(4-cloro-fenil)-but-3-en-2-ona disponible en el mercado [N° CAS 3160-40-5] (44,15 g, 244 mmol), bromuro de 1-etoxicarbonilmetil-piridinio disponible en el mercado [N° CAS 17282-40-5] (66,17 g, 269 mmol) y acetato de amonio (100 g, 1297 mmol) en EtOH (300 ml) de acuerdo con la etapa 1 del procedimiento general lb. Se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo (52,61 g, 98 %, pureza del 96 %). EM (ISP) 220,2 [(M+H)⁺] y 222 [(M+2+H)⁺]; p.f. 212 °C.

2) El compuesto del título se preparó a partir de 4-(4-cloro-fenil)-6-metil-1H-piridin-2-ona (15 g, 68 mmol) y cloruro de fosforilo (31,1 ml, 341 mmol) de acuerdo con la preparación de cloruros del procedimiento general la al d. Se obtuvo en forma de un sólido de color pardo (12,3 g, 75 %). EM (ISP) 238,1 [(M+H)⁺], 240 [(M+2+H)⁺] y 242 [(M+4+H)⁺].

Ejemplo A.28

2-Bromo-4-(4-cloro-fenil)-6-metil-piridina [N° CAS 23148-57-41]

El compuesto del título se preparó a partir de 4-(4-cloro-fenil)-6-metil-1H-piridin-2-ona (ejemplo A.27 etapa 1) (4,00 g, 18,2 mmol) y bromuro de fosforilo (15,66 g, 54,6 mmol) de acuerdo con la preparación de bromuros del procedimiento general la al d. Se obtuvo en forma de un sólido de color pardo claro (2,95 g, 57 %). EM (ISP) 282 [(M+H)⁺], 284 [(M+2+H)⁺] y 286 [(M+4+H)⁺]; p.f. 92 °C.

Ejemplo A.29

4-(4-Cloro-fenil)-2-yodo-6-metil-piridina

El compuesto del título se preparó a partir de 2-cloro-4-(4-cloro-fenil)-6-metil-piridina (ejemplo A.27) (10,0 g, 42 mmol) de acuerdo con la preparación de yoduros del procedimiento general la al d. Se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (9,4 g, 68 %). EM (ISP) 329,9 [(M+H)⁺] y 331 [(M+2+H)⁺].

Ejemplo A.30

2-Cloro-6-metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-piridina [N° CAS 697739-23-41]

1) 6-Metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-1H-piridin-2-ona: El compuesto se preparó a partir de 4-(4-trifluorometil-fenil)-but-3-en-2-ona disponible en el mercado [N° CAS 80992-93-4] (47,64 g, 222 mmol), bromuro de 1-etoxicarbonilmetil-piridinio disponible en el mercado [N° CAS 17282-40-5] (60,21 g, 245 mmol) y acetato de amonio (85,7 g, 1112 mmol) en EtOH (275 ml) de acuerdo con la etapa 1 del procedimiento general lb. Se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino (48,79 g, 87 %). EM (ISP) 254,2 [(M+H)⁺].

2) El compuesto del título se preparó a partir de 6-metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-1H-piridin-2-ona (20 g, 79 mmol) y cloruro de fosforilo (36,0 ml, 395 mmol) de acuerdo con la preparación de cloruros del procedimiento general la al d. Se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino (17,35 g, 81 %). RMN (DMSO-d₆) δ 7,71 (s, 1 H), 7,73 (s, 1 H), 7,88 (d, 2 H, J = 8,1 Hz), 8,05 (d, 2 H, J = 8,1 Hz) ppm.

Ejemplo A.31

2-Yodo-6-metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-piridina

El compuesto del título se preparó a partir de 2-cloro-6-metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-piridina (ejemplo A.30) (2,72 g, 10 mmol) de acuerdo con la preparación de yoduros del procedimiento general la al d. Se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo claro (3,42 g, 94 %). EM (ISP) 364,0 [(M+H)⁺]; p.f. 87-91 °C.

Como alternativa el compuesto del título se preparó a partir de 2-bromo-6-metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-piridina (ejemplo A.48) (101,0 g, 320 mmol), yoduro sódico (91,04 g, 608 mmol), yoduro de cobre (I) (2,89 g, 5 %mol) y

N,N'-dimetiletilendiamina (3,31 ml, 11 %mol) en dioxano (304 ml) de acuerdo con la preparación de yoduros del procedimiento general la al d. Se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo claro (112,5 g, 100 %). EM (ISP) 364,0 [(M+H)⁺]; p.f. 91-93 °C.

5 Ejemplo A.32

6-Metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-2-il éster del ácido trifluoro-metanosulfónico

10 El compuesto del título se preparó a partir de 6-metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-1H-piridin-2-ona (ejemplo A.30 etapa 1) (20,0 g, 79 mmol) de acuerdo con la preparación de triflatos del procedimiento general la al d. Se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino (28,13 g, 92 %). EM (ISP) 386,0 [(M+H)⁺].

Ejemplo A.33

15 2-Cloro-6-ciclopropil-4-(4-trifluorometil-fenil)-piridina

Material de partida: (E)-1-Ciclopropil-3-(4-trifluorometil-fenil)-propenona [N° CAS 72881-74-41]

20 A una solución de 4-trifluorometilbenzaldehído disponible en el mercado (20,6 ml, 150 mmol) y ciclopropilmetilcetona disponible en el mercado (14,1 ml, 150 mmol) en MeOH (30 ml) se le añadió una sol. de NaOMe (5,4 M en MeOH, 5,55 ml, 30 mmol) (reacción ligeramente exotérmica) y la mezcla se agitó a 23 °C durante 16 h. Se vertió en hielo, se acidificó con HCl 1 N (150 ml), se saturó con NaCl sólido, se extrajo con TBME, se secó sobre MgSO₄. La retirada del disolvente al vacío dejó un semisólido de color amarillo claro (35,47 g, cuant.), que se usó sin purificación adicional. EM (EI) 240,2 [(M)⁺].

25 1) 6-Ciclopropil-4-(4-trifluorometil-fenil)-1H-piridin-2-ona: El compuesto se preparó a partir de la (E)-1-ciclopropil-3-(4-trifluorometil-fenil)-propenona descrita anteriormente [N° CAS 72881-74-4] (35,09 g, 146 mmol), bromuro de 1-etoxicarbonilmetil-piridinio disponible en el mercado [N° CAS 17282-40-5] (43,14 g, 175 mmol) y acetato de amonio (56,3 g, 730 mmol) en EtOH (350 ml) de acuerdo con la etapa 1 del procedimiento general Ib. Se obtuvo en forma de un sólido de color rojo claro (30,17 g, 74 %). EM (ISP) 280,3 [(M+H)⁺].

30 2) El compuesto del título se preparó a partir de 6-ciclopropil-4-(4-trifluorometil-fenil)-1H-piridin-2-ona (5,0 g, 18 mmol) y cloruro de fosforilo (8,2 ml, 90 mmol) de acuerdo con la preparación de cloruros del procedimiento general la al d. Se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino (4,73 g, 88 %). EM (ISP) 298,2 [(M+H)⁺] y 300 [(M+2+H)⁺].

35 Ejemplo A.34

6-Ciclopropil-4-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-2-il éster del ácido trifluoro-metanosulfónico

40 El compuesto del título se preparó a partir de 6-ciclopropil-4-(4-trifluorometil-fenil)-1H-piridin-2-ona (ejemplo A.33 etapa 1) (10,0 g, 36 mmol) de acuerdo con la preparación de triflatos del procedimiento general la al d. Se obtuvo en forma de un aceite de color naranja (13,85 g, 94 %). EM (ISP) 412,2 [(M+H)⁺].

Ejemplo A.35

45 4-(3-Etoxi-4-trifluorometil-fenil)-2-yodo-6-trifluorometil-pirimidina

50 El compuesto del título se preparó a partir de 2-cloro-4-(3-etoxi-4-trifluorometil-fenil)-6-trifluorometil-pirimidina (ejemplo A.10) (0,74 g, 2,0 mmol) de acuerdo con el procedimiento general I. Se obtuvo en forma de un sólido de color verde (0,92 g, 100 %). EM (ISP) 461,0 [(M-H)]; p.f. 81,5 °C.

Ejemplo A.36

4-(3,4-Dicloro-fenil)-2-yodo-6-trifluorometil-pirimidina

55 El compuesto del título se preparó a partir de 2-cloro-4-(3,4-dicloro-fenil)-6-trifluorometil-pirimidina (ejemplo A.7) (0,5 g, 1,53 mmol) de acuerdo con el procedimiento general I. Se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino (0,24 g, 38 %). EM (EI) 417,9 [(M)⁺]; p.f. 85 °C.

60 Ejemplo A.37

4-(4-Cloro-3-metil-fenil)-2-yodo-6-trifluorometil-pirimidina

65 El compuesto del título se preparó a partir de 2-cloro-4-(4-cloro-3-metil-fenil)-6-trifluorometil-pirimidina (ejemplo A.8) (4,9 g, mmol) de acuerdo con el procedimiento general I. Se obtuvo en forma de un sólido de color gris claro (0,99 g, 51 %). EM (EI) 397,9 [(M)⁺]; p.f. 88,5 °C.

Ejemplo A.38

2-Cloro-4-(3-metil-4-trifluorometil-fenil)-6-trifluorometil-pirimidina

1) 4-(3-Metil-4-trifluorometil-fenil)-6-trifluorometil-1H-pirimidin-2-ona: el compuesto se preparó a partir de trifluoroacetato de etilo disponible en el mercado, 3-metil-4-trifluorometil-acetofenona [N° CAS 851262-60-7] (7,26 g, 24,3 mmol) y urea de acuerdo con el procedimiento general I. Se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (5,42 g, 69 %). EM (EI) 322,1 [(M)⁺]; p.f. 182 °C.

2) El compuesto del título se preparó a partir de 4-(3-metil-4-trifluorometil-fenil)-6-trifluorometil-1H-pirimidin-2-ona (4,31 g, 13,4 mmol) y fosforoxiclورو (40 ml) de acuerdo con el procedimiento general I. Se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo claro (4,47 g, 98 %). EM (EI) 340,1 [(M)⁺]; p.f. 53 °C.

Ejemplo A.39

2-Cloro-4-[3-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-4-trifluorometil-fenil]-6-trifluorometil-pirimidina

1) 6-[3-(2,2,2-Trifluoro-etoxi)-4-trifluorometil-fenil]-4-trifluorometil-1H-pirimidin-2-ona: El compuesto se preparó a partir de trifluoroacetato de etilo disponible en el mercado, 3-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-4-trifluorometil-acetofenona [N° CAS 851264-00-1] y urea de acuerdo con el procedimiento general I. Se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino (3,89 g, 58 %). EM (ISN) 405,2 [(M-H)⁺]; p.f. 228 °C.

2) El compuesto del título se preparó a partir de 6-[3-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-4-trifluorometil-fenil]-4-trifluorometil-1H-pirimidin-2-ona (3,74 g, 9,21 mmol) y fosforoxiclورو (30 ml) de acuerdo con el procedimiento general I. Se obtuvo en forma de un sólido de color pardo (3,75 g, 96 %). EM (EI) 424,0 [(M)⁺]; p.f. 44 °C.

Ejemplo A.40

2-Cloro-4-(3-metil-4-trifluorometil-fenil)-6-metil-pirimidina

1) 4-(3-Metil-4-trifluorometil-fenil)-6-metil-1H-pirimidin-2-ona: El compuesto se preparó a partir de acetato de etilo disponible en el mercado, 3-metil-4-trifluorometil-acetofenona [N° CAS 851262-60-7] (5 g, 24,7 mmol) y urea de acuerdo con el procedimiento general I. Se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo claro (1,84 g, 28 %). EM (EI) 268,2 [(M)⁺]; p.f. 202 °C (desc.).

2) El compuesto del título se preparó a partir de 4-(3-metil-4-trifluorometil-fenil)-6-metil-1H-pirimidin-2-ona (1,73 g, 6,45 mmol) y fosforoxiclورو (20 ml) de acuerdo con el procedimiento general I. Se obtuvo en forma de un sólido de color pardo (1,4 g, 76 %). EM (EI) 286,1 [(M)⁺]; p.f. 101 °C.

Ejemplo A.41

2-Cloro-4-(3,4-dicloro-fenil)-6-metil-pirimidina

1) 4-(3,4-Dicloro-fenil)-6-metil-1H-pirimidin-2-ona: El compuesto se preparó a partir de acetato de etilo disponible en el mercado, 3,4-dicloro-acetofenona disponible en el mercado (5 g, 26,4 mmol) y urea de acuerdo con el procedimiento general I. Se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo claro (2,64 g, 40 %). EM (EI) 254,1 [(M)⁺]; p.f. 277 °C (desc.).

2) El compuesto del título se preparó a partir de 4-(3,4-dicloro-fenil)-6-metil-1H-pirimidin-2-ona (2,51 g, 9,84 mmol) y fosforoxiclورو (35 ml) de acuerdo con el procedimiento general I. Se obtuvo en forma de un sólido de color pardo (1,55 g, 58 %). EM (EI) 272,1 [(M)⁺]; p.f. 123 °C (desc.).

Ejemplo A.42

2-Cloro-4-trifluorometil-6-(3-trifluorometil-fenil)-pirimidina

1) 6-Trifluorometil-4-(3-trifluorometil-fenil)-1H-pirimidin-2-ona: El compuesto se preparó a partir de trifluoroacetato de etilo disponible en el mercado, 3-trifluorometil-acetofenona disponible en el mercado y urea de acuerdo con el procedimiento general I. Se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (7,95 g, 53 %). EM (ISP) 309,0 [(M+H)⁺]; p.f. 167 °C.

2) El compuesto del título se preparó a partir de 6-trifluorometil-4-(3-trifluorometil-fenil)-1H-pirimidin-2-ona (7,85 g, 25,5 mmol) y fosforoxiclورو (85 ml) de acuerdo con el procedimiento general I. Se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo (5,33 g, 64 %). EM (EI) 326,1 [(M)⁺]; p.f. 65 °C.

Ejemplo A.43

2-Cloro-4-isopropil-6-(4-trifluorometil-fenil)-pirimidina

1) 6-Isopropil-4-(3-trifluorometil-fenil)-1H-pirimidin-2-ona: El compuesto se preparó a partir de isopropilacetato de

etilo disponible en el mercado, 3-trifluorometil-acetofenona disponible en el mercado y urea de acuerdo con el procedimiento general I. Se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (5,28 g, 42 %). EM (ISP) 283,4 [(M+H)⁺]; p.f. 234 °C (desc.).

- 2) El compuesto del título se preparó a partir de 6-isopropil-4-(3-trifluorometil-fenil)-1H-pirimidin-2-ona (5,13 g, 18,2 mmol) y fosforoxiclورو (61 ml) de acuerdo con el procedimiento general I. Se obtuvo en forma de un aceite de color amarillo claro (3,54 g, 65 %). EM (ISP) 301,1 [(M+H)⁺].

Ejemplo A.44

2-Cloro-4-(3-cloro-fenil)-6-trifluorometil-pirimidina

1) 4-(3-Cloro-fenil)-6-trifluorometil-1H-pirimidin-2-ona: El compuesto se preparó a partir de trifluoroacetato de etilo disponible en el mercado, 3-cloro-acetofenona disponible en el mercado y urea de acuerdo con el procedimiento general I. Se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino (4,94 g, 56 %). EM (ISP) 275,0 [(M+H)⁺]; p.f. 195 °C.

2) El compuesto del título se preparó a partir de 4-(3-cloro-fenil)-6-trifluorometil-1H-pirimidin-2-ona (2,44 g, 8,88 mmol) y fosforoxiclورو (25 ml) de acuerdo con el procedimiento general I. Se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (1,62 g, 62 %). EM (EI) 292,0 [(M)⁺]; p.f. 89,5 °C.

Ejemplo A.45

2-Cloro-4-(4-fluoro-fenil)-6-trifluorometil-pirimidina

1) 4-(4-Fluoro-fenil)-6-trifluorometil-1H-pirimidin-2-ona: El compuesto se preparó a partir de trifluoroacetato de etilo disponible en el mercado, 4-fluoro-acetofenona disponible en el mercado y urea de acuerdo con el procedimiento general I. Se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (15,5 g, 82 %). EM (ISP) 259,1 [(M+H)⁺]; p.f. 213 °C.

2) El compuesto del título se preparó a partir de 4-(4-fluoro-fenil)-6-trifluorometil-1H-pirimidin-2-ona (15,5 g, 0,06 mol) y fosforoxiclورو (155 ml) de acuerdo con el procedimiento general I. Se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo claro (16,5 g, 99 %). EM (HI) 276,1 [(M)⁺]; p.f. 67 °C.

Ejemplo A.46

2-Cloro-4-(3,4-difluoro-fenil)-6-trifluorometil-pirimidina

1) 4-(3,4-difluoro-fenil)-6-trifluorometil-1H-pirimidin-2-ona: El compuesto se preparó a partir de trifluoroacetato de etilo disponible en el mercado, 3,4-difluoro-acetofenona disponible en el mercado y urea de acuerdo con el procedimiento general I. Se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (14,7 g, 84 %). EM (ISP) 277,0 [(M+H)⁺]; p.f. 171 °C.

2) El compuesto del título se preparó a partir de 4-(3,4-difluoro-fenil)-6-trifluorometil-1H-pirimidin-2-ona (14,7 g, 0,053 mol) y fosforoxiclورو (148 ml) de acuerdo con el procedimiento general I. Se obtuvo en forma de un sólido de color pardo claro (15,6 g, 99 %). EM (EI) 294,0 [(M)⁺]; p.f. 53 °C.

Ejemplo A.47

2-Cloro-4-(4-cloro-3-metil-fenil)-6-metil-pirimidina

1) 4-(4-Cloro-3-metil-fenil)-6-metil-1H-pirimidin-2-ona: El compuesto se preparó a partir de acetato de etilo disponible en el mercado, 4-cloro-3-metil-acetofenona disponible en el mercado (25 g, 0,15 mol) y urea de acuerdo con el procedimiento general I. Se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino (9,78 g, 28 %). EM (ISN) 233,3 [(M-H)]; p.f. 255 °C (desc.).

2) El compuesto del título se preparó a partir de 4-(4-cloro-3-metil-fenil)-6-metil-1H-pirimidin-2-ona (9,78 g, 41,7 mmol) y fosforoxiclورو (98 ml) de acuerdo con el procedimiento general I. Se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino (7,38 g, 70 %). EM (ISP) 253,1 [(M+H)⁺]; p.f. 131 °C.

Ejemplo A.48

2-Bromo-6-metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-piridina

El compuesto del título se preparó a partir de 6-metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-1H-piridin-2-ona (ejemplo A.30 etapa 1) (118,1 g, 466,4 mmol) y bromuro de fosforilo (267,4 g, 933 mmol) de acuerdo con la preparación de bromuros del procedimiento general Ia al d. Se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino (109,67 g, 74 %). EM (ISP) 316,0 [(M+H)⁺] y 318,0 [(M+2+H)⁺]; p.f. 74-76 °C.

Ejemplo A.49

2-Yodo-6-trifluorometil-4-(4-trifluorometil-fenil)-piridina

El compuesto del título se preparó 2-cloro-6-trifluorometil-4-(4-trifluorometilfenil)-piridina (ejemplo A.26) (10,0 g, 30,7 mmol) de acuerdo con la preparación de yoduros del procedimiento general la al d. Se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (6,6 g, mezcla de material de partida al 41 % y producto al 59 %). EM (ISP) 418,0 [(M+H)⁺].

5 Ejemplo A.50

4-(4-Cloro-fenil)-2-yodo-6-trifluorometil-piridina

10 El compuesto del título se preparó a partir de 2-cloro-4-(4-cloro-fenil)-6-trifluorometilpiridina (ejemplo A.25) (10,0 g, 34,2 mmol) de acuerdo con la preparación de yoduros del procedimiento general la al d yoduros. Se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (5,9 g, producto al 55 %, material de partida al 45 %) y licor madre (9 g, producto al 35 %). EM (ISP) 384,0 [(M+H)⁺] y 386 [(M+2+H)⁺].

15 Ejemplo A.51

2-Cloro-4-(3,4-dicloro-fenil)-6-metil-piridina

20 1) (E)-4-(3,4-Dicloro-fenil)-but-3-en-2-ona [N° CAS 55420-70-711]: A una mezcla enfriada con hielo de 3,4-diclorobenzaldehído disponible en el mercado (22,5 g, 119 mmol) y dimetil-2-oxopropilfosfonato (25 g, 143 mmol) se le añadió en porciones una solución de K₂CO₃ (32,9 g, 238 mmol) en agua (30,0 ml) y se continuo agitando a 5 °C durante 15 min. La mezcla se vertió en una sol. sat. de NaHCO₃, se extrajo dos veces con TBME, las fases orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y los disolventes se evaporaron para dar la (E)-4-(3,4-diclorofenil)-but-3-en-2-ona en bruto (26,7 g, 104 %) en forma de un sólido de color amarillo claro, que se usó sin purificación adicional. EM (ISP) 215,2 [(M+H)⁺], 217,1 [(M+2+H)⁺] y 219 [(M+4+H)⁺].

25 2) 4-(3,4-Dicloro-fenil)-6-metil-1H-piridin-2-ona: El compuesto se preparó a partir de la (E)-4-(3,4-dicloro-fenil)-but-3-en-2-ona descrita anteriormente (26,7 g, 124 mmol), bromuro de 1-etoxicarbonilmetil-piridinio disponible en el mercado [N° CAS 17282-40-5] (33,6 g, 137 mmol) y acetato de amonio (47,8 g, 621 mmol) en EtOH (150 ml) de acuerdo con la etapa 1 del procedimiento general Ib. Se obtuvo en forma de un sólido de color pardo claro (25,4 g, 81 %). EM (ISP) 254,1 [(M+H)⁺], 256,2 [(M+2+H)⁺] y 258,0 [(M+4+H)⁺].

30 3) El compuesto del título se preparó a partir de la 4-(3,4-dicloro-fenil)-6-metil-1H-piridin-2-ona (25,4 g, 100 mmol) descrita anteriormente y cloruro de fosforilo (45,6 ml, 500 mmol) de acuerdo con la preparación de cloruros del procedimiento general la al d. Se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino (23,7 g, 87 %). EM (ISP) 272,1 [(M+H)⁺], 274,0 [(M+2+H)⁺], 276,0 [(M+4+H)⁺] y 278,0 [(M+6+H)⁺].

Ejemplo A.52

4-(3,4-Dicloro-fenil)-2-yodo-6-metil-piridina

40 El compuesto del título se preparó a partir de 2-cloro-4-(3,4-dicloro-fenil)-6-metil-piridina (ejemplo A.51) (20,0 g, 73,4 mmol) de acuerdo con la preparación de yoduros del procedimiento general la al d. Se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (17,2 g, producto al 80 %, material de partida al 20 %) y una segunda extracción (6,0 g, producto al 60 %). EM (ISP) 364,0 [(M+H)⁺], 366 [(M+2+H)⁺] y 368 [(M+4+H)⁺].

45 Ejemplo A.53

2-Cloro-6-etil-4-(4-trifluorometil-fenil)-piridina

50 1) (E)-1-(4-Trifluorometil-fenil)-pent-1-en-3-ona [N° CAS 863970-08-5]: A una mezcla de 4-(trifluorometil)benzaldehído (2,74 ml, 20 mmol) y 2-butanona (8,97 ml, 100 mmol) en EtOH (20 ml) y H₂O (0,8 ml) se le añadió Ba(OH)₂·H₂O (100 mg, 2,6 %mol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 1 h. Se vertió en agua enfriada con hielo, se acidificó con HCl 1 N a pH 1, se extrajo con TBME, se lavó la fase orgánica con sol. sat. de NaHCO₃ y salmuera, se secó sobre MgSO₄. La retirada del disolvente al vacío dejó la (E)-1-(4-trifluorometil-fenil)-pent-1-en-3-ona en bruto en forma de un semisólido de color amarillo (4,65 g, 102 %), que se usó sin purificación adicional.

55 2) 6-Etil-4-(4-trifluorometil-fenil)-1H-piridin-2-ona: El compuesto se preparó a partir de la (E)-1-(4-trifluorometil-fenil)-pent-1-en-3-ona descrita anteriormente (4,65 g, 20,4 mmol), bromuro de 1-etoxicarbonilmetil-piridinio disponible en el mercado [N° CAS 17282-40-5] (5,52 g, 22,4 mmol) y acetato de amonio (7,85 g, 102 mmol) en EtOH (25 ml) de acuerdo con la etapa 1 del procedimiento general Ib. Se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (1,15 g, 21 % y 3,6 g más, residuo de color pardo claro al 66 %). EM (ISP) 268,3 [(M+H)⁺].

60 3) El compuesto del título se preparó a partir de la 6-etil-4-(4-trifluorometil-fenil)-1H-piridin-2-ona descrita anteriormente (4,6 g, 17,2 mmol) y cloruro de fosforilo (7,85 ml, 86,1 mmol) de acuerdo con la preparación de cloruros del procedimiento general la al d. Se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo claro (2,2 g, 44 %). EM (ISP) 286,1 [(M+H)⁺] y 288,0 [(M+2+H)⁺].

65

Ejemplo A.54

2-Etil-6-yodo-4-(4-trifluorometil-fenil)-piridina

5 El compuesto del título se preparó a partir de 2-cloro-6-etil-4-(4-trifluorometil-fenil)-piridina (ejemplo A.53) (2,2 g, 7,7 mmol) de acuerdo con la preparación de yoduros del procedimiento general la al d. Se obtuvo en forma de un sólido de color pardo claro (2,1 g, producto al 62 %, material de partida al 38 %). EM (ISP) 378,0 [(M+H)⁺].

Ejemplo A.55

10

4-Metil-6-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-2-il éster del ácido trifluoro-metanosulfónico

15 El compuesto del título se preparó a partir de 4-metil-6-(4-trifluorometil-fenil)-1H-piridin-2-ona (ejemplo A.23 etapa 1) (6,33 g, 25 mmol) y anhídrido trifluorometanosulfónico (5,0 ml, 30 mmol) de acuerdo con la preparación de triflatos del procedimiento general la al d. Se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino (1,61 g, 17 %). EM (ISP) 386,0 [(M+H)⁺].

Ejemplo A.56

20

4-Benzo[1,3]dioxol-5-il-6-metil-piridin-2-il éster del ácido trifluoro-metanosulfónico

25 1) 4-Benzo[1,3]dioxol-5-il-6-metil-1H-piridin-2-ona: El compuesto se preparó a partir de 3,4-(metilenodioxo)bencilidenoacetona disponible en el mercado (25 g, 131,4 mmol), bromuro de 1-etoxicarbonilmetil-piridinio disponible en el mercado [N° CAS 17282-40-5] (35,58 g, 144,6 mmol) y acetato de amonio (50,7 g, 657 mmol) en EtOH (150 ml) de acuerdo con la etapa 1 del procedimiento general Ib. Se obtuvo en forma de un sólido de color pardo (1,2 g, 4 %). EM (ISP) 230,1 [(M+1-1)⁺]. 2) El compuesto del título se preparó a partir de la 4-benzo[1,3]dioxol-5-il-6-metil-1H-piridin-2-ona descrita anteriormente (1,2 g, 5,23 mmol) y trifluorometanosulfónico anhídrido (1,04 ml, 6,28 mmol) de acuerdo con la preparación de triflatos del procedimiento general la al d. Se obtuvo en forma de un sólido de color pardo claro (1,13 g, 60 %). EM (ISP) 362,1 [(M+H)⁺].

30

Ejemplo A.57

35

2-Bromo-4-metil-6-(4-trifluorometil-fenil)-piridina

El compuesto del título se preparó a partir de 4-metil-6-(4-trifluorometil-fenil)-1H-piridin-2-ona (ejemplo A.23 etapa 1) (25,32 g, 100 mmol) y bromuro de fosforilo (86,0 g, 300 mmol) de acuerdo con la preparación de bromuros del procedimiento general la al d. Se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo claro (29,27 g, 93 %). EM (ISP) 316,0 [(M+H)⁺] y 318,0 [(M+2+H)⁺].

40

Ejemplo A.58

2-Yodo-4-metil-6-(4-trifluorometil-fenil)piridina

45 El compuesto del título se preparó a partir de 2-bromo-4-metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-piridina (ejemplo A.57) (29,0 g, 92 mmol), yoduro sódico (27,5 g, 183 mmol), yoduro de cobre (I) (0,874 g, 5 %mol) y N,N'-dimetiletil- endiamina (1,3 ml, 10 %mol) en dioxano (150 ml) de acuerdo con la preparación de yoduros el procedimiento general la al d. Se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo claro (32,72 g, 98 %). EM (ISP) 364,2 [(M+H)⁺].

Ejemplo A.59

4-(3-Metoxi-4-trifluorometil-fenil)-6-metil-piridin-2-il éster del ácido trifluoro-metanosulfónico

55 1) 5-Metoxi-2-nitro-4-trifluorometil-fenilamina [N° CAS 473537-32-5]: Se disolvió 5-cloro-2-nitro-4-trifluorometil-fenilamina disponible en el mercado (30,0 g, 125 mmol) en DMSO (250 ml) y MeOH (125 ml), después se añadió hidróxido potásico (85 %, 18,1 g, 274 mmol) y la solución de color rojo intenso resultante se agitó a 23 °C durante 7 días. La mezcla se vertió en HCl 1 N (350 ml) y agua (1500 ml), esta suspensión se agitó durante 1 h, después el precipitado se retiró por filtración, se lavó con agua fría y los cristales se secaron al aire a 60 °C durante una noche para obtener 5-metoxi-2-nitro-4-trifluorometil-fenilamina (28,98 g, 98 %) en forma de un sólido de color amarillo. EM (ISN) 235,1 [(M-H)]; p.f. 56 °C.

60

2) 1-Bromo-5-metoxi-2-nitro-4-trifluorometil-benceno: La 5-metoxi-2-nitro-4-trifluorometilfenilamina preparada anteriormente (28,9 g, 122 mmol) se añadió en porciones a una mezcla agitada rápidamente de nitrato de *tert*-butilo (24,4 ml, 206 mmol) y CuBr₂ (41,0 g, 184 mmol) en MeCN (200 ml) a 65 °C. Después de completar la adición, se continuó agitando a 65 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a ta y se vertió en HCl 1 N (300 ml), se extrajo dos veces con TBME, las fases orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron para obtener un aceite de color pardo, que se cristalizó para dar el

65

1-bromo-5-metoxi-2-nitro-4-trifluorometil-benceno (36,34 g, 99 %) en forma de un sólido de color pardo claro, que se usó sin purificación adicional.

3) 5-Metoxi-2-nitro-4-trifluorometil-benzonitrilo: Una mezcla del 1-bromo-5-metoxi-2-nitro-4-trifluorometil-benceno preparada anteriormente (17,1 g, 57 mmol) y CuCN (5,36 g, 60 mmol) en NMP (60 ml) se calentó hasta 150 °C y se agitó durante 30 minutos en una atmósfera de argón. La mezcla se enfrió a ta y se vertió en HCl 1 N, se extrajo con TBME, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó para obtener el 5-metoxi-2-nitro-4-trifluorometil-benzonitrilo en bruto (14,76 g, 105 %) en forma de un sólido de color pardo, que se usó directamente para la siguiente etapa. EM (ISP) 264,1 [(M+NH₄)⁺].

4) 2-Amino-5-metoxi-4-trifluorometil-benzonitrilo: Se añadió en pequeñas porciones polvo de hierro (14,7 g, 263 mol) a una suspensión en agitación del 5-metoxi-2-nitro-4-trifluorometil-benzonitrilo preparado anteriormente finamente molido (14,53 g, 59 mmol) en MeOH (75 ml) y HCl al 37 % (100 ml). La temperatura interna se mantuvo entre 40 y 60 °C por refrigeración en un baño con agua. La solución de color pardo resultante se agitó a 50 °C durante 1 h. La mezcla se vertió en agua enfriada con hielo (200 ml). El sólido precipitado se retiró por filtración y se lavó con agua, se disolvió en EtOH en ebullición (140 ml), se añadió carbón vegetal (3 cucharadas) y la mezcla se calentó a reflujo durante 30 min. La solución caliente se filtró y el EtOH se evaporó para dejar el 2-amino-5-metoxi-4-trifluorometil-benzonitrilo (7,35 g, 58 %) en forma de un sólido de color pardo, que se usó sin purificación adicional. EM (ISP) 217,2 [(M+H)⁺].

5) 3-Metoxi-4-trifluorometil-benzonitrilo [N° CAS 447-93-8]: El 2-amino-5-metoxi-4-trifluorometil-benzonitrilo preparado anteriormente (7,08 g, 33 mmol) se disolvió en DMF (75 ml), se calentó hasta 95 °C, después se añadió lentamente gota a gota nitrato de isopentilo (6,75 ml, 49 mmol) usando una jeringuilla, con lo que la temperatura de reacción se elevó hasta 106 °C (reacción exotérmica). La mezcla de reacción se agitó durante 15 min más a 95 °C, después se enfrió a ta, se extrajo con agua y TBME, la fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y los disolventes se evaporaron. La purificación por destilación al vacío a 1,6 mbar y 120 °C dejó un líquido de color amarillo claro, que aún contenía alcohol isoamílico y DMF, y por lo tanto se purificó por cromatografía ultrarrápida con n-heptano y acetato de etilo para dar el 3-metoxi-4-trifluorometil-benzonitrilo (4,0 g, 61 %) en forma de un líquido incoloro. EM (EI) 201,1 [M⁺].

6) 3-Metoxi-4-trifluorometil-benzaldehído: A una solución del 3-metoxi-4-trifluorometil-benzonitrilo preparado anteriormente (3,95 g, 20 mmol) en tolueno (60 ml) a -10 °C se le añadió gota a gota DIBAH (20 % en tolueno, aprox. 1,2 M, 17,7 ml; 22 mmol) manteniendo la temperatura por debajo de -5 °C. Se continuo agitando a entre -5 °C y 0 °C durante 1 h. Se vertió en HCl 2 M, se diluyó con EtOAc, se agitó vigorosamente durante 3 min y se añadió salmuera, se agitó de nuevo, las fases se separaron y la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se retiró por filtración y se evaporó por completo para dar el 3-metoxi-4-trifluorometil-benzaldehído (3,76 g, 91 %) en forma de un líquido color amarillo claro, que se usó sin purificación adicional. EM (EI) 204,2 [M⁺].

5) (E)-4-(3-Metoxi-4-trifluorometil-fenil)-but-3-en-2-ona: Una mezcla del 3-metoxi-4-trifluorometil-benzaldehído preparado anteriormente (3,76 g, 18 mmol) y dimetil-2-oxopropilfosfonato disponible en el mercado (3,2 ml, 22 mmol) se enfrió a 0 °C, después se añadió una mezcla de K₂CO₃ (5,09 g, 37 mmol) en agua (20 ml) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 2 h. Se vertió en una sol. sat. de NaHCO₃ y se extrajo dos veces con EtOAc, se lavó con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄, se retiró por filtración y se evaporó por completo para dar la (E)-4-(3-metoxi-4-trifluorometil-fenil)-but-3-en-2-ona (4,06 g, 90 %) en forma de un sólido de color amarillo claro, que se usó sin purificación adicional. EM (EI) 244,2 [M⁺].

6) 4-(3-Metoxi-4-trifluorometil-fenil)-6-metil-1H-piridin-2-ona: Una mezcla de la (E)-4-(3-metoxi-4-trifluorometil-fenil)-but-3-en-2-ona preparado anteriormente (4,03 g, 16,5 mmol), bromuro de 1-etoxicarbonil-metil-piridinio disponible en el mercado [N° CAS 17282-40-5] (4,47 g, 18,1 mmol) y acetato de amonio (6,36 g, 82,5 mmol) en EtOH (20 ml) de acuerdo con la etapa 1 del procedimiento general Ib. Se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo (3,6 g, 77 %). EM (ISP) 284,1 [(M+H)⁺].

7) El compuesto del título se preparó a partir de la 4-(3-metoxi-4-trifluorometil-fenil)-6-metil-1H-piridin-2-ona descrita anteriormente (2,66 g, 9,0 mmol) y anhídrido trifluorometanosulfónico (1,9 ml, 10,8 mmol) de acuerdo con la preparación de triflatos del procedimiento general la al d. Se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (3,25 g, 83 %). EM (ISN) 474,1 [(M+OAc)⁺].

Ejemplo A.60

2-Cloro-4-(2-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-6-trifluorometil-pirimidina

1) 4-(2-Fluoro-4-trifluorometil-fenil)-6-trifluorometil-1H-pirimidin-2-ona: El compuesto se preparó a partir de trifluoroacetato de etilo disponible en el mercado, 2-fluoro-4-trifluorometil-acetofenona disponible en el mercado y urea de acuerdo con el procedimiento general I. Se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (9,95 g, 90 %). EM (ISP) 327,1 [(M+H)⁺]; p.f. 132,5 °C.

2) El compuesto del título se preparó a partir de 4-(2-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-6-trifluorometil-1H-pirimidin-2-ona (9,84 g, 0,03 mol) y fosforocloruro (50 ml) de acuerdo con el procedimiento general I. Se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo claro (9,99 g, 96 %). EM (ISN) 341,2 [(M-H)]; p.f. 47 °C.

Ejemplo A.61

2-Cloro-4-(2,4-dicloro-fenil)-6-trifluorometil-pirimidina

1) 4-(2,4-dicloro-fenil)-6-trifluorometil-1H-pirimidin-2-ona: El compuesto se preparó a partir de trifluoroacetato de

etilo disponible en el mercado, 2,4-dicloro-acetofenona disponible en el mercado y urea de acuerdo con el procedimiento general I. Se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (10,3 g, 90 %). EM (ISP) 309,1 [(M+H)⁺]; p.f. 164 °C.

2) El compuesto del título se preparó a partir de 4-(2,4-dicloro-fenil)-6-trifluorometil-1H-pirimidin-2-ona (10,2 g, 0,033 mol) y fosforoxiclورو (50 ml) de acuerdo con el procedimiento general I. Se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo claro (10,6 g, 98 %). EM (ISP) 327,0 [(M+H)⁺]; p.f. 69,5 °C.

Ejemplo A.62

4-Metil-6-(4-trifluorometil-fenil)-pirimidin-2-il éster del ácido trifluoro-metanosulfónico

El compuesto del título se preparó a partir de 6-metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-1H-pirimidin-2-ona (ejemplo A.12, etapa 1) (3,0 g, 12 mmol), anhídrido trifluorometanosulfónico (2,4 ml, 14 mmol) y diisopropiletilamina (4,1 ml, 24 mmol) en DCM (24 ml) de acuerdo con la preparación de triflatos del procedimiento general la al d. Se obtuvo en forma de un sólido de color pardo (4,42 g, 97 %). EM (ISP) 387,1 [(M+H)⁺]; p.f. 74,5 °C.

Ejemplo A.63

6-Metil-4-(4-trifluorometoxi-fenil)-piridin-2-il éster del ácido trifluoro-metanosulfónico

1) (E)-4-(4-Trifluorometoxi-fenil)-but-3-en-2-ona: Una mezcla de 4-trifluorometoxi-benzaldehído disponible en el mercado [N° CAS 659-28-9] (20 g, 95 mmol, pureza del 95 %) y dimetil-2-oxopropilfosfonato disponible en el mercado (16,5 ml, 114 mmol) se enfrió a 0 °C, después se añadió una mezcla de K₂CO₃ (26,17 g, 189 mmol) en agua (100 ml) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 2 h. Se vertió en una sol. sat. de NaHCO₃ y se extrajo dos veces con EtOAc, se lavó con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄, se retiró por filtración y se evaporó por completo para dar la (E)-4-(4-trifluorometoxi-fenil)-but-3-en-2-ona (19,35 g, 69 %, pureza del 77 %) en forma de un líquido de color amarillo claro, que se usó sin purificación adicional. EM (ISP) 231,1 [(M+H)⁺].

2) 6-Metil-4-(4-trifluorometoxi-fenil)-1H-piridin-2-ona: Una mezcla de la (E)-4-(4-trifluorometoxi-fenil)-but-3-en-2-ona descrita anteriormente (19,0 g, 64 mmol, pureza del 77 %), bromuro de 1-etoxicarbonilmetil-piridinio disponible en el mercado [N° CAS 17282-40-5] (17,3 g, 70 mmol) y acetato de amonio (24,6 g, 319 mmol) en ETOH (80 ml) de acuerdo con la etapa 1 del procedimiento general Ib., Obtenido en forma de un sólido de color amarillo claro (13,56 g, 79 %). EM (ISP) 270,3 [(M+H)⁺].

3) El compuesto del título se preparó a partir de la 6-metil-4-(4-trifluorometoxi-fenil)-1H-piridin-2-ona descrita anteriormente (3,23 g, 12 mmol), diisopropiletilamina (4,1 ml, 24 mmol) y trifluorometanosulfónico anhídrido (2,4 ml, 14 mmol) de acuerdo con la preparación de triflatos del procedimiento general la al d. Se obtuvo en forma de un aceite de color pardo claro (4,47 g, 93 %). EM (ISP) 402,2 [(M+H)⁺].

Ejemplo A.64

6-Metil-4-(3-metil-4-trifluorometil-fenil)-piridin-2-il éster del ácido trifluoro-metanosulfónico

1) 3-Metil-4-trifluorometil-benzaldehído: A una solución de 3-metil-4-trifluorometil-benzonitrilo [N° CAS 871571-28-7] (9,2 g, 49,7 mmol) en tolueno (130 ml) a -10 °C se le añadió gota a gota hidruro de diisobutilaluminio (20 % en tolueno, aprox. 1,2 M, 44,8 ml, 54,2 mmol) manteniendo la temperatura interna por debajo de -5 °C y se continuo agitando a entre -5 °C y 0 °C durante 1 h. Se vertió en HCl 2 M, se diluyó con acetato de etilo, se agitó vigorosamente durante 3 min, se añadió salmuera, se agitó de nuevo, las fases se separaron, la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se retiró por filtración y se evaporó por completo. El producto en bruto se filtró a través de una pequeña columna de gel de sílice con acetato de etilo para dar el 3-metil-4-trifluorometil-benzaldehído (9,1 g, 97 %) en forma de un líquido color amarillo claro.

2) (E)-4-(3-Metil-4-trifluorometil-fenil)-but-3-en-2-ona: Una mezcla del 3-metil-4-trifluorometil-benzaldehído descrito anteriormente (9,1 g, 48,3 mmol) y dimetil-2-oxopropilfosfonato disponible en el mercado (8,46 ml, 58,0 mmol) se enfrió a 0 °C, después se añadió una mezcla de K₂CO₃ (13,37 g, 96,7 mmol) en agua (16 ml) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 2 h. Se vertió en una sol. sat. de NaHCO₃ y se extrajo dos veces con EtOAc, se lavó con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄, se retiró por filtración y se evaporó por completo para dar la (E)-4-(3-metil-4-trifluorometil-fenil)-but-3-en-2-ona (12,7 g, 115 %, aprox. pureza del 80 %) en forma de un líquido amarillo claro, que se usó sin purificación adicional. EM (ISP) 229,2 [(M+H)⁺].

3) 6-Metil-4-(3-metil-4-trifluorometil-fenil)-1H-piridin-2-ona: Una mezcla de la (E)-4-(3-metil-4-trifluorometil-fenil)-but-3-en-2-ona descrita anteriormente (12,7 g, 55,7 mmol, aprox. pureza del 80 %), bromuro de 1-etoxicarbonilmetil-piridinio disponible en el mercado [N° CAS 17282-40-5] (15,07 g, 61,2 mmol) y acetato de amonio (21,45 g, 278 mmol) en EtOH (60 ml) de acuerdo con la etapa 1 del procedimiento general Ib. Se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino (10,35 g, 70 %). EM (ISP) 268,2 [(M+H)⁺].

4) El compuesto del título se preparó a partir de la 6-metil-4-(3-metil-4-trifluorometil-fenil)-1H-piridin-2-ona descrita anteriormente (3,5 g, 13,1 mmol), piridina (50 ml) y anhídrido trifluorometanosulfónico (2,59 ml, 15,7 mmol) de acuerdo con la preparación de triflatos del procedimiento general la al d. Se obtuvo en forma de un aceite de color amarillo claro (5,1 g, 98 %). EM (ISP) 400,0 [(M+H)⁺].

Ejemplo A.65

2-Bromo-6-(tetrahidro-pirano-2-iloximetil)-4-(4-trifluorometil-fenil)-piridina

5 1) 2-Bromo-6-bromometil-4-(4-trifluorometil-fenil)-piridina: Una mezcla de
 2-bromo-6-metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-piridina (Ejemplo A.48) (34 g, 64,5 mmol, pureza del 60 %),
 N-bromosuccinimida (11,5 g, 64,5 mmol) y peróxido de dibenzoilo (1,04 g, 5 %mol) en CCl₄ (200 ml) se irradió y se
 calentó a reflujo con una Agrolamp de 500 W durante 8 h. Se enfrió a ta, la succinimida se retiró por filtración, se lavó
 10 con CH₂Cl₂ y se evaporó por completo para dar un aceite de color pardo (43 g, la RMN reveló una mezcla de material
 de partida, producto y material de partida doblemente bromado), que se usó directamente en la siguiente etapa
 (pureza aprox. de HPLC del 24 %).

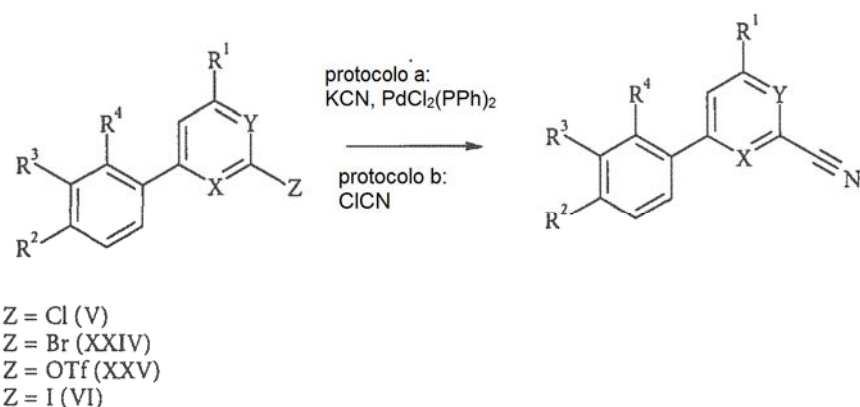
15 2) 6-Bromo-4-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-2-ilmetil éster del ácido acético: Una mezcla de la
 2-bromo-6-bromometil-4-(4-trifluorometil-fenil)-piridina descrita anteriormente en bruto (43 g, pureza del 24 %,
 26,1 mmol) y acetato sódico (4,29 g, 52,3 mmol) en ácido acético (100 ml) se calentó a reflujo durante 3 h. Se enfrió a
 ta, se extrajo con agua y AcOEt, la fase orgánica se lavó con NaHCO₃ sat., se secó sobre Na₂SO₄, se retiró por
 filtración y se evaporó por completo para dar un producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna sobre
 gel de sílice con n-heptano/AcOEt para dar el 6-bromo-4-(4- trifluorometil-fenil)-piridin-2-ilmetil éster del ácido acético
 20 (6,05 g, 49 %, pureza del 80 %) en forma de un sólido de color pardo claro. EM (ISP) 374,1 [(M+H)⁺].

25 3) [6-Bromo-4-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-2-il]-metanol: A una solución de 6-
 bromo-4-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-2-ilmetil éster ácido acético descrito anteriormente (5,0 g, 13,4 mmol, pureza
 80 %) en metanol (10 ml) a 23 °C se le añadió a cantidad catalítica de una solución de metóxido sódico (0,4 ml,
 2,16 mmol) (pH aprox. 9) y la mezcla se agitó a 23 °C durante 30 min. Se vertió en ácido acético, se extrajo dos veces
 con AcOEt, se lavó con una solución sat. de NaHCO₃, se secó sobre Na₂SO₄, se retiró por filtración y se evaporó por
 completo para dar un producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con
 n-heptano/AcOEt para dar el [6-bromo-4-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-2-il]-metanol (4,2 g, 95 %, pureza del 81 %) en
 forma de un sólido de color blanco. EM (ISP) 334,1 [(M+H)⁺].

30 4) A una solución del [6-bromo-4-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-2-il]-metanol descrito anteriormente (4,2 g, 95 %, pureza
 del 81 %) y 3,4-dihidro-2H-pirano (1,4 ml, 15,4 mmol) en DCM (20 ml) a 23 °C se le añadió una cantidad catalítica de
 p-TsOH·H₂O (10 mg) y la mezcla se agitó a 23 °C durante 18 h. Después se añadió de nuevo 3,4-dihidro-2H-pirano
 (0,7 ml, 7,68 mmol) y se continuó agitando a 23 °C durante 2 h más. Toda mezcla de reacción se sometió directamente
 a cromatografía en columna sobre gel de sílice con n-heptano/AcOEt para dar el compuesto del título (4,59 g, 100 %,
 35 pureza del 93 %) en forma de un aceite de color amarillo claro. EM (ISP) 418,2 [(M+H)⁺].

Síntesis de nitrilosProcedimiento general II

40



45 Protocolo a: Una mezcla en agitación de un compuesto V, VI, XXIV o XXV (1 equiv.), cianuro potásico (2 equiv.) y
 cloruro de bistrifenilfosfina-paladio (0,02 equiv.) en un disolvente orgánico (por ejemplo, DMF) se calentó en
 condiciones de reflujo durante aproximadamente 1 h, se enfrió, se vertió en agua y se extrajo dos veces con acetato de
 etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (por ejemplo MgSO₄) y se evaporaron. El
 producto en bruto se purificó adicionalmente por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (por ejemplo, acetato de
 etilo/heptano) y cristalización (por ejemplo, éter dietílico/hexano) para dar un compuesto de fórmula VII. Protocolo b:
 50 Una mezcla en agitación de un compuesto de fórmula VI o XXIV (1 equiv.) y cianuro de cobre (I) (1,03 a 1,1 equiv.) en
 un disolvente orgánico (por ejemplo, DMF, DMA o NMP) se calentó en una atmósfera de argón a temperaturas de 130
 a 150 °C durante 2 a 16 h, se enfrió, se diluyó con agua, se filtró, el sólido se disolvió en acetato de etilo, se extrajo con

acetato de etilo y agua/amoniaco (1:1), la fase orgánica se lava con una sol. sat. de NaCl, se secó sobre MSO₄, se filtró y los disolventes se evaporaron. El producto en bruto se purificó con cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (por ejemplo, heptano:acetato de etilo) para dar un compuesto de fórmula VII.

5 Ejemplo B.1

4-(4-Cloro-fenil)-6-trifluorometil-pirimidin-2-carbonitrilo

10 El compuesto del título se preparó a partir de 2-cloro-4-(4-cloro-fenil)-6-trifluorometil-pirimidina (ejemplo A. 1) (1,8 g, 6,14 mmol) de acuerdo con el protocolo a del procedimiento general II. Se obtuvo en forma de un sólido de color pardo claro (1,16 g, 67 %). EM (EI) 283,1 [(M)⁺]; p.f. 123,5 °C.

Ejemplo B.2

15 4-Trifluorometil-6-(4-trifluorometil-fenil)-pirimidin-2-carbonitrilo

20 El compuesto del título se preparó a partir de 2-cloro-4-trifluorometil-6-(4-trifluorometil-fenil)-pirimidina (ejemplo A.2) (3,0 g, 9,18 mmol) de acuerdo con el protocolo a del procedimiento general II. Se obtuvo en forma de un sólido de color naranja claro (1,96 g, 67 %). EM (EI) 317,1 [(M)⁺]; p.f. 70 °C.

Ejemplo B.3

25 4-Difluorometil-6-(4-trifluorometil-fenil)-pirimidin-2-carbonitrilo

El compuesto del título se preparó a partir de 2-cloro-4-difluorometil-6-(4-trifluorometil-fenil)-pirimidina (ejemplo A.5) (1,0 g, 3,24 mmol) de acuerdo con el protocolo a del procedimiento general II. Se obtuvo en forma de líquido de color rojo claro (0,58 g, 60 %). EM (ISP) 298,1 [(M-H)].

Ejemplo B.4

30 4-(3-Etoxi-4-trifluorometil-fenil)-6-trifluorometil-pirimidin-2-carbonitrilo

35 El compuesto del título se preparó a partir de 2-cloro-4-(3-etoxi-4-trifluorometil-fenil)-6-trifluorometil-pirimidina (ejemplo A.10) (1,0 g, 2,70 mmol) de acuerdo con el protocolo a del procedimiento general II. Se obtuvo en forma de un sólido de color naranja (0,7 g, 72 %). EM (ISN) 361,2 [(M-H)]; p.f. 110,5 °C.

Ejemplo B.5

40 6-(4-Cloro-fenil)-4-trifluorometil-piridin-2-carbonitrilo

El compuesto del título se preparó a partir de 2-bromo-6-(4-cloro-fenil)-4-trifluorometilpiridina (ejemplo A.18) (6,0 g, 18 mmol) de acuerdo con el protocolo b del procedimiento general II. Se obtuvo en forma de un sólido de color pardo (3,67 g, 74 %). EM (EI) 281,9 [(M)⁺] and 284,0 [(M+2)⁺]; p.f. 71-74 °C.

45 Ejemplo B.6

4-Trifluorometil-6-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-2-carbonitrilo

50 El compuesto del título se preparó a partir de 2-bromo-4-trifluorometil-6-(4-trifluorometil-fenil)-piridina (ejemplo A. 19) (3,7 g, 10 mmol) de acuerdo con el protocolo b del procedimiento general II. Se obtuvo en forma de un sólido de color verde (2,46 g, 78 %). EM (EI) 316,1 [(M)⁺]; p.f. 97-100 °C.

Ejemplo B.7

55 4-(3,4-Dicloro-fenil)-6-trifluorometil-pirimidin-2-carbonitrilo

60 El compuesto del título se preparó a partir de 2-cloro-4-(3,4-dicloro-fenil)-6-trifluorometil-pirimidina (ejemplo A.7) (2,0 g, 6,11 mmol) de acuerdo con el procedimiento general II. Se obtuvo en forma de un sólido de color naranja (1,69 g, 87 %). EM (ISP) 319,1 [(M+H)⁺]; p.f. 153,5 °C.

Ejemplo B.8

65 4-(4-Cloro-3-metil-fenil)-6-trifluorometil-pirimidin-2-carbonitrilo

El compuesto del título se preparó a partir de 2-cloro-4-(4-cloro-3-metil-fenil)-6-trifluorometil-pirimidina (ejemplo A.8) (1,5 g, 4,88 mmol) de acuerdo con el procedimiento general II. Se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo claro

(0,92 g, 63 %). EM (ISN) 296,2 [(M-H)]; p.f. 159,5 °C.

Ejemplo B.9

5 4-(4-Cloro-fenil)-6-metil-pirimidin-2-carbonitrilo

El compuesto del título se preparó a partir de 2-cloro-4-(4-cloro-fenil)-6-metilpirimidina (ejemplo A.11) (1,0 g, 4,18 mmol) de acuerdo con el procedimiento general II. Se obtuvo en forma de un sólido de color naranja (0,68 g, 71 %). EM (ISN) 228,1 [(M-H)]; p.f. 145 °C.

10

Ejemplo B.10

6-Metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-pirimidin-2-carbonitrilo

15 El compuesto del título se preparó a partir de 2-cloro-4-metil-6-(4-trifluoro-fenil)-pirimidina (ejemplo A. 12) (1,0 g, 3,67 mmol) de acuerdo con el procedimiento general II. Se obtuvo en forma de un sólido de color pardo (0,66 g, 68 %). EM (ISN) 262,1 [(M-H)]; p.f. 102 °C.

20 Ejemplo B.11

4-(3-Metil-4-trifluorometil-fenil)-6-trifluorometil-pirimidin-2-carbonitrilo

25 El compuesto del título se preparó a partir de 2-cloro-4-(3-metil-4-trifluorometil-fenil)-6-trifluorometil-pirimidina (ejemplo A.38) (0,2 g, 0,59 mmol) de acuerdo con el procedimiento general II. Se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo claro (0,17 g, 88 %). EM (EI) 331,1 [(M)⁺]; p.f. 82,5 °C.

Ejemplo B.12

6-Metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-2-carbonitrilo

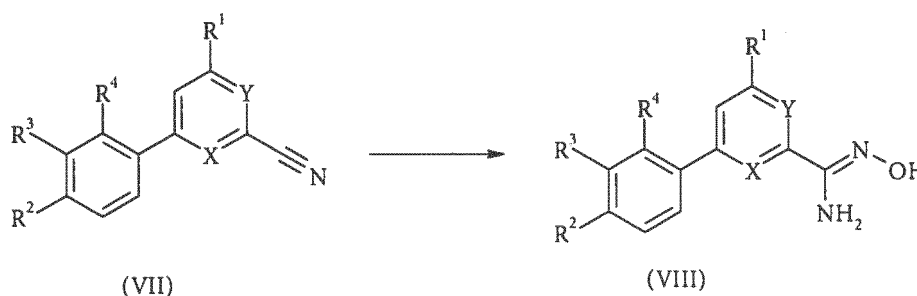
30 El compuesto del título se preparó a partir de 2-yodo-6-metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-piridina (ejemplo A.31) (2,32 g, 6,4 mmol) de acuerdo con el protocolo b del procedimiento general II. Se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (1,28 g, 76 %). EM (ISP) 263,0 [(M+H)⁺].

35 Ejemplo B.13

N-terc-Butil-3-(6-ciano-piridin-2-il)-bencenosulfonamida

40 El compuesto del título se preparó a partir de 3-(6-bromo-piridin-2-il)-N-terc-butil-bencenosulfonamida (ejemplo F.6 etapa 1) (3,12 g, 8 mmol) de acuerdo con el protocolo b del procedimiento general II b. Se obtuvo en forma de un aceite de color pardo claro (1,05 g, 39 %). EM (ISP) 316,1 [(M+H)⁺].

Síntesis de N-hidroxi-amidinas



45

Ejemplo C.1

50 4-(4-Cloro-fenil)-N-hidroxi-6-trifluorometil-pirimidin-2-carboxamida

Una mezcla en agitación de 4-(4-cloro-fenil)-6-trifluorometil-pirimidin-2-carbonitrilo (ejemplo B.1) (0,5 g, 1,76 mmol), clorhidrato de hidroxilamina (0,45 g, 6,48 mol) y carbonato sódico (0,37 g, 3,53 mol) en agua (10 ml) y etanol (10 ml) se calentó en condiciones de reflujo durante 2 h. El etanol se retiró parcialmente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó para producir el compuesto del título (0,53 g, 94 %) en forma de un sólido de color pardo claro. EM (ISP) 316,9 [(M+H)⁺]; p.f. 243 °C.

55

Ejemplo C.2

N-Hidroxi-4-trifluorometil-6-(4-trifluorometil-fenil)-pirimidin-2-carboxamida

Una mezcla en agitación de 4-trifluorometil-6-(4-trifluorometil-fenil)-pirimidin-2-carbonitrilo (ejemplo B.2) (1,0 g, 3,15 mmol), clorhidrato de hidroxilamina (0,81 g, 11,7 mol) y carbonato sódico (0,67 g, 6,32 mol) en agua (15 ml) y etanol (15 ml) se calentó en condiciones de reflujo durante 2 h. El etanol se retiró parcialmente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. El precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó para producir el compuesto del título (1,08 g, 98 %) en forma de un sólido de color pardo claro. EM (ISP) 351,1 [(M+H)⁺]; p.f. 224 °C.

Ejemplo C.3

6-Amino-N-hidroxi-nicotinamida

Una mezcla en agitación de 2-amino-5-ciano-piridina disponible en el mercado [N° CAS 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) se calentó en condiciones de reflujo durante 6 h. La mezcla de reacción se vertió en agua (150 ml) y se extrajo con acetato de etilo (4 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (150 ml), se secaron (MgSO₄) y se evaporaron. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/MeOH/NH)OH 4:1:0,5) y cristalización (acetato de etilo/MeOH/hexano) para producir 6-amino-nicotinamida (1,39 g) y el compuesto del título (1,42 g, 22 %) en forma de un sólido de color blanquecino. EM (EI) 152,1 [(M)⁺]; p.f. 300 °C.

Ejemplo C.4

2-Amino-N-hidroxi-pirimidin-5-carboxamida

Una mezcla en agitación de 2-amino-5-ciano-pirimidina disponible en el mercado [N° CAS 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) se calentó en condiciones de reflujo durante 3 h. La mezcla de reacción se evaporó y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (diclorometano/MeOH 9:1) para producir el compuesto del título (1,28 g, 72 %) en forma de un sólido de color blanquecino. EM (EI) 153,1 [(M)⁺]; p.f. 218 °C.

Ejemplo C.5

2-Amino-N-hidroxi-piridin-4-carboxamida

Una mezcla en agitación de 2-amino-4-ciano-piridina disponible en el mercado [N° CAS 42182-27-4] (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 (16 ml) se calentó en condiciones de reflujo durante 3 h. La mezcla de reacción se evaporó, se añadió agua (10 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El precipitado se recogió por filtración para producir el compuesto del título (0,87 g, 68 %) en forma de un sólido de color blanquecino. EM (EI) 152,0 [(M)⁺]; p.f. 188 °C.

Ejemplo C.6

6-(4-cloro-fenil)-N-hidroxi-4-trifluorometil-piridin-2-carboxamida

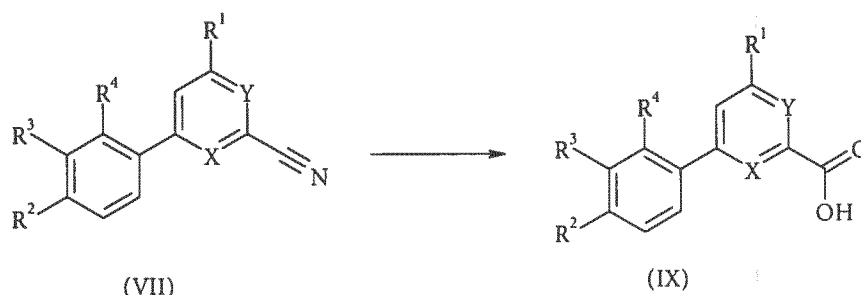
Una mezcla de 6-(4-cloro-fenil)-4-trifluorometil-piridin-2-carbonitrilo (ejemplo B.5) (3,6 g, 13 mmol), clorhidrato de hidroxilamina (3,275 g, 47 mmol) y carbonato sódico (2,7 g, 47 mmol) en EtOH (60 ml) y agua (60 ml) se agitó en una atmósfera de argón a 100 °C durante 4 h. El EtOH se evaporó, la mezcla se diluyó con agua y se agitó durante 1 h a 0 °C. El producto en bruto se filtró y se secó a alto vacío para dar el compuesto del título puro en forma de un sólido de color amarillo claro (3,54 g, 88 %). EM (ISP) 316,1 [(M+H)⁺] y 318 [(M+2+H)⁺]; p.f. 180-186 °C.

Ejemplo C.7

6-(3-*terc*-Butilsulfamoil-fenil)-N-hidroxi piridin-2-carboxamida

Una mezcla de N-*terc*-butil-3-(6-ciano-piridin-2-il)-bencenosulfonamida (ejemplo B.13) (1,03 g, 3,27 mmol), clorhidrato de hidroxilamina (794 mg, 11,4 mmol) y carbonato sódico (692 mg, 6,53 mmol) en EtOH (20 ml) y agua (20 ml) se agitó en una atmósfera de argón a 100 °C durante 2 h. El EtOH se evaporó, la mezcla se diluyó con agua y se agitó durante 1 h a 0 °C. El producto en bruto se filtró y se secó a alto vacío para dar el compuesto del título puro en forma de un sólido de color blanco (850 mg, 75 %). EM (ISP) 349,3 [(M+H)⁺].

Síntesis de ácidos carboxílicos

Procedimiento general III

5 Una solución en agitación de un compuesto VII (1 equiv.) en una mezcla 1:1 de ácido clorhídrico al 37 % y un disolvente orgánico (por ejemplo, dioxano) o como alternativa en ácido sulfúrico acuoso al 50 % se calentó en condiciones de reflujo durante aproximadamente 2 a 18 h, se enfrió, se vertió en agua y se extrajo tres veces con éter dietílico. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (por ejemplo MgSO₄) y se evaporaron. El producto en bruto se purificó adicionalmente por cristalización (por ejemplo, éter dietílico/ hexano) para dar un compuesto de fórmula IX.

Ejemplo D.1

Ácido 4-(4-cloro-fenil)-6-trifluorometil-pirimidin-2-carboxílico

15 El compuesto del título se preparó a partir de 6-(4-cloro-fenil)-4-trifluorometil-pirimidin-2-carbonitrilo (ejemplo B.1) (0,35 g, 1,23 mmol) de acuerdo con el procedimiento general I. Se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo claro (0,31 g, 83 %). EM (EI) 302,0 [(M)⁺]; p.f. 133 °C.

Ejemplo D.2

Ácido 4-trifluorometil-6-(4-trifluorometil-fenil)-pirimidin-2-carboxílico

20 El compuesto del título se preparó a partir de 4-trifluorometil-6-(4-trifluorometil-fenil)-pirimidin-2-carbonitrilo (ejemplo B.2) (0,83 g, 2,62 mmol) de acuerdo con el procedimiento general I. Se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo claro (0,70 g, 80 %). EM (ISN) 335,3 [(M-H)]; p.f. 154,5 °C.

Ejemplo D.3

Ácido 4-difluorometil-6-(4-trifluorometil-fenil)-pirimidin-2-carboxílico

25 El compuesto del título se preparó a partir de 4-difluorometil-6-(4-trifluorometil-fenil)-pirimidin-2-carbonitrilo (ejemplo B.3) (0,20 g, 0,67 mmol) de acuerdo con el procedimiento general I. Se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino (0,14 g, 66 %). EM (ISN) 317,1 [(M-H)]; p.f. 163,5 °C.

Ejemplo D.4

Ácido 4-(3-etoxi-4-trifluorometil-fenil)-6-trifluorometil-pirimidin-2-carboxílico

30 El compuesto del título se preparó a partir de 4-(3-etoxi-4-trifluorometil-fenil)-6-trifluorometil-pirimidin-2-carbonitrilo (ejemplo B.4) (0,66 g, 1,83 mmol) de acuerdo con el procedimiento general I. Se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo claro (0,55 g, 79 %). EM (ISN) 379,3 [(M)⁺]; p.f. 120 °C.

Ejemplo D.5

Ácido 6-(4-cloro-fenil)-4-trifluorometil-piridin-2-carboxílico

35 El compuesto del título se preparó a partir de 6-(4-cloro-fenil)-4-trifluorometil-piridin-2-carbonitrilo (ejemplo B.5) (0,53 g, 1,88 mmol) de acuerdo con el procedimiento general I. Se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (0,484 g, 87 %). EM (ISN) 300,1 [(M-H)] y 302,0 [(M+2-H)]; p.f. >250 °C.

Ejemplo D.6

Ácido 4-(3,4-dicloro-fenil)-6-trifluorometil-pirimidin-2-carboxílico

55

El compuesto del título se preparó a partir de 6-(3,4-dicloro-fenil)-4-trifluorometil-pirimidin-2-carbonitrilo (ejemplo B.7) (1,61 g, 5,06 mmol) de acuerdo con el procedimiento general I. Se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo (1,25 g, 73 %). EM (ISN) 335,3 [(M-H)]; p.f. 126 °C.

5 Ejemplo D.7

Ácido 4-(4-cloro-3-metil-fenil)-6-trifluorometil-pirimidin-2-carboxílico

10 El compuesto del título se preparó a partir de 6-(4-cloro-3-metil-fenil)-4-trifluorometil-pirimidin-2-carbonitrilo (ejemplo B.8) (0,89 g, 2,99 mmol) de acuerdo con el procedimiento general I. Se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo claro (0,85 g, 90 %). EM (ISN) 315,3 [(M-H)]; p.f. 127 °C.

Ejemplo D.8

15 Ácido 4-metil-6-(4-trifluorometil-fenil)-pirimidin-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó a partir de 6-metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-pirimidin-2-carbonitrilo (ejemplo B.10) (0,56 g, 2,13 mmol) de acuerdo con el procedimiento general I. Se obtuvo en forma de un aceite de color amarillo claro (0,29 g, 48 %). EM (ISN) 281,1 [(M-H)].

20

Ejemplo D.9

Ácido 4-(3-metil-4-trifluorometil-fenil)-6-trifluorometil-pirimidin-2-carboxílico

25 El compuesto del título se preparó a partir de 4-(3-metil-4-trifluorometil-fenil)-6-trifluorometil-pirimidin-2-carbonitrilo (ejemplo B.11) (0,164 g, 0,5 mmol) de acuerdo con el procedimiento general I. Se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (0,13 g, 73 %). EM (ISN) 351,1 [(M+H)⁺]; p.f. 130 °C.

Ejemplo D.10

30

Ácido 4-(4-cloro-fenil)-6-metil-pirimidin-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó a partir de 4-(4-cloro-fenil)-6-metil-pirimidin-2-carbonitrilo (ejemplo B.9) (0,58 g, 2,53 mmol) de acuerdo con el procedimiento general I. Se obtuvo en forma de un sólido de color naranja (0,15 g, 24 %). EM (ISN) 247,3 [(M-H)]; p.f. 105,5 °C.

35

Ejemplo D.11

Ácido 6-metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-2-carboxílico

40

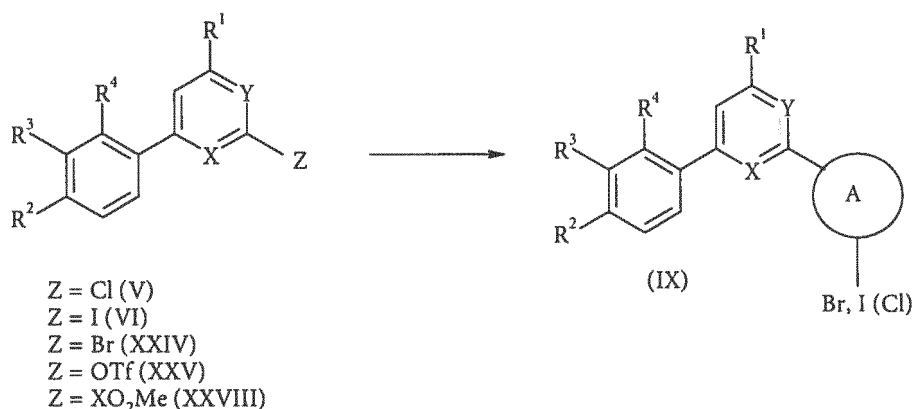
El compuesto del título se preparó a partir de 6-metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-2-carbonitrilo (ejemplo B.12) (0,60 g, 2,29 mmol) de acuerdo con el procedimiento general I. Se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (0,291 g, 45 %). EM (ISN) 280,3 [(M-H)].

45 Ejemplo D.12

Ácido 4-trifluorometil-6-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-2-carboxílico

50 El compuesto del título se preparó a partir de 4-trifluorometil-6-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-2-carbonitrilo (ejemplo B.6) (0,60 g, 2,0 mmol) de acuerdo con el procedimiento general I. Se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino (0,272 g, 43 %). EM (ISN) 334,3 [(M-H)].

Síntesis de derivados de bromo y cloro (compañeros de acoplamiento)



Procedimiento general IVa (conexión C,N)

- 5 Una mezcla en agitación de un compuesto de las fórmulas V, VI, XXIV, XXV o XXVIII (1 equiv.), un derivado de pirrol, pirazol o imidazol (1,5 equiv.) y carbonato potásico o hidruro sódico (1 equiv.) en un disolvente orgánico (por ejemplo, DMF o NMP) se calentó a entre 130 y 150 °C hasta que el análisis (por ejemplo, tlc o HPLC) indicó la conversión completa del compuesto de fórmula VI, se enfrió, se vertió en agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron dos veces con salmuera, se secaron (por ejemplo MgSO₄) y se evaporaron. El producto en bruto se purificó adicionalmente por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (acetato de etilo/heptano) y cristalización (por ejemplo, acetato de etilo/hexano) para dar un compuesto de fórmula X.

Procedimiento general IVb (conexión A C,C – Acoplamiento de Suzuki)

- 15 A una mezcla en agitación de un compuesto de las fórmulas V, VI, XXIV o XXV (1 equiv.), un derivado de ácido borónico (1,1 equiv.) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0,03 equiv.) en un disolvente orgánico (por ejemplo, 1,2-dimetoxi-etano) se le añadió a temperatura ambiente una solución 1 M de carbonato sódico (2,5 equiv.), la mezcla de reacción se calentó a entre 80 y 90 °C durante aproximadamente 23 h, se enfrió, se vertió en agua enfriada con hielo y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron dos veces con salmuera, se secaron (por ejemplo MgSO₄) y se evaporaron. El producto en bruto se purificó adicionalmente por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (acetato de etilo/heptano) y cristalización (por ejemplo, diclorometano/hexano) para dar un compuesto de fórmula X.

Procedimiento general IVc (conexión B C,C – Acoplamiento de Negishi)

- 25 Protocolo a: A una solución en agitación de un compañero de acoplamiento (yoduro o bromuro) (1 equiv.) en un disolvente orgánico (por ejemplo, THF) se le añadió a -65 °C cloruro o bromuro de iso-propilmagnesio (1 a 2 M en THF, 1,05 a 1,1 equiv.), la mezcla se agitó a entre -45 y 0 °C durante aproximadamente 45 min y se añadió cloruro o bromuro de cinc (1 M en THF, 1,1 a 1,3 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 45 min, se añadieron un compuesto de las fórmulas V, VI, XXIV o XXV (1 equiv.) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0,01 a 0,03 equiv.), la mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 1 a 16 h, se enfrió, se vertió en una solución de NaHCO₃ saturada con hielo y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (por ejemplo MgSO₄) y se evaporaron. El producto en bruto se purificó adicionalmente por cromatografía en columna sobre gel de sílice (tolueno) para dar un compuesto de fórmula X.

- 35 Protocolo b: A una solución en agitación de un compuesto de la fórmula VI o XXIV (1 equiv.) en un disolvente orgánico (por ejemplo, THF) se le añadió a entre -65 y -40 °C cloruro o bromuro de iso-propilmagnesio (1 a 2 M en THF, 1,05 a 1,1 equiv.), la mezcla se agitó a entre -45 y -10 °C durante aproximadamente 45 min y se añadió cloruro o bromuro de cinc (1 M en THF, 1,1 a 1,3 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 45 min, se añadieron una pareja de acoplamiento (bromuro, yoduro o triflato) (1 a 3 equiv.) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0,01 a 0,03 equiv.), la mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante de 1 a 16 h, se enfrió, se vertió en una solución de NaHCO₃ saturada con hielo y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (por ejemplo MgSO₄) y se evaporaron. El producto en bruto se purificó adicionalmente por cromatografía en columna sobre gel de sílice (tolueno) para dar un compuesto de fórmula X.

Ejemplo E.1

- 50 2-(4-Bromo-imidazol-1-il)-4-trifluorometil-6-(4-trifluorometil-fenil)-pirimidina

El compuesto del título se preparó a partir de 2-cloro-4-trifluorometil-6-(4-trifluorometil-fenil)-pirimidina (ejemplo A.2) (0,98 g, 3,0 mmol) y 4-bromo-imidazol disponible en el mercado (0,66 g, 4,50 mmol) de acuerdo con el procedimiento general IVa. Se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (0,78 g, 59 %). EM (EI) 438,0 [(M)⁺]; p.f. 184,5 °C.

5 Ejemplo E.2

2-(4-Bromo-imidazol-1-il)-4-(4-cloro-fenil)-6-trifluorometil-pirimidina

10 El compuesto del título se preparó a partir de 2-cloro-4-(4-cloro-fenil)-6-trifluorometil-pirimidina (ejemplo A. 1) (1,17 g, 4,0 mmol) y 4-bromo-imidazol disponible en el mercado (0,88 g, 6,0 mmol) de acuerdo con el procedimiento general IVa. Se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino (1,23 g, 76 %). EM (EI) 404,0 [(M)⁺]; p.f. 247 °C.

Ejemplo E.3

15 2-(3-Bromo-fenil)-4-trifluorometil-6-(4-trifluorometil-fenil)-pirimidina

20 El compuesto del título se preparó a partir de 2-cloro-4-trifluorometil-6-(4-trifluorometil-fenil)-pirimidina (ejemplo A.2) (0,65 g, 2,0 mmol) y ácido 3-bromo-benceno-borónico disponible en el mercado (0,44 g, 2,20 mmol) de acuerdo con el procedimiento general IVb. Se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (0,66 g, 73 %). EM (EI) 446,0 [(M)⁺]; p.f. 134 °C.

Ejemplo E.4

25 2-(3-Bromo-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-6-trifluorometil-pirimidina

30 El compuesto del título se preparó a partir de 2-cloro-4-(4-cloro-fenil)-6-trifluorometil-pirimidina (ejemplo A. 1) (0,59 g, 2,0 mmol) y ácido 3-bromo-benceno-borónico disponible en el mercado (0,44 g, 2,20 mmol) de acuerdo con el procedimiento general IVa. Se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (0,71 g, 86 %). EM (EI) 413,9 [(M)⁺]; p.f. 146 °C.

Ejemplo E.5

35 4-(4-Cloro-fenil)-2-(2-cloro-piridin-4-il)-6-trifluorometil-pirimidina

40 El compuesto del título se preparó a partir de 4-(4-cloro-fenil)-2-yodo-6-trifluorometil-pirimidina (ejemplo A.3) (1,21 g, 3,15 mmol) y 2-cloro-4-yodo-piridina disponible en el mercado [N° CAS 153034-86-7] (765 mg, 3,2 mmol) de acuerdo con el protocolo a del procedimiento general IVc. Se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo claro (0,53 g, 45 %). EM (ISP) 369,8 [(M+H)⁺]; p.f. 151 °C.

Ejemplo E.6

40 2-(2-Cloro-piridin-4-il)-4-trifluorometil-6-(4-trifluorometil-fenil)-pirimidina

45 El compuesto del título se preparó a partir de 2-yodo-4-trifluorometil-6-(4-trifluorometil-fenil)-pirimidina (ejemplo A.4) (1,47 g, 3,52 mmol) y 2-cloro-4-yodo-piridina disponible en el mercado [N° CAS 153034-86-7] (860 mg, 3,6 mmol) de acuerdo con el protocolo a del procedimiento general IVc. Se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo claro (0,70 g, 49 %). EM (ISP) 404,1 [(M+H)⁺]; p.f. 144,5 °C.

Ejemplo E.7

50 2-(4-Bromo-imidazol-1-il)-4-difluorometil-6-(4-trifluorometil-fenil)-pirimidina

55 El compuesto del título se preparó a partir de 2-cloro-4-difluorometil-6-(4-trifluorometil-fenil)-pirimidina (ejemplo A.5) (1,0 g, 3,24 mmol) y 4-bromo-imidazol disponible en el mercado (0,71 g, 4,86 mmol) de acuerdo con el procedimiento general IVa. Se obtuvo en forma de un sólido de color pardo claro (0,98 g, 72 %). EM (ISP) 420,9 [(M+H)⁺]; p.f. 147 °C.

Ejemplo E.8

2-(3-Bromo-fenil)-4-difluorometil-6-(4-trifluorometil-fenil)-pirimidina

60 El compuesto del título se preparó a partir de 2-cloro-4-difluorometil-6-(4-trifluorometil-fenil)-pirimidina (ejemplo A.5) (0,5 g, 1,62 mmol) y ácido 3-bromo-benceno-borónico disponible en el mercado (0,42 g, 2,20 mmol) de acuerdo con el procedimiento general IVb. Se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (0,54 g, 78 %). EM (EI) 430,0 [(M)⁺]; p.f. 98,5 °C.

65 Ejemplo E.9

2-(4-Bromo-imidazol-1-il)-4-(3-etoxi-4-trifluorometil-fenil)-6-trifluorometil-pirimidina

5 El compuesto del título se preparó a partir de 2-cloro-4-(3-etoxi-4-trifluorometil-fenil)-6-trifluorometil-pirimidina (ejemplo A.10) (0,5 g, 1,35 mmol) y disponible en el mercado 4-bromo-imidazol (0,30 g, 2,02 mmol) de acuerdo con el procedimiento general IVa. Se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (0,47 g, 72 %). EM (ISP) 483,0 [(M+H)⁺]; p.f. 147,5 °C.

Ejemplo E.10

10 2-(2-Cloro-piridin-4-il)-4-difluorometil-6-(4-trifluorometil-fenil)-pirimidina

15 El compuesto del título se preparó a partir de 2-yodo-4-difluorometil-6-(4-trifluorometil-fenil)-pirimidina (ejemplo A.9) (0,43 g, 1,07 mmol) y 2-cloro-4-yodo-piridina disponible en el mercado [N° CAS 153034-86-7] (263 mg, 1,1 mmol) de acuerdo con el protocolo a del procedimiento general IVc. Se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino (0,20 g, 48 %). EM (ISP) 386,0 [(M+H)⁺]; p.f. 143,5 °C.

Ejemplo E.11

20 2-(4-Bromo-pirazol-1-il)-4-trifluorometil-6-(4-trifluorometil-fenil)-pirimidina

El compuesto del título se preparó a partir de 2-cloro-4-trifluorometil-6-(4-trifluorometil-fenil)-pirimidina (ejemplo A.2) (0,98 g, 3,0 mmol) y 4-bromo-pirazol disponible en el mercado (0,66 g, 4,50 mmol) de acuerdo con el procedimiento general IVa. Se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (0,83 g, 59 %). EM (ISP) 437,0 [(M+H)⁺]; p.f. 175,5 °C.

25 Ejemplo E.12

2-(4-Bromo-imidazol-1-il)-4-(4-cloro-fenil)-6-metil-pirimidina

30 El compuesto del título se preparó a partir de 2-cloro-4-(4-cloro-fenil)-6-metilpirimidina (ejemplo A.11) (1,91 g, 8,0 mmol) y 4-bromo-imidazol disponible en el mercado (1,76 g, 12,0 mmol) de acuerdo con el procedimiento general IVa. Se obtuvo en forma de un sólido de color pardo claro (2,76 g, 98 %). EM (ISP) 349,1 [(M+H)⁺]; p.f. 176-178 °C.

Ejemplo E.13

35 2-(4-Bromo-imidazol-1-il)-4-metil-6-(4-trifluorometil-fenil)-pirimidina

40 El compuesto del título se preparó a partir de 2-cloro-4-metil-6-(4-trifluorometil-fenil)-pirimidina (ejemplo A. 12) (2,73 g, 10,0 mmol) y 4-bromo-imidazol disponible en el mercado (2,21 g, 15,0 mmol) de acuerdo con el procedimiento general IVa. Se obtuvo en forma de un sólido de color pardo claro (3,20 g, 84 %). EM (ISP) 383,0 [(M+H)⁺]; p.f. 166-168 °C.

Ejemplo E.14

2-(4-Bromo-imidazol-1-il)-4-(4-cloro-fenil)-6-ciclopropil-pirimidina

45 El compuesto del título se preparó a partir de 2-cloro-4-(4-cloro-fenil)-6-ciclopropil-pirimidina (ejemplo A.13) (0,80 g, 3,0 mmol) y 4-bromo-imidazol disponible en el mercado (0,66 g, 4,50 mmol) de acuerdo con el procedimiento general IVa. Se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (0,71 g, 63 %). EM (ISP) 375,1 [(M+H)⁺].

Ejemplo E.15

50 2-(4-Bromo-imidazol-1-il)-4-(4-cloro-fenil)-pirimidina

55 El compuesto del título se preparó a partir de 2-cloro-4-(4-cloro-fenil)-pirimidina (ejemplo A. 14) (0,90 g, 4,0 mmol) y 4-bromo-imidazol disponible en el mercado (0,88 g, 6,0 mmol) de acuerdo con el procedimiento general IVa. Se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (1,09 g, 81 %). EM (ISP) 335,1 [(M+H)⁺]; p.f. 166-168 °C.

Ejemplo E.16

60 2-(4-Yodo-imidazol-1-il)-4-trifluorometil-6-(3-trifluorometil-fenil)-pirimidina

El compuesto del título se preparó 2-metanosulfonil-4-trifluorometil-6-(3-trifluorometil-fenil)-pirimidina (ejemplo A.15) (1,1 g, 3 mmol) y 4-yodo-imidazol disponible en el mercado (0,70 g, 4 mmol) de acuerdo con el procedimiento general IVa. Se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (0,96 g, 66 %). EM (ISP) 485,2 [(M+H)⁺].

65 Ejemplo E.17

2-Ciclopropil-6-(4-yodo-imidazol-1-il)-4-(4-trifluorometil-fenil)-piridina

5 El compuesto del título se preparó 2-cloro-6-ciclopropil-4-(4-trifluorometil-fenil)-piridina (ejemplo A.33) (1,0 g, 3 mmol) y 4-yodo-imidazol disponible en el mercado (0,782 g, 4 mmol) de acuerdo con el procedimiento general IVa. Se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo (1,44 g, 93 %). EM (ISP) 456,2 [(M+H)⁺].

Ejemplo E.18

2-(4-Yodo-imidazol-1-il)-6-metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-piridina

10 El compuesto del título se preparó 2-cloro-6-metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-piridina (ejemplo A.30) (1,0 g, 3,7 mmol) y 4-yodo-imidazol disponible en el mercado (0,857 g, 4,4 mmol) de acuerdo con el procedimiento general IVa. Se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo (0,98 g, 62 %). EM (ISP) 430,2 [(M+H)⁺].

15 Ejemplo E.19

2-(4-Cloro-fenil)-6-(4-yodo-imidazol-1-il)-4-trifluorometil-piridina

20 El compuesto del título se preparó 2-cloro-6-(4-cloro-fenil)-4-trifluorometilpiridina (ejemplo A.16) (10,14 g, 35 mmol) y 4-yodo-imidazol disponible en el mercado (8,081 g, 42 mmol) de acuerdo con el procedimiento general IVa. Se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (2,80 g, 18 %). EM (ISP) 450,0 [(M+H)⁺] y 452 [(M+2+H)⁺].

Ejemplo E.20

2-(3-Bromo-fenil)-4-trifluorometil-6-(4-trifluorometil-fenil)-piridina

25 El compuesto del título se preparó a partir de 2-bromo-4-trifluorometil-6-(4-trifluorometil-fenil)-piridina (ejemplo A. 19) (3,0 g, 8 mmol) y ácido 3-bromo-benceno-borónico disponible en el mercado (1,954 g, 10 mmol) de acuerdo con el procedimiento general IVb. Se obtuvo en forma de un aceite de color naranja (3,28 g, 91 %). EM (ISP) 446,0 [(M+H)⁺] y 448,0 [(M+2+H)⁺].

30 Ejemplo E.21

2-(3-Bromo-fenil)-6-metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-piridina

35 El compuesto del título se preparó a partir de 6-metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-2-il éster del ácido trifluoro-metanosulfónico (ejemplo A.32) (1,0 g, 2,6 mmol) y ácido 3-bromo-benceno-borónico disponible en el mercado (0,573 g, 2,85 mmol) de acuerdo con el procedimiento general IVb. Se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino (1,00 g, 98 %). EM (ISP) 392,0 [(M+H)⁺] y 394,0 [(M+2+H)⁺].

40

Ejemplo E.22

2-(3-Bromo-fenil)-6-ciclopropil-4-(4-trifluorometil-fenil)-piridina

45 El compuesto del título se preparó a partir de 6-ciclopropil-4-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-2-il éster del ácido trifluoro-metanosulfónico (ejemplo A.34) (1,0 g, 2,43 mmol) y ácido 3-bromo-benceno-borónico disponible en el mercado (0,573 g, 2,85 mmol) de acuerdo con el procedimiento general IVb. Se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (0,91 g, 89 %). EM (ISP) 418,1 [(M+H)⁺] y 420,1 [(M+2+H)⁺].

50 Ejemplo E.23

2-(4-Yodo-imidazol-1-il)-4-trifluorometil-6-(4-trifluorometil-fenil)-piridina

55 El compuesto del título se preparó 2-bromo-4-trifluorometil-6-(4-trifluorometil-fenil)-piridina (ejemplo A. 19) (2,22 g, 6 mmol) y 4-yodo-imidazol disponible en el mercado (1,28 g, 6,6 mmol) de acuerdo con el procedimiento general IVa. Se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (2,70 g, 86 %, pureza del 92 %). EM (ISP) 484,2 [(M+H)⁺].

Ejemplo E.24

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

60 El compuesto del título se preparó a partir de 6-metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-2-il éster del ácido trifluoro-metanosulfónico (ejemplo A.32) (2,0 g, 5,2 mmol) y ácido 3-bromo-piridin-borónico disponible en el mercado [Nº CAS 452972-09-07] (preparado alternativamente a partir de 3,5-dibromopiridina disponible en el mercado de acuerdo con Tetrahedron 2002, 58(17), 3323 o Synthesis 2003, (7), 1035) (1,152 g, 5,7 mmol) de acuerdo con el procedimiento general IVb. Se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (1,70 g, 83 %). EM (ISP) 393,0 [(M+H)⁺] y

65

395,0 [(M+2+H)⁺].

Ejemplo E.25

5 5'-Bromo-6-ciclopropil-4-(4-trifluorometil-fenil)-[2,3']bipiridinilo

10 El compuesto del título se preparó a partir de 6-ciclopropil-4-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-2-il éster del ácido trifluoro-metanosulfónico (ejemplo A.34) (2,0 g, 4,86 mmol) y ácido 3-bromo-piridin-borónico disponible en el mercado [N° CAS 452972-09-07] (preparado alternativamente a partir de 3,5-dibromopiridina disponible en el mercado de acuerdo con Tetrahedron 2002, 58(17). 3323 o Synthesis 2003, (7). 1035) (1,079 g, 5,34 mmol) de acuerdo con el procedimiento general IVb. Se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (1,55 g, 76 %). EM (ISP) 419,1 [(M+H)⁺] y 421,0 [(M+2+H)⁺].

15 Ejemplo E.26

15 6'-Bromo-6-metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-[2,2']bipiridinilo

20 El compuesto del título se preparó a partir de 2-yodo-6-metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-piridina (ejemplo A.31) (1,09 g, 3,0 mmol), i-PrMgBr/ZnBr₂ y 2,6-dibromopiridina disponible en el mercado (2,13 g, 9 mmol) de acuerdo con el protocolo b del procedimiento general IVc. Se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo claro (0,826 g, 70 %). EM (ISP) 393,0 [(M+H)⁺] y 394,8 [(M+2+H)⁺].

Ejemplo E.27

25 2'-Cloro-4-trifluorometil-6-(4-trifluorometil-fenil)-[2,4']bipiridinilo

30 El compuesto del título se preparó a partir de 2-bromo-4-trifluorometil-6-(4-trifluorometil-fenil)-piridina (ejemplo A. 19) (1,11 g, 3,0 mmol), 2-cloro-4-yodo-piridina disponible en el mercado [N° CAS 153034-86-7] (740 mg, 3,1 mmol) e i-PrMgCl/ZnCl₂ de acuerdo con el protocolo a del procedimiento general IVc. Se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (0,601 g, 50 %). EM (ISP) 403,3 [(M+H)⁺] y 405,2 [(M+2+H)⁺].

Ejemplo E.28

35 2'-Cloro-6-metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-[2,4']bipiridinilo

40 El compuesto del título se preparó a partir de 6-metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-2-il éster del ácido trifluoro-metanosulfónico (ejemplo A.32) (3,0 g, 7,8 mmol). 2-cloro-4-yodo-piridina disponible en el mercado [N° CAS 153034-86-7] (1,92 g, 8,0 mmol) e i-PrMgCl/ZnCl₂ de acuerdo con el protocolo a del procedimiento general IVc. Se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (1,50 g, 55 %). EM (ISP) 349,2 [(M+H)⁺] y 351 i(M+2+H)⁺].

40 Ejemplo E.29

2'-Cloro-6-ciclopropil-4-(4-trifluorometil-fenil)-[2,4']bipiridinilo

45 El compuesto del título se preparó a partir de 6-ciclopropil-4-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-2-il éster del ácido trifluoro-metanosulfónico (ejemplo A.34) (2,7 g, 7,0 mmol). 2-cloro-4-yodo-piridina disponible en el mercado [N° CAS 153034-86-7] (1,62 g, 6,8 mmol) e i-PrMgCl/ZnCl₂ de acuerdo con el protocolo a del procedimiento general IVc. Se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (0,75 g, 30 %). EM (ISP) 375,2 [(M+H)⁺] y 377,1 [(M+2+H)⁺].

50 Ejemplo E.30

4-(4-Cloro-fenil)-2-(4-yodo-imidazol-1-il)-6-metil-piridina

55 El compuesto del título se preparó 2-cloro-4-(4-cloro-fenil)-6-metil-piridina (ejemplo A.27) (2,3 g, 10 mmol) y 4-yodo-imidazol disponible en el mercado (2,248 g, 12 mmol) de acuerdo con el procedimiento general IVa. Se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino (2,1 g, 55 %). EM (ISP) 396,0 [(M+H)⁺].

Ejemplo E.31

60 5'-Bromo-4-(4-cloro-fenil)-6-metil-[2,3']bipiridinilo

65 El compuesto del título se preparó a partir de 4-(4-cloro-fenil)-2-yodo-6-metil-piridina (ejemplo A.29) (2,15 g, 6,5 mmol) y ácido 3-bromo-piridin-borónico disponible en el mercado [N° CAS 452972-09-07] (preparado alternativamente a partir de 3,5-dibromopiridina disponible en el mercado de acuerdo con Tetrahedron 2002, 58(17). 3323 o Synthesis 2003, (7). 1035) (1,448 g, 7,1 mmol) de acuerdo con el procedimiento general IVb. Se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (1,35 g, 57 %). EM (ISP) 358,9 [(M+H)⁺]. 360,9 [(M+2+H)⁺] y 363,0 [(M+4+H)⁺].

Ejemplo E.32

2-(3-Bromo-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-6-metil-piridina

El compuesto del título se preparó a partir de 4-(4-cloro-fenil)-2-yodo-6-metil-piridina (ejemplo A.29) (1,5 g, 5 mmol) y ácido 3-bromo-benceno-borónico disponible en el mercado (1,005 g, 5 mmol) de acuerdo con el procedimiento general IVb. Se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (0,15 g, 8,4 %). EM (ISP) 358,0 [(M+H)⁺]. 360,0 [(M+2+H)⁺] y 362,2 [(M+4+H)⁺].

Ejemplo E.33

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

El compuesto del título se preparó a partir de 4-(3-etoxi-4-trifluorometil-fenil)-2-yodo-6-trifluorometil-pirimidina (ejemplo A.35) (0,99 g, 2,14 mmol) de acuerdo con el procedimiento general IVc. Se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo claro (0,35 g, 36 %). EM (EI) 447,1 [(M)⁺]; p.f. 145,5 °C.

Ejemplo E.34

2-(3-Bromo-fenil)-4-(3-etoxi-4-trifluorometil-fenil)-6-trifluorometil-pirimidina

El compuesto del título se preparó a partir de 2-cloro-4-(3-etoxi-4-trifluorometil-fenil)-6-trifluorometil-pirimidina (ejemplo A.10) (0,25 g, 0,67 mmol) y ácido 3-bromo-benceno-borónico disponible en el mercado (0,17 g, 0,85 mmol) de acuerdo con el procedimiento general IVb. Se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo claro (0,32 g, 97 %). EM (EI) 492,0 [(M)⁺]; p.f. 108 °C.

Ejemplo E.35

2-(4-Bromo-imidazol-1-il)-4-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-6-trifluorometil-pirimidina

El compuesto del título se preparó a partir de 2-cloro-4-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-6-trifluorometil-pirimidina (ejemplo A.6) (0,50 g, 1,45 mmol) y 4-bromo-imidazol disponible en el mercado (0,32 g, 2,18 mmol) de acuerdo con el procedimiento general IVa. Se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (0,34 g, 51 %). EM (EI) 455,1 [(M)⁺]; p.f. 164,5 °C.

Ejemplo E.36

2-(3-Bromo-fenil)-4-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-6-trifluorometil-pirimidina

El compuesto del título se preparó a partir de 2-cloro-4-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-6-trifluorometil-pirimidina (ejemplo A.6) (0,50 g, 1,45 mmol) y ácido 3-bromo-benceno-borónico disponible en el mercado (0,38 g, 1,89 mmol) de acuerdo con el procedimiento general IVb. Se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (0,31 g, 46 %). EM (EI) 464,0, 466,0 [(M)⁺]; p.f. 111 °C.

Ejemplo E.37

2-(3-Bromo-fenil)-4-(3,4-dicloro-fenil)-6-trifluorometil-pirimidina

El compuesto del título se preparó a partir de 2-cloro-4-(3,4-dicloro-fenil)-6-trifluorometil-pirimidina (ejemplo A.7) (0,50 g, 1,53 mmol) y ácido 3-bromo-benceno-borónico disponible en el mercado (0,40 g, 1,99 mmol) de acuerdo con el procedimiento general IVb. Se obtuvo en forma de un aceite de color amarillo claro (0,71 g, 83 %). EM (EI) 447,7 [(M)⁺].

Ejemplo E.38

2-(2-Cloro-piridin-4-il)-4-(3,4-dicloro-fenil)-6-trifluorometil-pirimidina

El compuesto del título se preparó a partir de 4-(3,4-dicloro-fenil)-2-yodo-6-trifluorometil-pirimidina (ejemplo A.36) (1,11 g, 2,65 mmol) de acuerdo con el procedimiento general IVc. Se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo claro (0,47 g, 44 %). EM (ISP) 406,1 [(M+H)⁺]; p.f. 184,5 °C.

Ejemplo E.39

2-(4-Bromo-imidazol-1-il)-4-(3,4-dicloro-fenil)-6-trifluorometil-pirimidina

El compuesto del título se preparó a partir de 2-cloro-4-(3,4-dicloro-fenil)-6-trifluorometil-pirimidina (ejemplo A.7) (0,50

g, 1,53 mmol) y 4-bromo-imidazol disponible en el mercado (0,34 g, 2,31 mmol) de acuerdo con el procedimiento general IVb. Se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (0,38 g, 57 %). EM (ISP) 439,0 [(M+H)⁺]; p.f. 225,5 °C.

Ejemplo E.40

2-(4-Bromo-imidazol-1-il)-4-(4-cloro-3-metil-fenil)-6-trifluorometil-pirimidina

El compuesto del título se preparó a partir de 2-cloro-4-(4-dicloro-3-metil-fenil)-6-trifluorometil-pirimidina (ejemplo A.8) (0,50 g, 1,63 mmol) y 4-bromo-imidazol disponible en el mercado (0,36 g, 2,45 mmol) de acuerdo con el procedimiento general IVa. Se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (0,52 g, 76 %). EM (ISP) 419,0 [(M+H)⁺]; p.f. 229,5 °C.

Ejemplo E.41

2-(3-Bromo-fenil)-4-(4-cloro-3-metil-fenil)-6-trifluorometil-pirimidina

El compuesto del título se preparó a partir de 2-cloro-4-(4-dicloro-3-metil-fenil)-6-trifluorometil-pirimidina (ejemplo A.8) (0,50 g, 1,63 mmol) y ácido 3-bromo-benceno-borónico disponible en el mercado (0,425 g, 2,12 mmol) de acuerdo con el procedimiento general IVb. Se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (0,34 g, 49 %). EM (ISP) 426,2 [(M-H)]; p.f. 95,5 °C.

Ejemplo E.42

2'-Cloro-6-trifluorometil-4-(4-trifluorometil-fenil)-[2,4']bipirimidinilo

El compuesto del título se preparó a partir de 2-yodo-4-trifluorometil-6-(4-trifluorometil-fenil)-pirimidina (ejemplo A.4) (1,0 g, 2,39 mmol) y 2,4-dicloro-pirimidina (0,356 g, 2,39 mmol) de acuerdo con el procedimiento general IVc. Se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino (0,49 g, 50 %). EM (EI) 404,1 [(M)⁺]; p.f. 152 °C.

Ejemplo E.43

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

El compuesto del título se preparó a partir de 4-(4-cloro-3-metil-fenil)-2-yodo-6-trifluorometil-pirimidina (ejemplo A.37) (0,94 g, 2,36 mmol) de acuerdo con el procedimiento general IVc. Se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino (0,49 g, 54 %). EM (ISP) 384,1 [(M+H)⁺]; p.f. 143 °C.

Ejemplo E.44

2-(3-Bromo-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-6-metil-pirimidina

El compuesto del título se preparó a partir de 2-cloro-4-(4-cloro-fenil)-6-metilpirimidina (ejemplo A.11) (1,0 g, 4,18 mmol) y ácido 3-bromo-benceno-borónico disponible en el mercado (1,09 g, 5,43 mmol) de acuerdo con el procedimiento general IVb. Se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino (0,5 g, 33 %). EM (ISP) 361,0 [(M+H)⁺]; p.f. 123 °C.

Ejemplo E.45

4-(4-Cloro-fenil)-2-(2-cloro-piridin-4-il)-6-metil-pirimidina

El compuesto del título se preparó a partir de 2-cloro-4-(4-cloro-fenil)-6-metilpirimidina (ejemplo A.11) (0,24 g, 1,0 mmol) y ácido 2-cloro-piridin-4-borónico disponible en el mercado (0,21 g, 1,3 mmol) de acuerdo con el procedimiento general IVb. Se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo claro (0,23 g, 73 %). EM (ISP) 316,1 [(M+H)⁺]; p.f. 175 °C.

Ejemplo E.46

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

El compuesto del título se preparó a partir de 2-cloro-4-metil-6-(4-trifluorometil-fenil)-pirimidina (ejemplo A. 12) (0,27 g, 1,0 mmol) y ácido 2-cloro-piridin-4-borónico disponible en el mercado (0,21 g, 1,3 mmol) de acuerdo con el procedimiento general IVb. Se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino (0,175 g, 50 %). EM (ISP) 350,4 [(M+H)⁺]; p.f. 147 °C.

Ejemplo E.47

2-(3-Bromo-fenil)-4-(4-trifluorometil-fenil)-6-metil-pirimidina

El compuesto del título se preparó a partir de 2-cloro-4-metil-6-(4-trifluorometil-fenil)-pirimidina (ejemplo A. 12) (0,5 g, 1,83 mmol) y ácido 3-bromo-benceno-borónico disponible en el mercado (0,48 g, 2,39 mmol) de acuerdo con el procedimiento general IVb. Se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino (0,11 g, 15 %). EM (ISP) 395,0 [(M+H)⁺]; p.f. 102,5 °C.

Ejemplo E.48

2-(4-Bromo-imidazol-1-il)-4-(3-metil-4-trifluorometil-fenil)-6-trifluorometil-pirimidina

El compuesto del título se preparó a partir de 2-cloro-6-(3-metil-4-trifluorometil-fenil)-4-trifluorometil-pirimidina (ejemplo A.38) (0,68 g, 2,0 mmol) y 4-bromo-imidazol disponible en el mercado (0,44 g, 3,0 mmol) de acuerdo con el procedimiento general IVa. Se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino (0,79 g, 88 %). EM (ISP) 452,9 [(M+H)⁺]; p.f. 191 °C.

Ejemplo E.49

2-(3-Bromo-fenil)-4-(3-metil-4-trifluorometil-fenil)-6-trifluorometil-pirimidina

El compuesto del título se preparó a partir de 2-cloro-6-(3-metil-4-trifluorometil-fenil)-4-trifluorometil-pirimidina (ejemplo A.38) (0,68 g, 2,0 mmol) y ácido 3-bromo-benceno-borónico disponible en el mercado (0,44 g, 2,20 mmol) de acuerdo con el procedimiento general IVb. Se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (0,23 g, 25 %). EM (EI) 462,1 [(M)⁺]; p.f. 102,5 °C.

Ejemplo E.50

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

El compuesto del título se preparó a partir de 2-cloro-6-(3-metil-4-trifluorometil-fenil)-4-trifluorometil-pirimidina (ejemplo A.38) (0,68 g, 2,0 mmol) y ácido 2-cloro-piridin-4-borónico disponible en el mercado (0,35 g, 2,2 mmol) de acuerdo con el procedimiento general IVb. Se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino (0,33 g, 39 %). EM (ISP) 418,3 [(M+H)⁺]; p.f. 105,5 °C.

Ejemplo E.51

2-(4-Bromo-imidazol-1-il)-4-metil-6-(3-metil-4-trifluorometil-fenil)-pirimidina

El compuesto del título se preparó a partir de 2-cloro-4-(3-metil-4-trifluorometil-fenil)-6-metil-pirimidina (ejemplo A.40) (0,40 g, 1,4 mmol) y 4-bromo-imidazol disponible en el mercado (0,31 g, 2,1 mmol) de acuerdo con el procedimiento general IVa. Se obtuvo en forma de un sólido de color pardo claro (0,54 g, 97 %). EM (ISP) 399,0 [(M+H)⁺]; p.f. 157,5 °C.

Ejemplo E.52

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

El compuesto del título se preparó a partir de 2-cloro-4-(3-metil-4-trifluorometil-fenil)-6-metil-pirimidina (ejemplo A.40) (0,401 g, 1,4 mmol) y ácido 2-cloro-piridin-4-borónico disponible en el mercado (0,286 g, 1,82 mmol) de acuerdo con el procedimiento general IVb. Se obtuvo en forma de un sólido de color pardo claro (0,11 g, 22 %). EM (ISP) 364,1 [(M+H)⁺]; p.f. 92 °C.

Ejemplo E.53

2-(3-Bromo-fenil)-4-metil-6-(3-metil-4-trifluorometil-fenil)-pirimidina

El compuesto del título se preparó a partir de 2-cloro-4-(3-metil-4-trifluorometil-fenil)-6-metil-pirimidina (ejemplo A.40) (0,401 g, 1,4 mmol) y ácido 3-bromo-benceno-borónico disponible en el mercado (0,366 g, 1,82 mmol) de acuerdo con el procedimiento general IVb. Se obtuvo en forma de un aceite de color amarillo claro (0,13 g, 23 %). EM (ISP) 409,2 [(M+H)⁺].

Ejemplo E.54

2-(4-Bromo-imidazol-1-il)-4-l3-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-4-trifluorometil-fenil-6-trifluorometil-pirimidina

El compuesto del título se preparó a partir de 2-cloro-4-[3-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-4-trifluorometil-fenil]-6-trifluorometil-pirimidina (ejemplo A.39) (0,85 g, 2,0 mmol) y

4-bromo-imidazol disponible en el mercado (0,44 g, 3,0 mmol) de acuerdo con el procedimiento general IVa. Se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo claro (0,83 g, 78 %). EM (ISP) 535,0 [(M+H)⁺]; p.f. 159 °C.

Ejemplo E.55

5

2-(3-Bromo-fenil)-4-[3-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-4-trifluorometil-fenil]-6-trifluorometil-pirimidina

El compuesto del título se preparó a partir de 2-cloro-4-[3-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-4-trifluorometil-fenil]-6-trifluorometil-pirimidina (ejemplo A.39) (0,85 g, 2,0 mmol) y ácido 3-bromo-benceno-borónico disponible en el mercado (0,44 g, 2,19 mmol) de acuerdo con el procedimiento general IVb. Se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino (0,97 g, 80 %). EM (EI) 544,1 [(M)⁺]; p.f. 122 °C.

Ejemplo E.56

15

2-(2-Cloro-piridin-4-il)-4-[3-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-4-trifluorometil-fenil]-6-trifluorometil-pirimidina

El compuesto del título se preparó a partir de 2-cloro-4-[3-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-4-trifluorometil-fenil]-6-trifluorometil-pirimidina (ejemplo A.39) (0,85 g, 2,0 mmol) y ácido 2-cloro-piridin-4-borónico disponible en el mercado (0,35 g, 2,22 mmol) de acuerdo con el procedimiento general IVb. Se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino (0,71 g, 70 %). EM (EI) 501,1 [(M)⁺]; p.f. 138 °C.

Ejemplo E.57

25

2-(4-Bromo-imidazol-1-il)-4-trifluorometil-6-(3-trifluorometil-fenil)-pirimidina

El compuesto del título se preparó a partir de 2-cloro-4-trifluorometil-6-(3-trifluorometilfenil)-pirimidina (ejemplo A.42) (0,65 g, 2,0 mmol) y 4-bromo-imidazol disponible en el mercado (0,44 g, 3,0 mmol) de acuerdo con el procedimiento general IVa. Se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo claro (0,64 g, 73 %). EM (ISP) 439,1 [(M+H)⁺]; p.f. 158,5 °C.

30

Ejemplo E.58

2-(3-Bromo-fenil)-4-trifluorometil-6-(3-trifluorometil-fenil)-pirimidina

El compuesto del título se preparó a partir de 2-cloro-4-trifluorometil-6-(3-trifluorometil-fenil)-pirimidina (ejemplo A.42) (0,65 g, 2,0 mmol) y ácido 3-bromo-benceno-borónico disponible en el mercado (0,44 g, 2,2 mmol) de acuerdo con el procedimiento general IVb. Se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (0,43 g, 48 %). EM (EI) 448,0 [(M)⁺]; p.f. 102,5 °C.

40

Ejemplo E.59

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

El compuesto del título se preparó a partir de 2-cloro-4-trifluorometil-6-(3-trifluorometilfenil)-pirimidina (ejemplo A.42) (0,65 g, 2,0 mmol) y ácido 2-cloro-piridin-4-borónico disponible en el mercado (0,35 g, 2,22 mmol) de acuerdo con el procedimiento general IVb. Se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino (0,59 g, 73 %). EM (ISP) 404,0 [(M+H)⁺]; p.f. 147 °C.

50

Ejemplo E.60

2-(4-Bromo-2-metil-imidazol-1-il)-4-trifluorometil-6-(4-trifluorometil-fenil)-pirimidina

El compuesto del título se preparó a partir de 2-cloro-4-trifluorometil-6-(4-trifluorometilfenil)-pirimidina (ejemplo A.2) (0,65 g, 2,0 mmol) y 4-bromo-2-metil-imidazol disponible en el mercado (0,48 g, 3,0 mmol) de acuerdo con el procedimiento general IVa. Se obtuvo en forma de un sólido de color pardo claro (0,73 g, 81 %). EM (ISP) 451,0 [(M+H)⁺]; p.f. 174 °C.

55

Ejemplo E.61

60

2-(4-Bromo-imidazol-1-il)-4-(3,4-dicloro-fenil)-6-metil-pirimidina

El compuesto del título se preparó a partir de 2-cloro-4-(3,4-dicloro-fenil)-6-metilpirimidina (ejemplo A.41) (0,4 g, 1,46 mmol) y 4-bromo-imidazol disponible en el mercado (0,32 g, 2,18 mmol) de acuerdo con el procedimiento general IVa. Se obtuvo en forma de un sólido de color pardo claro (0,33 g, 59 %). EM (ISP) 385,0 [(M+H)⁺]; p.f. 219,5 °C.

65

Ejemplo E.62

2-(3-Bromo-fenil)-4-(3,4-dicloro-fenil)-6-metil-pirimidina

5 El compuesto del título se preparó a partir de 2-cloro-4-(3,4-dicloro-fenil)-6-metilpirimidina (ejemplo A.41) (0,4 g, 0,5 mmol) y ácido 3-bromo-benceno-borónico disponible en el mercado (0,38 g, 1,89 mmol) de acuerdo con el procedimiento general IVb. Se obtuvo en forma de un sólido de color naranja (0,23 g, 40 %). EM (ISP) 394,9 [(M+H)⁺]; p.f. 132,5 °C.

Ejemplo E.63

10

2-(2-Cloro-piridin-4-il)-4-(3,4-dicloro-fenil)-6-metil-pirimidina

15 El compuesto del título se preparó a partir de 2-cloro-4-(3,4-dicloro-fenil)-6-metilpirimidina (ejemplo A.41) (0,4 g, 1,46 mmol) y ácido 2-cloropiridin-4-borónico disponible en el mercado (0,3 g, 1,9 mmol) de acuerdo con el procedimiento general IVb. Se obtuvo en forma de un sólido de color pardo claro (0,15 g, 29 %). EM (ISP) 350,2 [(M+H)⁺]; p.f. 155 °C.

Ejemplo E.64

20

2-(4-Bromo-2-metil-imidazol-1-il)-4-metil-6-(4-trifluorometil-fenil)-pirimidina

25 El compuesto del título se preparó a partir de 2-cloro-4-metil-6-(4-trifluorometil-fenil)-pirimidina (ejemplo A. 12) (0,4 g, 1,47 mmol) y 4-bromo-2-metil-imidazol disponible en el mercado (0,35 g, 2,17 mmol) de acuerdo con el procedimiento general IVa. Se obtuvo en forma de un sólido de color pardo claro (0,41 g, 70 %). EM (ISP) 399,0 [(M+H)⁺]; p.f. 180 °C.

25

Ejemplo E.65

2-(3-Cloro-[1,2,4]triazol-1-il)-4-metil-6-(4-trifluorometil-fenil)-pirimidina

30 El compuesto del título se preparó a partir de 2-cloro-4-metil-6-(4-trifluorometil-fenil)-pirimidina (ejemplo A.12) (0,4 g, 1,47 mmol) y 3-cloro-1H-[1,2,4]triazol disponible en el mercado (0,22 g, 2,17 mmol) de acuerdo con el procedimiento general IVa. Se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo (0,36 g, 72 %). EM (ISP) 340,0 [(M+H)⁺]; p.f. 137,5 °C.

35

Ejemplo E.66

2-(4-Bromo-imidazol-1-il)-4-isopropil-6-(4-trifluorometil-fenil)-pirimidina

40 El compuesto del título se preparó a partir de 2-cloro-4-isopropil-6-(4-trifluorometil-fenil)-pirimidina (ejemplo A.43) (0,4 g, 1,33 mmol) y 4-bromo-imidazol disponible en el mercado (0,29 g, 2,0 mmol) de acuerdo con el procedimiento general IVa. Se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino (0,5 g, 91 %). EM (ISP) 413,1 [(M+H)⁺]; p.f. 185 °C.

40

Ejemplo E.67

2-(4-Yodo-5-metil-imidazol-1-il)-4-trifluorometil-6-(4-trifluorometil-fenil)-pirimidina

45

El compuesto del título se preparó a partir de 2-cloro-4-trifluorometil-6-(4-trifluorometilfenil)-pirimidina (ejemplo A.2) (0,33 g, 1,0 mmol) y 4-yodo-5-metil-imidazol disponible en el mercado (0,25 g, 1,2 mmol) de acuerdo con el procedimiento general IVa. Se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino (0,43 g, 85 %). EM (ISP) 498,8 [(M+H)⁺]; p.f. 202 °C.

50

Ejemplo E.68

2-(4-Yodo-imidazol-1-il)-4-trifluorometil-6-(4-trifluorometil-fenil)-pirimidina

55 El compuesto del título se preparó a partir de 2-cloro-4-trifluorometil-6-(4-trifluorometilfenil)-pirimidina (ejemplo A.2) (1,31 g, 4,0 mmol) y 4-yodo-imidazol disponible en el mercado (0,85 g, 4,4 mmol) de acuerdo con el procedimiento general IVa. Se obtuvo en forma de un sólido de color rosa (1,88 g, 97 %). EM (ISP) 485,3 [(M+H)⁺]; p.f. 194 °C.

60

Ejemplo E.69

60

4-(4-Cloro-fenil)-2-(4-yodo-imidazol-1-il)-6-metil-pirimidina

65 El compuesto del título se preparó a partir de 2-cloro-4-(4-cloro-fenil)-6-metilpirimidina (ejemplo A.11) (1,67 g, 7,0 mmol) y 4-yodo-imidazol disponible en el mercado (2,04 g, 10,5 mmol) de acuerdo con el procedimiento general IVa. Se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo claro (1,97 g, 71 %). EM (ISP) 397,1 [(M+H)⁺]; p.f. 184 °C.

Ejemplo E.70

4-(4-Cloro-fenil)-2-(4-yodo-imidazol-1-il)-6-trifluorometil-pirimidina

- 5 El compuesto del título se preparó a partir de 2-cloro-4-(4-cloro-fenil)-6-trifluorometil-pirimidina (ejemplo A. 1) (1,76 g, 6,0 mmol) y 4-yodo-imidazol disponible en el mercado (1,28 g, 6,6 mmol) de acuerdo con el procedimiento general IVa. Obtenido de un material blanquecino (2,59 g, 96 %). EM (ISP) 451,0 [(M+H)⁺]; p.f. 258 °C.

Ejemplo E.71

10

2-(4-Yodo-imidazol-1-il)-4-metil-6-(4-trifluorometil-fenil)-pirimidina

- 15 El compuesto del título se preparó a partir de 2-cloro-4-metil-6-(4-trifluorometil-fenil)-pirimidina (ejemplo A. 12) (2,34 g, 8,58 mmol) y 4-yodo-imidazol disponible en el mercado (2,50 g, 12,9 mmol) de acuerdo con el procedimiento general IVa. Se obtuvo en forma de un sólido de color pardo claro (2,67 g, 72 %). EM (ISP) 431,1 [(M+H)⁺]; p.f. 167 °C.

Ejemplo E.72

20

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

El compuesto del título se preparó a partir de 2-cloro-4-(3-cloro-fenil)-6-trifluorometil-pirimidina (ejemplo A.44) (3,12 g, 10,6 mmol) y 4-yodo-imidazol disponible en el mercado (2,27 g, 11,7 mmol) de acuerdo con el procedimiento general IVa. Se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino (4,0 g, 83 %). EM (ISP) 451,0 [(M+H)⁺]; p.f. 202 °C.

Ejemplo E.73

25

2-(4-Yodo-imidazol-1-il)-4-(3-metil-4-trifluorometil-fenil)-6-trifluorometil-pirimidina

- 30 El compuesto del título se preparó a partir de 2-cloro-6-(3-metil-4-trifluorometil-fenil)-4-trifluorometil-pirimidina (ejemplo A.38) (2,04 g, 6,0 mmol) y 4-yodo-imidazol disponible en el mercado (1,28 g, 6,6 mmol) de acuerdo con el procedimiento general IVa. Se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino (2,83 g, 95 %). EM (ISP) 499,3 [(M+H)⁺]; p.f. 190 °C.

Ejemplo E.74

35

4-(3,4-Dicloro-fenil)-2-(4-yodo-imidazol-1-il)-6-trifluorometil-pirimidina

- 40 El compuesto del título se preparó a partir de 2-cloro-4-(3,4-dicloro-fenil)-6-trifluorometil-pirimidina (ejemplo A.7) (1,97 g, 6,0 mmol) y 4-yodo-imidazol disponible en el mercado (1,28 g, 6,6 mmol) de acuerdo con el procedimiento general IVa. Se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino (2,67 g, 92 %). EM (ISP) 485,1 [(M+H)⁺]; p.f. 223 °C.

Ejemplo E.75

45

4-(3,4-Dicloro-fenil)-2-(4-yodo-imidazol-1-il)-6-metil-pirimidina

- 50 El compuesto del título se preparó a partir de 2-cloro-4-(3,4-dicloro-fenil)-6-metilpirimidina (ejemplo A.41) (3,83 g, 14,0 mmol) y 4-yodo-imidazol disponible en el mercado (4,07 g, 21,0 mmol) de acuerdo con el procedimiento general IVa. Se obtuvo en forma de un sólido de color pardo (1,41 g, 24 %). EM (ISP) 431,0 [(M+H)⁺]; p.f. 224,5 °C.

Ejemplo E.76

55

4-(4-Cloro-3-metil-fenil)-2-(4-yodo-imidazol-1-il)-6-metil-pirimidina

- El compuesto del título se preparó a partir de 2-cloro-4-(4-cloro-3-metil-fenil)-6-metil-pirimidina (ejemplo A.47) (3,5 g, 13,8 mmol) y 4-yodo-imidazol disponible en el mercado (2,95 g, 15,2 mmol) de acuerdo con el procedimiento general IVa. Se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino (2,67 g, 92 %). EM (ISP) 485,1 [(M+H)⁺]; p.f. 223 °C.

Ejemplo E.77

60

2-(3-Bromo-fenil)-4-(4-cloro-3-metil-fenil)-6-metil-pirimidina

- 65 El compuesto del título se preparó a partir de 2-cloro-4-(4-cloro-3-metil-fenil)-6-metil-pirimidina (ejemplo A.47) (3,84 g, 15,2 mmol) y ácido 3-bromo-benceno-borónico disponible en el mercado (3,2 g, 15,9 mmol) de acuerdo con el procedimiento general IVb. Se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (2,87 g, 51 %). EM (ISP) 375,1 [(M+H)⁺]; p.f. 108 °C.

Ejemplo E.78

4-(3,4-Difluoro-fenil)-2-(4-yodo-imidazol-1-il)-6-trifluorometil-pirimidina

El compuesto del título se preparó a partir de 2-cloro-4-(3,4-difluoro-fenil)-6-trifluorometil-pirimidina (ejemplo A.46) (1,50 g, 5,1 mmol) y 4-yodo-imidazol disponible en el mercado (1,48 g, 7,63 mmol) de acuerdo con el procedimiento general IVa. Se obtuvo en forma de un sólido de color rojo claro (2,23 g, 97 %). EM (ISP) 452,9 [(M+H)⁺]; p.f. 206 °C.

Ejemplo E.79

4-(4-Fluoro-fenil)-2-(4-yodo-imidazol-1-il)-6-trifluorometil-pirimidina

El compuesto del título se preparó a partir de 2-cloro-4-(4-fluoro-fenil)-6-trifluorometil-pirimidina (ejemplo A.45) (1,5 g, 5,4 mmol) y 4-yodo-imidazol disponible en el mercado (1,58 g, 8,15 mmol) de acuerdo con el procedimiento general IVa. Se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (2,23 g, 95 %). EM (ISP) 435,0 [(M+H)⁺]; p.f. 235 °C.

Ejemplo E.80

2-(4-Bromo-tiazol-2-il)-6-metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-piridina

El compuesto del título se preparó a partir de 2-yodo-6-metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-piridina (ejemplo A.31) (4,0 g, 9,36 mmol) y 2,4-dibromo-tiazol disponible en el mercado (2,53 g, 10,41 mmol) de acuerdo con el protocolo b del procedimiento general IVc. Se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo claro (1,22 g, 31 %). EM (ISP) 399,1 [(M+H)⁺] y 401,1 [(M+2+H)⁺].

Ejemplo E.81

2-(3-Bromo-fenil)-6-trifluorometil-4-(4-trifluorometil-fenil)-piridina

El compuesto del título se preparó a partir de una mezcla de 2-cloro-6-trifluorometil-4-(4-trifluorometil-fenil)-piridina (ejemplo A.26) (65 %), 2-yodo-6-trifluorometil-4-(4-trifluorometil-fenil)-piridina (ejemplo A.49) (35 %) (5,5 g, 4,62 mmol) y ácido 3-bromo-benceno-borónico disponible en el mercado (1,02 g, 5,1 mmol) de acuerdo con el procedimiento general IVb. Se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (1,43 g, 69 %). EM (ISP) 446,0 [(M+H)⁺] y 448 [(M+2+H)⁺].

Ejemplo E.82

2-(3-Bromo-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-6-trifluorometil-piridina

El compuesto del título se preparó a partir de 4-(4-cloro-fenil)-2-yodo-6-trifluorometilpiridina (ejemplo A.50) (9 g, aprox. 35 % puro, aprox. 8,2 mmol) y ácido 3-bromo-benceno-borónico disponible en el mercado (1,80 g, 9 mmol) de acuerdo con el procedimiento general IVb. Se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (1,7 g, 50 %). EM (ISP) 412,0 [(M+H)⁺], 414,1 [(M+2+H)⁺] y 416,1 [(M+4+H)⁺].

Ejemplo E.83

2-Cloro-4-[6-metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-2-il]-pirimidina

El compuesto del título se preparó a partir de 2-yodo-6-metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-piridina (ejemplo A.31) (10,89 g, 30 mmol) y 2,4-diclorpirimidina disponible en el mercado (4,47 g, 30 mmol) de acuerdo con el protocolo b del procedimiento general IVc. Se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino (7,2 g, 68 %). EM (ISP) 350,2 [(M+H)⁺] y 352 [(M+2+H)⁺].

Ejemplo E.84

4-(3,4-Dicloro-fenil)-2-(4-yodo-imidazol-1-il)-6-metil-piridina

El compuesto del título se preparó a partir de 2-cloro-4-(3,4-dicloro-fenil)-6-metil-piridina (ejemplo A.51) (3,5 g, 12,8 mmol) y 4-yodo-imidazol disponible en el mercado (2,99 g, 15,4 mmol) de acuerdo con el procedimiento general IVa. Se obtuvo en forma de un sólido de color gris claro (0,90 g, 16 %). EM (ISP) 430,0 [(M+H)⁺], 432,1 [(M+2+H)⁺] y 434,0 [(M+4+H)⁺].

Ejemplo E.85

2-(3-Bromo-fenil)-4-(3,4-dicloro-fenil)-6-metil-piridina

El compuesto del título se preparó a partir de 4-(3,4-dicloro-fenil)-2-yodo-6-metil-piridina (ejemplo A.52) (5,5 g, aprox. 60 % puro, aprox. 9 mmol) y ácido 3-bromo-benceno-borónico disponible en el mercado (1,82 g, 9,1 mmol) de acuerdo con el procedimiento general IVb. Se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (1,3 g, 36 %). EM (ISP) 391,9 [(M+H)⁺], 394,0 [(M+2+H)⁺], 396,0 [(M+4+H)⁺] y 398,0 [(M+6+H)⁺].

5 Ejemplo E.86

2-(5-Bromo-tiofen-2-il)-6-metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-piridina

10 El compuesto del título se preparó a partir de 2-yodo-6-metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-piridina (ejemplo A.31) (1,00 g, 2,75 mmol) y ácido 5-bromotiofeno-2-borónico disponible en el mercado (0,570 g, 2,75 mmol) de acuerdo con el procedimiento general IVb. Se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo claro (0,480 g, 43 %). EM (ISP) 398,0 [(M+H)⁺] y 400,0 [(M+2+H)⁺].

15 Ejemplo E.87

2-(5-Bromo-tiofen-2-il)-4-(3,4-dicloro-fenil)-6-metil-piridina

20 El compuesto del título se preparó a partir de 4-(3,4-dicloro-fenil)-2-yodo-6-metil-piridina (ejemplo A.52) (1,0 g, aprox. 80 % puro, aprox. 2,75 mmol) y ácido 5-bromotiofeno-2-borónico disponible en el mercado (0,568 g, 2,75 mmol) de acuerdo con el procedimiento general IVb. Se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino (0,480 g, 46 %). EM (ISP) 397,9 [(M+H)⁺], 400,0 [(M+2+H)⁺], 402,1 [(M+4+H)⁺] y 404,2 [(M+6+H)⁺].

25 Ejemplo E.88

2-(4-Bromo-tiofen-2-il)-6-metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-piridina

30 El compuesto del título se preparó a partir de 2-yodo-6-metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-piridina (ejemplo A.31) (4,0 g, 9,36 mmol) y 2,4-dibromotiofeno disponible en el mercado (2,518 g, 10,41 mmol) de acuerdo con el protocolo b del procedimiento general IVc. Se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (2,12 g, 54 %). EM (ISP) 398,0 [(M+H)⁺] y 400,0 [(M+2+H)⁺].

Ejemplo E.89

35 2-(3-Bromo-fenil)-6-etil-4-(4-trifluorometil-fenil)-piridina

40 El compuesto del título se preparó a partir de 4-(3,4-dicloro-fenil)-2-yodo-6-metil-piridina (ejemplo A.54) (2,1 g, aprox. 62 % puro, aprox. 3,45 mmol) y ácido 3-bromo-benceno-borónico disponible en el mercado (0,693 g, 3,45 mmol) de acuerdo con el procedimiento general IVb. Se obtuvo en forma de un aceite de color amarillo claro (1,0 g, 71 %). EM (ISP) 406,2 [(M+H)⁺] y 408,2 [(M+2+H)⁺].

Ejemplo E.90

2-(3-Bromo-fenil)-4-metil-6-(4-trifluorometil-fenil)-piridina

45 El compuesto del título se preparó a partir de 4-metil-6-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-2-il éster del ácido trifluoro-metanosulfónico (ejemplo A.55) (1,6 g, 4,15 mmol) y ácido 3-bromo-benceno-borónico disponible en el mercado (0,751 g, 3,74 mmol) de acuerdo con el procedimiento general Iba. Se obtuvo en forma de un aceite de color amarillo claro (1,39 g, 85 %). EM (ISP) 392,0 [(M+H)⁺] y 394,1 [(M+2+H)⁺].

50 Ejemplo E.91

4-Benzo[1,3]dioxol-5-il-2-(3-bromo-fenil)-6-metil-piridina

55 El compuesto del título se preparó a partir de 4-benzo[1,3]dioxol-5-il-6-metil-piridin-2-il éster del ácido trifluoro-metanosulfónico (ejemplo A.56) (1,1 g, 3,04 mmol) y ácido 3-bromo-benceno-borónico disponible en el mercado (0,611 g, 3,04 mmol) de acuerdo con el procedimiento general IVb. Se obtuvo en forma de una goma incolora (0,44 g, 39 %). EM (ISP) 368,0 [(M+H)⁺] y 370,0 [(M+2+H)⁺].

60 Ejemplo E.92

2-(3-Cloro-[1,2,4]triazol-1-il)-4-trifluorometil-6-(4-trifluorometil-fenil)-piridina

65 El compuesto del título se preparó a partir de 2-cloro-4-trifluorometil-6-(4-trifluorometil-fenil)-piridina (ejemplo A. 17) (1,628 g, 5,0 mmol) y 3-cloro-1H-(1,2,4)triazol disponible en el mercado (0,776 g, 7 mmol) de acuerdo con el procedimiento general IVa. Se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (1,651 g, 84 %). EM (ISP) 393,1 [(M+H)⁺]

y 395 [(M+2+H)⁺].

Ejemplo E.93

5 2-(4-Yodo-imidazol-1-il)-6-trifluorometil-4-(4-trifluorometil-fenil)-piridina

El compuesto del título se preparó a partir de 2-cloro-6-trifluorometil-4-(4-trifluorometilfenil)-piridina (ejemplo A.26) (2,0 g, 6,14 mmol) y 4-yodo-imidazol disponible en el mercado (1,31 g, 6,75 mmol) de acuerdo con el procedimiento general IVa. Se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (1,90 g, 82 %). EM (ISP) 484,1 [(M+H)⁺].

10

Ejemplo E.94

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

15 El compuesto del título se preparó a partir de 2-yodo-4-metil-6-(4-trifluorometil-fenil)-piridina (ejemplo A.58) (5,45 g, 15 mmol) y ácido 2-cloropiridina borónico disponible en el mercado (2,48 g, 15,75 mmol) de acuerdo con el procedimiento general IVb. Se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino (3,82 g, 73 %). EM (ISP) 349,2 [(M+H)⁺] y 351 [(M+2+H)⁺].

20 Ejemplo E.95

2-(4-Cloro-fenil)-6-(4-yodo-imidazol-1-il)-4-metil-piridina

25 El compuesto del título se preparó a partir de 2-bromo-6-(4-cloro-fenil)-4-metil-piridina (ejemplo A.22) (0,94 g, 3,0 mmol) y 4-yodo-imidazol disponible en el mercado (0,71 g, 3,3 mmol) de acuerdo con el procedimiento general IVa. Se obtuvo en forma de una goma de color amarillo (0,213 g, 18 %). EM (ISP) 396,0 [(M+H)⁺].

Ejemplo E.96

30 6'-Bromo-4-metil-6-(4-trifluorometil-fenil)-[2,2']bipiridinilo

35 El compuesto del título se preparó a partir de 2-yodo-4-metil-6-(4-trifluorometil-fenil)-piridina (ejemplo A.58) (5,81 g, 16 mmol), n-BuLi/ZnBr₂ y 2,6-dibromopiridina disponible en el mercado (5,31 g, 22,4 mmol) de acuerdo con Tetrahedron Letters 1996, 37(15). 2537 y el protocolo b del procedimiento general IVc. Se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (2,34 g, 37 %). EM (ISP) 393,0 [(M+H)⁺] y 395,0 [(M+2+H)⁺].

Ejemplo E.97

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

40 El compuesto del título se preparó a partir de 2-yodo-4-metil-6-(4-trifluorometil-fenil)-piridina (ejemplo A.58) (2,55 g, 7,0 mmol), i-PrMgCl/ZnCl₂ y 2,4-dicloropirimidina disponible en el mercado (1,08 g, 7,21 mmol) de acuerdo con el protocolo b del procedimiento general IVc. Se obtuvo en forma de un sólido de color pardo claro (0,896 g, 37 %). EM (ISP) 350,3 [(M+H)⁺] y 352 [(M+2+H)⁺].

45

Ejemplo E.98

2'-Yodo-4-trifluorometil-6-(4-trifluorometil-fenil)-[2,4']bipiridinilo

50 El compuesto del título se preparó a partir de 2'-cloro-4-trifluorometil-6-(4-trifluorometil-fenil)-[2,4']bipiridinilo (ejemplo E.27) (0,403 g, 1,0 mmol) de acuerdo con la preparación de yoduros del procedimiento general Ia al d. Se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino (0,436 g, 88 %). EM (ISP) 495,1 [(M+H)⁺].

Ejemplo E.99

55 2'-Cloro-4-(3-metoxi-4-trifluorometil-fenil)-6-metil-[2,4']bipiridinilo

60 El compuesto del título se preparó a partir de 4-(3-metoxi-4-trifluorometil-fenil)-6-metil-piridin-2-il éster del ácido trifluoro-metanosulfónico (ejemplo A.59) (2,0 g, 5,0 mmol) y ácido 2-cloropiridina borónico disponible en el mercado (0,758 g, 5,0 mmol) de acuerdo con el procedimiento general IVb. Se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino (1,50 g, 82 %). EM (ISP) 379,2 [(M+H)⁺] y 381 [(M+2+H)⁺].

Ejemplo E.100

65 2-(6-Bromo-piridin-2-il)-4-trifluorometil-6-(4-trifluorometil-fenil)-pirimidina

El compuesto del título se preparó a partir de 2-yodo-4-trifluorometil-6-(4-trifluorometil-fenil)-pirimidina (ejemplo A.4) (0,900 g, 2,15 mmol), n-BuLi/ZnBr₂ y 2,6-dibromopiridina disponible en el mercado (0,510 g, 2,15 mmol) de acuerdo con Tetrahedron Letters 1996, 37(15), 2537 y el protocolo b del procedimiento general IVc. Se obtuvo en forma de un aceite de color amarillo (0,658 g, 60 %, pureza del 88 %). EM (ISP) 447,8 [(M+H)⁺] y 450,0 [(M+2+H)⁺].

5

Ejemplo E.101

2-(3-Bromo-fenil)-4-(3,4-difluoro-fenil)-6-trifluorometil-pirimidina

El compuesto del título se preparó a partir de 2-cloro-4-(3,4-difluoro-fenil)-6-trifluorometil-pirimidina (ejemplo A.46) (1,50 g, 5,1 mmol) y ácido 3-bromo-benceno-borónico disponible en el mercado (1,23 g, 6,12 mmol) de acuerdo con el procedimiento general IVb. Se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (1,23 g, 58 %). EM (EI) 416,0 [(M)⁺]; p.f. 103 °C.

15 Ejemplo E.102

2-(3-Bromo-fenil)-4-(4-fluoro-fenil)-6-trifluorometil-pirimidina

El compuesto del título se preparó a partir de 2-cloro-4-(4-fluoro-fenil)-6-trifluorometil-pirimidina (ejemplo A.45) (1,50 g, 5,42 mmol) y ácido 3-bromo-benceno-borónico disponible en el mercado (1,31 g, 6,52 mmol) de acuerdo con el procedimiento general IVb. Se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (1,17 g, 54 %). EM (EI) 395,9, 397,9 [(M)⁺]; p.f. 111 °C.

25 Ejemplo E.103

2-(2-Cloro-piridin-4-il)-4-(4-fluoro-fenil)-6-trifluorometil-pirimidina

El compuesto del título se preparó a partir de 2-cloro-6-(4-fluoro-fenil)-4-trifluorometil-pirimidina (ejemplo A.45) (1,5 g, 5,42 mmol) y ácido 2-cloro-piridin-4-borónico disponible en el mercado (1,02 g, 6,48 mmol) de acuerdo con el procedimiento general IVb. Se obtuvo en forma de un sólido de color pardo claro (0,49 g, 26 %). EM (ISP) 354,2 [(M+H)⁺]; p.f. 138,5 °C.

35 Ejemplo E.104

2-(2-Cloro-piridin-4-il)-4-(3,4-difluoro-fenil)-6-trifluorometil-pirimidina

El compuesto del título se preparó a partir de 2-cloro-6-(3,4-difluoro-fenil)-4-trifluorometil-pirimidina (ejemplo A.46) (1,5 g, 5,09 mmol) y ácido 2-cloro-piridin-4-borónico disponible en el mercado (0,96 g, 6,1 mmol) de acuerdo con el procedimiento general IVb. Se obtuvo en forma de un sólido de color pardo claro (0,51 g, 27 %). EM (ISP) 372,0 [(M+H)⁺]; p.f. 151,5 °C.

45 Ejemplo E.105

2-(3-Bromo-fenil)-4-(2-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-6-trifluorometil-pirimidina

El compuesto del título se preparó a partir de 2-cloro-4-(2-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-6-trifluorometil-pirimidina (ejemplo A.60) (1,50 g, 4,35 mmol) y ácido 3-bromo-benceno-borónico disponible en el mercado (0,96 g, 4,78 mmol) de acuerdo con el procedimiento general IVb. Se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (1,23 g, 61 %). EM (EI) 466,0 [(M)⁺]; p.f. 109 °C.

50 Ejemplo E.106

2-(3-Bromo-fenil)-4-(2,4-dicloro-fenil)-6-trifluorometil-pirimidina

El compuesto del título se preparó a partir de 2-cloro-4-(2,4-dicloro-4-trifluorometilfenil)-6-trifluorometil-pirimidina (ejemplo A.61) (1,50 g, 4,58 mmol) y ácido 3-bromo-benceno-borónico disponible en el mercado (1,01 g, 5,03 mmol) de acuerdo con el procedimiento general IVb. Se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (1,26 g, 61 %). EM (EI) 447,9 [(M)⁺]; p.f. 124,5 °C.

60 Ejemplo E.107

2-(2-Cloro-piridin-4-il)-4-(2-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-6-trifluorometil-pirimidina

El compuesto del título se preparó a partir de 2-cloro-4-(2-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-6-trifluorometil-pirimidina (ejemplo A.61) (1,50 g, 4,35 mmol) y ácido 2-cloro-piridin-4-borónico disponible en el mercado (0,75 g, 4,8 mmol) de acuerdo con el procedimiento general IVb. Se obtuvo en forma de un sólido de color rojo claro (0,64 g, 35 %). EM (ISP)

65

422,0 [(M+H)⁺]; p.f. 146 °C.

Ejemplo E.108

5 2-(2-Cloro-piridin-4-il)-4-(3-etoxi-4-trifluorometil-fenil)-6-trifluorometil-pirimidina

El compuesto del título se preparó a partir de 2-cloro-4-(3-etoxi-4-trifluorometil-fenil)-6-trifluorometil-pirimidina (ejemplo A.10) (0,99 g, 2,14 mmol) de acuerdo con el procedimiento general IVc. Se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo claro (0,35 g, 36 %). EM (EI) 447,1 [(M)⁺]; p.f. 145,5 °C.

10

Ejemplo E.109

2-(3-Bromo-fenil)-4-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-6-trifluorometil-pirimidina

15 El compuesto del título se preparó a partir de 2-cloro-4-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-6-trifluorometil-pirimidina (ejemplo A.6) (1,79 g, 5,19 mmol) y ácido 3-bromo-benceno-borónico disponible en el mercado (1,15 g, 5,73 mmol) de acuerdo con el procedimiento general IVb. Se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (0,94 g, 39 %). EM (EI) 464,0, 466,0 [(M)⁺]; p.f. 111 °C.

20 Ejemplo F.1

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

25 A una solución en agitación de 5-bromo-N-terc-butil-tiofeno-2-sulfonamida disponible en el mercado (16,9 g, 56,7 mmol) y borato de triisopropilo disponible en el mercado (39,4 g, 0,21 mol) en THF (500 ml) se le añadió gota a gota butil litio (1,6 M en hexano, 131 ml, 0,21 mol) a -78 °C de manera que la temperatura no excedió -65 °C. La mezcla se dejó en agitación durante 3 h a -78 °C y después de esto, se añadió gota a gota agua (500 ml) a -20 °C. Las fases se separaron, la fase acuosa se extrajo con éter dietílico (4 x 200 ml) y después de esto se añadió HCl 2 N (120 ml). La fase acuosa ácida se extrajo con acetato de etilo (3 x 200 ml), las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄) y se evaporaron para producir una goma de color pardo claro (12,3 g, 83 %), que se disolvió en tolueno (400 ml). Se añadieron pinacol (16,6 g, 0,14 mol) y ácido p-toluenosulfónico (0,27 g, 1,41 mmol), la mezcla de reacción se calentó en condiciones de reflujo durante 3 h y se evaporó para producir un aceite de color pardo claro. Se añadió hexano (50 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. El precipitado se recogió por filtración, se lavó con hexano y se secó para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (9,3 g, 57 %). EM (EI) 345,2 [(M)⁺]; p.f. 127 °C.

35

Ejemplo F.2

Ácido 3-sulfamoil-bencenoborónico

40 Etapa 1) A una solución en agitación de éster de metildietanolamina del ácido 3-bromobencenoborónico disponible en el mercado (5 g, 17,6 mmol) en THF (150 ml) se le añadió gota a gota n-BuLi (1,6 M en hexano, 11,0 ml, 17,6 mmol) durante un período de 3 min a -78 °C y la mezcla se agitó a -78 °C durante 15 min, después se añadió dióxido de azufre gaseoso (aprox. 7,5 g, 117 mmol) provocando una precipitación inmediata y un incremento en la temperatura interna de 40 °C. La mezcla se dejó calentar a ta y se agitó durante 1 h. El sulfinato de litio precipitado se aisló por filtración en una atmósfera de nitrógeno, se lavó con THF y se secó en alto vacío para un sólido de color blanco (5,1 g, pureza del 95 %, rendimiento del 100 %) (de acuerdo con Bioorg. Med. Chem. 2005, 13, 2305-2312).

45

Etapa 2) Se añadió N-clorosuccinimida (1,015 g, 7,6 mmol) a una suspensión del 3-(6-metil-[1,3,6,2]dioxazaborocan-2-il)-bencenosulfinato de litio preparado anteriormente (2 g, 7,27 mmol) en CH₂Cl₂ (14 ml) y la mezcla se agitó durante 2 h a ta. Se añadió una solución de hidróxido de amonio al 25 % (1,09 ml, 14,5 mmol) y la mezcla se agitó de nuevo durante 2 h a ta, después se evaporó completamente para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (1,38 g, 94 %) (de acuerdo con Bioorg. Med. Chem. 2005, 13, 2305-2312). EM (ISP) 200,4 [(M-H)].

50

55 Ejemplo F.3

Ácido 3-sulfamoil-piridin-5-borónico

60 Etapa 1) Una mezcla de ácido 3-bromopiridin-5-borónico [N° CAS 452972-09-7] (10 g, 50 mmol) y N-metildietanolamina (5,9 g, 50 mmol) en tolueno (50 ml) se agitó a 23 °C durante 24 h, después se evaporó por completo, se trituró con heptano para dar 2-(5-bromo-piridin-3-il)-6-metil-[1,3,6,2]dioxazaborocano (14,1 g, 100 %) en forma de un sólido de color blanquecino. EM (ISP) 285,0 [(M+H)⁺].

60

Etapa 2) A una solución en agitación del 2-(5-bromo-piridin-3-il)-6-metil-[1,3,6,2]dioxazaborocano descrito anteriormente (5 g, 17,6 mmol) en THF (150 ml) se le añadió gota a gota n-BuLi (1,6 M en hexano, 11,0 ml, 17,6 mmol) durante un período de 3 min a -78 °C y la mezcla se agitó a -78 °C durante 15 min, después se añadió dióxido de azufre gaseoso (aprox. 7,5 g, 117 mmol) provocando una precipitación inmediata y un incremento en la temperatura interna

65

de 40 °C. La mezcla se dejó calentar a ta y se agitó durante 1 h. El sulfinato de litio precipitado se aisló por filtración en una atmósfera de nitrógeno, se lavó con THF y se secó a alto vacío para dar en forma de un sólido de color blanco (5,5 g, pureza del 88 %, rendimiento del 100 %) (de acuerdo con Bioorg. Med. Chem. 2005, 13, 2305-2312). Etapa 3) Se añadió N-clorosuccinimida (0,937 g, 7,01 mmol) a una suspensión del 5-(6-metil-[1,3,6,2]dioxaborocan-2-il)-piridin-3-sulfinato de litio preparado anteriormente (2 g, 7,24 mmol) en CH₂Cl₂ (14 ml) y la mezcla se agitó durante 2 h a ta. Se añadió una solución de hidróxido de amonio al 25 % (1,00 ml, 13,4 mmol) y la mezcla se agitó de nuevo durante 2 h a ta, después se evaporó completamente para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (1,28 g, 88 %) (de acuerdo con Bioorg. Med. Chem. 2005, 13, 2305-2312). EM (ISP) 201,4 [(M-H)].

Ejemplo F.4

Ácido 3-(2,2-dimetil-propiloxisulfonyl)-bencenoborónico

Etapa 1) 2,2-Dimetil-propil éster del ácido 3-bromo-bencenosulfónico: Se enfriaron cloruro de 3-bromobencenosulfonyl disponible en el mercado (10 g, 39 mmol) y 2,2-dimetil-1-propanol (5,18 g, 59 mmol) a 10 °C, después se añadió piridina (6,3 ml, 78 mmol) y la mezcla se agitó a 23 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo y ácido cítrico (5 %), la fase de acetato de etilo se lavó con una sol. sat. de NaHCO₃ y salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y los disolventes se evaporaron para dar el 2,2-dimetil-propil éster del ácido 3-bromo-bencenosulfónico (11,48 g, 96 %) en forma de un sólido de color blanquecino, que se usó sin purificación adicional.

Etapa 2) A una solución de 2,2-dimetil-propil éster del ácido 3-bromo-bencenosulfónico preparado anteriormente (9,83 g, 32 mmol) y borato de triisopropilo (13,4 ml, 58 mmol) en THF (45 ml) a -78 °C se le añadió n-BuLi (1,6 M en hexano, 20 ml, 32 mmol) manteniendo la temperatura interna por debajo de -65 °C. Se continuó agitando a -78 °C durante 1 h, después se añadió más cantidad de n-BuLi (4,0 ml, 6,4 mmol) y se continuó agitando a -78 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se inactivó con una sol. 1 M de H₂SO₄ (40 ml), se dejó calentar rápidamente (baño de agua) a aprox. 20 °C y se agitó durante 10 min. Se diluyó con EtOAc, las fases se separaron, la fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. La retirada del disolvente al vacío dejó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (9,00 g, 103 %). EM (ISN) 271,4 [(M-H)].

Ejemplo F.5

Ácido 2-(2,5-dimetil-pirrol-1-il)-piridin-4-borónico

Etapa 1) 4-Bromo-2-(2,5-dimetil-pirrol-1-il)-piridina: A 2-amino-4-bromopiridina disponible en el mercado (3,254 g, 19 mmol) y acetilacetona (2,5 ml, 21 mmol) en tolueno (40 ml) se le añadió monohidrato del ácido p-toluenosulfónico (36 mg, 1 %mol) y se calentó a reflujo durante 1 hora, después se instaló una trampa Dean Stark y se calentó a reflujo durante otra hora. El disolvente se retiró al vacío, el residuo se extrajo tres veces con acetato de etilo y una sol. sat. de NaHCO₃, las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y los disolventes se evaporaron para conseguir un líquido de color pardo, que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con n-heptano y acetato de etilo para dar el 4-bromo-2-(2,5-dimetil-pirrol-1-il)-piridina (2,30 g, 50 %) en forma de un líquido de color amarillo. EM (ISP) 251,1 [(M+H)⁺] y 253,0 [(M+2+H)⁺].

Etapa 2) A una solución de la 4-bromo-2-(2,5-dimetil-pirrol-1-il)-piridina preparada anteriormente (1,95 g, 7,77 mmol) y borato de triisopropilo (2,68 ml, 11,6 mmol) en THF (40 ml) a -78 °C se le añadió n-BuLi (1,6 M en hexano, 4,85 ml, 7,77 mmol) manteniendo la temperatura interna por debajo de -65 °C. Se continuó agitando a -78 °C durante 1 h, después se añadió más cantidad de borato de triisopropilo (2,68 ml, 11,6 mmol) y n-BuLi (4,85 ml, 7,77 mmol) y se continuó agitando a -78 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó con una sol. 1 M de NaH₂PO₄, se dejó rápidamente (baño de agua) calentar a aprox. 20 °C y se agitó durante 10 min. Se diluyó con EtOAc, las fases se separaron, la fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. La retirada del disolvente al vacío dejó el compuesto del título en forma de una espuma de color amarillo (2,1 g, 100 %, pureza del 80 %), que se usó sin purificación adicional. EM (ISN) 215,3 [(M-H)].

Ejemplo F.6

N-terc-Butil-3-(6-tributylestananil-piridin-2-il)-bencenosulfonamida

Etapa 1) 3-(6-Bromo-piridin-2-il)-N-terc-butyl-bencenosulfonamida: Una mezcla de ácido 3-(terc-butilsulfamoyl)-bencenoborónico disponible en el mercado (5,142 g, 20 mmol), 2,6-dibromopiridina disponible en el mercado (14,2 g, 60 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (1,156 g, 5 %mol) en DME (80 ml) y carbonato sódico acuoso (1 M, 40 ml, 40 mmol) se agitó a 90 °C en una atmósfera de argón durante 18 h. La mezcla de reacción se extrajo con agua y acetato de etilo, las fases orgánicas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y los disolventes se evaporaron. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida con n-heptano/acetato de etilo para dar la 3-(6-bromo-piridin-2-il)-N-terc-butyl-bencenosulfonamida (6,60 g, 89 %) en forma de un sólido de color amarillo. EM (ISP) 369,1 [(M+H)⁺] y 371,0 [(M+2+H)⁺].

Etapa 2) Una mezcla de la 3-(6-bromo-piridin-2-il)-N-terc-butyl-bencenosulfonamida descrita anteriormente (4,6 g,

12 mmol), hexabutildiestatanano (9,9 ml, 19 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (144 mg, 1 %mol) en tolueno (135 ml) se agitó a 80 °C durante 18 h. Los disolventes se evaporaron y el producto en bruto se purificó directamente por cromatografía ultrarrápida con n-heptano/acetato de etilo para dar el compuesto del título (1,66 g, 23 %) en forma de un aceite de color amarillo. EM (ISP) 580,7 [(M+H)⁺].

5

Ejemplo F.7

Acetato de 6-(3-*terc*-butilsulfamoil-fenil)-piridin-2-carboxamidinio

10 A una mezcla de 6-(3-*terc*-butilsulfamoil-fenil)-N-hidroxi-piridin-2-carboxamidina (Ejemplo C.7) (830 mg, 2,38 mmol) en ácido acético (10 ml) a 23 °C se le añadió anhídrido acético (0,34 ml, 3,57 mmol) y la mezcla se agitó a 23 °C durante 10 min, después se añadió Pd al 10 % sobre carbón vegetal (84 mg, 0,79 mmol) y la mezcla se hidrogenó (1 bar de hidrógeno) a 23 °C durante 24 h. El catalizador se retiró por filtración, se lavó con ácido acético y los disolventes se evaporaron para dar el compuesto del título (1,38 g, 148 %, contiene exceso de ácido acético) en forma de un aceite de color amarillo claro, que se usó sin purificación adicional (consúltese Synth. Common. 1996, 26(23), 4351). EM (ISP) 333,1 [(M+H)⁺].

15

Ejemplo G.1

20 2-(4-Tributilestananil-imidazol-1-il)-4-trifluorometil-6-(4-trifluorometil-fenil)-pirimidina

A una solución en agitación de 2-(4-yodo-imidazol-1-il)-4-trifluorometil-6-(4-trifluorometil-fenil)-pirimidina (Ejemplo E.68) (0,48 g, 1,0 mmol) en THF (5 ml) se le añadió, a 0 °C, cloruro de isopropil-magnesio, cloruro de litio (1 M en THF, 1,22 ml, 1,22 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 15 min a 0 °C, se añadió cloruro de tributilestaño (0,43 g, 1,33 mmol), la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, se vertió en una solución saturada de cloruro de amonio (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron (MgSO₄) y se evaporaron. El producto en bruto se purificó de manera adicional por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (acetato de etilo/ heptano) para producir el compuesto del título (0,27 g, 42 %) en forma de un aceite de color amarillo claro. EM (ISP) 649,2 [(M+H)⁺].

25

30

Ejemplo G.2

4-(4-Cloro-fenil)-2-(4-tributilestananil-imidazol-1-il)-6-trifluorometil-pirimidina

35 A una solución en agitación de 4-(4-cloro-fenil)-2-(4-yodo-imidazol-1-il)-6-trifluorometil-pirimidina (Ejemplo E.70) (0,45 g, 1,0 mmol) en THF (5 ml) se le añadió, a 0 °C, cloruro de isopropil-magnesio, cloruro de litio (1 M en THF, 1,22 ml, 1,22 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 15 min a 0 °C, se añadió cloruro de tributilestaño (0,43 g, 1,33 mmol), la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, se vertió en una solución saturada de cloruro de amonio (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron (MgSO₄) y se evaporaron. El producto en bruto se purificó adicionalmente por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (acetato de etilo/ heptano) para producir el compuesto del título (0,29 g, 47 %) en forma de un aceite de color amarillo claro. EM (ISP) 615,3 [(M+H)⁺].

40

Ejemplo G.3

45

4-(4-Cloro-fenil)-6-metil-2-(4-tributilestananil-imidazol-1-il)-pirimidina

A una solución en agitación de 4-(4-cloro-fenil)-2-(4-yodo-imidazol-1-il)-6-metilpirimidina (Ejemplo E.69) (0,40 g, 1,0 mmol) en THF (7 ml) se le añadió, a 0 °C, cloruro de isopropil-magnesio, cloruro de litio (1 M en THF, 1,22 ml, 1,22 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 15 min a 0 °C, se añadió cloruro de tributilestaño (0,43 g, 1,33 mmol), la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 h, se vertió en una solución saturada de cloruro de amonio (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron (MgSO₄) y se evaporaron. El producto en bruto se purificó adicionalmente por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (acetato de etilo/ heptano) para producir el compuesto del título (0,47 g, 84 %) en forma de un aceite de color amarillo claro. EM (ISP) 561,2 [(M+H)⁺].

50

55

Ejemplo G.4

4-(3,4-Dicloro-fenil)-6-fenil-2-(4-tributilestananil-imidazol-1-il)-pirimidina

60 A una solución en agitación de 4-(3,4-dicloro-fenil)-2-(4-yodo-imidazol-1-il)-6-metilpirimidina (Ejemplo E.75) (0,43 g, 1,0 mmol) en THF (7 ml) se le añadió, a 0 °C, cloruro de isopropil-magnesio, cloruro de litio (1 M en THF, 1,22 ml, 1,22 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 15 min a 0 °C, se añadió cloruro de tributilestaño (0,43 g, 1,33 mmol), la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 h, se vertió en una solución saturada de cloruro de amonio (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron (MgSO₄) y se evaporaron. El producto en bruto se purificó adicionalmente por

65

cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (acetato de etilo/ heptano) para producir el compuesto del título (0,55 g, 92 %) en forma de un aceite de color amarillo claro. EM (ISP) 593,2 [(M+H)⁺].

Ejemplo G.5

5

4-Metil-2-(4-tributilestananil-imidazol-1-il)-6-(4-trifluorometil-fenil)-pirimidina

10 A una solución en agitación de 2-(4-yodo-imidazol-1-il)-4-metil-6-(4-trifluorometil-fenil)-pirimidina (Ejemplo E.71) (0,43 g, 1,0 mmol) en THF (7 ml) se le añadió, a 0 °C, cloruro de isopropil-magnesio, cloruro de litio (1 M en THF. 1,22 ml, 1,22 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 15 min a 0 °C, se añadió cloruro de tributilestaño (0,43 g, 1,33 mmol), la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 h, se vertió en una solución saturada de cloruro de amonio (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron (MgSO₄) y se evaporaron. El producto en bruto se purificó adicionalmente por
15 cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (acetato de etilo/ heptano) para producir el compuesto del título (0,55 g, 93 %) en forma de un aceite de color amarillo claro. EM (ISP) 595,3 [(M+H)⁺].

Ejemplo G.6

20

4-(3,4-Dicloro-fenil)-2-(4-tributilestananil-imidazol-1-il)-6-trifluorometil-pirimidina

25 A una solución en agitación de 4-(3,4-dicloro-fenil)-2-(4-yodo-imidazol-1-il)-6-trifluorometil-pirimidina (Ejemplo E.74) (1,46 g, 3,0 mmol) en THF (21 ml) se le añadió, a 0 °C, cloruro de isopropil-magnesio, cloruro de litio (1 M en THF. 3,6 ml, 3,6 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 15 min a 0 °C, se añadió cloruro de tributilestaño (1,27 g, 3,9 mmol), la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, se vertió en una solución saturada de cloruro de amonio (70 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (70 ml), se secaron (MgSO₄) y se evaporaron. El producto en bruto se purificó adicionalmente por
30 cromatografía ultrarrápida sobre Alox (acetato de etilo/ heptano) para producir el compuesto del título (0,47 g, 24 %) en forma de un aceite de color amarillo claro. EM (ISP) 649,2 [(M+H)⁺].

30 Ejemplo G.7

4-(3-Metil-4-trifluorometil-fenil)-2-(4-tributilestananil-imidazol-1-il)-6-trifluorometil-pirimidina

35 A una solución en agitación de 2-(4-yodo-imidazol-1-il)-6-(3-metil-4-trifluorometil-fenil)-4-trifluorometil-pirimi- dina (Ejemplo E.73) (1,49 g, 3,0 mmol) en THF (21 ml) se le añadió, a 0 °C, cloruro de isopropil-magnesio, cloruro de litio (1 M en THF. 3,6 ml, 3,6 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 15 min a 0 °C, se añadió cloruro de tributilestaño (1,27 g, 3,9 mmol), la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, se vertió en una solución saturada de cloruro de amonio (70 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (70 ml), se secaron (MgSO₄) y se evaporaron. El producto en bruto se purificó
40 por cromatografía ultrarrápida sobre Alox (acetato de etilo/ heptano) para producir el compuesto del título (0,33 g, 17 %) en forma de un aceite de color pardo claro. EM (ISP) 663,3 [(M+H)⁺].

Ejemplo G.8

45 4-(4-Cloro-3-metil-fenil)-6-metil-2-(4-tributilestananil-imidazol-1-il)-pirimidina

50 A una solución en agitación de 4-(4-cloro-3-metil-fenil)-2-(4-yodo-imidazol-1-il)-6-metil-pirimidina (Ejemplo E.76) (1,03 g, 2,51 mmol) en THF (20 ml) se le añadió, a 0 °C, cloruro de isopropil-magnesio, cloruro de litio (1 M en THF, 3,05 ml, 3,05 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 15 min a 0 °C, se añadió cloruro de tributilestaño (1,14 g, 3,5 mmol), la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 h, se vertió en una solución saturada de cloruro de amonio (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron (MgSO₄) y se evaporaron. El producto en bruto se purificó adicionalmente por
55 cromatografía ultrarrápida sobre Alox (acetato de etilo/heptano) para producir el compuesto del título (1,19 g, 83 %) en forma de un aceite de color amarillo. EM (ISP) 575,3 [(M+H)⁺].

Ejemplo G.9

Ácido 3-[6-metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-2-il]-bencenoborónico

60 A una solución de 2-(3-bromo-fenil)-6-metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-piridina (ejemplo E.21) (4,00 g, 10,2 mmol) y borato de triisopropilo (2,23 g, 11,8 mmol) en THF, (60 ml) a -78 °C se le añadió n-BuLi (1,6 M en hexano, 6,50 ml, 10,4 mmol) manteniendo la temperatura interna por debajo de -65 °C. Se continuó agitando a -78 °C durante 45 min, se añadieron de nuevo borato de triisopropilo (1,11 g, 5,9 mmol) y n-BuLi (1,6 M en hexano, 3,25 ml, 5,2 mmol) y se continuó agitando a -78 °C durante 30 min. Se añadió una solución acuosa 1 M de NaH₂PO₄•2H₂O, saturada con
65 NaCl sólido y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el disolvente se retiró al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (4,39 g, 96 %). EM (ISP) 358,2 [(M+H)⁺]; p.f.

140 °C (desc.).

Ejemplo G.10

5 Ácido 3-[4-Metil-6-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-2-il]-bencenoborónico

10 A una solución de 2-(3-bromo-fenil)-4-metil-6-(4-trifluorometil-fenil)-piridina (ejemplo E.90) (1,23 g, 3,13 mmol) en TBME (80 ml) a -78 °C se le añadió n-BuLi (1,6 M en hexano, 3,2 ml, 5,0 mmol) manteniendo la temperatura interna por debajo de -60 °C (aprox. 3 min), se continuó agitando a -78 °C durante 25 min, después se añadió rápidamente borato de triisopropilo (1,5 ml, 6,27 mmol), provocando el aumento de la temperatura interna a -60 °C, se continuó agitando a -78 °C durante 20 min. La mezcla se inactivó mediante la adición de una solución 1 M de NaH₂PO₄•2H₂O, el baño de refrigeración se retiró y la mezcla se dejó calentar a 0 °C y se agitó a 0 °C durante 10 min. Se diluyó con EtOAc y salmuera, se extrajo tres veces con EtOAc, las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄. La retirada del disolvente al vacío dejó el compuesto del título en forma de una espuma de color pardo claro (1,20 g, 70,5 %, pureza: 65,8 %), que se usó sin purificación adicional. EM (ISP) 358,2 [(M+H)⁺].

Ejemplo G.11

20 2-(4-Tributilestananil-imidazol-1-il)-4-trifluorometil-6-(4-trifluorometil-fenil)-piridina

25 A una solución de 2-(4-yodo-imidazol-1-il)-4-trifluorometil-6-(4-trifluorometilfenil)-piridina (ejemplo E.23) (4,83 g, 10 mmol) en THF (50 ml) a 0 °C se le añadió rápidamente i-PrMgCl•LiCl (1 M en THF, 11 ml, 11 mmol) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 15 min. Después se añadió Bu₃SnCl (3,25 ml, 12 mmol), se retiró el baño de refrigeración y la mezcla se agitó a 23 °C durante 14 h. Se vertió en una sol. sat. de NH₄Cl., se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera y se secó Na₂SO₄. La retirada del disolvente al vacío dejó un aceite de color pardo, que se purificó por cromatografía en columna rápida sobre gel de sílice con 4:1 de heptano/EtOAc para dar un aceite de color amarillo (4,42 g, 62 %, aprox. 90 % puro). EM (ISP) 647,3 [(M+H)⁺].

Ejemplo G.12

30 2-(4-Tributilestananil-imidazol-1-il)-6-trifluorometil-4-(4-trifluorometil-fenil)-piridina

35 A una solución de 2-(4-yodo-imidazol-1-il)-6-trifluorometil-4-(4-trifluorometilfenil)-piridina (ejemplo E.93) (1,2 g, 2,48 mmol) en THF (15 ml) a 0 °C se le añadió rápidamente i-PrMgCl•LiCl (1 M en THF, 3,0 ml, 3,0 mmol) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 15 min. Después se añadió Bu₃SnCl (0,94 ml, 3,48 mmol), se retiró el baño de refrigeración y la mezcla se agitó a 23 °C durante 48 h. Se vertió en una sol. sat. de NH₄Cl, se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. La retirada del disolvente al vacío dejó un aceite de color pardo, que se purificó por cromatografía en columna Alox (neutral) heptano/cloruro de metileno para dar un aceite de color amarillo (1,7 g, 106 %, aprox. 90 % puro). EM (ISP) 648,3 [(M+H)⁺].

Ejemplo G.13

45 4-(3,4-Difluoro-fenil)-2-(4-tributilestananil-imidazol-1-il)-6-trifluorometilpirimidina

50 A una solución en agitación de 4-(3,4-dicloro-fenil)-2-(4-yodo-imidazol-1-il)-6-trifluorometil-pirimidina (Ejemplo E.78) (0,9 g, 2,0 mmol) en THF (14 ml) se le añadió, a 0 °C, cloruro de isopropil-magnesio, cloruro de litio (1 M en THF, 2,44 ml, 2,44 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 15 min a 0 °C, se añadió cloruro de tributilestaño (0,87 g, 2,67 mmol), la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, se vertió en una solución saturada de cloruro de amonio (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron (MgSO₄) y se evaporaron. El producto en bruto se purificó adicionalmente por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (acetato de etilo/heptano) para producir el compuesto del título (0,42 g, 34 %) en forma de un aceite de color amarillo claro. EM (ISP) 616,9 [(M+H)⁺].

Ejemplo G.14

55 4-(4-Fluoro-fenil)-2-(4-tributilestananil-imidazol-1-il)-6-trifluorometil-pirimidina

60 A una solución en agitación de 4-(4-fluoro-fenil)-2-(4-yodo-imidazol-1-il)-6-trifluorometilpirimidina (Ejemplo E.79) (0,87 g, 2,0 mmol) en THF (14 ml) se le añadió, a 0 °C, cloruro de isopropil-magnesio, cloruro de litio (1 M en THF, 2,44 ml, 2,44 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 15 min a 0 °C, se añadió cloruro de tributilestaño (0,87 g, 2,67 mmol), la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, se vertió en una solución saturada de cloruro de amonio (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron (MgSO₄) y se evaporaron. El producto en bruto se purificó adicionalmente por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (acetato de etilo/ heptano) para producir el compuesto del título (0,69 g, 58 %) en forma de un aceite de color amarillo claro. EM (ISP) 598,7 [(M+H)⁺].

65

Ejemplo H.1

terc-Butilamida del ácido 2-cloro-tiazol-5-sulfónico

5 A una solución en agitación de *terc*-butilamina disponible en el mercado (5,03 g, 68,8 mmol) en una solución saturada de NaHCO₃ (35 ml) y acetato de etilo (17 ml) se le añadió, a 0 °C, (baño de agua enfriada con hielo) una solución de cloruro de 2-cloro-tiazol-5-sulfonilo [N° CAS 88917-11-7] (5,0 g, 22,9 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, se añadió acetato de etilo (50 ml) seguido de extracción. La fase acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo (50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución de HCl 2 N (40 ml) y salmuera (40 ml), se secaron (MgSO₄) y se evaporaron para producir el compuesto del título (4,9 g, 84 %) en forma de un sólido de color amarillo. EM (ISN) 253,1 [(M-H)], p.f. 75 °C.

Ejemplo H.2

15 (2-Hidroxi-1,1-dimetil-etil)-amida del ácido 5-bromo-piridin-3-sulfónico

A una solución de disponible en el mercado 2-amino-2-metil-1-propanol (478 mg, 5 mmol) y Et₃N (0,75 ml, 5 mmol) en THF (50 ml) a 0 °C se le añadió en porciones cloruro de 5-bromo-piridin-3-sulfonilo [N° CAS 65001-21-0] (de acuerdo con J. Org. Chem. 1989, 54(2), 389) (1,28 g, 5 mmol) y la mezcla se agitó a 23 °C durante 1 h. La reacción se elaboró por neutralización con ácido cítrico al 5 %, se extrajo con EtOAc, se lavó con una sol. sat. de NaHCO₃ y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar un sólido de color pardo claro, que se purificó por trituración con heptano/éter dietílico dio el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (1,25 g, 82 %). EM (ISP) 309,2 [(M+H)⁺], 311,1 [(M+2+H)⁺]; p.f. 112 °C.

25 Ejemplo H.3

3- Bromo-N-metoxi-bencenosulfonamida

30 A una solución de clorhidrato de metoxiamina disponible en el mercado (1,96 g, 23,4 mmol) y una solución 2 M de Na₂CO₃ (20 ml, 40 mmol) en THF (100 ml) a 0 °C se le añadió gota a gota cloruro de 3-bromobencenosulfonilo disponible en el mercado (2,5 g, 9,8 mmol) y la mezcla se agitó a 23 °C durante 18 h. La reacción se diluyó con agua, se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar un sólido de color pardo claro, que se calentó a reflujo con NaOH 1 M (10 ml) en dioxano (10 ml) durante 30 min para escindir el producto disulfonilado. Se enfrió a ta, se diluyó con agua, se extrajo con EtOAc, la fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. La retirada del disolvente al vacío dejó un sólido de color pardo claro, que se purificó por trituración con heptano/éter dietílico para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (1,30 g, 50 %). EM (ISN) 264,0 [(M-H)] y 266,0 [(M+2-H)].

Ejemplo H.4

40 3-Bromo-N-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-bencenosulfonamida

45 A una solución de 2-amino-2-metil-1-propanol disponible en el mercado (8,91 g, 100 mmol) en dioxano (20 ml) a 5 °C, se le añadió cloruro de 3-bromobencenosulfonilo disponible en el mercado (2,88 ml, 20 mmol) y la mezcla se agitó vigorosamente a 23 °C durante 1 h. Se vertió en HCl 1 N, se diluyó con EtOAc, las fases se separaron, se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄. La retirada del disolvente al vacío dejó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (5,47 g, 89 %). EM (ISN) 306,1 [(M-H)] y 308,2 [(M+2-H)]; p.f. 138 °C.

Ejemplo H.5

50 terc-Butilamida del ácido 2-cloro-4-metil-tiazol-5-sulfónico

55 A una solución agitada de *terc*-butilamina disponible en el mercado (3,76 ml, 35,5 mmol) en una solución saturada de NaHCO₃ (30 ml) y acetato de etilo (50 ml) se le añadió, a 0 °C, (baño de agua enfriada con hielo) una solución de cloruro de 2-cloro-4-metil-tiazol-5-sulfonilo disponible en el mercado [N° CAS 292138-59-1] (5,0 g, 21,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, se añadió acetato de etilo (50 ml) seguido de extracción. La fase acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo (50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución 2 N de HCl (40 ml) y salmuera (40 ml), se secaron (MgSO₄) y se evaporaron para producir el compuesto del título (4,57 g, 79 %) en forma de un sólido de color amarillo. EM (ISN) 267,3 [(M-H)].

Ejemplo I.1

Cloruro de Clorhidrato de 3-{4-[4-trifluorometil-6-(4-trifluorometil-fenil)-pirimidin-2-il]-piridin-2-il}-bencenosulfonilo

65 1) Se preparó 2,2-dimetil-propil éster del ácido 3-{4-[4-trifluorometil-6-(4-trifluorometil-fenil)-pirimidin-2-il]-piridin-2-il}-bencenosulfónico a partir de

2-(2-cloro-piridin-4-il)-4-trifluorometil-6-(4-trifluorometil-fenil)-pirimidina (ejemplo E.6) (1,0 g, 2,5 mmol) y ácido 3-(2,2-dimetil-propiloxisulfonil)-bencenoborónico (ejemplo F.4) (1,09 g, 4,0 mmol) de acuerdo con el procedimiento general VI. Se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino (1,28 g, 86 %). EM (ISP) 595,7 [(M+H)⁺]; p.f. 168,5 °C.

5 2) Una mezcla en agitación de 2,2-dimetil-propil éster del ácido 3-{4-[4-trifluorometil-6-(4-trifluorometil-fenil)-pirimidin-2-il]-piridin-2-il}-bencenosulfónico (1,27 g, 2,13 mmol), HCl al 37 % (12,5 ml) y dioxano (12,5 ml) se calentó en condiciones de reflujo durante 19 h y se evaporó a sequedad. Se añadió éter dietílico (50 ml) al producto en bruto y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El precipitado se recogió por filtración y se secó para producir clorhidrato del ácido 3-{4-[4-trifluorometil-6-(4-trifluorometil-fenil)-pirimidin-2-il]-piridin-2-il}-bencenosulfónico en forma de un sólido de color blanco (1,08 g, 90 %). EM (ISN) 524,0 [(M-H)]; p.f. 407 °C (desc.).

15 3) Una mezcla en agitación de clorhidrato del ácido 3-{4-[4-trifluorometil-6-(4-trifluorometil-fenil)-pirimidin-2-il]-piridin-2-il}-bencenosulfónico (0,14 g, 0,25 mmol), cloruro de tionilo (2 ml) y N,N-dimetilformamida (1 gota) se calentó en condiciones de reflujo durante 2 h y se evaporó a sequedad para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (0,145, 100 %) que se usó sin purificación adicional. EM (EI) 543,1 [(M)⁺]; p.f. 171 °C.

20 Ejemplo I.2

Cloruro de 3-[6'-metil-4'-(4-trifluorometil-fenil)-[2,2']bipiridinil-6-il]-bencenosulfonilo

25 A una suspensión de ácido 3-[6'-metil-4'-(4-trifluorometil-fenil)-[2,2']bipiridinil-6-il]-bencenosulfónico (ejemplo 345) (2,0 g, 4,25 mmol) en DMF (20 ml) a 23 °C, se le añadió cloruro de tionilo (1,54 ml, 21,25 mmol) y la mezcla se agitó a 23 °C durante 2 h, después se añadió de nuevo SOCl₂ (1,54 ml, 21,25 mmol) y la mezcla se agitó a 23 °C durante 1 h. Se diluyó con EtOAc, se vertió en una sol. semisat. enfriada con hielo de NaHCO₃, las fases se separaron, la fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. La retirada del disolvente al vacío dejó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (2,0 g, 98 %), que se usó sin purificación adicional. EM (ISP) 489,2 [(M+H)⁺] y 491,1 [(M+2+H)⁺].

30 Ejemplo I.3

Cloruro de 3'-[4-trifluorometil-6-(4-trifluorometil-fenil)pirimidin-2-il]-bifenil-3-sulfonilo

35 1) Se preparó 2,2-dimetil-propil éster del ácido 3'-[4-trifluorometil-6-(4-trifluorometil-fenil)-pirimidin-2-il]-bifenil-3-sulfónico a partir de 2-(3-bromo-fenil)-4-trifluorometil-6-(4-trifluorometil-fenil)-pirimidina (ejemplo E.3) (1,35 g, 3,02 mmol) y ácido 3-(2,2-dimetil-propiloxisulfonil)-bencenoborónico (ejemplo F.4) (1,31 g, 4,81 mmol) de acuerdo con el procedimiento general VI. Se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (1,43 g, 80 %). EM (ISP) 594,6 [(M+H)⁺]; p.f. 157 °C.

40 2) Una mezcla en agitación de 2,2-dimetil-propil éster del ácido 3'-[4-trifluorometil-6-(4-trifluorometil-fenil)-pirimidin-2-il]-bifenil-3-sulfónico (1,42 g, 2,39 mmol), solución 2 M de propanolato sódico (3 ml, 6 mmol), 2-(dietilamino)-etantol (0,37 g, 2,75 mmol) y dioxano (15 ml) se calentó en condiciones de reflujo durante 24 h y se evaporó. Se añadió agua (40 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (50 ml). Las fases acuosas se combinaron, se acidificaron con HCl 2 N y se extrajeron con acetato de etilo (2 x 50 ml). Las dos últimas fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron (MgSO₄) y se evaporaron para producir el ácido 3'-[4-trifluorometil-6-(4-trifluorometil-fenil)-pirimidin-2-il]-bifenil-3-sulfónico en bruto, en forma de un sólido de color pardo (0,91 g, 51 %). Se añadieron cloruro de tionilo (20 ml) y DMF (4 gotas) y la mezcla agitada se calentó en condiciones de reflujo durante 4 h, se evaporó y se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (acetato de etilo/ heptano) para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo claro (0,43 g, 33 %). EM (ISP) 542,2 [(M)⁺]; p.f. 176 °C.

55 Ejemplos de compuestos de fórmula I de acuerdo con la invención

Ejemplo 54

5-[1-[6-Ciclopropil-4-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-2-il]-1H-imidazol-4-piridin-2-il]amina

60 El compuesto del título se preparó a partir de 2-ciclopropil-6-(4-yodo-imidazol-1-il)-4-(4-trifluorometil-fenil)-piridina (ejemplo E.17) (1,0 g, 2,2 mmol) y 2-amino-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina disponible en el mercado (0,628 g, 2,85 mmol) de acuerdo con el procedimiento general VI. Se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino (0,180 g, 46 %). EM (ISP) 422,2 [(M+H)⁺]; p.f. 233-235 °C.

65

Ejemplo 58

5-(1-[6-Metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-2-il]-1H-imidazol-4-il)-piridin-2-ilamina

5 El compuesto del título se preparó a partir de 2-(4-yodo-imidazol-1-il)-6-metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-piridina (ejemplo E.18) (0,33 g, 0,77 mmol) y 2-amino-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina disponible en el mercado (0,203 g, 0,92 mmol) de acuerdo con el procedimiento general VI. Se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino (0,100 g, 33 %). EM (ISP) 396,1 [(M+H)⁺]; p.f. 224-226 °C.

10 Ejemplo 67

6-Metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-[2,3':5'.3"]terpiridin-6"-ilamina

15 El compuesto del título se preparó a partir de 5'-bromo-6-metil-4-(4-trifluorometilfenil)-[2,3']bipiridinilo (ejemplo E.24) (0,15 g, 0,38 mmol) y 2-amino-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina disponible en el mercado (0,092 g, 0,42 mmol) de acuerdo con el procedimiento general VI. Se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (0,085 g, 54 %). EM (ISP) 407,2 [(M+H)⁺]; p.f. 161-177 °C.

20 Ejemplo 68

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

25 El compuesto del título se preparó a partir de 5'-bromo-6-metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-[2,3']bipiridinilo (ejemplo E.24) (0,15 g, 0,38 mmol) y 2-amino-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidina disponible en el mercado (0,093 g, 0,42 mmol) de acuerdo con el procedimiento general VI. Se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (0,035 g, 22 %). EM (ISP) 408,3 [(M+H)⁺]; p.f. 248-252 °C.

Ejemplo 69

30 6-Ciclopropil-4-(4-trifluorometil-fenil)-[2,3':5'.3"]terpiridin-6"-ilamina

35 El compuesto del título se preparó a partir de 5'-bromo-6-ciclopropil-4-(4-trifluorometilfenil)-[2,3']bipiridinilo (ejemplo E.25) (0,15 g, 0,36 mmol) y 2-amino-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina disponible en el mercado (0,087 g, 0,40 mmol) de acuerdo con el procedimiento general VI. Se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (0,080 g, 51 %). EM (ISP) 433,3 [(M+H)⁺]; p.f. 207-209 °C.

Ejemplo 71

40 6-Metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-[2,2':6'.3"]terpiridin-6"-ilamina

45 El compuesto del título se preparó a partir de 6'-bromo-6-metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-[2,2']bipiridinilo (ejemplo E.26) (0,150 g, 0,38 mmol) y 2-amino-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina disponible en el mercado (0,092 g, 0,42 mmol) de acuerdo con el procedimiento general VI. Se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (0,080 g, 51 %). EM (ISP) 407,3 [(M+H)⁺]; p.f. 208-211 °C.

Ejemplo 72

50 5-[6'-Metil-4'-(4-trifluorometil-fenil)-[2,2']bipiridinil-6-il]-pirimidin-2-ilamina

55 El compuesto del título se preparó a partir de 6'-bromo-6-metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-[2,2']bipiridinilo (ejemplo E.26) (0,150 g, 0,38 mmol) y 2-amino-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidina disponible en el mercado (0,092 g, 0,42 mmol) de acuerdo con el procedimiento general VI. Se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (0,080 g, 57 %). EM (ISP) 407,3 [(M+H)⁺]; p.f. 219-222 °C.

Ejemplo 73

60 4-[6'-Metil-4'-(4-trifluorometil-fenil)-[2,2']bipiridinil-6-il]-bencenosulfonamida

El compuesto del título se preparó a partir de 6'-bromo-6-metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-[2,2']bipiridinilo (ejemplo E.26) (0,150 g, 0,38 mmol) y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-bencenosulfonamida disponible en el mercado [N° CAS 214360-51-71 (0,142 g, 0,42 mmol) de acuerdo con el procedimiento general VI. Se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (0,070 g, 44 %). EM (ISP) 470,0 [(M+H)⁺]; p.f. 215-227 °C.

Ejemplo 75

65 6-Metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-[2,4':2'.3"]terpiridin-6"-ilamina

El compuesto del título se preparó a partir de 2'-cloro-6-metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-[2,4']bipiridinilo (ejemplo E.28) (0,300 g, 0,86 mmol) y 2-amino-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina disponible en el mercado (0,246 g, 1,26 mmol) de acuerdo con el procedimiento general VI. Se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (0,140 g, 40 %). EM (ISP) 407,2 [(M+H)⁺]; p.f. 172-190 °C.

Ejemplo 76

5-[6-Metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-[2,4']bipiridinil-2'-il]-pirimidin-2-ilamina

El compuesto del título se preparó a partir de 2'-cloro-6-metil-4-(4-trifluorometilfenil)-[2,4']bipiridinilo (ejemplo E.28) (0,300 g, 0,86 mmol) y 2-amino-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidina disponible en el mercado (0,247 g, 1,26 mmol) de acuerdo con el procedimiento general VI. Se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (0,110 g, 31 %). EM (ISP) 408,3 [(M+H)⁺]; p.f. >245 °C.

Ejemplo 77

6-Ciclopropil-4-(4-trifluorometil-fenil)-[2,4';2'.3"]terpiridin-6"-ilamina

El compuesto del título se preparó a partir de 2'-cloro-6-ciclopropil-4-(4-trifluorometilfenil)-[2,4']bipiridinilo (ejemplo E.29) (0,300 g, 0,80 mmol) y 2-amino-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina disponible en el mercado (0,229 g, 1,17 mmol) de acuerdo con el procedimiento general VI. Se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (0,060 g, 17 %). EM (ISP) 433,1 [(M+H)⁺]; p.f. 172-174 °C.

Ejemplo 78

5-[6-Ciclopropil-4-(4-trifluorometil-fenil)-[2,4']bipiridinil-2'-il]-pirimidin-2-ilamina

El compuesto del título se preparó a partir de 2'-cloro-6-ciclopropil-4-(4-trifluorometilfenil)-[2,4']bipiridinilo (ejemplo E.29) (0,300 g, 0,80 mmol) y 2-amino-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidina disponible en el mercado (0,230 g, 1,17 mmol) de acuerdo con el procedimiento general VI. Se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (0,100 g, 28 %). EM (ISP) 434,1 [(M+H)⁺]; p.f. 242-245 °C.

Ejemplo 80

5-(1-[4-(4-Cloro-fenil)-6-metil-piridin-2-il]-1H-imidazol-4-il)-piridin-2-ilamina

El compuesto del título se preparó a partir de 4-(4-cloro-fenil)-2-(4-yodo-imidazol-1-il)-6-metil-piridina (ejemplo E.30) (0,200 g, 0,51 mmol) y 2-amino-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina disponible en el mercado (0,122 g, 0,62 mmol) de acuerdo con el procedimiento general VI. Se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (0,035 g, 19 %). EM (ISP) 362,3 [(M+H)⁺] y 364 [(M+2+H)⁺]; p.f. 230-233 °C.

Ejemplo 81

4-(4-Cloro-fenil)-6-metil-[2,3'.5'.3"]terpiridin-6"-ilamina

El compuesto del título se preparó a partir de 5'-bromo-4-(4-cloro-fenil)-6-metil-[2,3']bipiridinilo (ejemplo E.31) (0,600 g, 1,6 mmol) y 2-amino-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina disponible en el mercado (0,404 g, 1,8 mmol) de acuerdo con el procedimiento general VI. Se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (0,180 g, 29 %). EM (ISP) 373,2 [(M+H)⁺] y 375 [(M+2+H)⁺]; p.f. 188-192 °C.

Ejemplo 230

5-[2-[6-Metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-2-il]-tiazol-4-il]-piridin-2-ilamina

El compuesto del título se preparó a partir de 2-(4-bromo-tiazol-2-il)-6-metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-piridina (ejemplo E.80) (0,30 g, 0,75 mmol) y 2-amino-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina disponible en el mercado (0,248 g, 1,13 mmol) de acuerdo con el procedimiento general VI. Se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo claro (0,040 g, 11 %). EM (ISP) 413,2 [(M+H)⁺]; p.f. 191 °C.

Ejemplo 231

5-[2-[6-Metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-2-il]-tiazol-4-il]-pirimidin-2-ilamina

El compuesto del título se preparó a partir de 2-(4-bromo-tiazol-2-il)-6-metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-piridina (ejemplo E.80) (0,20 g, 0,50 mmol) y 2-amino-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidina disponible en el mercado

(0,133 g, 0,60 mmol) de acuerdo con el procedimiento general VI. Se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (0,100 g, 48 %). EM (ISP) 414,2 [(M+H)⁺]; p.f. >250 °C.

Ejemplo 236

5

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

10

El compuesto del título se preparó a partir de 6-amino-N-hidroxi-nicotinamida (ejemplo C.3) (0,113 g, 0,53 mmol) y ácido 6-metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-2-carboxílico (ejemplo D.11) (0,10 g, 0,36 mmol) de acuerdo con el procedimiento general V. Se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino (0,045 g, 31 %). EM (ISP) 398,1 [(M+H)⁺]; p.f. 163 °C.

Ejemplo 237

15

3-(5-(6-Metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-bencenosulfonamida

20

El compuesto del título se preparó a partir de N-hidroxi-3-sulfamoil-benzamida [N° CAS 9000-88-71 (0,115 g, 0,53 mmol) y ácido 6-metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-2-carboxílico (ejemplo D.11) (0,10 g, 0,36 mmol) de acuerdo con el procedimiento general V. Se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino (0,080 g, 49 %). EM (ISP) 461,0 [(M+H)⁺]; p.f. 277 °C.

Ejemplo 238

25

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

30

El compuesto del título se preparó a partir de 6-amino-N-hidroxi-nicotinamida (ejemplo C.3) (0,128 g, 0,60 mmol) y ácido 4-trifluorometil-6-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-2-carboxílico (ejemplo D.12) (0,135 g, 0,403 mmol) de acuerdo con el procedimiento general V. Se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo claro (0,022 g, 12 %). EM (ISP) 452,1 [(M+H)⁺]; p.f. 229 °C.

Ejemplo 239

35

5-[4-[6-Metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-2-il]-pirimidin-2-il]-piridin-2-ilamina

40

El compuesto del título se preparó a partir de 2-cloro-4-[6-metil-4-(4-trifluorometilfenil)-piridin-2-il]-pirimidina (ejemplo E.83) (0,40 g, 1,14 mmol) y 2-amino-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina disponible en el mercado (0,302 g, 1,37 mmol) de acuerdo con el procedimiento general VI. Se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino (0,050 g, 10 %). EM (ISP) 408,3 [(M+H)⁺]; p.f. 191 °C.

Ejemplo 240

45

4-[6-Metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-2-il]-[2,5']bipirimidinil-2'-ilamina

El compuesto del título se preparó a partir de 2-cloro-4-[6-metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-2-il]-pirimidina (ejemplo E.83) (0,40 g, 1,14 mmol) y 2-amino-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidina disponible en el mercado (0,303 g, 1,37 mmol) de acuerdo con el procedimiento general VI. Se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (0,050 g, 10 %). EM (ISP) 409,2 [(M+H)⁺]; p.f. 264 °C.

Ejemplo 241

50

5-[2-[6-Metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-2-il]-pirimidin-4-il]-piridin-2-ilamina

El compuesto del título se preparó por la siguiente secuencia:

55

Etapa 1) 2-Cloro-4-[6-(2,5-dimetil-pirrol-1-il)-piridin-3-il]-pirimidina: Se preparó a partir de 5-bromo-2-(2,5-dimetil-pirrol-1-il)-piridina [N° CAS 228710-82-5] (2,76 g, 11,0 mmol) y 2,4-dicloropirimidina disponible en el mercado (1,49 g, 10,0 mmol) con n-BuLi, ZnCl₂ y Pd(PPh₃)₄ de acuerdo con el protocolo b del procedimiento general IVc. Se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo (1,39 g, 49 %). EM (ISP) 285,1 [(M+H)⁺] y 287,1 [(M+2+H)⁺].

60

Etapa 2) 4-[6-(2,5-Dimetil-pirrol-1-il)-piridin-3-il]-2-[6-metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-2-il]-pirimidina: Se preparó a partir de la 2-cloro-4-[6-(2,5-dimetil-pirrol-1-il)-piridin-3-il]-pirimidina descrita anteriormente (404 mg, 1,21 mmol) y a partir de 2-yodo-6-metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-piridina (ejemplo A.31) (0,5 g, 1,17 mmol) de acuerdo con el protocolo b del procedimiento general IVc. Se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino (0,250 g, 44 %). EM (ISP) 486,3 [(M+H)⁺].

65

Etapa 3) El compuesto del título se preparó a partir de la 4-[6-(2,5-dimetil-pirrol-1-il)-piridin-3-il]-2-[6-metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-2-il]-pirimidina descrita anteriormente (0,250 g, 1,29 mmol) por calentamiento con clorhidrato de hidroxilamina (259 mg, 3,86 mmol) en una mezcla de NaOH acuoso (1,5 M, 0,86 ml, 1,29 mmol)

en 1-propanol (2,5 ml) en un tubo cerrado herméticamente a 120 °C durante 4 h. Se enfrió a ta, se añadió un poco de agua y se extrajo dos veces con AcOEt, se secó sobre Na₂SO₄, se retiró por filtración y se evaporó por completo. El material en bruto se trituró con éter para dar el compuesto del título (0,140 g, 67 %) en forma de un sólido de color blanquecino. EM (ISP) 408,3 [(M+H)⁺]; p.f. 258 °C.

- 5 Ejemplo 246
- 5-{1-[4-(3,4-Dicloro-fenil)-6-metil-piridin-2-il]-1H-imidazol-4-il}-piridin-2-ilamina
- 10 El compuesto del título se preparó a partir de 4-(3,4-dicloro-fenil)-2-(4-yodo-imidazol-1-il)-6-metil-piridina (ejemplo E.84) (0,20 g, 0,47 mmol) y 2-amino-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina disponible en el mercado (0,113 g, 0,51 mmol) de acuerdo con el procedimiento general VI. Se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino (0,035 g, 17 %). EM (ISP) 396,0 [(M+H)⁺], 398,1 [(M+2+H)⁺] y 400 [(M+4+H)⁺]; p.f. 245 °C.
- 15 Ejemplo 252
- 5-{5-[6-Metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-2-il]-tiofen-2-il}-piridin-2-ilamina
- 20 El compuesto del título se preparó a partir de 2-(5-bromo-tiofen-2-il)-6-metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-piridina (ejemplo E.86) (0,27 g, 0,678 mmol) y 2-amino-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina disponible en el mercado (0,164 g, 0,745 mmol) de acuerdo con el procedimiento general VI. Se obtuvo en forma de un sólido de color pardo claro (0,100 g, 35 %). EM (ISP) 412,2 [(M+H)⁺]; p.f. 196 °C.
- 25 Ejemplo 253
- 5-{5-[6-Metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-2-il]-tiofen-2-il}-pirimidin-2-ilamina
- 30 El compuesto del título se preparó a partir de 2-(5-bromo-tiofen-2-il)-6-metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-piridina (ejemplo E.86) (0,20 g, 0,502 mmol) y 2-amino-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidina disponible en el mercado (0,124 g, 0,552 mmol) de acuerdo con el procedimiento general VI. Se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo (0,045 g, 21 %). EM (ISP) 413,2 [(M+H)⁺]; p.f. >250 °C.
- Ejemplo 254
- 35 5-(5-[4-(3,4-Dicloro-fenil)-6-metil-piridin-2-il]-tiofen-2-il)-piridin-2-ilamina
- El compuesto del título se preparó a partir de 2-(5-bromo-tiofen-2-il)-4-(3,4-diclorofenil)-6-metil-piridina (ejemplo E.87) (0,25 g, 0,626 mmol) y 2-amino-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina disponible en el mercado (0,152 g, 0,689 mmol) de acuerdo con el procedimiento general VI. Se obtuvo en forma de un sólido de color pardo claro (0,055 g, 21 %). EM (ISP) 412,1 [(M+H)⁺], 414,2 [(M+2+H)⁺] y 416,2 [(M+4+H)⁺]; p.f. 180 °C.
- 40 Ejemplo 255
- 45 5-{5-[4-(3,4-Dicloro-fenil)-6-metil-piridin-2-il]-tiofen-2-il}-pirimidin-2-ilamina
- El compuesto del título se preparó a partir de 2-(5-bromo-tiofen-2-il)-4-(3,4-diclorofenil)-6-metil-piridina (ejemplo E.87) (0,25 g, 0,626 mmol) y 2-amino-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidina disponible en el mercado (0,152 g, 0,689 mmol) de acuerdo con el procedimiento general VI. Se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo (0,060 g, 23 %). EM (ISP) 413,1 [(M+H)⁺], 415,2 [(M+2+H)⁺] y 417 [(M+4+H)⁺]; p.f. 237 °C.
- 50 Ejemplo 256
- 5-{5-[6-Metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-2-il]-tiofen-3-il}-piridin-2-ilamina
- 55 El compuesto del título se preparó a partir de 2-(4-bromo-tiofen-2-il)-6-metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-piridina (ejemplo E.88) (0,20 g, 0,5 mmol) y 2-amino-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina disponible en el mercado (0,122 g, 0,55 mmol) de acuerdo con el procedimiento general VI. Se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (0,115 g, 55 %). EM (ISP) 412,2 [(M+H)⁺]; p.f. 175 °C.
- 60 Ejemplo 261
- N-*terc*-Butil-3-[6'-metil-4'-(4-trifluorometil-fenil)-[2,2']bipiridinil-6-il]-bencenosulfonamida
- 65 El compuesto del título se preparó a partir de 6'-bromo-6-metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-[2,2']bipiridinilo (ejemplo E.26) (0,65 g, 1,65 mmol) y ácido 3-(*terc*-butilsulfamoil)-bencenoborónico disponible en el mercado (0,468 g, 1,82 mmol) de acuerdo con el procedimiento general VI. Se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (0,10 g, 12 %) y un sólido

adicional de color blanquecino (0,57 g, 66 %). EM (ISP) 526,2 [(M+H)⁺]; p.f. 183 °C.

Ejemplo 262

5 N-*terc*-Butil-3-{4-[6-metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-2-il]-pirimidin-2-il}-bencenosulfonamida

El compuesto del título se preparó a partir de 2-cloro-4-[6-metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-2-il]-pirimidina (ejemplo E.83) (0,5 g, 1,432 mmol) y ácido 3-(*terc*-butilsulfamoil)-bencenoborónico disponible en el mercado (0,404 g, 1,575 mmol) de acuerdo con el procedimiento general VI. Se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (0,10 g, 13 %) y un sólido adicional de color blanquecino (0,48 g, 64 %). EM (ISP) 527,2 [(M+H)⁺]; p.f. 218 °C.

Ejemplo 263

15 N-*terc*-Butil-3-{2-[6-metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-2-il]-tiazol-4-il}-bencenosulfonamida

El compuesto del título se preparó a partir de 2-(4-bromo-tiazol-2-il)-6-metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-piridina (ejemplo E.80) (0,5 g, 1,253 mmol) y ácido 3-(*terc*-butilsulfamoil)-bencenoborónico disponible en el mercado (0,354 g, 1,378 mmol) de acuerdo con el procedimiento general VI. Se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (0,10 g, 15 %) y un sólido adicional de color blanquecino (0,40 g, 60 %). EM (ISP) 532,1 [(M+H)⁺]; p.f. 196 °C.

20 Ejemplo 266

3-[6'-Metil-4'-(4-trifluorometil-fenil)-[2,2']bipiridinil-6-il]-bencenosulfonamida

25 A una solución enfriada y agitada de N-*terc*-butil-3-[6'-metil-4'-(4-trifluorometilfenil)-[2,2']bipiridinil-6- il]-bencenosulfonamida (ejemplo 261) (0,570 g, 1,085 mmol) en diclorometano (10 ml) se le añadió TEA (10 ml) y la mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 15 h. La mezcla se evaporó a sequedad y se añadieron una solución saturada de NaHCO₃ (5 ml), éter dietílico y heptano. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, el precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua y heptano/éter dietílico y se secó para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,28 g, 55 %). EM (ISP) 468,2 [(M+H)⁺]; p.f. 250 °C.

Ejemplo 267

35 3-{4-[6-Metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-2-il]-pirimidin-2-il}-bencenosulfonamida

A una solución enfriada y agitada de N-*terc*-butil-3-{4-[6-metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-2-il]-pirimidin-2-il}-bencenosulfonamida (ejemplo 262) (0,480 g, 0,912 mmol) en diclorometano (10 ml) se le añadió TFA (10 ml) y la mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 15 h. La mezcla se evaporó a sequedad y se añadieron una solución saturada de NaHCO₃ (5 ml), éter dietílico y heptano. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, el precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua y heptano/éter dietílico y se secó para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,25 g, 46 %). EM (ISP) 469,3 [(M+H)⁺]; p.f. >250 °C.

Ejemplo 268

45 3-{2-[6-Metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-2-il]-tiazol-4-il}-bencenosulfonamida

A una solución enfriada y agitada de N-*terc*-butil-3-{2-[6-metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-2-il]-tiazol-4-il}-bencenosulfonamida (ejemplo 263) (0,40 g, 0,753 mmol) en diclorometano (10 ml) se le añadió TFA (10 ml) y la mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 15 h. La mezcla se evaporó a sequedad y se añadieron una solución saturada de NaHCO₃ (5 ml), éter dietílico y heptano. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, el precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua y heptano/éter dietílico y se secó para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,20 g, 56 %). EM (ISP) 474,1 [(M+H)⁺]; p.f. >250 °C.

55 Ejemplo 287

N-*terc*-Butil-3-[6-metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-[2,4']bipiridinil-2'-il]-bencenosulfonamida

60 El compuesto del título se preparó a partir de 2'-cloro-6-metil-4-(4-trifluorometilfenil)-[2,4']bipiridinilo (ejemplo E.28) (0,200 g, 0,6 mmol) y ácido 3-(*terc*-butilsulfamoil)-bencenoborónico disponible en el mercado (0,177 g, 0,7 mmol) de acuerdo con el procedimiento general VI. Se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino (0,286 g, 95 %). EM (ISP) 526,2 [(M+H)⁺]; p.f. 189 °C.

Ejemplo 288

65 N-*terc*-Butil-3-[6-metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-[2,3']bipiridinil-5'-il]-bencenosulfonamida

El compuesto del título se preparó a partir de 5'-bromo-6-metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-[2,3']bipiridinilo (ejemplo E.24) (0,200 g, 0,5 mmol) y ácido 3-(*tert*-butilsulfamoil)-bencenoborónico disponible en el mercado (0,157 g, 0,6 mmol) de acuerdo con el procedimiento general VI. Se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino (0,182 g, 68 %). EM (ISP) 526,3 [(M+H)⁺].

Ejemplo 289

3-[6-Metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-[2,4']bipiridinil-2'-il]-bencenosulfonamida

A una suspensión enfriada y agitada de N-*tert*-butil-3-[6-metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-[2,4']bipiridinil-2'-il]-bencenosulfonamida (ejemplo 287) (0,239 g, 0,455 mmol) en diclorometano (1,5 ml) se le añadió TFA (10 ml) y la mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se evaporó a sequedad y se añadieron una solución saturada de NaHCO₃ (5 ml), éter dietílico y heptano. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, el precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua y heptano/éter dietílico y se secó para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,200 g, 94 %). EM (ISP) 470,3 [(M+H)⁺]; p.f. >250 °C.

Ejemplo 293

N-*tert*-Butil-3-{1-[6-trifluorometil-4-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-2-il]-1H-imidazol-4-il}-bencenosulfonamida

El compuesto del título se preparó a partir de 2-(4-yodo-imidazol-1-il)-6-trifluorometil-4-(4-trifluorometil-fenil)-piridina (ejemplo E.93) (0,200 g, 0,41 mmol) y ácido 3-(*tert*-butilsulfamoil)-bencenoborónico disponible en el mercado (0,117 g, 0,46 mmol) de acuerdo con el procedimiento general VI. Se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (0,120 g, 51 %). EM (ISP) 569,2 [(M+H)⁺].

Ejemplo 295

3-[6-Metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-[2,3']bipiridinil-5'-il]-bencenosulfonamida

A una suspensión enfriada y agitada de N-*tert*-butil-3-[6-metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-[2,3']bipiridinil-5'-il]-bencenosulfonamida (ejemplo 288) (0,150 g, 0,29 mmol) en diclorometano (0,9 ml) se le añadió TFA (6,3 ml) y la mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se evaporó a sequedad y se añadieron una solución saturada de NaHCO₃ (5 ml), éter dietílico y heptano. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, el precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua y heptano/éter dietílico y se secó para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,130 g, 97 %). EM (ISP) 470,3 [(M+H)⁺]; p.f. 235 °C (desc.).

Ejemplo 296

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

A una suspensión enfriada y agitada de N-*tert*-butil-3-{1-[6-trifluorometil-4-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-2-il]-1H-imidazol-4-il}-bencenosulfonamida (ejemplo 293) (0,110 g, 0,19 mmol) en diclorometano (0,69 ml) se le añadió TFA (4,3 ml) y la mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se evaporó a sequedad y se añadieron una solución saturada de NaHCO₃ (5 ml), éter dietílico y heptano. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, el precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua y heptano/éter dietílico y se secó para producir, después de cromatografía en columna sobre gel de sílice con heptano/EtOAc y trituración con éter dietílico, el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,040 g, 40 %). EM (ISP) 513,2 [(M+H)⁺]; p.f. >250 °C.

Ejemplo 300

tert-Butilamida del ácido 4-metil-2-{1-[6-trifluorometil-4-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-2-il]-1H-imidazol-4-il}-tiazol-5-sulfónico

Una mezcla en agitación de 2-(4-tributilestananil-imidazol-1-il)-6-trifluorometil-4-(4-trifluorometil-fenil)-piridina (Ejemplo G.12) (0,570 g, 0,88 mmol), *tert*-butilamida del ácido 2-cloro-4-metil-tiazol-5-sulfónico (Ejemplo H.5) (0,266 g, 0,99 mmol), tetraquis(trifenil-fosfina)paladio (0,061 g, 0,046 mmol) en tolueno (6 ml), se calentó en condiciones de reflujo durante h. Se enfrió a ta, apareció un poco de precipitado, se diluyó con tolueno (~ 5 ml), se añadió heptano, el precipitado se retiró por filtración, se lavó con tolueno/heptano, se secó a alto vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (130 mg, 25 %). EM (ISP) 590,4 [(M+H)⁺]; p.f. 260 °C.

Ejemplo 301

tert-Butilamida del ácido 5-{1-[6-trifluorometil-4-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-2-il]-1H-imidazol-4-il}-tiofeno-2-sulfónico

Una mezcla en agitación de 2-(4-tributilestananil-imidazol-1-il)-6-trifluorometil-4-(4-trifluorometil-fenil)-piridina (Ejemplo G.12) (0,570 g, 0,88 mmol), *terc*-butilamida del ácido 5-bromo-tiofeno-2-sulfónico disponible en el mercado (0,295 g, 0,99 mmol), tetraquis(trifenil-fosfina)paladio (0,061 g, 0,046 mmol) en tolueno (6 ml) se calentó en condiciones de reflujo durante h. Se enfrió a ta, apareció un poco de precipitado, se diluyó con tolueno (~ 5 ml), se añadió heptano, el precipitado se retiró por filtración, se lavó con tolueno/heptano, se secó a alto vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (290 mg, 57 %). EM (ISP) 575,2 [(M+H)⁺]; p.f. >250 °C.

Ejemplo 302

terc-Butilamida del ácido 2-{1-[6-trifluorometil-4-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-2-il]-1H-imidazol-4-il}-tiazol-5-sulfónico

Una mezcla en agitación de 2-(4-tributilestananil-imidazol-1-il)-6-trifluorometil-4-(4-trifluorometil-fenil)-piridina (Ejemplo G.12) (0,570 g, 0,88 mmol), *terc*-butilamida del ácido 2-cloro-tiazol-5-sulfónico (Ejemplo H.1) (0,265 g, 0,99 mmol), tetraquis(trifenil-fosfina)paladio (0,061 g, 0,046 mmol) en tolueno (6 ml) se calentó en condiciones de reflujo durante 16 h. Se enfrió a ta, apareció un poco de precipitado, se diluyó con tolueno (~ 5 ml), se añadió heptano, el precipitado se retiró por filtración, se lavó con tolueno/heptano, se secó a alto vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (220 mg, 43 %). EM (ISP) 576,3 [(M+H)⁺]; p.f. 252 °C.

Ejemplo 303

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

El compuesto del título se preparó a partir de 2-cloro-4-[6-metil-4-(4-trifluorometilfenil)-piridin-2-il]-pirimidina (ejemplo E.83) (0,3 g, 0,858 mmol) y *N-terc*-butil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-tiofeno-2-sulfonamida (ejemplo F.1) (0,355 g, 1,029 mmol) de acuerdo con el procedimiento general VI. Se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (0,220 g, 48 %). EM (ISP) 533,2 [(M+H)⁺]; p.f. 242 °C (desc.).

Ejemplo 304

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

El compuesto del título se preparó a partir de 2'-cloro-6-metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-[2,4']bipiridinilo (ejemplo E.28) (0,300 g, 0,86 mmol) y *N-terc*-butil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-tiofeno-2-sulfonamida (ejemplo F.1) (0,356 g, 1,029 mmol) de acuerdo con el procedimiento general VI. Se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (0,110 g, 24 %). EM (ISP) 532,1 [(M+H)⁺]; p.f. 225 °C.

Ejemplo 305

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

El compuesto del título se preparó a partir de 6'-bromo-6-metil-4-(4-trifluorometilfenil)-[2,2']bipiridinilo (ejemplo E.26) (0,300 g, 0,763 mmol) y *N-terc*-butil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-tiofeno-2-sulfonamida (ejemplo F.1) (0,316 g, 0,839 mmol) de acuerdo con el procedimiento general VI. Se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino (0,040 g, 10 %). EM (ISP) 532,1 [(M+H)⁺]; p.f. 227 °C.

Ejemplo 306

6-Metil-2'-(3-nitro-fenil)-4-(4-trifluorometil-fenil)-[2,4']bipiridinilo

El compuesto del título se preparó a partir de 2'-cloro-6-metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-[2,4']bipiridinilo (ejemplo E.28) (5,7 g, 16,34 mmol) y ácido 3-nitrofenilborónico disponible en el mercado (3,274 g, 19,61 mmol) de acuerdo con el procedimiento general VI. Se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (6,6 g, 92 %). EM (ISP) 436,2 [(M+H)⁺]; p.f. 164 °C.

Ejemplo 307

3-[6-Metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-[2,4']bipiridinil-2'-il]-fenilamina

Una mezcla de 6-metil-2'-(3-nitro-fenil)-4-(4-trifluorometil-fenil)-[2,4']bipiridinilo (ejemplo 306) (6,6 g, 15,15 mmol) en THF-MeOH 1:1 (300 ml) y paladio al 10 % paladio sobre carbono (10 % mol) se hidrogenó (1 bar de hidrógeno) a 23 °C durante 2 h. El catalizador se retiró por filtración, se lavó con MeOH y el filtrado se evaporó completamente para dejar un producto en bruto, que se trituró con éter dietílico y se secó a alto vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo claro (6,0 g, 97 %). EM (ISP) 406,3 [(M+H)⁺]; p.f. 162 °C (desc.).

Ejemplo 312

Amida del ácido 4-metil-2-{1-[6-trifluorometil-4-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-2-il]-1H-imidazol-4-il}-tiazol-5-sulfónico

5 A *terc*-butilamida del ácido 4-metil-2-{1-[6-trifluorometil-4-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-2-il]-1H-imidazol-4-il}-tiazol-5-sulfónico (ejemplo 300) (0,150 g, 0,254 mmol) se le añadió TFA (5 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 23 °C durante 16 h. La mezcla se evaporó a sequedad y se repartió entre TBME y una solución saturada de NaHCO₃, la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄. La retirada del disolvente al vacío dejó un producto en bruto que se trituró con éter dietílico para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,070 g, 51 %). EM (ISP) 534,2 [(M+H)⁺]; p.f. 170 °C (desc.).

10 Ejemplo 313

Amida del ácido 2-{1-[6-trifluorometil-4-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-2-il]-1H-imidazol-4-il}-tiazol-5-sulfónico

15 A *terc*-butilamida del ácido 2-{1-[6-trifluorometil-4-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-2-il]-1H-imidazol-4-il}-tiazol-5-sulfónico (ejemplo 302) (0,150 g, 0,260 mmol) se le añadió TFA (5 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 23 °C durante 16 h. La mezcla se evaporó a sequedad y se repartió entre TBME y una solución saturada de NaHCO₃, la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄. La retirada del disolvente al vacío dejó un producto en bruto que se trituró con éter dietílico para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,120 g, 88 %). EM (ISP) 520,2 [(M+H)⁺]; p.f. >250 °C.

20 Ejemplo 314

Amida del ácido 5-{1-[6-trifluorometil-4-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-2-il]-1H-imidazol-4-il}-tiofeno-2-sulfónico

25 A *terc*-butilamida del ácido 5-{1-[6-trifluorometil-4-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-2-il]-1H-imidazol-4-il}-tiofeno-2-sulfónico (ejemplo 301) (0,200 g, 0,348 mmol) se le añadió TFA (5 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 23 °C durante 16 h. La mezcla se evaporó a sequedad y se repartió entre TBME y una solución saturada de NaHCO₃, la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄. La retirada del disolvente al vacío dejó un producto en bruto que se trituró con éter dietílico para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,170 g, 94 %). EM (ISP) 519,2 [(M+H)⁺]; p.f. 237 °C (desc.).

30 Ejemplo 315

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

35 A *terc*-butilamida del ácido 5-{4-[6-metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-2-il]-pirimidin-2-il}-tiofeno-2-sulfónico (ejemplo 303) (0,250 g, 0,469 mmol) se le añadió TFA (5 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 23 °C durante 16 h. La mezcla se evaporó a sequedad y se repartió entre TBME y una solución saturada NaHCO₃, la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄. La retirada del disolvente al vacío dejó un producto en bruto que se trituró con éter dietílico para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,200 g, 89 %). EM (ISP) 477,1 [(M+H)⁺]; p.f. >250 °C.

40 Ejemplo 316

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

45 A *terc*-butilamida del ácido 5-[6-metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-[2,4']bipiridinil-2'-il]-tiofeno-2-sulfónico (ejemplo 304) (0,170 g, 0,32 mmol) se le añadió TFA (5 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 23 °C durante 16 h. La mezcla se evaporó a sequedad y se repartió entre TBME y una solución saturada de NaHCO₃, la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄. La retirada del disolvente al vacío dejó un producto en bruto que se trituró con éter dietílico para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,135 g, 88 %). EM (ISP) 476,2 [(M+H)⁺]; p.f. >250 °C.

50 Ejemplo 317

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

55 A *terc*-butilamida del ácido 5-[6'-metil-4'-(4-trifluorometil-fenil)-[2,2']bipiridinil-6-il]-tiofeno-2-sulfónico (ejemplo 305) (0,170 g, 0,32 mmol) se le añadió TFA (5 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 23 °C durante 16 h. La mezcla se evaporó a sequedad y se repartió entre TBME y una solución saturada de NaHCO₃, la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄. La retirada del disolvente al vacío dejó un producto en bruto que se trituró con éter dietílico para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,130 g, 85 %). EM (ISP) 476,2 [(M+H)⁺]; p.f. 243 °C (desc.).

60 Ejemplo 318

N-(3-[6-Metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-[2-4']bipiridinil-2'-il]-fenil)-metanosulfonamida

65

A una solución enfriada y agitada de 3-[6-metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-[2,4']bipiridinil-2'-il]-fenilamina (ejemplo 307) (0,200 g, 0,493 mmol) en EtOAc (2 ml) y una sol. sat. de NaHCO₃ (1 ml) se le añadió cloruro de metanosulfonilo (1,0 ml, 13,6 mmol) y la mezcla se agitó a 23 °C durante 2 h. Se diluyó con EtOAc. Se lavó con una sol. sat. de NaHCO₃ y agua, la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄. La retirada del disolvente al vacío dejó un producto en bruto que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con EtOAc, seguido de trituración con éter dietílico para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,070 g, 29 %). EM (ISP) 484,4 [(M+H)⁺]; p.f. 196 °C.

Ejemplo 322

4-[6-Metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-2-il]-2-(3-nitro-fenil)-pirimidina

El compuesto del título se preparó a partir de 2-cloro-4-[6-metil-4-(4-trifluorometilfenil)-piridin-2-il]-pirimidina (ejemplo E.83) (3,6 g, 10,29 mmol) y ácido 3-nitrofenilborónico disponible en el mercado (2,062 g, 12,35 mmol) de acuerdo con el procedimiento general VI. Se obtuvo en forma de un sólido de color pardo claro (2,1 g, 46 %). EM (ISP) 437,2 [(M+H)⁺].

Ejemplo 324

terc-Butilamida del ácido 5-{2-[6-metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-2-il]-tiazol-4-il}-tiofeno-2-sulfónico

El compuesto del título se preparó a partir de 2-(4-bromo-tiazol-2-il)-6-metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-piridina (ejemplo E.80) (0,150 g, 0,375 mmol) y N-terc-butil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-tiofeno-2-sulfonamida (ejemplo F.1) (0,143 g, 0,413 mmol) de acuerdo con el procedimiento general VI. Se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (0,130 g, 64 %). EM (ISP) 538,3 [(M+H)⁺]; p.f. 171 °C.

Ejemplo 325

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

A terc-butilamida del ácido 5-{2-[6-metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-2-il]-tiazol-4-il}-tiofeno-2-sulfónico (ejemplo 324) (0,100 g, 0,186 mmol) se le añadió TFA (10 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 23 °C durante 16 h. La mezcla se evaporó a sequedad y se repartió entre EtOAc y una solución saturada de NaHCO₃, la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄. La retirada del disolvente al vacío dejó un producto en bruto que se trituró con éter dietílico para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,075 g, 83 %). EM (ISP) 482,3 [(M+H)⁺].

Ejemplo 326

3-[4-[6-Metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-2-il]-pirimidin-2-il]-fenilamina

Una mezcla de 4-[6-metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-2-il]-2-(3-nitro-fenil)-pirimidina (ejemplo 322) (2,1 g, 4,81 mmol) en THF-EtOH 1:1 (100 ml) y paladio al 10 % sobre carbono (1 % mol) se hidrogenó (1 bar de hidrógeno) a 23 °C durante 2 h. El catalizador se retiró por filtración, se lavó con EtOH y el filtrado se evaporó completamente para dejar un producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con heptano/EtOAc, seguido de trituración con éter dietílico para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (1,5 g, 76 %). EM (ISP) 407,4 [(M+H)⁺]; p.f. 167 °C.

Ejemplo 327

3-[6'-Metil-4'-(4-trifluorometil-fenil)-[2,2']bipiridinil-6-il]-fenilamina

1) El 6-metil-6'-(3-nitro-fenil)-4-(4-trifluorometil-fenil)-[2,2']bipiridinilo se preparó a partir de 6'-bromo-6-metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-[2,2']bipiridinilo (ejemplo E.26) (5,0 g, 12,71 mmol) y ácido 3-nitrofenilborónico disponible en el mercado (2,547 g, 15,26 mmol) de acuerdo con el procedimiento general VI. Se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (3,7 g, 66 %). EM (ISP) 436,2 [(M+H)⁺].

2) Una mezcla del 6-metil-6'-(3-nitro-fenil)-4-(4-trifluorometilfenil)-[2,2']bipiridinilo preparado anteriormente (3,4 g, 7,81 mmol) en THF-EtOH 1:1 (100 ml) y paladio al 10 % sobre carbono (1 % mol) se hidrogenó (1 bar de hidrógeno) a 23 °C durante 2 h. El catalizador se retiró por filtración, se lavó con EtOH y el filtrado se evaporó completamente para dejar un producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con heptano/EtOAc, seguido de trituración con éter dietílico para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (2,55 g, 80 %). EM (ISP) 406,3 [(M+H)⁺]; p.f. 167 °C.

Ejemplo 328

4-[4-[6-Metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-2-il]-pirimidin-2-il]-bencenosulfonamida

El compuesto del título se preparó a partir de 2-cloro-4-[6-metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-2-il]-pirimidina (ejemplo E.83) (0,150 g, 0,381 mmol) y ácido (4-aminosulfonilfenil)borónico disponible en el mercado [N° CAS 613660-87-0] (0,130 g, 0,457 mmol) de acuerdo con el procedimiento general VI. Se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (0,045 g, 25 %). EM (ISP) 471,1 [(M+H)⁺].

5 Ejemplo 329

4-[6-Metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-[2,4']bipiridinil-2'-il]-bencenosulfonamida

10 El compuesto del título se preparó a partir de 2'-cloro-6-metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-[2,4']bipiridinilo (ejemplo E.28) (0,150 g, 0,430 mmol) y ácido (4-aminosulfonilfenil)borónico disponible en el mercado [N° CAS 613660-87-0] (0,146 g, 0,516 mmol) de acuerdo con el procedimiento general VI. Se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (0,075 g, 37 %). EM (ISP) 470,3 [(M+H)⁺].

15 Ejemplo 330

N-(3-{4-[6-Metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-2-il]-pirimidin-2-il}-fenil)-metanosulfonamida

20 A una solución enfriada y agitada de 3-{4-[6-metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-2-il]-pirimidin-2-il}-fenilamina (ejemplo 326) (0,150 g, 0,369 mmol) en EtOAc (2 ml) y una sol. sat. de NaHCO₃ (1 ml) se le añadió cloruro de metanosulfonilo (1,0 ml, 13,6 mmol) y la mezcla se agitó a 23 °C durante 2 h. Se diluyó con EtOAc, se lavó con una sol. sat. de NaHCO₃ y agua, la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄. La retirada del disolvente al vacío dejó un producto en bruto que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con EtOAc, seguido de trituración con éter dietílico para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,085 g, 47 %). EM (ISP) 485,3 [(M+H)⁺].

25 Ejemplo 331

N-(3-{4-[6-Metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-2-il]-pirimidin-2-il}-fenil)-acetamida

30 A una solución enfriada y agitada de 3-{4-[6-metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-2-il]-pirimidin-2-il}-fenilamina (ejemplo 326) (0,150 g, 0,369 mmol) en EtOAc (2 ml) y una sol. sat. de NaHCO₃ (1 ml) se le añadió cloruro de acetilo (0,030 ml, 0,406 mmol) y la mezcla se agitó a 23 °C durante 1 h. Se diluyó con EtOAc, se lavó con una sol. sat. de NaHCO₃ y agua, la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄. La retirada del disolvente al vacío dejó un producto en bruto que se purificó por trituración con éter dietílico para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,100 g, 60 %). EM (ISP) 449,3 [(M+H)⁺].

Ejemplo 332

N-{3-[6'-Metil-4'-(4-trifluorometil-fenil)-[2,2']bipiridinil-6-il]-fenil}-acetamida

40 A una solución en agitación y enfriada de 3-[6'-metil-4'-(4-trifluorometil-fenil)-[2,2']bipiridinil-6-il]-fenilamina (ejemplo 327) (0,400 g, 0,986 mmol) en EtOAc (4 ml) y una sol. sat. de NaHCO₃ (2 ml) se le añadió cloruro de acetilo (0,080 ml, 1,085 mmol) y la mezcla se agitó a 23 °C durante 1 h. Se diluyó con EtOAc, se lavó con una sol. sat. de NaHCO₃ y agua, la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄. La retirada del disolvente al vacío dejó un producto en bruto que se purificó por trituración con éter dietílico para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,250 g, 57 %). EM (ISP) 484,2 [(M+H)⁺].

Ejemplo 333

50 N-{3-[6'-Metil-4'-(4-trifluorometil-fenil)-[2,2']bipiridinil-6-il]-fenil}-metanosulfonamida

A una solución enfriada y agitada de 3-[6'-metil-4'-(4-trifluorometil-fenil)-[2,2']bipiridinil-6-il]-fenilamina (ejemplo 327) (0,400 g, 0,986 mmol) en EtOAc (4 ml) y una sol. sat. de NaHCO₃ (2 ml) se le añadió cloruro de metanosulfonilo (1,08 ml, 14,7 mmol) y la mezcla se agitó a 23 °C durante 2 h. Se diluyó con EtOAc, se lavó con una sol. sat. de NaHCO₃ y agua, la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄. La retirada del disolvente al vacío dejó un producto en bruto que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con EtOAc, seguido de trituración con éter dietílico para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,090 g, 19 %). EM (ISP) 484,4 [(M+H)⁺].

Ejemplo 334

60 N-(*terc*-Butoxicarbonil)-N'-(3-[6'-metil-4'-(4-trifluorometil-fenil)-[2,2']bipiridinil-6-il]-fenil)-sulfamida

A una solución enfriada y agitada de isocianato de clorosulfonilo disponible en el mercado (0,215 ml, 2,47 mmol) en diclorometano (5 ml) se le añadió *terc*-butanol (0,232 ml, 2,47 mmol) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min. Después se añadieron 3-[6'-metil-4'-(4-trifluorometil-fenil)-[2,2']bipiridinil-6-il]-fenilamina (ejemplo 327) (0,200 g, 0,494 mmol) y trietilamina (0,42 ml, 2,96 mmol) y la mezcla se agitó a 23 °C durante 0,5 h. Se diluyó con DCM, se lavó

con una sol. sat. de NaHCO₃ y agua, la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄. La retirada del disolvente al vacío dejó un producto en bruto que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con heptano/EtOAc/THF, seguido de trituración con éter dietílico para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (0,100 g, 35 %). EM (ISP) 585,3 [(M+H)⁺].

5

Ejemplo 335

N-(*terc*-Butoxicarbonil)-N'-(3-{4-[6-metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-2-il]-pirimidin-2-il}-fenil)-sulfamida

10 A una solución enfriada y agitada de isocianato de clorosulfonilo disponible en el mercado (0,215 ml, 2,47 mmol) en diclorometano (5 ml) se le añadió *terc*-butanol (0,232 ml, 2,47 mmol) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min. Después se añadieron 3-{4-[6-metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-2-il]-pirimidin-2-il}-fenilamina (ejemplo 326) (0,200 g, 0,494 mmol) y trietilamina (0,42 ml, 2,96 mmol) y la mezcla se agitó a 23 °C durante 0,5 h. Se diluyó con DCM, se lavó con una sol. sat. de NaHCO₃ y agua, la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄. La retirada del disolvente al vacío dejó producto en bruto que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con heptano/EtOAc/THF, seguido de trituración con éter dietílico para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (0,100 g, 35 %). EM (ISP) 586,2 [(M+H)⁺].

15

Ejemplo 336

N-*terc*-Butil-3-r4-(3-metoxi-4-trifluorometil-fenil)-6-metil-[2,4']bipiridinil-2'-il]-bencenosulfonamida

20 El compuesto del título se preparó a partir de 2'-cloro-4-(3-metoxi-4-trifluorometil-fenil)-6-metil-[2,4']bipiridinilo (ejemplo E.99) (0,378 g, 1,0 mmol) y ácido 3-(*terc*-butilsulfamoil)-bencenoborónico disponible en el mercado (0,283 g, 1,1 mmol) de acuerdo con el procedimiento general VI. Se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (0,390 g, 70 %). EM (ISP) 556,5 [(M+H)⁺]; p.f. 189 °C.

25

Ejemplo 337

N-{3-[6'-Metil-4'-(4-trifluorometil-fenil)-[2,2']bipiridinil-6-il]-fenil}-sulfamida

30 A N-(*terc*-butoxicarbonil)-N'-(3-[6'-metil-4'-(4-trifluorometil-fenil)-[2,2']bipiridinil-6-il]-fenil)-sulfamida (ejemplo 334) (0,100 g, 0,171 mmol) se le añadió TFA (5 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 23 °C durante 16 h. La mezcla se evaporó a sequedad y se repartió entre EtOAc y una solución saturada de NaHCO₃, la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄. La retirada del disolvente al vacío dejó un producto en bruto que se trituró con éter dietílico para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,090 g, 98 %). EM (ISP) 485,4 [(M+H)⁺].

35

Ejemplo 338

N-(3-{4-[6-Metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-2-il]-pirimidin-2-il}-fenil)-sulfamida

40 A N-(*terc*-butoxicarbonil)-N'-(3{4-[6-metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-2-il]-pirimidin-2-il}-fenil)-sulfamida (ejemplo 335) (0,100 g, 0,171 mmol) se le añadió TFA (5 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 23 °C durante 16 h. La mezcla se evaporó a sequedad y se repartió entre EtOAc y una solución saturada de NaHCO₃, la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄. La retirada del disolvente al vacío dejó un producto en bruto que se trituró con éter dietílico para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,065 g, 78 %). EM (ISP) 486,3 [(M+H)⁺].

45

Ejemplo 339

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

50 El compuesto del título se preparó a partir de 2'-cloro-4-(3-metoxi-4-trifluorometil-fenil)-6-metil-[2,4']bipiridinilo (ejemplo E.99) (0,378 g, 1,0 mmol) y N-*terc*-butil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-tiofeno-2-sulfonamida (ejemplo F.1) (0,380 g, 1,1 mmol) de acuerdo con el procedimiento general VI. Se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (0,142 g, 25 %). EM (ISP) 562,3 [(M+H)⁺]; p.f. 209 °C (desc.).

55

Ejemplo 340

3-[4-(3-Metoxi-4-trifluorometil-fenil)-6-metil-[2,4']bipiridinil-2'-il]-bencenosulfonamida

60 A N-*terc*-butil-3-[4-(3-metoxi-4-trifluorometil-fenil)-6-metil-[2,4']bipiridinil-2'-il]-bencenosulfonamida (ejemplo 336) (0,277 g, 0,5 mmol) se le añadió TFA (3 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 23 °C durante 16 h. La mezcla se evaporó a sequedad y se repartió entre EtOAc y una solución saturada de NaHCO₃, la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄. La retirada del disolvente al vacío dejó un producto en bruto que se trituró con éter dietílico para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,250 g, 100 %). EM (ISP) 500,2 [(M+H)⁺]; p.f. 233 °C (desc.).

65

Ejemplo 341

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

5 A *tert*-butilamida del ácido 5-[4-(3-metoxi-4-trifluorometil-fenil)-6-metil-[2,4']bipiridinil-2'-il]-tiofeno-2-sulfónico (ejemplo 339) (0,100 g, 0,178 mmol) se le añadió TFA (3 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 23 °C durante 16 h. La mezcla se evaporó a sequedad y se repartió entre EtOAc y una solución saturada de NaHCO₃, la fase orgánica secó sobre Na₂SO₄. La retirada del disolvente al vacío dejó un producto en bruto que se trituró con éter dietílico para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,090 g, 100 %). EM (ISP) 506,2 [(M+H)⁺]; p.f. 261 °C (desc.).

Ejemplo 345

Ácido 3-[6'-metil-4'-(4-trifluorometil-fenil)-[2,2']bipiridinil-6-il]-bencenosulfónico

15 1) 2,2-Dimetil-propil éster del ácido 3-[6'-metil-4'-(4-trifluorometil-fenil)-[2,2']bipiridinil-6-il]-bencenosulfónico: El éster se preparó a partir de 6'-bromo-6-metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-[2,2']bipiridinilo (ejemplo E.26) (7,0 g, 17,8 mmol) y ácido 3-(2,2-dimetil-propiloxisulfonil)-bencenoborónico (ejemplo F.4) (8,159 g, 28,5 mmol) de acuerdo con el procedimiento general VI. Se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino (7,7 g, 80 %). EM (ISP) 541,3 [(M+H)⁺].

20 2) El compuesto del título se preparó a partir del 2,2-dimetil-propil éster del ácido 3-[6'-metil-4'-(4-trifluorometil-fenil)-[2,2']bipiridinil-6-il]-bencenosulfónico descrito anteriormente (7,7 g, 14,24 mmol) por calentamiento a reflujo en 1-propanol (15 ml) con propanolato sódico (1,7 M en n-propanol, 20,95 ml, 35,6 mmol) y 2-(dietilamino)etantio (2,48 ml, 16,38 mmol) durante 18 h. Se enfrió a ta, se añadió agua (300 ml), se añadió HCl 1 N (aprox. 50 ml) hasta que se alcanzó pH 3-4, se agitó durante 10 min, el sólido de retiró por filtración, se lavó tres veces con agua y después con acetona, y se secó a alto vacío para dar el compuesto del título (5,4 g, 81 %) en forma de un sólido de color blanquecino. EM (ISN) 469,1 [(M-H)].

Ejemplo 346

6-Metil-2'-[3-(morfolin-4-sulfonil)-fenil]-4-(4-trifluorometil-fenil)-[2,4']bipiridinilo

35 1) 2'-(3-Yodo-fenil)-6-metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-[2,4']bipiridinilo: Se disolvió 3-[6-metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-[2,4']bipiridinil-2'-il]-fenilamina (ejemplo 307) (5,0 g, 12,58 mmol) en CH₃CN (100 ml), después se enfrió a 0 °C y se añadió ácido acético (10 ml) y HCl conc. (5 ml), seguido de NaNO₂ (903 mg, 13,08 mmol) en agua (2 ml), se agitó durante 5 min, después se añadió KI (2,172 g, 13,08 mmol) en agua (3 ml), la mezcla se calentó hasta 50 °C y se agitó a 50 °C durante 30 min. Se vertió en una sol. sat. de NaHCO₃ y se extrajo con OEtOAc, las fases orgánicas se lavaron con salmuera y una pequeña cantidad de Na₂SO₃, se secaron sobre Na₂SO₄, se retiraron por filtración y se evaporaron por completo para dar un producto en bruto que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con n-heptano/EtOAc, seguido de trituración con éter dietílico/heptano para dar el 2'-(3-yodo-fenil)-6-metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-[2,4']bipiridinilo (2,7 g, 41 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (ISP) 517,1 [(M+H)⁺].

40 2) Cloruro de 3-[6-metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-[2,4']bipiridinil-2'-il]-bencenosulfonilo: A una solución en agitación del 2'-(3-yodo-fenil)-6-metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-[2,4']bipiridinilo descrito anteriormente (2,7 g, 5,23 mmol) en THF (70 ml) a -78 °C, se le añadió n-BuLi (1,6 M en hexano, 3,27 ml, 5,23 mmol) y la mezcla se agitó a -78 °C durante 15 min. Después se añadió dióxido de azufre gaseoso (aprox. 2,2 g, 35 mmol) provocando un incremento de 20 °C de la temperatura interna. La mezcla se dejó calentar a ta y se agitó durante 1 h. A esta mezcla de reacción que contenía el 3-[6-metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-[2,4']bipiridinil-2'-il]-bencenosulfonato de litio EM (ISP) 455,2 [(M+H)⁺] se le añadió N-clorosuccinimida (0,768 g, 5,75 mmol) y la mezcla se agitó a 23 °C durante 16 h para dar una solución del cloruro de 3-[6-metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-[2,4']bipiridinil-2'-il]-bencenosulfonil, que se dividió y se usó directamente en las siguientes etapas.

45 3) El compuesto del título se preparó a partir de una solución de cloruro de 3-[6-metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-[2,4']bipiridinil-2'-il]-bencenosulfonilo descrito anteriormente (aprox. 0,2 g, 0,41 mmol) por tratamiento con exceso de morfolina en THF (5 ml) a 50 °C durante 16 h. Se enfrió a ta, se diluyó con EtOAc, se lavó con HCl 1 N, la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄. La retirada del disolvente al vacío dejó un producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con n-heptano/EtOAc seguido de trituración con n-heptano/éter dietílico para dar el compuesto del título (0,150 g, 68 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (ISP) 539,9 [(M+H)⁺]; p.f. 115 °C.

Ejemplo 347

6-Metil-2'-[3-(tiomorfolin-4-sulfonil)-fenil]-4-(4-trifluorometil-fenil)-[2,4']bipiridinilo

65 El compuesto del título se preparó a partir de la solución de cloruro de 3-[6-metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-[2,4']bipiridinil-2'-il]-bencenosulfonilo (ejemplo 346, etapa 2) (aprox. 0,2 g, 0,41 mmol) por tratamiento con exceso de tiomorfolina en THF (5 ml) a 50 °C durante 16 h. Se enfrió a ta, se diluyó con

EtOAc, se lavó con HCl 1 N, la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄. La retirada del disolvente al vacío dejó un producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con n-heptano/EtOAc, seguido de trituración con n-heptano/éter dietílico para dar el compuesto del título (0,150 g, 66 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (ISP) 555,8 [(M+H)⁺]; p.f. 156 °C (desc.).

5

Ejemplo 348

N-(2-Hidroxi-etil)-3-[6-metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-[2,4']bipiridinil-2'-il]-bencenosulfonamida

El compuesto del título se preparó a partir de la solución de cloruro de 3-[6-metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-[2,4']bipiridinil-2'-il]-bencenosulfonilo (ejemplo 346, etapa 2) (aprox. 0,2 g, 0,41 mmol) por tratamiento con exceso de etanolamina en THF (5 ml) a 50 °C durante 16 h. Se enfrió a ta, se diluyó con EtOAc, se lavó con HCl 1 N, la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄. La retirada del disolvente al vacío dejó un producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con n-heptano/EtOAc, seguido de trituración con n-heptano/éter dietílico para dar el compuesto del título (0,045 g, 21 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (ISP) 514,0 [(M+H)⁺]; p.f. 103 °C (desc.).

15

Ejemplo 349

20 N-(2-Hidroxi-1,1-dimetil-etil)-3-[6-metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-[2,4']bipiridinil-2'-il]-bencenosulfonamida

El compuesto del título se preparó a partir de la solución de cloruro de 3-[6-metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-[2,4']bipiridinil-2'-il]-bencenosulfonilo (ejemplo 346, etapa 2) (aprox. 0,2 g, 0,41 mmol) por tratamiento con exceso de 2-amino-2-metil-1-propanol en THF (5 ml) a 50 °C durante 16 h. Se enfrió a ta, se diluyó con EtOAc, se lavó con HCl 1 N, la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄. La retirada del disolvente al vacío dejó un producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con n-heptano/EtOAc seguido de trituración con n-heptano/éter dietílico para dar el compuesto del título (0,035 g, 16 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (ISP) 542,2 [(M+H)⁺]; p.f. 92 °C.

25

30 Ejemplo 350

6-Metil-2'-[3-(4-metil-piperazin-1-sulfonil)-fenil]-4-(4-trifluorometil-fenil)-[2,4']bipiridinilo

El compuesto del título se preparó a partir de la solución de cloruro de 3-[6-metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-[2,4']bipiridinil-2'-il]-bencenosulfonilo (ejemplo 346, etapa 2) (aprox. 0,2 g, 0,41 mmol) por tratamiento con exceso de N-metilpiperazina en THF (5 ml) a 50 °C durante 16 h. Se enfrió a ta, se diluyó con EtOAc, se lavó con HCl 1 N, la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄. La retirada del disolvente al vacío dejó un producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con n-heptano/EtOAc, seguido de trituración con n-heptano/éter dietílico para dar el compuesto del título (0,085 g, 37 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (ISP) 552 8 [(M+H)⁺]; p.f. 180 °C (desc.).

40

Ejemplo 351

{3-[6'-Metil-4'-(4-trifluorometil-fenil)-[2,2']bipiridinil-6-il]-fenil}-amida del ácido morfolin-4-sulfónico

A una solución en agitación de 3-[6'-metil-4'-(4-trifluorometil-fenil)-[2,2']bipiridinil-6-il]-fenilamina (ejemplo 327) (0,200 g, 0,5 mmol) y trietilamina (0,21 ml, 1,5 mmol) en diclorometano (5 ml) se le añadió cloruro de morfolin-4-sulfonilo disponible en el mercado (0,101 mg, 0,55 mmol) y la mezcla se agitó a 23 °C durante 30 min. Se diluyó con DCM, se lavó con una sol. sat. de NaHCO₃ y agua, la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄. La retirada del disolvente al vacío dejó un producto en bruto que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con heptano/EtOAc, seguido de trituración con heptano/éter dietílico para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (0,035 g, 13 %). EM (ISP) 555,2 [(M+H)⁺]; p.f. 191 °C.

50

Ejemplo 352

N,N-(Dimetil)-N'-{3-[6'-metil-4'-(4-trifluorometil-fenil)-[2,2']bipiridinil-6-il]-fenil}-sulfamida

A una solución en agitación de 3-[6'-metil-4'-(4-trifluorometil-fenil)-[2,2']bipiridinil-6-il]-fenilamina (ejemplo 327) (0,200 g, 0,5 mmol) y trietilamina (0,21 ml, 1,5 mmol) en diclorometano (5 ml) se le añadió cloruro de dimetilsulfamilo disponible en el mercado (0,078 mg, 0,55 mmol) y la mezcla se agitó a 23 °C durante 30 min. Se diluyó con DCM, se lavó con una sol. sat. de NaHCO₃ y agua, la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄. La retirada del disolvente al vacío dejó un producto en bruto que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con heptano/EtOAc, seguido de trituración con heptano/éter dietílico para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (0,020 g, 8 %). EM (ISP) 513,0 [(M+H)⁺].

60

65

Ejemplo 354

3-[6'-Metil-4'-(4-trifluorometil-fenil)-[2,2']bipiridinil-6-il]-N-propionil-bencenosulfonamida

Una mezcla de 3-[6'-metil-4'-(4-trifluorometil-fenil)-[2,2']bipiridinil-6-il]-bencenosulfonamida (ejemplo 266) (470 mg, 1,0 mmol) y anhídrido propiónico (0,77 ml, 6 mmol) en ácido propiónico (5 ml) se agitó a 150 °C durante 2 días. Se enfrió a ta, se diluyó con EtOAc, se extrajo con una sol. sat. de NaHCO₃, se secó sobre Na₂SO₄, se retiró por filtración y se evaporó por completo para dar un producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con n-heptano/acetato de etilo, seguido de trituración con éter dietílico/n-heptano para dar el compuesto del título (350 mg, 66 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (ISP) 526,9 [(M+H)⁺]; p.f. 173 °C.

Ejemplo 355

2-(3-Metanosulfonil-fenil)-4-[6-metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-2-il]-pirimidina

El compuesto del título se preparó a partir de 2-cloro-4-[6-metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-2-il]-pirimidina (ejemplo E.83) (0,350 g, 1,0 mmol) y ácido (3-metilsulfonilfenil)borónico disponible en el mercado (0,220 g, 1,0 mmol) de acuerdo con el procedimiento general VI. Se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino (0,280 g, 59 %). EM (ISP) 470,1 [(M+H)⁺]; p.f. 208 °C.

Ejemplo 356

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

El compuesto del título se preparó a partir de 6'-bromo-6-metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-[2,2']bipiridinilo (ejemplo E.26) (0,39 g, 1,1 mmol) y ácido (3-metilsulfonilfenil)borónico disponible en el mercado (0,218 g, 1,0 mmol) de acuerdo con el procedimiento general VI. Se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (0,420 g, 90 %). EM (ISP) 469,1 [(M+H)⁺]; p.f. 186 °C.

Ejemplo 357

6-Metil-6'-(3-metilsulfonil-fenil)-4-(4-trifluorometil-fenil)-[2,2']bipiridinilo

El compuesto del título se preparó a partir de 6'-bromo-6-metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-[2,2']bipiridinilo (ejemplo E.26) (0,39 g, 1,1 mmol) y ácido 3-(metiltio)fenilborónico disponible en el mercado (0,183 g, 1,1 mmol) de acuerdo con el procedimiento general VI. Se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (0,150 g, 31 %). EM (ISP) 437,1 [(M+H)⁺]; p.f. 144 °C.

Ejemplo 358

6-Metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-[2,2':6',4"]terpiridin-2"-ilamina

1) 2"-(2,5-Dimetil-pirrol-1-il)-6-metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-[2,2':6',4"]terpiridina: Se preparó a partir de 6'-bromo-6-metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-[2,2']bipiridinilo (ejemplo E.26) (0,39 g, 1,1 mmol) y ácido 2-(2,5-dimetil-pirrol-1-il)-piridin-4-borónico (ejemplo F.5) (0,295 g, 1,1 mmol) de acuerdo con el procedimiento general VI. Se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (0,220 g, 45 %) y una goma adicional de color pardo claro (270 mg). EM (ISP) 485,2 [(M+H)⁺]; p.f. 175 °C.

2) Una mezcla de la 2"-(2,5-dimetil-pirrol-1-il)-6-metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-[2,2':6',4"]terpiridina descrita anteriormente (470 mg, 0,969 mmol), clorhidrato de hidroxilamina (337 mg, 4,849 mmol), una sol. 1,5 M de NaOH (1,62 ml, 2,43 mmol) en 1-propanol (5 ml) se agitó a 120 °C durante 3 h en un tubo cerrado herméticamente. Se enfrió a ta, se vertió la mezcla de reacción directamente sobre una columna de gel de sílice y se sometió a cromatografía con EtOAc seguido de trituración con éter dietílico/heptano para dar el compuesto del título (0,110 g, 27 %) en forma de un sólido de color amarillo claro. EM (ISP) 407,3 [(M+H)⁺]; p.f. 160 °C.

Ejemplo 359

N-(2-Hidroxi-etil)-3-[6'-metil-4'-(4-trifluorometil-fenil)-[2,2']bipiridinil-6-il]-bencenosulfonamida

El compuesto del título se preparó a partir de cloruro de 3-[6'-metil-4'-(4-trifluorometil-fenil)-[2,2']bipiridinil-6-il]-bencenosulfonilo (ejemplo I.2) (0,275 g, 0,5 mmol) por tratamiento con exceso de etanolamina en THF (5 ml) a 23 °C durante 16 h. Se diluyó con EtOAc, se lavó con HCl 1 N, la fase orgánica se secó sobre Ka₂SO₄. La retirada del disolvente al vacío dejó un producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con n-heptano/EtOAc seguido de trituración con n-heptano/éter dietílico para dar el compuesto del título (0,110 g, 43 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (ISP) 513,9 [(M+H)⁺]; p.f. 110 °C (desc.).

Ejemplo 360

4-[4-[6-Metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-2-il]-pirimidin-2-il]-piridin-2-ilamina

1) 2-[2-(2,5-Dimetil-pirrol-1-il)-piridin-4-il]-4-[6-metil-4-(4-trifluorometilfenil)-piridin-2-il]-pirimidina: Se preparó a partir de 2-cloro-4-[6-metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-2-il]-pirimidina (ejemplo E.83) (0,35 g, 1,0 mmol) y ácido 2-(2,5-dimetil-pirrol-1-il)-piridin-4-borónico (ejemplo F.5) (0,297 g, 1,1 mmol) de acuerdo con el procedimiento general VI. Se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (0,150 g, 31 %) y una goma adicional de color pardo claro (190 mg). EM (ISP) 486,1 [(M+H)⁺]; p.f. 177 °C.

2) Una mezcla de la 2-[2-(2,5-dimetil-pirrol-1-il)-piridin-4-il]-4-[6-metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-2-il]-pirimidina descrito anteriormente (280 mg, 0,577 mmol), clorhidrato de hidroxilamina (200 mg, 2,89 mmol), una sol. 1,5 M de NaOH (0,96 ml, 1,44 mmol) en 1-propanol (3 ml) se agitó a 120 °C durante 3 h en un tubo cerrado herméticamente. Se enfrió a ta, se vertió la mezcla de reacción directamente sobre una columna de gel de sílice y se sometió a cromatografía con EtOAc, seguido de trituración con éter dietílico/heptano para dar el compuesto del título (0,050 g, 27 %) en forma de un sólido de color blanquecino. EM (ISP) 408,4 [(M+H)⁺]; p.f. 217 °C.

Ejemplo 361

3-[4-Metil-6-(4-trifluorometil-fenil)-[2,4']bipiridinil-2'-il]-fenilamina

1) El 4-metil-2'-(3-nitro-fenil)-6-(4-trifluorometil-fenil)-[2,4']bipiridinilo se preparó a partir de 2'-cloro-4-metil-6-(4-trifluorometil-fenil)-[2,4']bipiridinilo (ejemplo E.94) (1,25 g, 3,6 mmol) y ácido 3-nitrofenilborónico disponible en el mercado (0,718 g, 4,3 mmol) de acuerdo con el procedimiento general VI. Se obtuvo en forma de un sólido de color pardo claro (1,03 g, 66 %). EM (ISP) 436,1 [(M+H)⁺]; p.f. 91 °C.

2) Una mezcla del 4-metil-2'-(3-nitro-fenil)-6-(4-trifluorometilfenil)-[2,4']bipiridinilo preparado anteriormente (1,12 g, 3,0 mmol) en THF-MeOH 1:1 (100 ml) y paladio al 10 % sobre carbono (1 %mol) se hidrogenó (1 bar de hidrógeno) a 23 °C durante 2 h. El catalizador se retiró por filtración, se lavó con MeOH y el filtrado se evaporó completamente para dejar un producto en bruto, que se purificó por trituración con éter dietílico para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo claro (0,914 g, 88 %). EM (ISP) 406,5 [(M+H)⁺]; p.f. 87 °C (desc.).

Ejemplo 363

N-(2-Hidroxi-1,1-dimetil-etil)-3-[6'-metil-4'-(4-trifluorometil-fenil)-[2,2']bipiridinil-6-il]-bencenosulfonamida

El compuesto del título se preparó a partir de cloruro de 3-[6'-metil-4'-(4-trifluorometil-fenil)-[2,2']bipiridinil-6-il]-bencenosulfonilo (ejemplo I.2) (0,228 g, 0,47 mmol) por tratamiento con exceso de 2-amino-2-metil-1-propanol en THF (10 ml) a 23 °C durante 1 h. Se diluyó con EtOAc, se lavó con ácido cítrico al 5 %, una sol. sat. de NaHCO₃ y salmuera, la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄. La retirada del disolvente al vacío dejó un producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con n-heptano/EtOAc, seguido de trituración con n-heptano/éter dietílico para dar el compuesto del título (0,158 g, 63 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (ISP) 541,9 [(M+H)⁺]; p.f. 171 °C.

Ejemplo 365

N,N-Bis-(2-[2-(2-(2-metoxi-etoxi)-etoxi)-etil]-3-[6'-metil-4'-(4-trifluorometil-fenil)-[2,2']bipiridinil-6-il]-benceno-sulfonamida

El compuesto del título se preparó a partir de cloruro de 3-[6'-metil-4'-(4-trifluorometil-fenil)-[2,2']bipiridinil-6-il]-bencenosulfonilo (ejemplo I.2) (0,258 g, 0,528 mmol) por tratamiento con bis-[2-[2-(2-(2-metoxi-etoxi)-etoxi)-etil]-amina [N° CAS 123852-08-4] (0,210 g, 0,528 mmol) y Et₃N (0,221 ml, 1,58 mmol) en THF (5 ml) a 23 °C durante 1 h. Se diluyó con EtOAc, se lavó con ácido cítrico al 5 %, una sol. sat. de NaHCO₃ + una sol. 2 M de Na₂CO₃ y salmuera, la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄. La retirada del disolvente al vacío dejó un producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con EtOAc/EtOH para dar el compuesto del título (0,158 g, 63 %) en forma de un aceite de color amarillo. EM (ISP) 850,5 [(M+H)⁺].

Ejemplo 366

N,N-Bis-(2-hidroxi-etil)-3-[6'-metil-4'-(4-trifluorometil-fenil)-[2,2']bipiridinil-6-il]-bencenosulfonamida

El compuesto del título se preparó a partir de cloruro de 3-[6'-metil-4'-(4-trifluorometil-fenil)-[2,2']bipiridinil-6-il]-bencenosulfonilo (ejemplo I.2) (0,210 g, 0,429 mmol) por tratamiento con exceso de dietanolamina en THF (5 ml) a 23 °C durante 16 h. Se diluyó con EtOAc, se lavó con ácido cítrico al 5 %, una sol. sat. de NaHCO₃ y salmuera, la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄. La retirada del disolvente al vacío dejó un producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con EtOAc seguido de trituración con n-heptano/éter dietílico para dar el compuesto del título (0,120 g, 50 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (ISP) 557,6 [(M+H)⁺]; p.f. 176 °C.

Ejemplo 367

N-(2-(2-[2-(2-Metoxi-etoxi)-etoxi1-etoxi]-etil)-3-[6'-metil-4'-(4-trifluorometil-fenil)-[2,2']bipiridinil-6-il]-benceno-sulfonamida

5 El compuesto del título se preparó a partir de cloruro de
3-[6'-metil-4'-(4-trifluorometil-fenil)-[2,2']bipiridinil-6-il]-bencenosulfonilo (ejemplo 1,2) (0,210 g, 0,429 mmol) por
tratamiento con 2-{2-[2-(2-metoxi-etoxi)-etoxi]-etilamina [N° CAS 85030-56-41 (0,089 g, 0,429 mmol) y Et₃N
(0,180 ml, 1,287 mmol) en THF (5 ml) a 23 °C durante 16 h. Se diluyó con EtOAc, se lavó con ácido cítrico al 5 %, una
10 sol. sat. de NaHCO₃ y salmuera, la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄. La retirada del disolvente al vacío dejó un
producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con EtOAc dio el compuesto del
título (0,080 g, 28 %) en forma de un aceite de color naranja. EM (ISP) 659,7 [(M+H)⁺].

Ejemplo 368

6'-[3-(1,1-Dioxo-1λ6-tiomorfolin-4-sulfonil)-fenil]-6-metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-[2,2']bipiridinilo

El compuesto del título se preparó a partir de cloruro de
3-[6'-metil-4'-(4-trifluorometil-fenil)-[2,2']bipiridinil-6-il]-bencenosulfonilo (ejemplo 1,2) (0,300 g, 0,613 mmol) por
tratamiento con tiomorfolin-1,1-dióxido disponible en el mercado (0,166 g, 1,226 mmol) y Et₃N (0,260 ml, 1,84 mmol)
20 en THF (5 ml) a 23 °C durante 16 h. Se diluyó con EtOAc, se lavó con ácido cítrico al 5 %, una sol. sat. de NaHCO₃ y
salmuera, la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄. La retirada del disolvente al vacío dejó un producto en bruto, que se
purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con EtOAc seguido de trituración con éter dietílico/heptano
para dar el compuesto del título (0,170 g, 47 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (ISP) 588,1 [(M+H)⁺]; p.f.
230 °C (desc.).

Ejemplo 369

6-Metil-6'-[3-(pirrolidin-1-sulfonil)-fenil]-4-(4-trifluorometil-fenil)-[2,2']bipiridinilo

30 El compuesto del título se preparó a partir de cloruro de
3-[6'-metil-4'-(4-trifluorometil-fenil)-[2,2']bipiridinil-6-il]-bencenosulfonilo (ejemplo 1,2) (0,300 g, 0,613 mmol) por
tratamiento con pirrolidina (0,131 mg, 1,84 mmol) en THF (5 ml) a 23 °C durante 16 h. Se diluyó con EtOAc, se lavó con
ácido cítrico al 5 %, una sol. sat. de NaHCO₃ y salmuera, la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄. La retirada del
disolvente al vacío dejó un producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con
35 EtOAc seguido de trituración con éter dietílico/heptano para dar el compuesto del título (0,230 g, 71 %) en forma de un
sólido de color blanco. EM (ISP) 524,3 [(M+H)⁺]; p.f. 174 °C.
Ejemplo 370

6-Metil-6'-[3-(4-metil-piperazin-1-sulfonil)-fenil]-4-(4-trifluorometil-fenil)-[2,2']bipiridinilo

40 El compuesto del título se preparó a partir de cloruro de
3-[6'-metil-4'-(4-trifluorometil-fenil)-[2,2']bipiridinil-6-il]-bencenosulfonilo (ejemplo 1,2) (0,300 g, 0,613 mmol) por
tratamiento con pirrolidina (0,184 mg, 1,84 mmol) en THF (5 ml) a 23 °C durante 16 h. Se diluyó con EtOAc, se lavó con
ácido cítrico al 5 %, una sol. sat. de NaHCO₃ y salmuera, la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄. La retirada del
45 disolvente al vacío dejó un producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con
EtOAc seguido de trituración con éter dietílico/heptano para dar el compuesto del título (0,210 g, 62 %) en forma de un
sólido de color blanco. EM (ISP) 553,3 [(M+H)⁺]; p.f. 167 °C (desc.).

Ejemplo 371

N-(2-Metoxi-etil)-3-[6'-metil-4'-(4-trifluorometil-fenil)-[2,2']bipiridinil-6-il]-bencenosulfonamida

El compuesto del título se preparó a partir de cloruro de
3-[6'-metil-4'-(4-trifluorometil-fenil)-[2,2']bipiridinil-6-il]-bencenosulfonilo (ejemplo 1,2) (0,300 g, 0,613 mmol) por
tratamiento con 2-metoxietilamina disponible en el mercado (0,138 mg, 1,84 mmol) en THF (5 ml) a 23 °C durante 16 h.
55 Se diluyó con EtOAc, se lavó con ácido cítrico al 5 %, una sol. sat. de NaHCO₃ y salmuera, la fase orgánica se secó
sobre Na₂SO₄. La retirada del disolvente al vacío dejó un producto en bruto, que se purificó por cromatografía en
columna sobre gel de sílice con EtOAc seguido de trituración con éter dietílico/heptano para dar el compuesto del título
(0,200 g, 62 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (ISP) 528,2 [(M+H)⁺]; p.f. 126 °C.

Ejemplo 372

N-[2-(2-Hidroxi-etoxi)-etil]3-[6'-metil-4'-(4-trifluorometil-fenil)-[2,2']bipiridinil-6-il]-bencenosulfonamida

65 El compuesto del título se preparó a partir de cloruro de
3-[6'-metil-4'-(4-trifluorometil-fenil)-[2,2']bipiridinil-6-il]-bencenosulfonilo (ejemplo 1,2) (0,300 g, 0,613 mmol) por

tratamiento con 2-(2-aminoetoxi)etanol disponible en el mercado (0,194 mg, 1,84 mmol) en THF (5 ml) a 23 °C durante 16 h. Se diluyó con EtOAc, se lavó con ácido cítrico al 5 %, una sol. sat. de NaHCO₃ y salmuera, la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄. La retirada del disolvente al vacío dejó un producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con EtOAc seguido de trituración con éter dietílico/heptano para dar el compuesto del título (0,210 g, 61 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (ISP) 558,2 [(M+H)⁺]; p.f. 123 °C.

Ejemplo 373

6-Metil-6'-[3-(morfolin-4-sulfonil)-fenil]-4-(4-trifluorometil-fenil)-[2,2']bipiridinilo

El compuesto del título se preparó a partir de cloruro de 3-[6'-metil-4'-(4-trifluorometil-fenil)-[2,2']bipiridinil-6-il]-bencenosulfonilo (ejemplo 1.2) (0,300 g, 0,613 mmol) por tratamiento con morfolina (0,160 mg, 1,84 mmol) en THF (5 ml) a 23 °C durante 16 h. Se diluyó con EtOAc, se lavó con ácido cítrico al 5 %, una sol. sat. de NaHCO₃ y salmuera, la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄. La retirada del disolvente al vacío dejó un producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con EtOAc seguido de trituración con éter dietílico/heptano para dar el compuesto del título (0,250 g, 75 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (ISP) 540,3 [(M+H)⁺]; p.f. 216 °C.

Ejemplo 420

N-[2-(2-Metoxi-etoxi)-etil]-3-[6'-metil-4'-(4-trifluorometil-fenil)-[2,2']bipiridinil-6-il]-bencenosulfonamida

El compuesto del título se preparó a partir de cloruro de 3-[6'-metil-4'-(4-trifluorometil-fenil)-[2,2']bipiridinil-6-il]-bencenosulfonilo (ejemplo 1,2) (0,200 g, 0,409 mmol) por tratamiento con 2-(2-metoxi-etoxi)-etilamina disponible en el mercado [N° CAS 31576-51-91 (0,244 mg, 2,04 mmol) en THF (5 ml) a 23 °C durante 16 h. Se diluyó con EtOAc, se lavó con ácido cítrico al 5 %, una sol. sat. de NaHCO₃ y salmuera, la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄. La retirada del disolvente al vacío dejó un producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con EtOAc seguido de trituración con éter dietílico/heptano para dar el compuesto del título (0,160 g, 68 %) en forma de un aceite de color amarillo claro. EM (ISP) 572,2 [(M+H)⁺].

Ejemplo 421

N-[2-[2-(2-Metoxi-etoxi)-etoxi]-etil]-3-[6'-metil-4'-(4-trifluorometil-fenil)-[2,2']bipiridinil-6-il]-bencenosulfonamida

El compuesto del título se preparó a partir de cloruro de 3-[6'-metil-4'-(4-trifluorometil-fenil)-[2,2']bipiridinil-6-il]-bencenosulfonilo (ejemplo 1.2) (0,200 g, 0,409 mmol) por tratamiento con 2-[2-(2-metoxi-etoxi)-etoxi]-etilamina [N° CAS 74654-07-21 (0,334 mg, 2,04 mmol) en THF (5 ml) a 23 °C durante 16 h. Se diluyó con EtOAc, se lavó con ácido cítrico al 5 %, una sol. sat. de NaHCO₃ y salmuera, la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄. La retirada del disolvente al vacío dejó un producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con EtOAc, seguido de trituración con éter dietílico/heptano para dar el compuesto del título (0,180 g, 71 %) en forma de un aceite de color amarillo claro. EM (ISP) 616,2 [(M+H)⁺].

Ejemplo 422

N-Metil-3-[6'-metil-4'-(4-trifluorometil-fenil)-[2,2']bipiridinil-6-il]-bencenosulfonamida

El compuesto del título se preparó a partir de cloruro de 3-[6'-metil-4'-(4-trifluorometil-fenil)-[2,2']bipiridinil-6-il]-bencenosulfonilo (ejemplo 1,2) (0,200 g, 0,409 mmol) por tratamiento con metilamina disponible en el mercado (2 M en THF, 2,05 ml, 4,1 mmol) en THF (5 ml) a 23 °C durante 16 h. Se diluyó con EtOAc, se lavó con ácido cítrico al 5 %, una sol. sat. de NaHCO₃ y salmuera, la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄. La retirada del disolvente al vacío dejó un producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con EtOAc seguido de trituración con éter dietílico/heptano para dar el compuesto del título (0,130 g, 65 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (ISP) 484,2 [(M+H)⁺]; p.f. 176 °C.

Ejemplo 423

N,N-Dimetil-3-[6'-metil-4'-(4-trifluorometil-fenil)-[2,2']bipiridinil-6-il]-bencenosulfonamida

El compuesto del título se preparó a partir de cloruro de 3-[6'-metil-4'-(4-trifluorometil-fenil)-[2,2']bipiridinil-6-il]-bencenosulfonilo (ejemplo 1,2) (0,200 g, 0,409 mmol) por tratamiento con dimetilamina disponible en el mercado (40 % en agua, 0,52 ml, 4,1 mmol) en THF (5 ml) a 23 °C durante 16 h. Se diluyó con EtOAc, se lavó con ácido cítrico al 5 %, una sol. sat. de NaHCO₃ y salmuera, la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄. La retirada del disolvente al vacío dejó un producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con EtOAc seguido de trituración con éter dietílico/heptano para dar el compuesto del título (0,110 g, 54 %) en forma de una espuma de color blanco. EM (ISP) 498,3 [(M+H)⁺]; p.f. 155 °C.

Ejemplo 424

N-Ciclopropil-3-[6'-metil-4'-(4-trifluorometil-fenil)-[2,2']bipiridinil-6-il]-bencenosulfonamida

5 El compuesto del título se preparó a partir de cloruro de 3-[6'-metil-4'-(4-trifluorometil-fenil)-[2,2']bipiridinil-6-il]-bencenosulfonilo (ejemplo I.2) (0,200 g, 0,409 mmol) por tratamiento con ciclopropilamina disponible en el mercado (0,14 ml, 2,05 mmol) en THF (5 ml) a 23 °C durante 16 h. Se diluyó con EtOAc, se lavó con ácido cítrico al 5 %, una sol. sat. de NaHCO₃ y salmuera, la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄. La retirada del disolvente al vacío dejó un producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con EtOAc seguido de trituración con éter dietílico/heptano para dar el compuesto del título (0,090 g, 43 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (ISP) 510,2 [(M+H)⁺]; p.f. 150 °C.

Ejemplo 425

15 N-Ciclopropil-N-metil-3-[6'-metil-4'-(4-trifluorometil-fenil)-[2,2']bipiridinil-6-il]-bencenosulfonamida

El compuesto del título se preparó a partir de cloruro de 3-[6'-metil-4'-(4-trifluorometil-fenil)-[2,2']bipiridinil-6-il]-bencenosulfonilo (ejemplo I.2) (0,200 g, 0,409 mmol) por tratamiento con N-ciclopropil-N-metilamina disponible en el mercado [N° CAS 5163-20-21 (0,16 ml, 2,05 mmol) en THF (5 ml) a 23 °C durante 16 h. Se diluyó con EtOAc, se lavó con ácido cítrico al 5 %, una sol. sat. de NaHCO₃ y salmuera, la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄. La retirada del disolvente al vacío dejó un producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con EtOAc seguido de trituración con éter dietílico/heptano para dar el compuesto del título (0,110 g, 51 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (ISP) 524,3 [(M+H)⁺]; p.f. 157 °C.

Ejemplo 426

6'-[3-(Azetidín-1-sulfonil)-fenil]-6-metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-[2,2']bipiridinilo

El compuesto del título se preparó a partir de cloruro de 3-[6'-metil-4'-(4-trifluorometil-fenil)-[2,2']bipiridinil-6-il]-bencenosulfonilo (ejemplo I.2) (0,200 g, 0,409 mmol) por tratamiento con azetidina disponible en el mercado [N° CAS 503-29-71 (0,14 ml, 2,05 mmol) en THF (5 ml) a 23 °C durante 16 h. Se diluyó con EtOAc, se lavó con ácido cítrico al 5 %, una sol. sat. de NaHCO₃ y salmuera, la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄. La retirada del disolvente al vacío dejó un producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con EtOAc seguido de trituración con éter dietílico/heptano para dar el compuesto del título (0,110 g, 53 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (ISP) 510,2 [(M+H)⁺]; p.f. 158 °C.

Ejemplo 427

1-(3-[6'-Metil-4'-(4-trifluorometil-fenil)-[2,2']bipiridinil-6-il]-bencenosulfonil)-piperidin-4-ol

El compuesto del título se preparó a partir de cloruro de 3-[6'-metil-4'-(4-trifluorometil-fenil)-[2,2']bipiridinil-6-il]-bencenosulfonilo (ejemplo I.2) (0,200 g, 0,409 mmol) por tratamiento con 4-hidroxipiperidina disponible en el mercado [N° CAS 5382-16-1] (0,207 g, 2,05 mmol) en THF (5 ml) a 23 °C durante 16 h. Se diluyó con EtOAc, se lavó con ácido cítrico al 5 %, una sol. sat. de NaHCO₃ y salmuera, la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄. La retirada del disolvente al vacío dejó un producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con EtOAc seguido de trituración con éter dietílico/heptano para dar el compuesto del título (0,130 g, 57 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (ISP) 554,3 [(M+H)⁺]; p.f. 195 °C.

Ejemplo 428

1-(3-[6'-Metil-4'-(4-trifluorometil-fenil)-[2,2']bipiridinil-6-il]-bencenosulfonil)-azetidín-3-ol

El compuesto del título se preparó a partir de cloruro de 3-[6'-metil-4'-(4-trifluorometil-fenil)-[2,2']bipiridinil-6-il]-bencenosulfonilo (ejemplo I.2) (0,200 g, 0,409 mmol) por tratamiento con clorhidrato de 3-hidroxiazetidina disponible en el mercado [N° CAS 18621-18-61 (0,224 mg, 2,05 mmol) y trietilamina (0,57 ml), 4,1 mmol) en THF (5 ml) a 23 °C durante 16 h. Se diluyó con EtOAc, se lavó con ácido cítrico al 5 %, una sol. sat. de NaHCO₃ y salmuera, la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄. La retirada del disolvente al vacío dejó un producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con EtOAc seguido de trituración con éter dietílico/heptano para dar el compuesto del título (0,120 g, 55 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (ISP) 526,3 [(M+H)⁺]; p.f. 205 °C.

Ejemplo 429

6'-[3-(4-Metoxi-piperidin-1-sulfonil)-fenil]-6-metil-4-(4-trifluorometilfenil)-[2,2']bipiridinilo

El compuesto del título se preparó a partir de cloruro de

3-[6'-metil-4'-(4-trifluorometil-fenil)-[2,2']bipiridinil-6-il]-bencenosulfonilo (ejemplo 1,2) (0,200 g, 0,409 mmol) por tratamiento con 4-metoxipiperidina disponible en el mercado [N° CAS 4045-24-31 (0,236 g, 2,05 mmol) en THF (5 ml) a 23 °C durante 16 h. Se diluyó con EtOAc, se lavó con ácido cítrico al 5 %, una sol. sat. de NaHCO₃ y salmuera, la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄. La retirada del disolvente al vacío dejó un producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con EtOAc seguido de trituración con éter dietílico/heptano para dar el compuesto del título (0,090 g, 39 %) en forma de una espuma de color blanco. EM (ISP) 568,3 [(M+H)⁺]; p.f. 107 °C.

Ejemplo 430

2-(1-(3-[6'-Metil-4'-(4-trifluorometil-fenil)-[2,2']bipiridinil-6-il]-bencenosulfonil)-piperidin-4-iloxi)-etanol

El compuesto del título se preparó a partir de cloruro de 3-[6'-metil-4'-(4-trifluorometil-fenil)-[2,2']bipiridinil-6-il]-bencenosulfonilo (ejemplo 1,2) (0,200 g, 0,409 mmol) por tratamiento con 4-(2-hidroxietoxi)piperidina [N° CAS 40256-14-21 (0,297 g, 2,05 mmol) en THF (5 ml) a 23 °C durante 16 h. Se diluyó con EtOAc, se lavó con ácido cítrico al 5 %, una sol. sat. de NaHCO₃ y salmuera, la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄. La retirada del disolvente al vacío dejó un producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con EtOAc seguido de trituración con éter dietílico/heptano para dar el compuesto del título (0,120 g, 49 %) en forma de una espuma de color blanco. EM (ISP) 598,3 [(M+H)⁺].

Ejemplo 431

N-Bencil-3-[6'-metil-4'-(4-trifluorometil-fenil)-[2,2']bipiridinil-6-il]-bencenosulfonamida

El compuesto del título se preparó a partir de cloruro de 3-[6'-metil-4'-(4-trifluorometil-fenil)-[2,2']bipiridinil-6-il]-bencenosulfonilo (ejemplo 1,2) (0,200 g, 0,409 mmol) por tratamiento con bencilamina disponible en el mercado (0,22 ml, 2,05 mmol) en THF (5 ml) a 23 °C durante 16 h. Se diluyó con EtOAc, se lavó con ácido cítrico al 5 %, una sol. sat. de NaHCO₃ y salmuera, la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄. La retirada del disolvente al vacío dejó un producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con EtOAc seguido de trituración con éter dietílico/heptano para dar el compuesto del título (0,100 g, 49 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (ISP) 560,2 [(M+H)⁺]; p.f. 168 °C.

Ejemplo 432

N-(4-Metoxi-bencil)-3-[6'-metil-4'-(4-trifluorometil-fenil)-[2,2']bipiridinil-6-il]-bencenosulfonamida

El compuesto del título se preparó a partir de cloruro de 3-[6'-metil-4'-(4-trifluorometil-fenil)-[2,2']bipiridinil-6-il]-bencenosulfonilo (ejemplo 1,2) (0,200 g, 0,409 mmol) por tratamiento con 4-metoxibencilamina disponible en el mercado (0,27 ml, 2,05 mmol) en THF (5 ml) a 23 °C durante 16 h. Se diluyó con EtOAc, se lavó con ácido cítrico al 5 %. una sol. sat. de NaHCO₃ y salmuera, la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄. La retirada del disolvente al vacío dejó un producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con EtOAc seguido de trituración con éter dietílico/heptano para dar el compuesto del título (0,130 g, 53 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (ISP) 590,2 [(M+H)⁺]; p.f. 126 °C (desc.).

Ejemplo 433

N-(4-Fluoro-bencil)-3-[6'-metil-4'-(4-trifluorometil-fenil)-[2,2']bipiridinil-6-il]-bencenosulfonamida

El compuesto del título se preparó a partir de cloruro de 3-[6'-metil-4'-(4-trifluorometil-fenil)-[2,2']bipiridinil-6-il]-bencenosulfonilo (ejemplo 1,2) (0,200 g, 0,409 mmol) por tratamiento con 4-fluorobencilamina disponible en el mercado (0,23 ml, 2,05 mmol) en THF (5 ml) a 23 °C durante 16 h. Se diluyó con EtOAc, se lavó con ácido cítrico al 5 %, una sol. sat. de NaHCO₃ y salmuera, la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄. La retirada del disolvente al vacío dejó un producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con EtOAc seguido de trituración con éter dietílico/heptano para dar el compuesto del título (0,110 g, 46 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (ISP) 578,2 [(M+H)⁺]; p.f. 175 °C.

Ejemplo 434

6-Metil-6'-(3-[4-(piridin-4-iloxi)-piperidin-1-sulfonil]-fenil)-4-(4-trifluorometil-fenil)-[2,2']bipiridinilo

El compuesto del título se preparó a partir de cloruro de 3-[6'-metil-4'-(4-trifluorometil-fenil)-[2,2']bipiridinil-6-il]-bencenosulfonilo (ejemplo 1,2) (0,200 g, 0,409 mmol) por tratamiento con 4-(piperidin-4-iloxi)-piridina [N° CAS 224178-65-81 (0,365 g, 2,05 mmol) en THF (5 ml) a 23 °C durante 16 h. Se diluyó con EtOAc, se lavó con ácido cítrico al 5 %, una sol. sat. de NaHCO₃ y salmuera, la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄. La retirada del disolvente al vacío dejó un producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con EtOAc, seguido de trituración con éter dietílico/heptano para dar el compuesto del título (0,130 g, 50 %) en forma de una espuma de color blanco. EM (ISP) 631,3 [(M+H)⁺].

Ejemplo 435

6-Metil-6'-(3-[4-(pirimidin-2-iloxi)-piperidin-1-sulfonil]-fenil)-4-(4-trifluorometil-fenil-[2,2']bipiridinilo

El compuesto del título se preparó a partir de cloruro de 3-[6'-metil-4'-(4-trifluorometil-fenil)-[2,2']bipiridinil-6-il]-bencenosulfonilo (ejemplo 1,2) (0,200 g, 0,409 mmol) por tratamiento con 2-(piperidin-4-iloxi)-pirimidina disponible en el mercado [N° CAS 499240-48-11 (0,367 g, 2,05 mmol) en THF (5 ml) a 23 °C durante 16 h. Se diluyó con EtOAc, se lavó con ácido cítrico al 5 %, una sol. sat. de NaHCO₃ y salmuera, la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄. La retirada del disolvente al vacío dejó un producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con EtOAc, seguido de trituración con éter dietílico/heptano para dar el compuesto del título (0,140 g, 54 %) en forma de una espuma de color blanco. EM (ISP) 632,3 [(M+H)⁺]; p.f. 134 °C (desc.).

Ejemplo 436

N-terc-Butil-3-[6'-metil-4'-(4-trifluorometoxi-fenil)-[2,2']bipiridinil-6-il]-bencenosulfonamida

Una mezcla en agitación de 6-metil-4-(4-trifluorometoxifenil)-piridin-2-il éster del ácido trifluoro-metanosulfónico (Ejemplo A.63) (0,221 g, 0,55 mmol), N-terc-butil-3-(6-tributilestananil-piridin-2-il)-bencenosulfonamida (Ejemplo F.6) (0,290 g, 0,50 mmol), tetraquis(trifenil-fosfina)paladio (0,032 g, 5 %mol) en tolueno (5 ml) se calentó en condiciones de reflujo durante 18 h. Se enfrió a ta, se extrajo con acetato de etilo y agua, la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄. La retirada del disolvente al vacío dejó un producto en bruto que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con n-heptano/acetato de etilo para dar el compuesto del título después de trituración con éter dietílico en forma de un sólido de color blanco (100 mg, 34 %). EM (ISP) 542,8 [(M+H)⁺]; p.f. 148 °C.

Ejemplo 437

3-[6'-Metil-4'-(4-trifluorometoxi-fenil)-[2,2']bipiridinil-6-il]-bencenosulfonamida

A N-terc-butil-3-[6-[4-metil-6-(4-trifluorometil-fenil)-pirimidin-2-il]-piridin-2-il]-bencenosulfonamida (Ejemplo 436) (0,100 g, 0,185 mmol) se le añadió TFA (3 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 23 °C durante 3 h. La mezcla se repartió entre EtOAc y una solución saturada de NaHCO₃, la fase orgánica se secó sobre MgSO₄. La retirada del disolvente al vacío dejó un producto en bruto que se trituró con éter dietílico para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (0,068 g, 76 %). EM (ISP) 486,0 [(M+H)⁺]; p.f. 231 °C (desc.).

Ejemplo 438

N-terc-Butil-3-[6'-metil-4'-(3-metil-4-trifluorometil-fenil)-[2,2']bipiridinil-6-il]-bencenosulfonamida

Una mezcla en agitación de 6-metil-4-(3-metil-4-trifluorometil-fenil)-piridin-2-il éster del ácido trifluoro-metanosulfónico (Ejemplo A.64) (0,250 g, 0,626 mmol), N-terc-butil-3-(6-tributilestananil-piridin-2-il)-bencenosulfonamida (Ejemplo F.6) (0,363 g, 0,626 mmol), tetraquis(trifenil-fosfina)paladio (0,036 g, 5 %mol) en tolueno (5 ml) se calentó en condiciones de reflujo durante 18 h. La retirada del disolvente al vacío dejó un producto en bruto que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con n-heptano/acetato de etilo para dar el compuesto del título después de trituración con éter dietílico en forma de un sólido de color blanco (300 mg, 88 %). EM (ISP) 539,8 [(M+H)⁺]; p.f. 150 °C (desc.).

Ejemplo 439

3-[6'-Hidroximetil-4'-(4-trifluorometil-fenil)-[2,2']bipiridinil-6-il]-bencenosulfonamida

1) N-terc-Butil-3-[6'-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-4'-(4-trifluorometil-fenil)-[2,2']bipiridinil-6-il]-bencenosulfonamida: Una mezcla en agitación de 2-bromo-6-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-4-(4-trifluorometil-fenil)-piridina (Ejemplo A.65) (0,400 g, 0,894 mmol), N-terc-butil-3-(6-tributilestananil-piridin-2-il)-bencenosulfonamida (Ejemplo F.6) (0,518 g, 0,894 mmol), tetraquis(trifenil-fosfina)paladio (0,052 g, 5 %mol) en tolueno (5 ml) se calentó en condiciones de reflujo durante 18 h. Después de enfriar a ta, la mezcla de reacción se sometió directamente a cromatografía en columna sobre gel de sílice con n-heptano/acetato de etilo para dar la N-terc-butil-3-[6'-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-4'-(4-trifluorometil-fenil)-[2,2']bipiridinil-6-il]-bencenosulfonamida (550 mg, 98 %) en forma de un aceite de color amarillo claro. EM (ISP) 626,0 [(M+H)⁺].

2) A la N-terc-butil-3-[6'-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-4'-(4-trifluorometil-fenil)-[2,2']bipiridinil-6-il]-bencenosulfonamida descrita anteriormente (0,550 g, 0,88 mmol) se le añadió TFA (5 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 23 °C durante 18 h. La mezcla se vertió en una solución 3 N de NaOH (100 ml) y se agitó a 23 °C durante 15 min, después se repartió entre EtOAc y agua, la fase orgánica se lavó con una solución saturada de NaHCO₃ y se secó sobre MgSO₄. La retirada del disolvente al vacío dejó un producto en bruto que se trituró con éter dietílico para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (0,100 g, 23 %). EM (ISP) 486,0 [(M+H)⁺]; p.f. 213 °C (desc.).

Ejemplo 440

3-[6'-Metil-4'-(3-metil-4-trifluorometil-fenil)-[2,2']bipiridinil-6-il]-bencenosulfonamida

5 A N-*terc*-butil-3-[6'-metil-4'-(3-metil-4-trifluorometil-fenil)-[2,2']bipiridinil-6-il]-bencenosulfonamida (Ejemplo 438) (0,300 g, 0,556 mmol) se le añadió TFA (5 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 23 °C durante 16 h. La mezcla se repartió entre EtOAc y una solución saturada de NaHCO₃, la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄. La retirada del disolvente al vacío dejó un producto en bruto que se trituró con éter dietílico para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (0,090 g, 33 %). EM (ISP) 484,1 [(M+H)⁺]; p.f. >250 °C.

10

Ejemplo 443

N-Acetil-3-[6'-metil-4'-(4-trifluorometil-fenil)-[2,2']bipiridinil-6-il]-bencenosulfonamida

15 Una mezcla de 3-[6'-metil-4'-(4-trifluorometil-fenil)-[2,2']bipiridinil-6-il]-bencenosulfonamida (ejemplo 266) (300 mg, 0,639 mmol) y anhídrido acético (2,42 ml, 25,6 mmol) en ácido acético (5 ml) se agitó a 130 °C durante 3 días. Se enfrió a ta, se diluyó con EtOAc, se extrajo con una sol. sat. de NaHCO₃, se secó sobre Na₂SO₄, se retiró por filtración y se evaporó por completo para dar un producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con n-heptano/acetato de etilo seguido de trituración con éter dietílico/n-heptano para dar el compuesto del título (290 mg, 88 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (ISP) 512,0 [(M+H)⁺]; p.f. 244 °C.

20

Ejemplo 444

3-[6'-Metil-4'-(4-trifluorometil-fenil)-[2,2']bipiridinil-6-il]-N-(tetrahidro-piran-4-il)-bencenosulfonamida

25

El compuesto del título se preparó a partir de cloruro de 3-[6'-metil-4'-(4-trifluorometil-fenil)-[2,2']bipiridinil-6-il]-bencenosulfonilo (ejemplo 1,2) (0,465 g, 0,951 mmol) por tratamiento con 4-aminotetrahidropirano disponible en el mercado [N° CAS 38041-19-9] (0,192 g, 1,9 mmol) en THF (5 ml) a 23 °C durante 16 h. Se diluyó con EtOAc, se lavó con ácido cítrico al 5 %, una sol. sat. de NaHCO₃ y salmuera, la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄. La retirada del disolvente al vacío dejó un producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con EtOAc seguido de trituración con éter dietílico/heptano para dar el compuesto del título (0,460 g, 87 %) en forma de un sólido de color blanquecino. EM (ISP) 554,2 [(M+H)⁺]; p.f. 163 °C (desc.).

30

Ejemplo 445

35

3-[6'-Metil-4'-(4-trifluorometil-fenil)-[2,2']bipiridinil-6-il]-N-(2,2,2-trifluoro-etil)-bencenosulfonamida

El compuesto del título se preparó a partir de cloruro de 3-[6'-metil-4'-(4-trifluorometil-fenil)-[2,2']bipiridinil-6-il]-bencenosulfonilo (ejemplo 1,2) (0,465 g, 0,951 mmol) por tratamiento con 2,2,2-trifluoretilamina disponible en el mercado [N° CAS 753-90-21] (0,15 ml, 1,9 mmol) y trietilamina (1,33 ml, 9,51 mmol) en THF (5 ml) a 23 °C durante 16 h. Se diluyó con EtOAc, se lavó con ácido cítrico al 5 %, una sol. sat. de NaHCO₃ y salmuera, la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄. La retirada del disolvente al vacío dejó un producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con EtOAc, seguido de trituración con éter dietílico/heptano para dar el compuesto del título (0,220 g, 46 %) en forma de un sólido de color blanquecino. EM (ISP) 552,2 [(M+H)⁺]; p.f. 198 °C.

40

45

Ejemplo 446

N-Etil-3-[6'-metil-4'-(4-trifluorometil-fenil)-[2,2']bipiridinil-6-il]-bencenosulfonamida

50 El compuesto del título se preparó a partir de cloruro de 3-[6'-metil-4'-(4-trifluorometil-fenil)-[2,2']bipiridinil-6-il]-bencenosulfonilo (ejemplo 1,2) (0,465 g, 0,951 mmol) por tratamiento con etilamina disponible en el mercado (2 M en THF, 2,38 ml, 4,76 mmol) y trietilamina (1,33 ml, 9,51 mmol) en THF (5 ml) a 23 °C durante 16 h. Se diluyó con EtOAc, se lavó con ácido cítrico al 5 %, una sol. sat. de NaHCO₃ y salmuera, la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄. La retirada del disolvente al vacío dejó un producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con EtOAc, seguido de trituración con éter dietílico/heptano para dar el compuesto del título (0,260 g, 55 %) en forma de un sólido de color blanquecino. EM (ISP) 498,3 [(M+H)⁺]; p.f. 135 °C.

55

Ejemplo 454

N-Butiril-3-[6'-metil-4'-(4-trifluorometil-fenil)-[2,2']bipiridinil-6-il]-bencenosulfonamida

60 Una mezcla de 3-[6'-metil-4'-(4-trifluorometil-fenil)-[2,2']bipiridinil-6-il]-bencenosulfonamida (ejemplo 266) (300 mg, 0,639 mmol) y anhídrido n-butírico (1,05 ml) se agitó a 150 °C durante 6 h. Se enfrió a 80 °C, se diluyó con n-heptano, se enfrió a ta durante una noche, el precipitado se retiró por filtración, se lavó con n-heptano y se secó a alto vacío para dar el compuesto del título (300 mg, 87 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (ISP) 539,8 [(M+H)⁺]; p.f. 188 °C.

65

Ejemplo 455

N-Isobutiril-3-[6'-metil-4'-(4-trifluorometil-fenil)-[2,2']bipiridinil-6-il]-bencenosulfonamida

- 5 Una mezcla de 3-[6'-metil-4'-(4-trifluorometil-fenil)-[2,2']bipiridinil-6-il]-bencenosulfonamida (ejemplo 266) (300 mg, 0,639 mmol) e anhídrido isobutírico (1,06 ml) se agitó a 150 °C durante 6 h. Se enfrió a 80 °C, se diluyó con n-heptano, se enfrió a ta durante una noche, el precipitado se retiró por filtración, se lavó con n-heptano y se secó a alto vacío para dar el compuesto del título (250 mg, 73 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (ISP) 539,8 [(M+H)⁺]; p.f. 190 °C.

10 Ejemplo 462

N-(2-Metoxi-acetil)-3-[6'-metil-4'-(4-trifluorometil-fenil)-[2,2']bipiridinil-6-il]-bencenosulfonamida

- 15 Una mezcla de 3-[6'-metil-4'-(4-trifluorometil-fenil)-[2,2']bipiridinil-6-il]-bencenosulfonamida (ejemplo 266) (300 mg, 0,639 mmol), N-etildiisopropilamina (0,22 ml, 1,278 mmol) y cloruro de metoxiacetilo (0,067 ml, 0,639 mmol) en diclorometano (3 ml) se agitó a 23 °C durante 16 h. Se diluyó con diclorometano, se lavó con agua, la fase orgánica se secó sobre MgSO₄. La retirada del disolvente al vacío dejó un producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con n-heptano/EtOAc, seguido de trituración con éter dietílico para dar el compuesto del título (46 mg, 13 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (ISP) 542,7 [(M+H)⁺]; p.f. 188 °C.

- 20 Preparación de las composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos de la invención:

Ejemplo I

- 25 Se producen de manera convencional **comprimidos** de la siguiente composición:

	<u>mg/Comprimido</u>
Principio activo	100
Lactosa en polvo	95
Almidón blanco de maíz	35
Polivinilpirrolidona	8
Carboximetilalmidón de Na	10
Estearato de magnesio	2
Peso del comprimido	<u>250</u>

Ejemplo II

- 30 Se producen de manera convencional **comprimidos** de la siguiente composición:

	<u>mg/Comprimido</u>
Principio activo	200
Lactosa en polvo	100
Almidón blanco de maíz	64
Polivinilpirrolidona	12
Carboximetilalmidón de Na	20
Estearato de magnesio	4
Peso del comprimido	<u>400</u>

Ejemplo III

- 35 Se producen **cápsulas** de la siguiente composición:

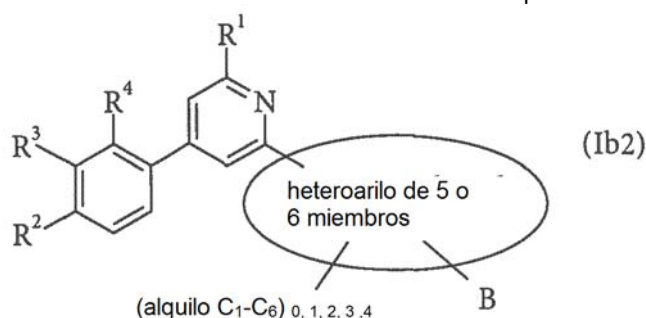
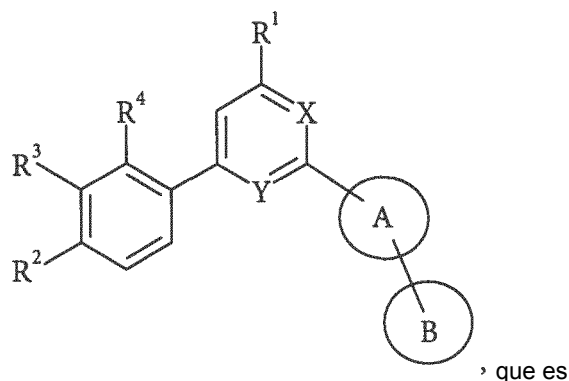
	<u>mg/Cápsula</u>
Principio activo	50
Lactosa cristalina	60
Celulosa microcristalina	34
Talco	5
Estearato de magnesio	1
Peso del relleno de la cápsula	150

El principio activo que tiene un tamaño de partícula adecuado, la celulosa cristalina y la celulosa microcristalina se mezclan de forma homogénea entre sí, se criban y posteriormente se mezclan con talco y estearato de magnesio. Con la mezcla final se rellenan las cápsulas gelatina dura de un tamaño adecuado.

5

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



5 en la que

el heteroarilo de 5 o 6 miembros es imidazolilo, [1,2,4]oxadiazolilo, pirrolilo, 1H-pirazolilo, piridinilo, [1,2,4] triazolilo, tiazolilo, pirimidinilo o tiofenilo, cada uno de los cuales opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆;

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

- halo,
- nitro,
- 15 alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con hidroxilo,
- NR^aR^b, en el que R^a y R^b son independientemente H, alquilo C₁₋₆ o -(CO)-alquilo C₁₋₆,
- S-alquilo C₁₋₆,
- (SO₂)-OH,
- (SO₂)-alquilo C₁₋₆,
- 20 -(SO₂)-NR^cR^d, en el que R^c y R^d son independientemente:

- H,
- alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con hidroxilo,
- haloalquilo C₁₋₆,
- 25 alcoxi C₁₋₆,
- (CO)alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con alcoxi C₁₋₆,
- (CH₂CH₂O)_nCHR^e, en el que R^e es H o CH₂OH y n es 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10,
- (CH₂)_m-arilo, en el que m es 1 o 2 y el arilo está opcionalmente sustituido con halo o alcoxi C₁₋₆,
- 30 -(CH₂)_p-cicloalquilo C₃₋₆, en el que p es 0 o 1,
- heteroalquilo de 5 o 6 miembros,

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

un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en hidroxilo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ que está opcionalmente sustituido con hidroxilo, y un heteroariloxi de 5 o 6 miembros,

40 NHSO₂-alquilo C₁₋₆, y
NHSO₂-NR^hRⁱ en el que R^h y Rⁱ son independientemente H, alquilo C₁₋₆, -(CO)O- alquilo C₁₋₆, o R^h y Rⁱ junto con

el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocicloalquilo de 4, 5 o 6 miembros que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre nitrógeno, oxígeno o azufre, en el que dicho anillo heterocicloalquilo de 4, 5 o 6 miembros está opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆;

5 R¹ es H, halógeno, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₁₋₆;
R² es H, ciano, halógeno, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ o cicloalquilo C₃₋₆;
R³ es halógeno, H, alcoxi C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, o es NR^lR^k en el que R^l
y R^k se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en:

10 H, cicloalquilo C₃₋₈, arilo, heteroarilo que tiene de 5 a 12 átomos en el anillo y alquilo C₁₋₆ que está
opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno,
hidroxilo, cicloalquilo C₃₋₈, arilo, heteroarilo que tiene de 5 a 12 átomos en el anillo y -NR^lR^m, en el que R^l y R^m se
seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en H y alquilo C₁₋₆;

15 o R^l y R^k pueden formar, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un grupo heterocíclico opcionalmente
sustituido que comprende de 5 a 12 átomos, en el anillo que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional
seleccionado entre nitrógeno, oxígeno o azufre, en el que dicho grupo heteroarilo está opcionalmente sustituido
con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes que se seleccionan entre el grupo que consiste en halógeno,
hidroxilo, alquilo C₁₋₆ y haloalquilo C₁₋₆;

20 o R² y R³ juntos pueden formar un puente dioxo;
R⁴ es H o halo;
así como sales farmacéuticamente aceptables del mismo,
excluyendo los siguientes compuestos de la fórmula (I):

25 6,6'-Dimetil-4,4'-difeníl-[2,2']bipiridinilo,
6,6'-Dimetil-4,4'-di-p-tolil-[2,2']bipiridinilo,
4,4'-Difeníl-[2,2']bipiridinilo,
4-Feníl-[2,2';6',2'']terpiridina,
30 4,4'-Di-p-tolil-[2,2']bipiridinilo,
6-Bromometil-6'-metil-4,4'-difeníl-[2,2']bipiridinilo,
4,4'-Bis-(4-cloro-feníl)-6,6'-dimetil-[2,2']bipiridinilo,
4-Feníl-2-(4-piridin-2-il-tiazol-2-il)-piridina,
4,4'-Bis-(4-fluoro-feníl)-[2,2']bipiridinilo,
35 4,4'-Bis-(2,4-difluoro-feníl)-[2,2']bipiridinilo,
4,4'-Bis-(2,3,4-trifluoro-feníl)-[2,2']bipiridinilo,
4,4'-Bis-(4-cloro-feníl)-[2,2']bipiridinilo, 3-(4-feníl-2-piridil)-5-feníl-1,2,4-triazol,
4-p-tolil-[2,2';6',2'']terpiridina, y
4-((4-metoxifenil)-2,2':6',2'')-terpiridina.

40 2. Los compuestos de fórmula (Ib2) de acuerdo con la reivindicación 1, en los que B es un arilo sustituido o un
heteroarilo sustituido de 5 o 6 miembros, en el que los sustituyentes se seleccionan entre el grupo que consiste en:

45 nitro,
alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con hidroxilo,
haloalquilo C₁₋₆,
NR^aR^b, en el que R^a y R^b son independientemente H o -(M)-alquilo C₁₋₆,
-S-alquilo C₁₋₆,
NHSO₂-alquilo C₁₋₆,
50 NHSO₂-NR^hRⁱ en el que R^h y Rⁱ son independientemente H, alquilo C₁₋₆ o -(CO)O- alquilo C₁₋₆ - (SO₂)-alquilo C₁₋₆,
-(SO₂)-OH,
-(SO₂)-NR^cR^d, en el que R^c y R^d son independientemente:

55 H,
alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con hidroxilo o halo,
-(CO)alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con alcoxi C₁₋₆,
-(CH₂CH₂O)_nCHR^e, en el que R^e es H o CH₂OH y n es 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10,
-(CH₂)_m-arilo, en el que m es 1 o 2 y el arilo está opcionalmente sustituido con halo o alcoxi C₁₋₆,
-(CH₂)_p-C₃₋₆ cicloalquilo, en el que p es 0 o 1,
60 heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros, y

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

65

hidroxi, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido con hidroxi o heteroarilo de 5 o 6 miembros;

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

R² es halógeno o haloalquilo C₁₋₆;

5 R³ es H, halógeno, alcoxi C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ y haloalcoxi C₁₋₆;

R⁴ es H o halo;

así como sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

10 3. Los compuestos de fórmula (Ib2) de acuerdo con la reivindicación 2, en el que B es un arilo sustituido o un heteroarilo sustituido de 5 o 6 miembros, en el que el sustituyente es nitro.

15 4. Los compuestos de fórmula (Ib2) de acuerdo con la reivindicación 3, en los que estos están seleccionados entre el grupo que consiste en 6-metil-2'-(3-nitro-fenil)-4-(4-trifluorometil-fenil)-[2,4']bipiridinilo y 4-[6-metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-2-il]-2-(3-nitro-fenil)-pirimidina.

20 5. Los compuestos de fórmula (Ib2) de acuerdo con la reivindicación 2, en los que B es un arilo sustituido o un heteroarilo sustituido de 5 o 6 miembros, en el que el sustituyente NR^aR^b, en el que R^a y R^b son independientemente H o -(CO)-alquilo C₁₋₆.

6. Los compuestos de fórmula (Ib2) de acuerdo con la reivindicación 5, en los que estos están seleccionados entre el grupo que consiste en:

25 5-[1-[6-Ciclopropil-4-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-2-il]-1H-imidazol-4-il]-piridin-2-ilamina;

5-[1-[6-Metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-2-il]-1H-imidazol-4-il]-piridin-2-ilamina;

6-Metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-[2,3';5',3"]terpiridin-6"-ilamina;

5-[6-Metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-[2,3']bipiridinil-5'-il]-pirimidin-2-ilamina;

6-Ciclopropil-4-(4-trifluorometil-fenil)-[2,3';5',3"]terpiridin-6"-ilamina;

30 6-Metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-[2,2';6',3"]terpiridin-6"-ilamina;

5-[6'-Metil-4'-(4-trifluorometil-fenil)-[2,2']bipiridinil-6-il]-pirimidin-2-ilamina;

6-Metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-[2,4';2',3"]terpiridin-6"-ilamina;

5-[6-Metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-[2,4']bipiridinil-2'-il]-pirimidin-2-ilamina;

6-Ciclopropil-4-(4-trifluorometil-fenil)-[2,4';2',3"]terpiridin-6"-ilamina;

35 5-[6-Ciclopropil-4-(4-trifluorometil-fenil)-[2,4']bipiridinil-2'-il]-pirimidin-2-ilamina;

5-[1-[4-(4-Cloro-fenil)-6-metil-piridin-2-il]-1H-imidazol-4-il]-piridin-2-ilamina;

4-(4-Cloro-fenil)-6-metil-[2,3';5',3"]terpiridin-6"-ilamina;

5-[2-[6-Metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-2-il]-tiazol-4-il]-piridin-2-ilamina;

5-[2-[6-Metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-2-il]-tiazol-4-il]-pirimidin-2-ilamina;

40 5-[5-[6-Metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-2-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piridin-2-ilamina;

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

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

4-[6-Metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-2-il]-[2,5']bipirimidinil-2'-ilamina;

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

45 5-[1-[4-(3,4-Dicloro-fenil)-6-metil-piridin-2-il]-1H-imidazol-4-il]-piridin-2-ilamina;

5-[5-[6-Metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-2-il]-tiofen-2-il]-piridin-2-ilamina;

S-[5-[6-Metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-2-il]-tiofen-2-il]-pirimidin-2-ilamina;

5-[5-[4-(3,4-Dicloro-fenil)-6-metil-piridin-2-il]-tiofen-2-il]-piridin-2-ilamina;

5-[5-[4-(3,4-Dicloro-fenil)-6-metil-piridin-2-il]-tiofen-2-il]-pirimidin-2-ilamina;

50 5-[5-[6-Metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-2-il]-tiofen-3-il]-piridin-2-ilamina;

3-[6-Metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-[2,4']bipiridinil-2'-il]-fenilamina;

3-[4-[6-Metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-2-il]-pirimidin-2-il]-fenilamina;

3-[6'-Metil-4'-(4-trifluorometil-fenil)-[2,2']bipiridinil-6-il]-fenilamina;

N-(3-[4-[6-Metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-2-il]-pirimidin-2-il]-fenil)-acetamida;

N-(3-[6'-Metil-4'-(4-trifluorometil-fenil)-[2,2']bipiridinil-6-il]-fenil)-acetamida;

55 6-Metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-[2,2';6',4"]terpiridin-2"-ilamina;

4-[4-[6-Metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-2-il]-pirimidin-2-il]-piridin-2-ilamina; y

3-[4-Metil-6-(4-trifluorometil-fenil)-[2,4']bipiridinil-2'-il]-fenilamina.

60 7. Los compuestos de fórmula (Ib2) de acuerdo con la reivindicación 2, en los que B es un arilo sustituido o un heteroarilo sustituido de 5 o 6 miembros, en el que el sustituyente es -S-alquilo C₁₋₆.

8. El compuesto de fórmula (Ib2) de acuerdo con la reivindicación 7, en el que este es 6-metil-6'-(3-metilsulfanil-fenil)-4-(4-trifluorometil-fenil)-[2,2']bipiridinilo.

65 9. Los compuestos de fórmula (Ib2) de acuerdo con la reivindicación 2, en los que B es un arilo sustituido o un heteroarilo sustituido de 5 o 6 miembros, en el que el sustituyente es S(O)₂-alquilo C₁₋₆.

10. Los compuestos de fórmula (Ib2) de acuerdo con la reivindicación 9, en los que estos están seleccionados entre el grupo que consiste en:

5 2-((3-Metanosulfonyl-phenyl)-4-[6-methyl-4-(4-trifluoromethyl-phenyl)-pyridin-2-yl]-pyrimidina; y
6'-(3-Metanosulfonyl-phenyl)-6-methyl-4-(4-trifluoromethyl-phenyl)-[2,2']bipyridinilo.

10 11. Los compuestos de fórmula (Ib2) de acuerdo con la reivindicación 2, en el que B es un arilo sustituido o un heteroarilo sustituido de 5 o 6 miembros, en el que el sustituyente es $-(SO_2)-NR^cR^d$, en el que R^c y R^d son independientemente: H, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con hidroxilo o halo, $-(CO)$ alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con alcoxi C_{1-6} , $-(CH_2CH_2O)_nCHR^e$, en el que R^e es H o CH_2OH y n es 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10, $-(CH_2)_m$ -arilo opcionalmente sustituido con halo o alcoxi C_{1-6} , en el que m es 1 o 2 y el arilo está opcionalmente sustituido con halo, alcoxi C_{1-6} o $-(CH_2)_p$ -cicloalquilo C_{3-6} , en el que p es 0 o 1 y un heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros.

15 12. Los compuestos de fórmula (Ib2) de acuerdo con la reivindicación 11, en los que estos están seleccionados entre el grupo que consiste en:

4-[6'-Methyl-4'-(4-trifluoromethyl-phenyl)-[2,2']bipyridinyl-6-yl]-benzenesulfonamide;
3-{5-[6-Methyl-4-(4-trifluoromethyl-phenyl)-pyridin-2-yl]-[1,2,4]oxadiazol-3-yl}-benzenesulfonamide;
N-*tert*-Butyl-3-[6'-methyl-4'-(4-trifluoromethyl-phenyl)-[2,2']bipyridinyl-6-yl]-benzenesulfonamide;
20 N-*tert*-Butyl-3-[4-[6-methyl-4-(4-trifluoromethyl-phenyl)-pyridin-2-yl]-pyrimidin-2-yl]-benzenesulfonamide;
N-*tert*-Butyl-3-[2-[6-methyl-4-(4-trifluoromethyl-phenyl)-pyridin-2-yl]-thiazol-4-yl]-benzenesulfonamide;
3-[6'-Methyl-4'-(4-trifluoromethyl-phenyl)-[2,2']bipyridinyl-6-yl]-benzenesulfonamide;
3-[4-[6-Methyl-4-(4-trifluoromethyl-phenyl)-pyridin-2-yl]-pyrimidin-2-yl]-benzenesulfonamide;
3-[2-[6-Methyl-4-(4-trifluoromethyl-phenyl)-pyridin-2-yl]-thiazol-4-yl]-benzenesulfonamide;
25 N-*tert*-Butyl-3-[6-methyl-4-(4-trifluoromethyl-phenyl)-[2,4']bipyridinyl-2'-yl]-benzenesulfonamide;
N-*tert*-Butyl-3-[6-methyl-4-(4-trifluoromethyl-phenyl)-[2,3']bipyridinyl-5'-yl]-benzenesulfonamide;
3-[6-Methyl-4-(4-trifluoromethyl-phenyl)-[2,4']bipyridinyl-2'-yl]-benzenesulfonamide;
N-*tert*-Butyl-3-[1-[6-trifluoromethyl-4-(4-trifluoromethyl-phenyl)-pyridin-2-yl]-1H-imidazol-4-yl]-benzenesulfonamide;
3-[6-Methyl-4-(4-trifluoromethyl-phenyl)-[2,3']bipyridinyl-5'-yl]-benzenesulfonamide;
30 3-[1-[6-Trifluoromethyl-4-(4-trifluoromethyl-phenyl)-pyridin-2-yl]-1H-imidazol-4-yl]-benzenesulfonamide;
tert-Butylamide of 4-methyl-2-[1-[6-trifluoromethyl-4-(4-trifluoromethyl-phenyl)-pyridin-2-yl]-1H-imidazol-4-yl]-
thiazol-5-sulfonic acid;
tert-Butylamide of 5-[1-[6-trifluoromethyl-4-(4-trifluoromethyl-phenyl)-pyridin-2-yl]-1H-imidazol-4-yl]-
thiopheno-2-sulfonic acid;
35 *tert*-Butylamide of 2-[1-[6-trifluoromethyl-4-(4-trifluoromethyl-phenyl)-pyridin-2-yl]-1H-imidazol-4-yl]-
thiazol-5-sulfonic acid;
tert-Butylamide of 5-[4-[6-methyl-4-(4-trifluoromethyl-phenyl)-pyridin-2-yl]-pyrimidin-2-yl]-thiopheno-2-sulfonic acid;
tert-Butylamide of 5-[6-methyl-4-(4-trifluoromethyl-phenyl)-[2,4']bipyridinyl-2'-yl]-thiopheno-2-sulfonic acid;
tert-Butylamide of 5-[6'-methyl-4'-(4-trifluoromethyl-phenyl)-[2,2']bipyridinyl-6-yl]-thiopheno-2-sulfonic acid;
40 Amide of 4-methyl-2-[1-[6-trifluoromethyl-4-(4-trifluoromethyl-phenyl)-pyridin-2-yl]-1H-imidazol-4-yl]-thiazol-5-sulfonic acid;
Amide of 2-[1-[6-trifluoromethyl-4-(4-trifluoromethyl-phenyl)-pyridin-2-yl]-1H-imidazol-4-yl]-thiazol-5-sulfonic acid;
Amide of 5-[1-[6-trifluoromethyl-4-(4-trifluoromethyl-phenyl)-pyridin-2-yl]-1H-imidazol-4-yl]-thiopheno-2-sulfonic acid;
Amide of 5-[4-[6-methyl-4-(4-trifluoromethyl-phenyl)-pyridin-2-yl]-pyrimidin-2-yl]-thiopheno-2-sulfonic acid;
Amide of 5-[6-methyl-4-(4-trifluoromethyl-phenyl)-[2,4']bipyridinyl-2'-yl]-thiopheno-2-sulfonic acid;
45 Amide of 5-[6'-methyl-4'-(4-trifluoromethyl-phenyl)-[2,2']bipyridinyl-6-yl]-thiopheno-2-sulfonic acid;
tert-Butylamide of 5-[2-[6-methyl-4-(4-trifluoromethyl-phenyl)-pyridin-2-yl]-thiazol-4-yl]-thiopheno-2-sulfonic acid;
Amide of 5-[2-[6-methyl-4-(4-trifluoromethyl-phenyl)-pyridin-2-yl]-thiazol-4-yl]-thiopheno-2-sulfonic acid;
4-[4-[6-Methyl-4-(4-trifluoromethyl-phenyl)-pyridin-2-yl]-pyrimidin-2-yl]-benzenesulfonamide;
4-[6-Methyl-4-(4-trifluoromethyl-phenyl)-[2,4']bipyridinyl-2'-yl]-benzenesulfonamide;
50 N-*tert*-Butyl-3-[4-(3-methoxy-4-trifluoromethyl-phenyl)-6-methyl-2,4']bipyridinyl-2'-yl]-benzenesulfonamide;
tert-Butylamide of 5-[4-(3-methoxy-4-trifluoromethyl-phenyl)-6-methyl-2,4']bipyridinyl-2'-yl]-thiopheno-2-sulfonic acid;
3-[4-(3-Methoxy-4-trifluoromethyl-phenyl)-6-methyl-2,4']bipyridinyl-2'-yl]-benzenesulfonamide;
Amide of 5-[4-(3-methoxy-4-trifluoromethyl-phenyl)-6-methyl-2,4']bipyridinyl-2'-yl]-thiopheno-2-sulfonic acid;
N-(2-Hydroxy-ethyl)-3-[6-methyl-4-(4-trifluoromethyl-phenyl)-[2,4']bipyridinyl-2'-yl]-benzenesulfonamide;
55 N-(2-Hydroxy-1,1-dimethyl-ethyl)-3-[6-methyl-4-(4-trifluoromethyl-phenyl)-[2,4']bipyridinyl-2'-yl]-benzenesulfonamide;
3-[6'-Methyl-4'-(4-trifluoromethyl-phenyl)-[2,2']bipyridinyl-6-yl]-N-propionyl-benzenesulfonamide;
N-(2-Hydroxy-ethyl)-3-[6'-methyl-4'-(4-trifluoromethyl-phenyl)-[2,2']bipyridinyl-6-yl]-benzenesulfonamide;
N-(2-Hydroxy-1,1-dimethyl-ethyl)-3-[6'-methyl-4'-(4-trifluoromethyl-phenyl)-[2,2']bipyridinyl-6-yl]-benzenesulfonamide;
N-(2-Methoxy-ethyl)-3-[6'-methyl-4'-(4-trifluoromethyl-phenyl)-[2,2']bipyridinyl-6-yl]-benzenesulfonamide;
60 N-[2-(2-Hydroxy-ethoxy)-ethyl]-3-[6'-methyl-4'-(4-trifluoromethyl-phenyl)-[2,2']bipyridinyl-6-yl]-benzenesulfonamide;
N-[2-(2-Methoxy-ethoxy)-ethyl]-3-[6'-methyl-4'-(4-trifluoromethyl-phenyl)-[2,2']bipyridinyl-6-yl]-benzenesulfonamide;
N-[2-[2-(2-Methoxy-ethoxy)-ethoxy]-ethyl]-3-[6'-methyl-4'-(4-trifluoromethyl-phenyl)-[2,2']bipyridinyl-6-yl]-benzenesulfonamide;
N-Methyl-3-[6'-methyl-4'-(4-trifluoromethyl-phenyl)-[2,2']bipyridinyl-6-yl]-benzenesulfonamide;
N,N-Dimethyl-3-[6'-methyl-4'-(4-trifluoromethyl-phenyl)-[2,2']bipyridinyl-6-yl]-benzenesulfonamide;
65 N-Cyclopropyl-3-[6'-methyl-4'-(4-trifluoromethyl-phenyl)-[2,2']bipyridinyl-6-yl]-benzenesulfonamide;
N-Cyclopropyl-N-methyl-3-[6'-methyl-4'-(4-trifluoromethyl-phenyl)-[2,2']bipyridinyl-6-yl]-benzenesulfonamide;

- N-Bencil-3-[6'-metil-4'-(4-trifluorometil-fenil)-[2,2']bipiridinil-6-il]-bencenosulfonamida;
 N-(4-Metoxi-bencil)-3-[6'-metil-4'-(4-trifluorometil-fenil)-[2,2']bipiridinil-6-il]-bencenosulfonamida;
 N-(4-Fluoro-bencil)-3-[6'-metil-4'-(4-trifluorometil-fenil)-[2,2']bipiridinil-6-il]-bencenosulfonamida;
 N-*terc*-Butil-3-[6'-metil-4'-(4-trifluorometoxi-fenil)-[2,2']bipiridinil-6-il]-bencenosulfonamida;
 5 3-[6'-Metil-4'-(4-trifluorometoxi-fenil)-[2,2']bipiridinil-6-il]-bencenosulfonamida;
 N-*terc*-Butil-3-[6'-metil-4'-(3-metil-4-trifluorometil-fenil)-[2,2']bipiridinil-6-il]-bencenosulfonamida;
 3-[6'-Hidroximetil-4'-(4-trifluorometil-fenil)-[2,2']bipiridinil-6-il]-bencenosulfonamida;
 3-[6'-Metil-4'-(3-metil-4-trifluorometil-fenil)-[2,2']bipiridinil-6-il]-bencenosulfonamida;
 10 N-Acetil-3-[6'-metil-4'-(4-trifluorometil-fenil)-[2,2']bipiridinil-6-il]-bencenosulfonamida;
 3-[6'-Metil-4'-(4-trifluorometil-fenil)-[2,2']bipiridinil-6-il]-N-(tetrahidro-piran-4-il)-bencenosulfonamida;
 3-[6'-Metil-4'-(4-trifluorometil-fenil)-[2,2']bipiridinil-6-il]-N-(2,2,2-trifluoro-etil)-bencenosulfonamida;
 N-Etil-3-[6'-metil-4'-(4-trifluorometil-fenil)-[2,2']bipiridinil-6-il]-bencenosulfonamida;
 N-Butiril-3-[6'-metil-4'-(4-trifluorometil-fenil)-[2,2']bipiridinil-6-il]-bencenosulfonamida; y
 N-Isobutiril-3-[6'-metil-4'-(4-trifluorometil-fenil)-[2,2']bipiridinil-6-il]-bencenosulfonamida.
- 15 13. Los compuestos de fórmula (Ib2) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 11 o 12, en los que este es 3-[6'-metil-4'-(4-trifluorometil-fenil)-[2,2']bipiridinil-6-il]-bencenosulfonamida.
- 20 14. Los compuestos de fórmula (Ib2) de acuerdo con la reivindicación 2, en el que B es un arilo sustituido o un heteroarilo sustituido de 5 o 6 miembros, en el que el sustituyente es NHSO_2 -alquilo C_{1-6} .
15. Los compuestos de fórmula (Ib2) de acuerdo con la reivindicación 14, en los que estos están seleccionados entre el grupo que consiste en:
- 25 N-{3-[6-Metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-[2,4']bipiridinil-2'-il]-fenil}-metanosulfonamida;
 N-{3-[4-[6-Metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-2-il]-pirimidin-2-il]-fenil}-metanosulfonamida; y
 N-{3-[6'-Metil-4'-(4-trifluorometil-fenil)-[2,2']bipiridinil-6-il]-fenil}-metanosulfonamida.
- 30 16. Los compuestos de fórmula (Ib2) de acuerdo con la reivindicación 2, en los que B es un arilo sustituido o un heteroarilo sustituido de 5 o 6 miembros, en el que el sustituyente es $-\text{SO}_2\text{-OH}$.
17. El compuesto de fórmula (Ib2) de acuerdo con la reivindicación 16, en el que este es ácido 3-[6'-metil-4'-(4-trifluorometil-fenil)-[2,2']bipiridinil-6-il]-bencenosulfónico.
- 35 18. Los compuestos de fórmula (Ib2) de acuerdo con la reivindicación 2, en los que B es un arilo sustituido o un heteroarilo sustituido de 5 o 6 miembros, en el que el sustituyente es $\text{NHSO}_2\text{-NR}^h\text{R}^i$ en el que R^h y R^i son independientemente H, alquilo C_{1-6} o $-(\text{CO})\text{O}$ -alquilo C_{1-6} .
- 40 19. Los compuestos de fórmula (Ib2) de acuerdo con la reivindicación 18, en los que estos están seleccionados entre el grupo que consiste en:
- 45 N-(*terc*-Butoxicarbonil)-N'-(3-[6'-metil-4'-(4-trifluorometil-fenil)-[2,2']bipiridinil-6-il]-fenil)-sulfamida;
 N-(*terc*-Butoxicarbonil)-N'-(3-[4-[6-metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-2-il]-pirimidin-2-il]-fenil)-sulfamida;
 N-{3-[6'-Metil-4'-(4-trifluorometil-fenil)-[2,2']bipiridinil-6-il]-fenil}-sulfamida;
 N-(3-[4-[6-Metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-2-il]-pirimidin-2-il]-fenil)-sulfamida; y
 N,N-(Dimetil)-N'-(3-[6'-metil-4'-(4-trifluorometil-fenil)-[2,2']bipiridinil-6-il]-fenil)-sulfamida.
- 50 20. Los compuestos de fórmula (Ib2) de acuerdo con la reivindicación 2, en los que B es un arilo sustituido o un heteroarilo sustituido de 5 o 6 miembros, en el que el sustituyente es $-(\text{SO}_2)\text{-NR}^f\text{R}^g$, en el que R^f y R^g junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocicloalquilo de 4, 5 o 6 miembros que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre nitrógeno, oxígeno, azufre o un grupo SO_2 , en el que dicho anillo heterocicloalquilo de 4, 5 o 6 miembros está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en hidroxil, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido con hidroxil y heteroariloxil.
- 55 21. Los compuestos de fórmula (Ib2) de acuerdo con la reivindicación 20, en los que estos están seleccionados entre el grupo que consiste en:
- 60 6-Metil-2'-[3-(morfolin-4-sulfonil)-fenil]-4-(4-trifluorometil-fenil)-[2,4']bipiridinilo;
 6-Metil-2'-[3-(tiomorfolin-4-sulfonil)-fenil]-4-(4-trifluorometil-fenil)-[2,4']bipiridinilo;
 6-Metil-2'-[3-(4-metil-piperazin-1-sulfonil)-fenil]-4-(4-trifluorometil-fenil)-[2,4']bipiridinilo;
 {3-[6'-Metil-4'-(4-trifluorometil-fenil)-[2,2']bipiridinil-6-il]-fenil}-amida del ácido morfolin-4-sulfónico;
 6'-[3-(1,1-Dioxo-1λ6-tiomorfolin-4-sulfonil)-fenil]-6-metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-[2,2']bipiridinilo;
 6-Metil-6'-[3-(pirrolidin-1-sulfonil)-fenil]-4-(4-trifluorometil-fenil)-[2,2']bipiridinilo;
 6-Metil-6'-[3-(4-metil-piperazin-1-sulfonil)-fenil]-4-(4-trifluorometil-fenil)-[2,2']bipiridinilo;
 65 6-Metil-6'-[3-(morfolin-4-sulfonil)-fenil]-4-(4-trifluorometil-fenil)-[2,2']bipiridinilo;
 6'-[3-(Azetidín-1-sulfonil)-fenil]-6-metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-[2,2']bipiridinilo;

1-{3-[6'-Metil-4'-(4-trifluorometil-fenil)-[2,2']bipiridinil-6-il]-bencenosulfonil}-piperidin-4-ol;
1-{3-[6'-Metil-4'-(4-trifluorometil-fenil)-[2,2']bipiridinil-6-il]-bencenosulfonil}-azetidin-3-ol;
6'-[3-(4-Metoxi-piperidin-1-sulfonil)-fenil]-6-metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-[2,2']bipiridinilo;
2-((1-{3-[6'-Metil-4'-(4-trifluorometil-fenil)-[2,2']bipiridinil-6-il]-bencenosulfonil}-piperidin-4-iloxi)-etanol);
5 6-Metil-6'-[3-[4-(piridin-4-iloxi)-piperidin-1-sulfonil]-fenil]-4-(4-trifluorometil-fenil)-[2,2']bipiridinilo; y
6-Metil-6'-[3-[4-(pirimidin-2-iloxi)-piperidin-1-sulfonil]-fenil]-4-(4-trifluorometil-fenil)-[2,2']bipiridinilo.

22. Una composición farmacéutica que contiene un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 20 para su uso en la prevención o el tratamiento de una enfermedad o afección en la que la activación de mGluR2 juega un papel o está implicada.
10

23. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 22 en la que se previenen o se tratan trastornos neurológicos agudos y/o crónicos tales como psicosis, esquizofrenia, enfermedad de Alzheimer, trastornos cognitivos, déficits de memoria, cáncer de colon, trastornos del sueño, trastornos de los ritmos circadianos y glioma.
15

24. El uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de una enfermedad o afección en la que la activación de mGluR2 juega un papel o está implicada.

20 25. El uso de acuerdo con la reivindicación 24 para el tratamiento y/o prevención de trastornos neurológicos agudos y/o crónicos que comprenden psicosis, esquizofrenia, enfermedad de Alzheimer, trastornos cognitivos, déficits de memoria, cáncer de colon, trastornos del sueño, trastornos de los ritmos circadianos y glioma.