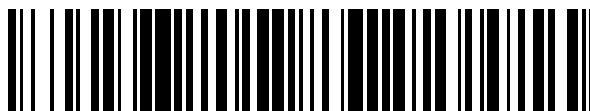


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 548 035**

51 Int. Cl.:

A61K 31/4427 (2006.01)

A61K 31/455 (2006.01)

A61K 31/506 (2006.01)

C07D 213/16 (2006.01)

C07D 401/06 (2006.01)

C07D 413/08 (2006.01)

G01N 33/92 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.09.2011 E 11752233 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.07.2015 EP 2613785**

54 Título: **Heteroarilmetil amidas**

30 Prioridad:

09.09.2010 EP 10175984

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

13.10.2015

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**HEBEISEN, PAUL;
ZOFFMANN JENSEN, SANNAH;
MATILE, HUGUES;
ROEVER, STEPHAN y
WRIGHT, MATTHEW**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 548 035 T3

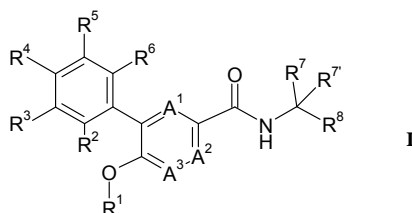
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar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

Heteroarilmetil amidas

- 5 La presente invención se refiere a compuestos de heteroarilmetilamida, que son agentes que elevan el colesterol HDL, a su obtención, composiciones farmacéuticas que los contienen y a su utilización como sustancias terapéuticamente activas.

En particular, la invención se refiere a compuestos de la fórmula I



- 10 en la que A¹, A², A³ y de R¹ a R⁸ tienen los significados definidos a continuación, a su formas isómeras y a sus sales farmacéuticamente aceptables.

- 15 Los compuestos de la invención son agentes que aumentan el colesterol HDL y por ello pueden utilizarse para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de enfermedades y trastornos, tales como la dislipidemia, la aterosclerosis y las enfermedades cardiovasculares.

- 20 La aterosclerosis y su enfermedad cardíaca coronaria asociada es la principal causa de mortalidad en el mundo industrializado. Se ha demostrado que el riesgo de desarrollar una enfermedad cardíaca coronaria guarda una relación estrecha con ciertos niveles de lípidos en el plasma. En la sangre, las lipoproteínas transportan los lípidos. La estructura general de las lipoproteínas consta de un núcleo de lípidos neutros (triglicéridos y ésteres de colesterol) y un forro de lípidos polares (fosfolípidos y colesterol sin esterificar). Hay 3 clases diferentes de lipoproteínas del plasma, que tienen diferentes contenidos de lípidos de núcleo: la lipoproteína de baja densidad (LDL), que es rica en ésteres de colesterilo (CE); la lipoproteína de alta densidad (HDL), que es también rica en ésteres de colesterilo (CE); y la lipoproteína de densidad muy alta (VLDL), que es rica en triglicéridos (TG). Las diferentes lipoproteínas pueden separarse en base a su diferente densidad de flotación o diferentes tamaños.

- 30 Los niveles elevados de colesterol LDL (LDL-C) y de triglicéridos guardan una relación positiva, mientras que los niveles elevados de colesterol HDL (HDL-C) guardan una relación negativa con el riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares.

- 35 No existen terapias plenamente satisfactorias para elevar el nivel de HDL. La niacina puede aumentar significativamente el HDL, pero han surgido serios problemas de tolerancia, que reducen su aceptación. Los fibratos y los inhibidores de la reductasa HMG-CoA aumentan el HDL pero solo moderadamente (10-12 %). De ello resulta una demanda médica significativa no satisfecha de un agente que sea bien tolerado y que pueda elevar significativamente los niveles del HDL en el plasma.

- 40 Por tanto, los agentes que aumentan el nivel del colesterol HDL pueden ser útiles como medicamentos para el tratamiento y/o la profilaxis de la aterosclerosis, la enfermedad vascular periférica, la dislipidemia, la hiperbetalipoproteinemia, la hipoalfalipoproteinemia, la hipercolesterolemia, la hipertrigliceridemia, la hipercolesterolemia congénita, los trastornos cardiovasculares, la angina de pecho, la isquemia, la isquemia cardíaca, la apoplejía, el infarto de miocardio, la lesión de reperfusión, la restenosis angioplástica, la hipertensión y las complicaciones vasculares de la diabetes, la obesidad o la endotoxemia.

- 45 Además, los agentes que elevan el colesterol HDL pueden utilizarse en combinación con otro compuesto, dicho compuesto es un inhibidor de la reductasa HMG-CoA, un inhibidor de la secreción de la proteína de transferencia microsómica de triglicéridos (MTP)/ApoB, un activador PPAR, un inhibidor de reabsorción de ácidos biliares, un inhibidor de la proteína de transferencia de ésteres colesterilo (CETP), un inhibidor de la absorción de colesterol, un inhibidor de la síntesis de colesterol, un fibrato, la niacina, preparaciones que contienen la niacina u otros agonista de HM74a, una resina de intercambio iónico, un antioxidante, un inhibidor de ACAT o un secuestrante de ácidos biliares.

- 55 Es, pues, objeto de la presente invención proporcionar un compuesto que sea un potente agente que aumente el nivel de colesterol HDL. Ahora se ha encontrado que el compuesto de la fórmula I de la presente invención es muy útil para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades que pueden tratarse con agentes que elevan el colesterol HDL, es decir, el compuesto de la fórmula I es especialmente útil para el tratamiento y/o la prevención de la dislipidemia, la aterosclerosis y las enfermedades cardiovasculares. Es también objeto de la presente invención

proporcionar un compuesto que, en las concentraciones terapéuticamente activas que elevan el nivel del HDL, no interaccione con el receptor del CB1. Esto se debe a que los ligandos del receptor del CB1 pueden poner en entredicho la utilidad terapéutica de los agentes que elevan el colesterol HDL, ya que tanto los agonistas como los antagonistas del receptor del CB1 tienen el potencial de producir efectos secundarios.

La WO 2010/051188 describe heteroarilmetilnicotinamidas como antagonistas receptores de P2X3 útiles en el tratamiento del dolor. En la WO 2011/029827 se describe la 5-(3,4-dicloro-fenil)-N-(2-hidroxi-ciclohexil)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-nitocinamida y su empleo como agente que eleva el nivel de colesterol HDL. La WO2009/121740 se refiere a derivados de 2-trifluorometilnicotinamida como agentes que elevan el nivel de colesterol HDL y la WO 2009/121741 se refiere a derivados de amida del ácido carboxílico como agentes que elevan el nivel de colesterol HDL. Además en la WO 2008/040649 se describen también derivados de piracina-2-carboxamida como agonistas receptores de CB2 canabinoide útiles para el tratamiento de trastornos relacionados con inflamación y en la WO 2007/147746 como antagonistas receptores del CB1 útiles para el tratamiento de obesidad o diabetes tipo 2. La WO 2006/106054 se refiere a derivados de piridin-3-carboxamida como agonistas inversos del CB1 y en la WO 03/051850 se describen ciertos compuestos de piracincarboxamida como moduladores de CB1.

Descripción detallada de la invención

A menos que se indique otra cosa, se establecen las siguientes definiciones para ilustrar y delimitar el significado y el alcance de los diferentes términos empleados para describir esta invención.

En esta descripción, el término "inferior" se emplea para indicar un grupo que contiene de uno a siete átomos de carbono, con preferencia de uno a cuatro.

El término "alquilo", solo o en combinación con otros grupos, indica un resto hidrocarburo alifático saturado monovalente, de cadena lineal o ramificada, que tiene de uno a veinte átomos de carbono, con preferencia de uno a dieciséis átomos de carbono, en particular de uno a diez átomos de carbono.

El término "alquilo inferior" o "alquilo C₁₋₇", solo o en combinación, significa un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada, de 1 a 7 átomos de carbono, en particular un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada, de 1 a 6 átomos de carbono y más en especial un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada, de 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alquilo C₁₋₇ de cadena lineal o ramificada son el metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, tert-butilo, los isómeros del pentilo, los isómeros del hexilo y los isómeros del heptilo, en particular el etilo, propilo, isopropilo y tert-butilo.

El término "alcoxi inferior" o "alcoxi C₁₋₇" indica un grupo R'-O-, en el que R' es alquilo inferior y el término "alquilo inferior" tiene el significado definido previamente. Los ejemplos de grupos alcoxi inferior son el metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, sec-butoxi y tert-butoxi, en particular el metoxi.

El término "alcoxi-alquilo inferior" o "(alcoxi C₁₋₇)-alquilo C₁₋₇" indica un resto alquilo inferior ya definido previamente, que está mono- o multi-sustituido por un grupo alcoxi inferior ya definido antes. Los ejemplos de restos alcoxi-alquilo inferior son p.ej. -CH₂-O-CH₃, -CH₂-CH₂-O-CH₃, -CH₂-O-CH₂-CH₃ y los grupos mencionados específicamente en los ejemplos. De modo más especial, el alcoxi-alquilo inferior es el metoxietilo.

El término "hidroxialquilo inferior" o "hidroxi-alquilo C₁₋₇" indica un resto alquilo inferior ya definido antes, en el que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno del resto alquilo inferior se ha reemplazado por un grupo hidroxilo. Son de un interés especial los grupos hidroxialquilo C₃₋₇. Los ejemplos de grupos hidroxialquilo inferior son el 2-hidroxibutilo, 3-hidroxil-2,2-dimetilpropilo y los grupos mencionados específicamente en los ejemplos.

El término "cicloalquilo" o "cicloalquilo C₃₋₇" indica un resto carbocíclico saturado que contiene de 3 a 7 átomos de carbono, por ejemplo el ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo, más en especial el ciclopropilo.

El término "cicloalquilalquilo inferior" o "cicloalquilo C₃₋₇-alquilo C₁₋₇" indica un resto alquilo inferior ya definido antes, en el que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno del resto alquilo inferior se ha reemplazado por un grupo cicloalquilo. Entre los restos cicloalquilalquilo inferior de especial interés se halla el ciclopropilmetilo.

El término "halógeno" indica flúor, cloro, bromo o yodo, siendo de un interés especial el flúor, cloro y bromo. De modo más particular, halógeno indica flúor y cloro.

El término "halógeno-alquilo inferior" o "halógeno-alquilo C₁₋₇" indica un resto alquilo inferior, que está mono- o multi-sustituido por halógeno, con preferencia por flúor o cloro, con mayor preferencia por flúor. Los ejemplos de grupos halógeno-alquilo inferior son p.ej. -CF₃, -CHF₂, -CH₂Cl, -CH₂CF₃, -CH(CF₃)₂, -CF₂-CF₃, -CH(CH₃)-CF₃ y los grupos mencionados específicamente en los ejemplos. Son de un interés especial los grupos trifluormetilo (-CF₃), 2,2,2-trifluoretilo (-CH₂CF₃) y 1,1,1-trifluor-propan-2-ilo (-CH(CH₃)-CF₃).

El término "carbamoilo" indica un grupo -CO-NH₂.

El término “carbamoilalquilo inferior” o “carbamoil-alquilo C₁₋₇” indica un grupo alquilo inferior ya definido antes, en el que uno de los átomos de hidrógeno del alquilo inferior se ha reemplazado por un grupo carbamoilo. Los ejemplos de restos carbamoilalquilo inferior son el 3-carbamoil-propilo, 4-carbamoilbutilo y 5-carbamoilpentilo, más en especial el 4-carbamoilbutilo.

5 El término “alquilcarbonilo inferior” indica un grupo -CO-R”, en el que R” es alquilo inferior ya definido antes. “Alquilcarbonilamino inferior” indica un grupo -NH-CO-R”, en el que R” es alquilo inferior ya definido antes.

10 El término “alquilcarbonilaminoalquilo inferior” o “(alquil C₁₋₇)-carbonilamino-alquilo C₁₋₇” indica un resto alquilo inferior ya definido antes, en el que uno de los átomos de hidrógeno del alquilo inferior se ha reemplazado por un grupo alquilcarbonilamino inferior. Un ejemplo de restos alquilcarbonilaminoalquilo es el etilcarbonilaminoetil.

15 El término “fenilalquilo inferior” o “fenil-alquilo C₁₋₇” indica un resto alquilo inferior ya definido antes, en el que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno del alquilo inferior se ha reemplazado por un grupo fenilo. En particular, fenilalquilo inferior significa bencilo.

20 El término “heterociclilo” indica un anillo saturado o parcialmente insaturado de 3, 4, 5, 6 ó 7 eslabones, que puede tener uno, dos o tres heteroátomos elegidos entre N, O y S. Los ejemplos de anillos heterociclilo incluyen al piperidinilo, piperazinilo, azetidino, azepinilo, pirrolidinilo, pirazolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, oxiranilo, tiadiazolidinilo, oxetanilo, dioxolanilo, dihidrofurilo, tetrahidrofurilo, dihidropiranilo, tetrahidropiranilo y tiomorfolinilo.

25 El término “heterocicilalquilo inferior” o “heterocicil-alquilo C₁₋₇” indica un resto alquilo inferior ya definido antes, en el que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno del alquilo inferior se ha reemplazado por un resto heterociclilo ya definido antes.

30 El término “heteroarilo” indica un anillo aromático de 5 ó 6 eslabones, que puede tener uno, dos o tres átomos elegidos entre N, O y S. Los ejemplos de restos heteroarilo son p.ej. furilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, tienilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, oxatriazolilo, tetrazolilo, pentazolilo o pirrolilo. El grupo heteroarilo puede estar opcionalmente mono- o disustituido por alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno, halógeno-alquilo inferior o cicloalquilo. Los grupos heteroarilo de interés especial son el oxazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, tiazolilo y [1,2,4]oxadiazolilo.

35 El término “heteroarilalquilo inferior” o “heteroaril-alquilo C₁₋₇” indica un resto alquilo inferior ya definido antes, en el que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno del alquilo inferior se ha reemplazado por un grupo heteroarilo ya definido previamente.

40 El término “carbociclo” indica un sistema de anillo no aromático o aromático, en el que todos los átomos del anillo son átomos de carbono. Los carbociclos son grupos cicloalquilo pero también lo son los grupos aromáticos, por ejemplo el fenilo.

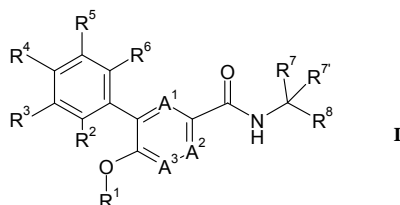
El término “heterociclo” indica grupos heterociclilo y heteroarilo ya definidos previamente.

45 Las “formas isómeras” son todas las formas de un compuesto caracterizadas por tener una fórmula molecular idéntica, que difieren en la naturaleza o el orden de enlace de sus átomos o en el ordenamiento de sus átomos en el espacio. Con preferencia, las formas isómeras difieren en el ordenamiento de sus átomos en el espacio y pueden denominarse también “estereoisómeros”. Los estereoisómeros que no son imágenes en el espejo unos de otros se denominan “diastereoisómeros” y los estereoisómeros que son imágenes en el espejo no superponibles se denominan “enantiómeros” o, en ocasiones, isómeros ópticos. Un átomo de carbono unido a cuatro sustituyentes no idénticos se denomina “centro quiral”.

50 El término “sales farmacéuticamente aceptables” indica aquellas sales que conservan la eficacia biológica y las propiedades de las bases libres o de los ácidos libres, que no son indeseables en sentido biológico ni en ningún otro sentido. Estas sales se forman con ácidos inorgánicos, por ejemplo el ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares, con preferencia con el ácido clorhídrico, y con ácidos orgánicos, por ejemplo el ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido salicílico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico, N-acetilcisteína y similares. Por tanto, las “sales farmacéuticamente aceptables” preferidas incluye a las sales acetato, bromuro, cloruro, formiato, fumarato, maleato, mesilato, nitrato, oxalato, fosfato, sulfato, tartrato y tosilato de los compuestos de la fórmula I. Además, las sales farmacéuticamente aceptables pueden obtenerse por adición de una base inorgánica o una base orgánica al ácido libre. Las sales derivadas de una base inorgánica incluyen, pero no se limitan a: las sales sódica, potásica, lítica, amónica, cálcica, magnésica y similares. Las sales derivadas de base orgánicas incluyen, pero no se limitan a: sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas, incluidas las aminas sustituidas de origen natural, las aminas cíclicas y las resinas de intercambio iónico básicas, por ejemplo la isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina,

etanolamina, dietilamina, lisina, arginina, N-etilpiperidina, piperidina, piperazina y similares. El compuesto de la fórmula I puede estar presente además en forma de ion bipolar (zwitterión) o en forma de hidrato. Las sales farmacéuticamente aceptables de compuestos de la fórmula I especialmente preferidas son las sales clorhidrato.

5 La presente invención se refiere a compuestos de la fórmula



en la que

dos de A¹, A² o A³ son N y uno de A¹, A² o A³ es CH;

R¹ se elige entre el grupo formado por alquilo C₁₋₇,

- 10 cicloalquilo C₃₋₇,
 cicloalquilalquilo C₃₋₇-alquilo C₁₋₇,
 hidroxialquilo C₁₋₇,
 alcoxi C₁₋₇-alquilo C₁₋₇,
 15 halógeno-alquilo C₁₋₇,
 carbamoil-alquilo C₁₋₇,
 alquilcarbonilamino C₁₋₇-alquilo C₁₋₇,
 fenil-alquilo C₁₋₇,
 heterociclil-alquilo C₁₋₇, cuyo resto heterociclilo está sin sustituir o sustituido por oxo,
 20 heteroaril-alquilo C₁₋₇, cuyo resto heteroarilo está sin sustituir o mono- o disustituido por alquilo C₁₋₇ y
 fenilo, que está sin sustituir o mono- o disustituido por halógeno;

R² y R⁶ con independencia entre sí son hidrógeno o halógeno;

R³ y R⁵ con independencia entre sí se eligen entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇,
 halógeno, halógeno-alquilo C₁₋₇, halógeno-alcoxi C₁₋₇ y ciano;

R⁴ se elige entre el grupo formado por hidrógeno, alcoxi C₁₋₇, halógeno, halógeno-alquilo C₁₋₇, halógeno-alcoxi C₁₋₇ y
 25 ciano;

o R⁴ y R⁵ junto con los átomos de C a los que están unidos forman un carbociclo de cinco o seis eslabones o
 un heterociclo de cinco o seis eslabones que contiene uno, dos o tres heteroátomos elegidos entre el grupo
 formado por N, O y S, dichos carbociclo o heterociclo están sin sustituir o sustituidos por uno o dos
 30 sustituyentes elegidos con independencia entre el grupo formado por alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇, halógeno,
 halógeno-alquilo C₁₋₇, halógeno-alcoxi C₁₋₇ y ciano;

R⁷ y R⁷ con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo C₁₋₇;

R⁸ es un grupo heteroarilo de cinco o seis eslabones que contiene uno, dos o tres heteroátomos elegidos entre el
 grupo formado por N, O y S, dicho grupo heteroarilo está sin sustituir o sustituido por uno o dos sustituyentes
 elegidos con independencia entre el grupo formado por alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇, halógeno, halógeno-alquilo
 35 C₁₋₇ y cicloalquilo C₃₋₇;

y sus sales farmacéuticamente aceptables.

La invención se refiere también a compuestos de la fórmula I, en la que A¹ y A² son N y A³ es CH, es decir, a
 40 compuestos de pirimidina de la fórmula I.

Otro grupo de compuestos de la fórmula I de la invención es el formado por aquellos, en los que A² y A³ son N y A¹
 es CH, es decir, compuestos de piridazina de la fórmula I.

La invención se refiere además a compuestos de la fórmula I, en la que A¹ y A³ son N y A² es CH, es decir,
 45 compuestos de pirazina de la fórmula I.

La invención se refiere a compuestos de la fórmula I, en la que R¹ se elige entre el grupo formado por alquilo C₁₋₇,
 cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquilo C₃₋₇-alquilo C₁₋₇, hidroxialquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇-alquilo C₁₋₇, halógeno-alquilo C₁₋₇,
 carbamoil C₁₋₇-alquilo C₁₋₇, alquilcarbonilamino C₁₋₇-alquilo C₁₋₇, fenil-alquilo C₁₋₇, heterociclil C₁₋₇-alquilo C₁₋₇, cuyo
 50 resto heterociclilo está sin sustituir o sustituido por oxo, heteroaril-alquilo C₁₋₇, cuyo resto heteroarilo está sin sustituir
 o mono- o disustituido por alquilo C₁₋₇ y fenilo, que está sin sustituir o mono- o disustituido por halógeno.

En particular, la invención se refiere a compuestos de la fórmula I, en la que R¹ es cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₇ o
 halógeno-alquilo C₁₋₇. De modo más especial, R¹ es ciclopropilmetilo o halógeno-alquilo C₁₋₇. De modo muy especial,
 55 R¹ se elige entre el grupo formado por ciclopropilmetilo, 2,2,2-trifluoretilo y 1,1,1-trifluorpropan-2-ilo.

Los compuestos de la fórmula I de la invención son aquellos, en los que R² y R⁶ con independencia entre sí son
 hidrógeno o halógeno. Son de un interés especial los compuestos de la fórmula I, en la que R² y R⁶ son hidrógeno.

La invención se refiere también a compuestos de la fórmula I, en la que R³ y R⁵ con independencia entre sí se eligen entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇, halógeno, halógeno-alquilo C₁₋₇, halógeno-alcoxi C₁₋₇ y ciano. En particular, la invención se refiere a compuestos de la fórmula I, en la que R³ y R⁵ son hidrógeno.

5 La invención se refiere además a compuestos de la fórmula I, en la que R⁴ se elige entre el grupo formado por hidrógeno, alcoxi C₁₋₇, halógeno, halógeno-alquilo C₁₋₇, halógeno-alcoxi C₁₋₇ y ciano. Más en particular, R⁴ es halógeno. De modo muy especial, R⁴ es cloro.

10 La invención se refiere también a compuestos de la fórmula I, en la que R⁴ y R⁵ junto con los átomos de C a los que están unidos forman un carbociclo de cinco o seis eslabones o un heterociclo de cinco o seis eslabones que contiene uno, dos o tres heteroátomos elegidos entre el grupo formado por N, O y S, dichos carbociclo o heterociclo están sin sustituir o sustituidos por uno o dos sustituyentes elegidos con independencia entre el grupo formado por alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇, halógeno, halógeno-alquilo C₁₋₇, halógeno-alcoxi C₁₋₇ y ciano. En particular, la invención se refiere a compuestos de la fórmula I, en la que R⁴ y R⁵ junto con los átomos de C a los que están unidos forman un carbociclo de cinco o seis eslabones, más en particular un anillo cicloalquilo, por ejemplo el ciclopentilo o ciclohexilo. De modo más especial, la invención se refiere a compuestos de la fórmula I, en la que R⁴ y R⁵ junto con los átomos de C a los que están unidos forman un heterociclo de cinco o seis eslabones que contiene uno, dos o tres heteroátomos elegidos entre el grupo formado por N, O y S, por ejemplo un anillo [1,2,5]oxadiazolilo.

20 Son también compuestos de la fórmula I de la invención aquellos, en los que R⁷ y R⁷ con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo C₁₋₇. De modo más especial, R⁷ y R⁷ son hidrógeno.

25 Son además compuestos de la fórmula I de la presente invención aquellos, en los que R⁸ es un grupo heteroarilo de cinco o seis eslabones que contiene uno, dos o tres heteroátomos elegidos entre el grupo formado por N, O y S, dicho resto heteroarilo está sin sustituir o sustituido por uno o dos sustituyentes elegidos con independencia entre el grupo formado por alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇, halógeno, halógeno-alquilo C₁₋₇ y cicloalquilo C₃₋₇. En particular, la invención se refiere a compuestos de la fórmula I, en la que R⁸ es un resto heteroarilo de cinco eslabones, que contiene uno, dos o tres heteroátomos elegidos entre el grupo formado por N, O y S, dicho resto heteroarilo está sin sustituir o sustituido por uno o dos sustituyentes elegidos con independencia entre el grupo formado por alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇, halógeno, halógeno-alquilo C₁₋₇ y cicloalquilo.

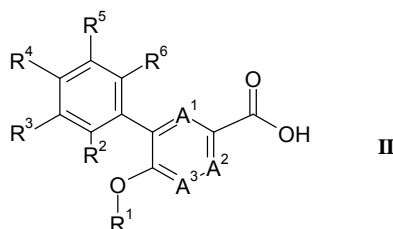
35 De modo más particular, la invención se refiere a compuestos de la fórmula I, en la que R⁸ es un resto heteroarilo de cinco eslabones, que se elige entre el grupo formado por oxazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, tiazolilo y [1,2,4]oxadiazolilo, dicho resto heteroarilo está sin sustituir o sustituido por uno o dos sustituyentes elegidos con independencia entre el grupo formado por alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇, halógeno, halógeno-alquilo C₁₋₇ y cicloalquilo. De modo muy especial, R⁸ es un resto heteroarilo de cinco eslabones, elegido entre oxazolilo, isoxazolilo y [1,2,4]oxadiazolilo, dicho resto heteroarilo está sin sustituir o sustituido por uno o dos sustituyentes elegidos con independencia entre el grupo formado por alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇, halógeno, halógeno-alquilo C₁₋₇ y cicloalquilo C₃₋₇.

40 Los compuestos concretos de la fórmula I de la presente invención son los siguientes:
 (3-trifluorometil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil)-amida del ácido 4-(4-cloro-fenil)-5-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-pirimidin-2-carboxílico,
 (3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil)-amida del ácido 4-(4-cloro-fenil)-5-ciclopropilmetoxi-pirimidin-2-carboxílico,
 45 (3-trifluorometil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil)-amida del ácido 5-(4-cloro-fenil)-6-ciclopropilmetoxi-piridacin-3-carboxílico,
 (3-trifluorometil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil)-amida del ácido 4-(4-cloro-fenil)-5-ciclopropilmetoxi-pirimidin-2-carboxílico,
 5-(4-clorofenil)-N-((3-metoxiisoxazol-5-il)metil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridacin-3-carboxamida,
 (S)-5-(4-clorofenil)-N-((3-metoxiisoxazol-5-il)metil)-6-(1,1,1-trifluoropropan-2-iloxi)piridacin-3-carboxamida,
 4-(3,4-diclorofenil)-N-((3-metoxiisoxazol-5-il)metil)-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-2-carboxamida,
 50 (S)-6-(4-clorofenil)-N-((3-metoxiisoxazol-5-il)metil)-5-(1,1,1-trifluoropropan-2-iloxi)piracin-2-carboxamida,
 (S)-4-(4-clorofenil)-N-((3-trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)-5-(1,1,1-trifluoropropan-2-iloxi)pirimidin-2-carboxamida,
 (S)-6-(4-clorofenil)-N-((3-trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)-5-(1,1,1-trifluoropropan-2-iloxi)piracin-2-carboxamida,
 55 (5-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetil)-amida del ácido 5-(4-cloro-fenil)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridacin-3-carboxílico,
 (5-isopropil-isoxazol-3-ilmetil)-amida del ácido 5-(4-cloro-fenil)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridacin-3-carboxílico,
 (3-isopropil-isoxazol-5-ilmetil)-amida del ácido 5-(4-cloro-fenil)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridacin-3-carboxílico,
 (3-isopropil-isoxazol-5-ilmetil)-amida del ácido 4-(4-cloro-fenil)-5-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-pirimidin-2-carboxílico,
 60 (3-trifluorometil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil)-amida del ácido 5-(4-cloro-fenil)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridacin-3-carboxílico,
 (3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil)-amida del ácido 5-(4-cloro-fenil)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridacin-3-carboxílico,
 (3-ciclopropil-isoxazol-5-ilmetil)-amida del ácido 5-(4-cloro-fenil)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridacin-3-carboxílico,
 (3-trifluorometil-isoxazol-5-ilmetil)-amida del ácido 5-(4-cloro-fenil)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridacin-3-carboxílico,
 65 (3-trifluorometil-isoxazol-5-ilmetil)-amida del ácido 4-(4-cloro-fenil)-5-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-pirimidin-2-carboxílico,
 (3-trifluorometil-isoxazol-5-ilmetil)-amida del ácido 4-(4-cloro-fenil)-5-ciclopropilmetoxi-pirimidin-2-carboxílico,

(2-tert-butil-thiazol-4-ilmetil)-amidadel ácido 5-(4-cloro-fenil)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridacin-3-carboxílico, (5-trifluorometil-isoxazol-3-ilmetil)-amida del ácido 5-(4-cloro-fenil)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridacin-3-carboxílico, (S)-4-(4-clorofenil)-N-((3-(trifluorometil)isoxazol-5-il)metil)-5-(1,1,1-trifluoropropan-2-iloxi)pirimidin-2-carboxamida, (S)-6-(4-clorofenil)-N-(piridin-2-ilmetil)-5-(1,1,1-trifluoropropan-2-iloxi)piracin-2-carboxamida, o sus sales farmacéuticamente aceptables.

Compuestos particularmente ventajosos de fórmula I del presente invento son los siguientes. 5-(4-clorofenil)-N-((3-metoxiisoxazol-5-il)metil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridacin-3-carboxamida, (S)-6-(4-clorofenil)-N-((3-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)-5-(1,1,1-trifluoropropan-2-iloxi)piracin-2-carboxamida, 5-(4-cloro-fenil)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridacin-3-carboxílico del ácido (3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil)-amida, y (5-trifluorometil-isoxazol-3-ilmetil)-amida del ácido 5-(4-cloro-fenil)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridacin-3-carboxílico o sus sales farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos de la fórmula I pueden obtenerse por un proceso que consiste en: condensar un compuesto de la fórmula



en la que A¹, A², A³ y de R¹ a R⁶ tienen los significados definidos previamente, con una amina de la fórmula



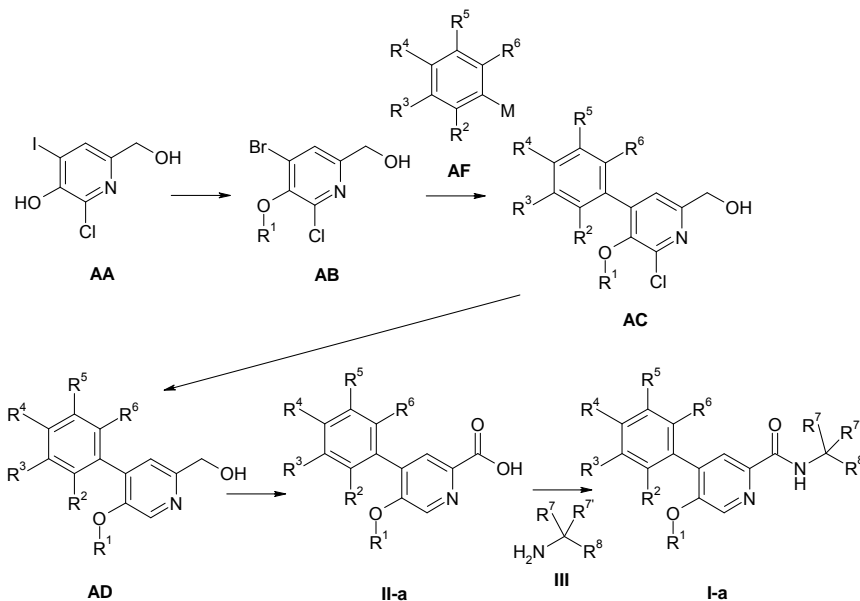
en la que R⁷, R⁷ y R⁸ tienen los significados definidos previamente, con intervención de un agente de condensación, en medio básico, y, si se desea, convertir el compuesto resultante de la fórmula I en una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Los agentes de condensación para la reacción de los compuestos de la fórmula II con aminas de la fórmula III son por ejemplo el N,N'-carbonildiimidazol (CDI), la N,N'-di-ciclohexilcarbodiimida (DCC), el clorhidrato de la 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI), el hexafluorofosfato del 1-[bis(dimetilamino)-metileno]-1H-1,2,3-triazolo-[4,5-b]piridinio-3-óxido (HATU), 1-hidroxi-1,2,3-benzotriazol (HOBT) o el tetrafluorborato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TBTU). En particular, el agente de condensación es el TBTU. Las bases apropiadas incluyen la trietilamina, diisopropiletilamina y, con preferencia, la base de Hünig. Los métodos alternativos, ya conocidos en la técnica, pueden empezar con la obtención del cloruro de ácido de II y la condensación con una amina de la fórmula III en presencia de una base apropiada.

La síntesis de los compuestos de la estructura general I puede llevarse a cabo con arreglo a los esquemas siguientes.

Aplicando el procedimiento del esquema 1 puede emplearse como material de partida el compuesto AA (6-cloro-5-hidroxi-4-yodo-2-piridinametanol, CAN 208519-37-3). El compuesto AA es un producto comercial o como alternativa es un compuesto que puede obtenerse por un método de dos pasos a partir del 2-cloro-3-piridinol con arreglo a procedimientos ya descritos en la bibliografía técnica.

Esquema 1



5 El compuesto AB puede obtenerse a partir del AA por reacción con un haluro de alquilo R¹-X primario o secundario, oportunamente sustituido, o con un trifluorometanosulfonato de alquilo primario o secundario R¹-OTf en presencia de una base, por ejemplo hidruro sódico, en un disolvente inerte, por ejemplo hexametilfosforamida, a una temperatura comprendida entre temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del disolvente, con preferencia a una temperatura elevada p.ej. 120°C.

10 El compuesto AC puede obtenerse a partir del AB por condensación de un compuesto aril-metal oportunamente sustituido de la fórmula AF, con preferencia un ácido arilborónico o un éster de ácido arilborónico, con el compuesto AB en presencia de un catalizador adecuado, con preferencia un catalizador de paladio y con mayor preferencia mezclas de acetato de paladio(II) y trifenilfosfina o complejos de cloruro de paladio(II) y dppf (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno) y una base, con preferencia la trietilamina o carbonato sódico, en un disolvente inerte, por ejemplo la dimetilformamida o tolueno.

15 El compuesto AD puede obtenerse por hidrogenación selectiva del compuesto AC por métodos ya conocidos de la técnica, por ejemplo por hidrogenación con cinc en ácido acético en presencia de bromuro de tetrametilamonio, a una temperatura comprendida entre temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del disolvente, con preferencia a una temperatura de 50°C.

20 El compuesto II-a puede obtenerse a partir del AD por oxidación aprovechando un amplio abanico de posibilidades ya conocidas en la técnica. Un método conveniente es aplicar una oxidación catalizada con TEMPO con una mezcla de clorito sódico/hipoclorito sódico en una mezcla apropiada de disolventes, con preferencia en mezclas de acetonitrilo/tampón fosfato, a una temperatura situada entre temperatura ambiente y temperaturas elevadas, con preferencia a 35°C.

25 El compuesto I-a puede obtenerse a partir del II-a y la correspondiente amina de la fórmula III por reacciones apropiadas que desemboquen en la formación del enlace amida. Estas reacciones ya son conocidas en la técnica. Por ejemplo, para efectuar estas transformaciones pueden emplearse reactivos de condensación tales como el N,N'-carbonil-diimidazol (CDI), la N,N'-diciclohexilcarbodiimida (DCC), el clorhidrato de la 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI), el hexafluorofosfato del 1-[bis(dimetilamino)-metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio-3-óxido (HATU), el 1-hidroxi-1,2,3-benzotriazol (HOBT) y el tetrafluorborato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TBTU). Un método conveniente consiste por ejemplo en emplear el TBTU y una base, por ejemplo la base de Hünig (N-etildisopropilamina), en un disolvente inerte, por ejemplo dimetilformamida, a temperatura ambiente.

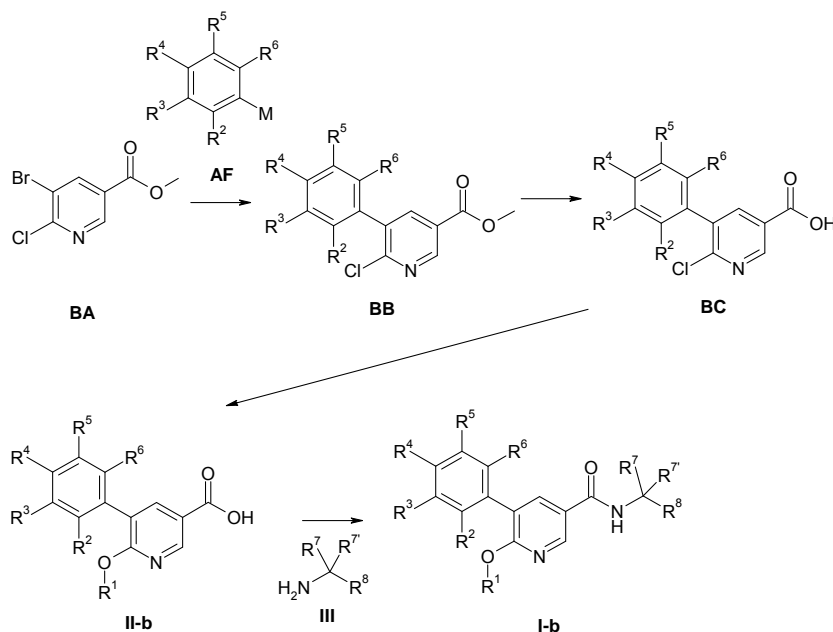
30 Aplicando el procedimiento del esquema 2 puede emplearse como material de partida el compuesto BA (5-bromo-6-cloro-3-piridinacarboxilato de metilo, CAN 78686-77). El compuesto BA es un producto comercial o como alternativa un compuesto que puede obtenerse por un proceso de varios pasos a partir del ácido 6-hidroxi-3-piridinacarboxílico con arreglo a procedimientos ya descritos en la bibliografía técnica.

40 El compuesto BB puede obtenerse a partir del BA condensando un compuesto aril-metal oportunamente sustituido de la fórmula AF, con preferencia un ácido arilborónico o un éster de ácido arilborónico, con BA en presencia de un catalizador adecuado, con preferencia un catalizador de paladio y con mayor preferencia mezclas de acetato de

paladio(II) y trifenilfosfina o complejos de cloruro de paladio(II) y dppf (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno) y una base, con preferencia la trietilamina o carbonato sódico, en un disolvente inerte, por ejemplo dimetilformamida o tolueno.

- 5 El compuesto BC puede obtenerse por saponificación del compuesto BB por métodos ya conocidos de la técnica, por ejemplo por saponificación con un hidróxido de metal alcalino, por ejemplo el hidróxido de litio, en un disolvente adecuado, por ejemplo una mezcla de THF y agua.

Esquema 2

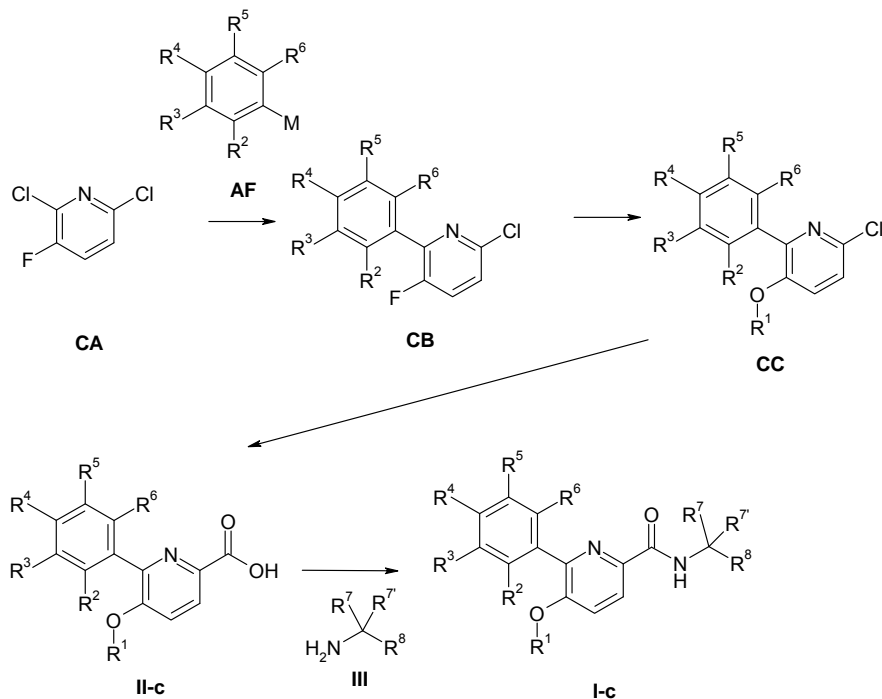


- 10 El compuesto II-b puede obtenerse a partir del BC por reacción con un alcohol primario o secundario oportunamente sustituido R¹-OH en presencia de una base, por ejemplo hidróxido potásico, en un disolvente inerte, por ejemplo sulfoxido de dimetilo, a una temperatura comprendida entre temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del disolvente, con preferencia a temperatura ambiente.

- 15 El compuesto I-b puede obtenerse a partir del II-b y la correspondiente amina de la fórmula III por reacciones apropiadas de formación del enlace amida. Estas reacciones ya son conocidas en la técnica. Por ejemplo, para efectuar estas reacciones pueden utilizarse los reactivos de condensación del tipo N,N'-carbonil-diimidazol (CDI), N,N'-diciclohexil-carbodiimida (DCC), clorhidrato de la 1-(3-dimetilamino-propil)-3-etilcarbodiimida (EDCI), hexafluorofosfato del 1-[bis(dimetilamino)-metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]-piridinio-3-óxido (HATU), 1-hidroxi-1,2,3-benzotriazol (HOBT) y tetrafluorborato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetra-metiluronio (TBTU). Un método conveniente consiste por ejemplo en utilizar el TBTU y una base, por ejemplo la base de Hünig (N-etildisopropilamina), en un disolvente inerte por ejemplo la dimetilformamida, a temperatura ambiente.

- 25 Aplicando el procedimiento descrito en el esquema 3 puede utilizarse como material de partida el compuesto CA (2,6-dicloro-3-fluor-piridina CAN 52208-50-1). El CA es un producto comercial.

Esquema 3



5 Los compuestos de la fórmula general CB pueden obtenerse a partir del compuesto CA condensando un compuesto aril-metal oportunamente sustituido de la fórmula general AF, con preferencia un ácido arilborónico o un éster de ácido arilborónico, con compuestos de la fórmula general CA, en presencia de un catalizador adecuado, con preferencia un catalizador de paladio y con mayor preferencia mezclas de acetato de paladio (II) y trifenilfosfina o complejos de cloruro de paladio (II) y dppf (1,1'-bis(difenilfosfino) ferroceno) y una base, con preferencia trietilamina o carbonato sódico, en un disolvente inerte del tipo dimetilformamida, tolueno, tetrahidrofurano, agua o acetonitrilo, con preferencia tetrahidrofurano y mezclas de tetrahidrofurano y agua.

15 Los compuestos de la fórmula general CC pueden obtenerse a partir de los compuestos de la fórmula general CB por reacción con un alcohol de la fórmula general R^3OH , más en especial con 2,2,2-trifluoretanol y ciclopropilmetanol, en presencia de una base apropiada, por ejemplo el hidróxido sódico, hidruro sódico y carbonato de cesio, en un disolvente inerte del tipo tetrahidrofurano, dimetilformamida o sulfóxido de dimetilo, en particular sulfóxido de dimetilo, a una temperatura entre $-20^{\circ}C$ y la temperatura de reflujo, con preferencia a temperatura ambiente.

20 Los compuestos de la fórmula general II-c pueden obtenerse a partir de los compuestos de la fórmula general CC por reacción con monóxido de carbono catalizada con un metal de transición, más especialmente catalizada con paladio, con preferencia catalizada con cloruro de paladio(II)-dppf, en un disolvente apropiado, por ejemplo un alcohol primario, en especial el metanol, con presiones de monóxido de carbono comprendidas entre 1 y 200 bares, en particular entre 1 y 70 bares y a una temperatura de 0 a $150^{\circ}C$, en especial de 1 a $100^{\circ}C$ y posterior saponificación del éster resultante por métodos que los expertos en química orgánica conocen bien.

25 Los compuestos de la fórmula general I-c pueden obtenerse a partir de compuestos de la fórmula general II-c y la correspondiente amina de la fórmula general III por reacciones apropiadas de formación del enlace amida ya descritas previamente.

30 Aplicando el procedimiento descrito en el esquema 4 se pueden utilizar como materiales de partida ciertos compuestos de la fórmula general DA (p.ej. 3-cloro-6-metoxi-piridazina, CAN 1722-10-7) que son productos comerciales. Como alternativa, los compuestos de la fórmula general DA pueden obtenerse a partir de la 3,6-dicloro-piridazina (CAN 141-30-0) por reacción con un alcohol de la fórmula general R^1OH , de modo más específico con ciclopropilmetanol, en presencia de una base apropiada, por ejemplo hidróxido sódico, hidruro sódico o carbonato de cesio, en un disolvente inerte del tipo tetrahidrofurano, dimetilformamida o sulfóxido de dimetilo, en especial sulfóxido de dimetilo, a una temperatura entre $-20^{\circ}C$ y la temperatura de reflujo, en particular a temperatura ambiente.

40 Los compuestos de la fórmula general DB pueden obtenerse a partir de compuestos de la fórmula general DA por metalación dirigida a orto, empleando una base apropiada, por ejemplo la LDA o 2,2,6,6-tetrametilpiperidina de litio,

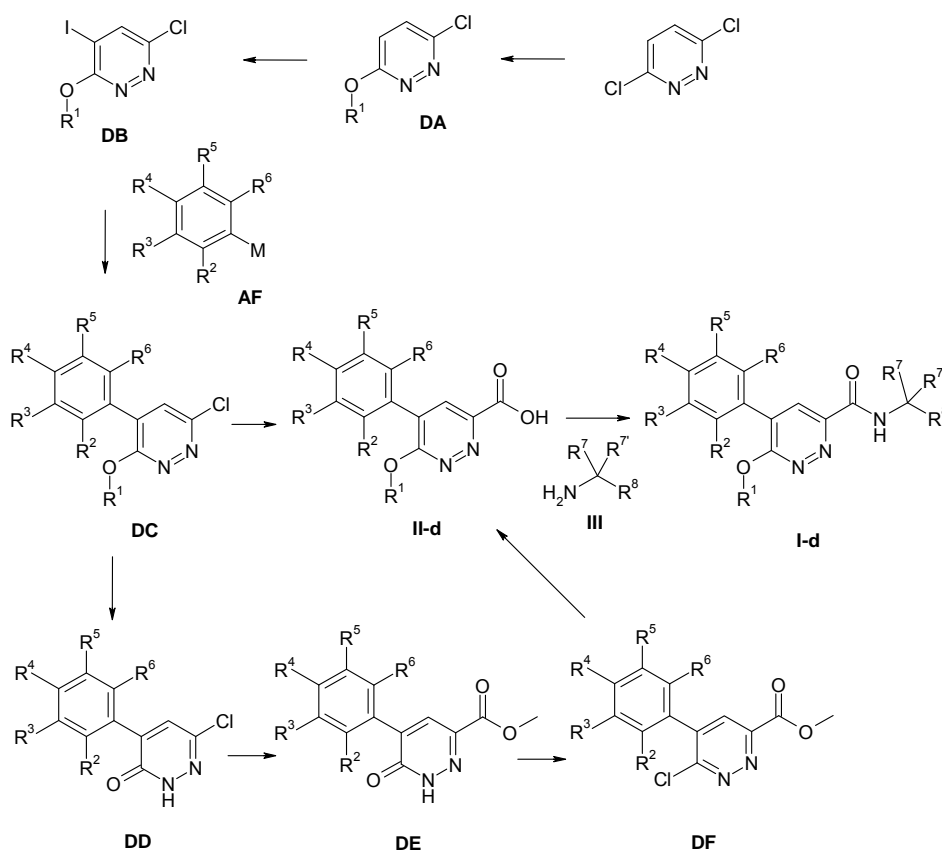
en un disolvente inerte, por ejemplo tetrahidrofurano, a temperaturas bajas, en especial entre -110°C y -78°C y posterior reacción con yodo a temperaturas bajas, en especial entre -110°C y -78°C.

Los compuestos de la fórmula general DC pueden obtenerse por condensación de un compuesto aril-metal oportunamente sustituido de la fórmula general AF, con preferencia un ácido arilborónico o un éster de ácido arilborónico, con compuestos de la fórmula general DB, en presencia de un catalizador adecuado, con preferencia un catalizador de paladio y con mayor preferencia mezclas de acetato de paladio(II) y trifenilfosfina o complejos de cloruro de paladio(II) y dppf (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno), y una base, en especial la trietilamina o carbonato sódico, en un disolvente inerte del tipo dimetilformamida, tolueno, tetrahidrofurano o acetonitrilo, en particular tetrahidrofurano.

Los compuestos de la fórmula general II-d pueden obtenerse a partir de compuestos de la fórmula general DC por reacción con monóxido de carbono catalizada con acetato de paladio, en un disolvente apropiado, por ejemplo un alcohol primario, en particular el metanol, con presiones de monóxido de carbono comprendidas entre 1 y 200 bares, en particular entre 1 y 70 bares y a una temperatura de 0°C a 150°C, en particular de 1°C y 100°C y posterior saponificación del éster resultante por métodos que los expertos en química orgánica conocen bien.

Las cadenas laterales éter R¹O que son incompatibles con el método de metalación dirigida a orto recién descrita, por ejemplo los éteres de trifluoretilo, pueden introducirse como alternativa con arreglo al esquema 4 por reacciones de compuestos con la fórmula DC, en la que R¹ significa un resto alquilo sencillo, por ejemplo metilo o ciclopropilmetilo, con ácidos apropiados, por ejemplo ácido clorhídrico, en un disolvente inerte de tipo dioxano para generar los compuestos de la fórmula general DD.

Esquema 4



Los compuestos de la fórmula general DE pueden obtenerse a partir de compuestos de la fórmula general DD por reacción con monóxido de carbono catalizada con Pd, con preferencia con PdCl₂.dppf, en un disolvente adecuado, por ejemplo un alcohol primario, en particular el metanol, con presiones de monóxido de carbono comprendidas entre 1 y 200 bares, en particular entre 1 y 70 bares y temperaturas de 0°C a 150°C, en particular de 0 a 120°C.

Los compuestos de la fórmula general DF pueden obtenerse a partir de compuestos de la fórmula general DE por reacción con un agente clorante, por ejemplo el oxiclورو de fósforo, en un disolvente adecuado o sin disolvente, a una temperatura comprendida entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo.

Los compuestos de la fórmula general II-d pueden obtenerse a partir de compuestos de la fórmula general DF por reacción con un alcohol de la fórmula general R¹OH, más concretamente con 2,2,2-trifluoretanol, en presencia de una base apropiada, por ejemplo carbonato de cesio, en un disolvente inerte del tipo 2,2,2-trifluoretanol, tetrahidrofurano, dimetilformamida o sulfóxido de dimetilo, en especial sulfóxido de dimetilo, a una temperatura entre -20°C y la temperatura de reflujo, en particular a temperatura ambiente, y posterior saponificación del éster resultante por métodos que los expertos en química orgánica conocen bien.

Los compuestos de la fórmula general I-d pueden obtenerse a partir de compuestos de la fórmula general II-d y la correspondiente amina de la fórmula general III por reacciones adecuadas de formación del enlace amida que se han descrito previamente.

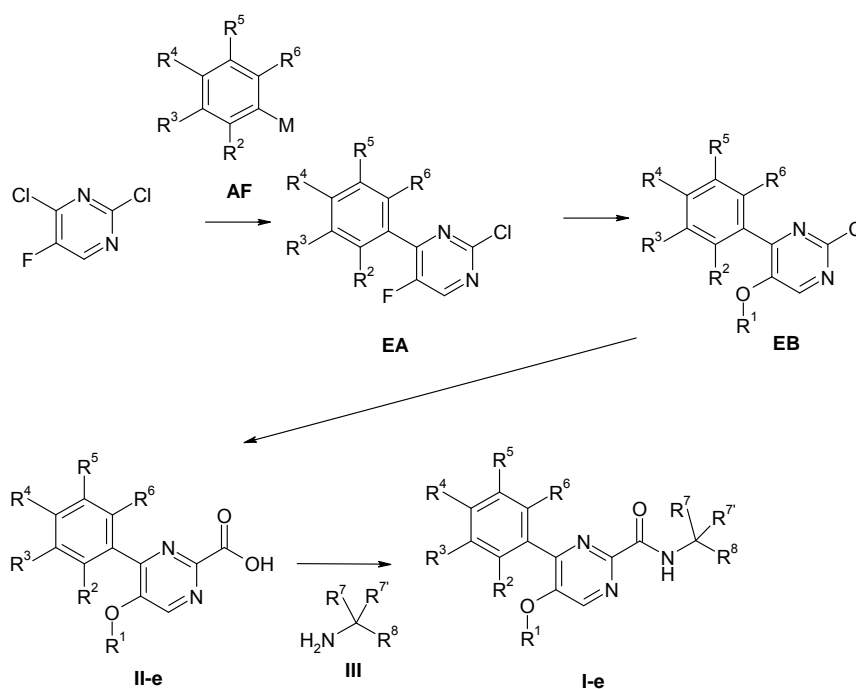
Con arreglo al procedimiento del esquema 5 puede utilizarse como material de partida la 2,4-dicloro-5-fluor-pirimidina (Nº Reg. CAS 2927-71-1) para la obtención de compuestos de la fórmula general EA por condensación de un compuesto aril-metal oportunamente sustituido de la fórmula general AF, en particular un ácido arilborónico o un éster de ácido arilborónico, en presencia de un catalizador adecuado, en particular un catalizador de paladio y más en especial mezclas de acetato de paladio(II) y trifenilfosfina o complejos de cloruro de paladio(II) y dppf (1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno), y una base, por ejemplo la trietilamina o carbonato sódico, en un disolvente inerte del tipo dimetilformamida, tolueno, tetrahidrofurano o acetonitrilo, en particular en mezclas de tetrahidrofurano y agua.

Los compuestos de la fórmula general EB pueden obtenerse a partir de compuestos de la fórmula general EA por reacción con un alcohol de la fórmula general R¹OH, más en concreto con 2,2,2-trifluoretanol y ciclopropilmetanol, en presencia de una base apropiada, por ejemplo hidróxido sódico, hidruro sódico y cesio carbonato, en un disolvente inerte del tipo tetrahidrofurano, dimetilformamida o sulfóxido de dimetilo, en particular sulfóxido de dimetilo, a una temperatura entre -20°C y la temperatura de reflujo, en particular a temperatura ambiente.

Los compuestos de la fórmula general II-e pueden obtenerse a partir de compuestos de la fórmula general EB por una reacción con monóxido de carbono catalizada con paladio (con preferencia PdCl₂.dppf), en un disolvente adecuado, por ejemplo un alcohol primario, en particular el metanol, con presiones de monóxido de carbono entre 1 y 200 bares, en especial entre 1 y 70 bares y temperaturas de 0 a 150°C, en especial de 0°C a 120°C, y posterior saponificación del éster resultante por métodos que los expertos en química orgánica conocen bien.

Los compuestos de la fórmula general I-e pueden obtenerse a partir de compuestos de la fórmula general II-e y la correspondiente amina de la fórmula general III por reacciones apropiadas de formación del enlace amida que se han descrito previamente.

Esquema 5

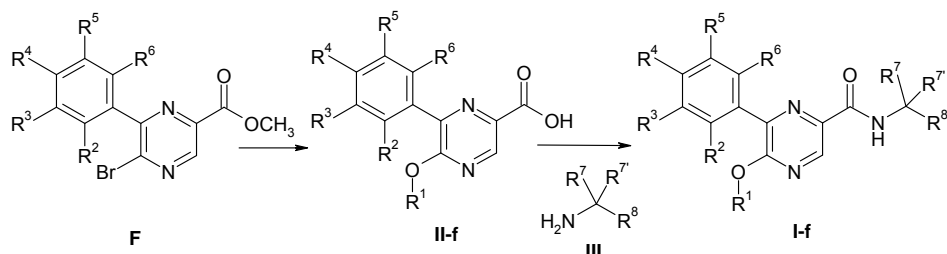


Aplicando el procedimiento descrito en el esquema 6 pueden obtenerse los compuestos de la fórmula general II-f a partir del compuesto F (CAN 960247-79-4, 2-pirazina-carboxilato de 5-bromo-6-(4-clorofenil)-metilo) por reacción con un alcohol de la fórmula general R¹OH, más en concreto con 2,2,2-trifluoretanol, (S)-1,1,1-trifluor-propan-2-ol o

ciclopropilmetanol, en presencia de una base apropiada, por ejemplo hidróxido sódico, hidruro sódico y carbonato de cesio, en un disolvente inerte del tipo tetrahydrofurano, dimetilformamida o sulfóxido de dimetilo, en especial sulfóxido de dimetilo, a una temperatura entre -20°C y la temperatura de reflujo, en particular a temperatura ambiente.

5

Esquema 6



Tal como se ha descrito anteriormente, los compuestos de la fórmula I de la presente invención pueden emplearse como medicamentos para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades que puedan tratarse con los agentes que elevan el colesterol HDL. Los ejemplos de tales enfermedades son la aterosclerosis, la enfermedad vascular periférica, la dislipidemia, la hiperbetalipoproteinemia, la hipoalfalipoproteinemia, la hipercolesterolemia, la hipertrigliceridemia, la hipercolesterolemia congénita, las enfermedades cardiovasculares, por ejemplo la angina de pecho, la isquemia, la isquemia cardíaca, la apoplejía, el infarto de miocardio, la lesión de reperfusión, la restenosis angioplásica, la hipertensión y las complicaciones vasculares de la diabetes, la obesidad o la endotoxemia. Es de un interés especial el uso de un medicamento para el tratamiento y/o la prevención de la dislipidemia, la aterosclerosis y las enfermedades cardiovasculares.

La invención se refiere, pues, también a una composición farmacéutica que contiene un compuesto de la fórmula I y un vehículo y/o adyuvante farmacéuticamente aceptable, que sean útiles para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades que pueden tratarse con los agentes que elevan el colesterol HDL.

Por tanto, la invención se refiere a una composición farmacéutica ya definida anteriormente para el tratamiento y/o la profilaxis de la aterosclerosis, la enfermedad vascular periférica, la dislipidemia, la hiperbetalipoproteinemia, la hipoalfalipoproteinemia, la hipercolesterolemia, la hipertrigliceridemia, la hipercolesterolemia congénita, las enfermedades cardiovasculares, tales como la angina de pecho, la isquemia, la isquemia cardíaca, la apoplejía, el infarto de miocardio, la lesión de reperfusión, la restenosis angioplásica, la hipertensión y las complicaciones vasculares de la diabetes, la obesidad o la endotoxemia.

La invención se refiere también a compuestos de la fórmula I para el uso como medicamentos. Más específicamente, la invención se refiere a compuestos de la fórmula I para el uso como agentes que elevan el colesterol HDL. La invención se refiere, pues, a compuestos de la fórmula I para el uso en el tratamiento y/o profilaxis de la aterosclerosis, la enfermedad vascular periférica, la dislipidemia, la hiperbetalipoproteinemia, la hipoalfalipoproteinemia, la hipercolesterolemia, la hipertrigliceridemia, la hipercolesterolemia congénita, las enfermedades cardiovasculares tales como la angina de pecho, la isquemia, la isquemia cardíaca, la apoplejía, el infarto de miocardio, la lesión de reperfusión, la restenosis angioplásica, la hipertensión y las complicaciones vasculares de la diabetes, la obesidad o la endotoxemia, en particular para el uso en el tratamiento y/o la profilaxis de la dislipidemia, la aterosclerosis y las enfermedades cardiovasculares.

La invención se refiere además al uso de los compuestos de la fórmula I ya definida anteriormente para fabricación de un medicamento destinado al tratamiento y/o profilaxis de enfermedades que pueden tratarse con agentes que elevan el nivel de HDL. Los ejemplos de tales enfermedades son la aterosclerosis, la enfermedad vascular periférica, la dislipidemia, la hiperbetalipoproteinemia, la hipoalfalipoproteinemia, la hipercolesterolemia, la hipertrigliceridemia, la hipercolesterolemia congénita, las enfermedades cardiovasculares tales como la angina de pecho, la isquemia, la isquemia cardíaca, la apoplejía, el infarto de miocardio, la lesión de reperfusión, la restenosis angioplásica, la hipertensión y las complicaciones vasculares de la diabetes, la obesidad o la endotoxemia. Es preferido el uso de los compuestos de la fórmula I definida anteriormente para la fabricación de medicamentos destinados al tratamiento y/o la profilaxis de la dislipidemia, la aterosclerosis y las enfermedades cardiovasculares.

Además, los agentes de la fórmula I que elevan el nivel del HDL son útiles en combinación o asociación con otro compuesto, dicho compuesto se elige entre el grupo formado por un inhibidor de la reductasa HMG-CoA, un inhibidor de la secreción de la proteína de transferencia microsómica de triglicéridos (MTP)/ApoB, un activador PPAR, un inhibidor de la proteína de transferencia de ésteres colesterilo (CETP), un inhibidor de reabsorción de ácidos biliares, un inhibidor de la absorción de colesterol, un inhibidor de la síntesis de colesterol, un fibrato, la niacina, una preparación que contenga niacina u otros agonistas de HM74a, una resina de intercambio iónico, un antioxidante, un inhibidor de ACAT o un secuestrante de ácidos biliares.

La invención se refiere, pues, también a una composición farmacéutica que contiene un compuesto de la fórmula I ya definida anteriormente en combinación o asociación con un compuesto elegido entre el grupo formado por un inhibidor de la reductasa HMG-CoA, un inhibidor de la secreción de la proteína de transferencia microsómica de triglicéridos (MTP)/ApoB, un activador PPAR, un inhibidor de la proteína de transferencia de ésteres colesterilo (CETP), un inhibidor de reabsorción de ácidos biliares, un inhibidor de la absorción de colesterol, un inhibidor de la síntesis de colesterol, un fibrato, la niacina, una preparación que contenga niacina u otros agonistas de HM74a, una resina de intercambio iónico, un antioxidante, un inhibidor de ACAT o un secuestrante de ácidos biliares, así como un vehículo y/o adyuvante farmacéuticamente aceptable.

La invención se refiere además al uso de los compuestos de la fórmula I definida anteriormente en combinación o asociación con un compuesto elegido entre el grupo formado por un inhibidor de la reductasa HMG-CoA, un inhibidor de la secreción de la proteína de transferencia microsómica de triglicéridos (MTP)/ApoB, un activador PPAR, un inhibidor de la proteína de transferencia de ésteres colesterilo (CETP), un inhibidor de reabsorción de ácidos biliares, un inhibidor de la absorción de colesterol, un inhibidor de la síntesis de colesterol, un fibrato, la niacina, una preparación que contenga niacina u otros agonistas de HM74a, una resina de intercambio iónico, un antioxidante, un inhibidor de ACAT o un secuestrante de ácidos biliares para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento y/o profilaxis de enfermedades tales como la aterosclerosis, la enfermedad vascular periférica, la dislipidemia, la hiperbetalipoproteinemia, la hipoalfalipoproteinemia, la hipercolesterolemia, la hipertrigliceridemia, la hipercolesterolemia congénita, los trastornos cardiovasculares, la angina de pecho, la isquemia, la isquemia cardíaca, la apoplejía, el infarto de miocardio, la lesión de reperfusión, la restenosis angioplástica, la hipertensión y las complicaciones vasculares de la diabetes, la obesidad o la endotoxemia.

La invención se refiere también a un método para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades que puedan tratarse con los agentes que elevan el nivel del colesterol HDL, dicho método consiste en administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula I en combinación o asociación con una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto elegido entre el grupo formado por un inhibidor de la reductasa HMG-CoA, un inhibidor de la secreción de la proteína de transferencia microsómica de triglicéridos (MTP)/ApoB, un activador PPAR, un inhibidor de la proteína de transferencia de ésteres colesterilo (CETP), un inhibidor de reabsorción de ácidos biliares, un inhibidor de la absorción de colesterol, un inhibidor de la síntesis de colesterol, un fibrato, la niacina, una preparación niacina u otros agonistas de HM74a, una resina de intercambio iónico, un antioxidante, un inhibidor de ACAT o un secuestrante de ácidos biliares.

Composiciones farmacéuticas

Los compuestos de la fórmula I y/o sus sales farmacéuticamente aceptables pueden emplearse en forma de composiciones farmacéuticas para la administración enteral, parenteral o tópica. Pueden administrarse, por ejemplo, por vía peroral, p.ej. en forma de tabletas, tabletas recubiertas, grageas, cápsulas de gelatina dura y blanda, soluciones, emulsiones o suspensiones; por vía rectal, p.ej. en forma de supositorios; por vía parenteral, p.ej. en forma de soluciones o suspensiones inyectables o de soluciones para infusión por vía intramuscular, intravenosa o subcutánea; o por vía tópica, p.ej. en forma de ungüentos, cremas o aceites. Es de un interés especial la administración oral.

La producción de las preparaciones farmacéuticas puede efectuarse de una manera que ya es familiar para los expertos en la técnica de alojar los compuestos descritos de la fórmula I y/o sus sales farmacéuticamente aceptables, opcionalmente en combinación con otras sustancias terapéuticamente valiosas, en una forma de administración galénica junto con materiales vehiculares sólidos o líquidos apropiados, terapéuticamente compatibles, inertes, no tóxicos, y, si se desea, adyuvantes farmacéuticamente habituales.

Los materiales vehiculares adecuados son no solo los materiales vehiculares inorgánicos, sino también los materiales vehiculares orgánicos. Como materiales vehiculares para tabletas, tabletas recubiertas, grageas y cápsulas de gelatina dura pueden utilizarse, por ejemplo, la lactosa, el almidón de maíz y sus derivados, el talco, el ácido esteárico o sus sales. Para las cápsulas de gelatina blanda son materiales vehiculares apropiados, por ejemplo, los aceites vegetales, las ceras, las grasas, los polioles semisólidos y líquidos (pero, en función de la naturaleza del ingrediente activo, es posible prescindir de los vehículos en el caso de las cápsulas de gelatina blanda). Los materiales vehiculares apropiados para la fabricación de soluciones y jarabes son, por ejemplo, el agua, los polioles, la sucrosa y el azúcar invertido y similares. Los materiales vehiculares idóneos para las soluciones inyectables son, por ejemplo, el agua, alcoholes, polioles, glicerina y aceites vegetales. Los materiales vehiculares apropiados para los supositorios son, por ejemplo, los aceites naturales o hidrogenados, las ceras, las grasas, los polioles semilíquidos y líquidos. Los materiales vehiculares apropiados para las preparaciones tópicas son los glicéridos, los glicéridos semisintéticos y sintéticos, los aceites hidrogenados, las ceras líquidas, las parafinas líquidas, los alcoholes grasos líquidos, los esteroides, los polietilenglicoles y los derivados de celulosa.

Como adyuvantes farmacéuticos se toman en consideración los estabilizantes, conservantes, humectantes y emulsionantes habituales, los agentes que mejoran la consistencia, los agentes que mejoran el sabor, las sales para

variar la presión osmótica, las sustancias tampón, los solubilizantes, los colorantes, los agentes enmascarantes y los antioxidantes.

5 La cantidad terapéuticamente eficaz o dosificación de los compuestos de la fórmula I puede variar dentro de amplios márgenes, en función de la enfermedad a controlar, la edad, el estado general de salud del paciente y el modo de administración y, como es obvio, deberá ajustarse a los requisitos individuales de cada caso particular. En el caso de pacientes adultos, se toma en consideración una dosis diaria de 1 a 100 mg, en especial de 1 a 50 mg. En función de la severidad de la enfermedad y del perfil farmacocinético exacto del compuesto podría administrarse en una dosis diaria o dividirse en varias subdosis diaria, p.ej. en 1-3 subdosis.

10 Las preparaciones farmacéuticas contienen de modo conveniente unos 1-100 mg, con preferencia 5-50 mg, de un compuesto de la fórmula I.

15 Los siguientes ejemplos de C1 a C3 ilustran las composiciones típicas de la presente invención.

Ejemplo C1

Pueden fabricarse por métodos convencionales tabletas recubiertas de película que contengan los siguientes ingredientes:

<u>Ingredientes</u>	<u>por tableta</u>	
núcleo:		
compuesto de la fórmula (I)	10,0 mg	200,0 mg
celulosa microcristalina	23,5 mg	43,5 mg
lactosa hidratada	60,0 mg	70,0 mg
Povidona K30	12,5 mg	15,0 mg
almidón-glicolato sódico	12,5 mg	17,0 mg
estearato magnésico	1,5 mg	4,5 mg
(peso del núcleo)	120,0 mg	350,0 mg
película de recubrimiento:		
hidroxipropil-metil-celulosa	3,5 mg	7,0 mg
polietilenglicol 6000	0,8 mg	1,6 mg
talco	1,3 mg	2,6 mg
óxido de hierro (amarillo)	0,8 mg	1,6 mg
dióxido de titanio	0,8 mg	1,6 mg

20 Se tamiza el ingrediente activo y se mezcla con celulosa microcristalina y se granula la mezcla con una solución de polivinilpirrolidona en agua. Se mezcla el granulado con almidón-glicolato sódico y estearato magnésico y se comprime, obteniéndose núcleos de 120 y 350 mg, respectivamente. Se barnizan los núcleos con una solución/suspensión acuosa de la de película de recubrimiento recién descrita.

25 Ejemplo C2

Por métodos convencionales pueden fabricarse cápsulas que contengan los siguientes ingredientes:

<u>Ingredientes</u>	<u>por cápsula</u>
compuesto de la fórmula (I)	25,0 mg
lactosa	150,0 mg
almidón de maíz	20,0 mg
talco	5,0 mg

Se tamizan los componentes, se mezclan y se envasan en cápsulas de tamaño 2.

30 Ejemplo C3

Las soluciones inyectables pueden tener la composición siguiente:

compuesto de la fórmula (I)	3,0 mg
polietilenglicol 400	150,0 mg
ácido acético, cantidad suficiente hasta	pH 5,0
agua para soluciones inyectables, hasta	1,0 ml

Se disuelve el ingrediente activo en una mezcla de polietilenglicol 400 y agua para inyección (una parte). Se ajusta el pH a 5,0 con ácido acético. Se ajusta el volumen a 1,0 ml con la cantidad restante de agua. Se filtra la solución, se envasa en viales, empleando una cantidad en exceso apropiada y se esteriliza.

35

Ensayos farmacológicos

Se efectúan los siguientes ensayos con el fin de determinar la actividad de los compuestos de la fórmula I y sus valiosas propiedades farmacológicas.

5 Detección de la regulación creciente de la proteína ABCA1 en las células

Se determina la capacidad de los compuestos de la invención de aumentar el nivel de proteína ABCA1 en cultivos replicados de células de macrófagos THP-1 en microplacas de 96 hoyos. Se depositan las células en las placas en una densidad inicial de 100.000 células/hoyo en 100 µl de medio y se diferencian de los macrófagos adherentes con la adición de PMA (100 nM) durante 68 h en suero fetal bovino al 10 %, 3 µl/l de b-mercaptoetanol, en medio RPMI-1640. Después se incuban las células con medio RPMI-1640 que contiene un 1% de FCS, 25 µg/ml de LDL acetilado, a 37°C durante 24 horas. Después de la incubación con LDL acetilado, se lavan las células dos veces con 50 µl de PBS y se incuban con 100 µl de medio RPMI-1640 que contiene el compuesto de interés solubilizado en DMSO durante 24 h más. La concentración final de DMSO en presencia de las células se mantiene en 0,5%. Se inicia el ensayo de fijación de ApoA-I realizando un análisis llamado High Content Image Analysis reemplazando con medio fresco, RPMI sin rojo fenol, 0,2% de BSA que contiene ApoA-I marcado con Alexa Fluor® 647 37°C/durante 2 h/5% de CO₂. Después se fijan células con formaldehído al 4% en PBS (t.amb., 15 min). A continuación se tiñen los núcleos con la solución Hoechst (3 µM de PBS) y el citoplasma con Cell Mask Blue (2 µg/ml de PBS), t.amb., durante 15 min. Finalmente se fijan las células teñidas con una segunda ronda de tratamiento con formaldehído. Se lavan las células teñidas y fijas y se mantienen en PBS a 4°C y pueden leerse inmediatamente hasta un mes después de la preparación. Que la fijación de la ApoA-I refleja ciertamente el nivel de ABCA1 en la célula, se demuestra con la pérdida de señal cuando la expresión de ABCA1 se reduce artificialmente por transfección con RNAs pequeños interferentes.

25 La apolipoproteína A-I marcada con Alexa Fluor 647 (20 nM) se prepara del modo siguiente: se intercambia la apolipoproteína A-I recombinante humana (ApoA-I) con un tampón de NaHCO₃ 0,02 M de pH 8,2 en una columna desalinizadora NAP (GE Healthcare) y se ajusta a una concentración de 40 µM (1,13 mg/ml) con el mismo tampón. Se marca con fluorescencia la ApoA-I por incubación con el Alexa-Fluor-carboxilato de succimidilo (Alexa Fluor 647, Invitrogen A-20006) en una proporción molar de 2:1 (entre Alexa y ApoA-I) a t.amb. con agitación durante 1 h. Se separa el marcador no conjugado residual por intercambio con el tampón de NaHCO₃ de pH 8,2.

35 El análisis por la imagen y la recogida de datos se realizan en un lector de imágenes de microplacas llamado OPERA confocal microplate imaging reader empleando un objeto de inmersión en agua 20x y UV360 o un láser 405 para identificar los núcleos de las células y un láser 635 para identificar la ApoA-I fluorescente. Se captura ocho casillas de visión en cada hoyo. La captura de las imágenes y el análisis se realizan con el programa informático Acapella. Se resta la fluorescencia de fondo que se detecta en los hoyos de control que no contienen la ApoA-I.

40 Empleando el programa Xlfit3 (ID Business Solutions Ltd. UK), modelo 205 para dosis-respuesta en un sitio, se calculan los valores de EC₅₀. Los compuestos de la presente invención poseen valores EC₅₀ comprendidos entre 0,1 µM y 10 µM en el ensayo de detección de la proteína ABCA1. Con preferencia, los compuestos de la presente invención tienen valores EC₅₀ comprendidos entre 0,1 µM y 3 µM.

Tabla 1: la proteína ABCA1 aumenta la eficacia

ejemplo	EC ₅₀ [μM]
1	2,01
2	1,09
3	1,24
4	2,8
5	2,1
6	7,8
7	1,5
8	0,9
9	0,9
11	1,5
12	1,18
14	0,95
15	0,84
18	6,91
22	2,27
23	0,93
25	1,47
27	0,97
ejemplo	EC ₅₀ [μM]
28	0,87
29	1,87
31	0,53
34	0,77
38	0,95
42	0,8
44	1,02
46	0,78
48	0,73
60	0,75
61	0,82
64	0,86
67	0,78
70	1,56
71	4,29
72	0,5
74	1,3
76	1,64
77	0,33
79	1,17
80	3,13
81	0,89
89	1,96
91	0,62
94	0,31
99	1,25
100	0,58

Ensayo de eflujo de colesterol

- 5 Se determina la capacidad de los compuestos de la invención para estimular el eflujo de colesterol en cultivos replicados de células THP-1 en microplacas de 96 hoyos. Se introducen las células en las placas en una densidad inicial de 150.000 células/hoyo y se diferencian de los macrófagos con la adición de PMA (100 ng/ml) durante 72 h en suero fetal bovino al 10 %, 3 μl/l de b-mercaptoetanol, medio RPMI-1640. Se lavan las células una vez con medio RPMI-1640 y se introducen con medio RPMI-1640 que contiene un 2% de FCS, 50 μg/ml de LDL acetilado y 10
- 10 μCi/ml de colesterol[³H] a 37°C durante 48 horas. Una vez introducidas las células se lavan una vez con RPMI-1640 y se incuban con el compuesto de interés en soluciones en DMSO durante 24 h en medio RPMI-1640 que contiene 1 mg/ml de albúmina de suero bovino exenta de ácidos grasos (BSA). Después de la incubación se lavan las células una vez y se induce el eflujo de colesterol por adición de 10 μg/ml de la apolipoproteína AI en RPMI-1640 que contiene 1 mg/ml de BSA y en presencia del compuesto durante 6 h más. Después de la incubación se determina la
- 15 radiactividad en los líquidos sobrenadantes y se expresa el eflujo de colesterol en forma de porcentaje de

estimulación con respecto a los cultivos replicados tratados solamente con DMSO. Se ajustan las curvas sigmoidales con el programa informático XLfit3 (ID Business Solutions Ltd., UK) y se determinan los valores EC_{50} . Los compuestos de la presente invención poseen valores EC_{50} comprendidos entre 0,1 μM y 3,0 μM en el ensayo de eflujo de colesterol. Con preferencia, los compuestos de la presente invención tienen valores EC_{50} comprendidos entre 0,1 μM y 1,5 μM .

Afinidad con el receptor de CB1 y CB2

Se determina la afinidad de los compuestos de la invención por los receptores de cannabinoides empleando preparaciones de membrana de células de riñón embrionario humano (HEK) en las que el receptor CB1 humano se transfecta de modo transitorio empleando el sistema del virus del bosque de Semliki en combinación con un radioligando CP-55,940- $[\text{H}^3]$. Después de la incubación de la preparación de membrana celular recién preparada con el ligando- $[\text{H}^3]$, con o sin adición de compuestos de la invención, se realiza la separación del ligando fijado y libre por filtración en filtros de fibras de vidrio. Se mide la radiactividad en el filtro por recuento de centelleo.

Se determina la afinidad de los compuestos de la invención para con los receptores de cannabinoides CB2 empleando preparaciones de membrana de células de riñón embrionario humano (HEK), en las que el receptor CB2 humano se transfecta de modo transitorio empleando el sistema del virus del bosque de Semliki en combinación con un radioligando CP-55,940- $[\text{H}^3]$. Después de la incubación de la preparación de membrana celular recién preparada con el ligando- $[\text{H}^3]$, con o sin adición de compuestos de la invención, se realiza la separación del ligando fijado y libre por filtración en filtros de fibras de vidrio. Se mide la radiactividad en el filtro por recuento de centelleo.

La capacidad de los compuestos de desplazar al radioligando CP-55,940- $[\text{H}^3]$ se mide en una concentración de 10 μM y los valores se expresan en forma de [% de inhibición a 10 μM] no solo en el ensayo del receptor CB1, sino también del CB2. Cuanto menor es el % de inhibición, tanto menor será la probabilidad de efectos secundarios basados en la inhibición del receptor CB1 o CB2.

Los compuestos de la presente invención presentan valores inferiores al 50% de inhibición tanto en el ensayo del receptor CB1 como del CB2 en una concentración de 10 μM . Con preferencia, los compuestos de la presente invención poseen valores inferiores al 35% de inhibición tanto en el ensayo del receptor CB1 como del CB2 y con mayor preferencia todavía inferiores al 20% en ambos ensayos.

Tabla 2: afinidad con el receptor CB1 y CB2

ejemplo	afinidad con el receptor CB1 [% de inhibición a 10 μM]	afinidad con el receptor CB2 [% de inhibición a 10 μM]
1	32	28
2	30	14
3	38	18
4	26	33
5	48	5
6	5	15
7	22	6
8	24	10
9	18	1
10	28	28
11	25	12
12	43	-4
13	35	46
14	48	12
15	45	-6
16	38	15
17	48	45
18	28	24
19	30	43
20	33	34
21	44	35
22	40	6
23	18	7
24	39	16
25	11	17
26	40	22

ES 2 548 035 T3

ejemplo	afinidad con el receptor CB1 [% de inhibición a 10 µM]	afinidad con el receptor CB2 [% de inhibición a 10 µM]
27	40	24
28	42	29
29	27	17
30	48	38
31	47	11
32	47	26
33	33	26
34	33	14
35	50	22
36	36	14
37	40	20
38	32	-2
39	26	21
40	29	19
41	23	19
42	34	13
43	37	14
44	29	8
45	37	-2
46	30	0
47	46	16
48	35	19
49	36	13
50	38	-5
51	47	2
52	38	43
53	43	23
54	20	12
55	44	33
56	38	32
57	31	36
58	42	19
59	49	-2
60	30	-3
61	32	17
62	44	24
63	36	38
64	33	7
65	18	falta
66	49	18
67	25	3
68	45	3
69	34	40
70	28	14
71	2	-7
72	34	-1
73	22	45
74	11	22
75	19	34
76	8	9
77	4	11
78	17	5
79	42	4
80	15	-4
81	4	7
82	30	27
83	44	-2
84	49	21
85	7	8
86	37	9

ejemplo	afinidad con el receptor CB1 [% de inhibición a 10 µM]	afinidad con el receptor CB2 [% de inhibición a 10 µM]
87	45	3
88	48	11
89	28	4
90	50	14
91	23	12
92	43	9
93	18	7
94	19	2
95	39	21
96	45	8
97	48	25
98	41	16
99	20	9
100	15	8
101	45	37
102	26	-4
103	47	24
104	39	9
105	47	17

La demostración adicional de la actividad biológica de los compuestos de la presente invención puede realizarse mediante los siguientes ensayos "in vivo", que son bien conocidos en la técnica.

5 Efectos en los niveles de lípidos en plasma en ratas flacas, alimentadas con pienso

Se determinan los efectos de los compuestos de la fórmula I en los niveles de lípidos en plasma en ratas Sprague-Dawley flacas, alimentadas con pienso, con la administración de los compuestos por vía oral (p.o.). Después de una semana de aclimatación, se extraen muestras de sangre de animales que llevan 4 horas de ayuno para determinar los lípidos en plasma. Se reparten los animales en grupos de tratamiento en base a sus niveles de colesterol HDL. Se administran los compuestos de la fórmula I por vía oral, una vez al día durante cinco días. Los animales de control solamente reciben el vehículo. Se extrae sangre en el día cinco de ratas que llevan 4 horas ayunando, 2 después del tratamiento final, para analizar los lípidos en plasma. Se determinan el colesterol total, el colesterol HDL y los triglicéridos midiendo el colesterol total, colesterol HDL y los triglicéridos en ensayos enzimáticos colorimétricos (Roche Diagnostic GmbH, Mannheim, Alemania). Se cuantifica también el colesterol HDL por cromatografía de exclusión de tamaños en una columna Superpose-6 empleando un sistema SMART (Pharmacia). Se calcula la distribución de lipoproteínas suponiendo que cumplen una distribución de Gauss en cada pico, aplicando un procedimiento de ajuste de curvas no lineal, de mínimos cuadrados, para calcular la superficie contenida debajo de la curva. La concentración de compuesto se determina también en el plasma.

20 Efectos en el nivel de lípidos en plasma de ratas obesas, alimentadas con dietas de grasa abundante

Se determina también la eficacia de los compuestos para modular los niveles de lípidos en plasma de ratas Sprague Dawley macho, obesas, después de una administración de 28-29 días de los compuestos. Se alimentan las ratas Sprague Dawley machos de 10 semanas de edad con una dieta de grasas abundantes durante 3 semanas. Se distribuyen las ratas obesas en grupos con arreglo al BW y FI homogéneos evaluados una semana antes de iniciar el tratamiento. El tratamiento se administra mezclado con el pienso. En el día 29, se extrae sangre por la mañana con una ligera anestesia (método retro-orbital) en condiciones después de haber comido, es decir, 4 h después de haber retirado el pienso. Se separa el plasma de la sangre por centrifugación de baja velocidad y se toman los órganos seleccionados (p.ej. hígado, grasa). Se determinan el colesterol total, colesterol HDL y triglicéridos midiendo el colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL y triglicéridos mediante ensayos enzimáticos colorimétricos (Roche Diagnostic GmbH, Mannheim, Alemania). Se cuantifica también el colesterol HDL por cromatografía de exclusión de tamaños en una columna Superpose-6 empleando un sistema SMART (Pharmacia). Se calcula la distribución de lipoproteínas suponiendo que cumplen una distribución de Gauss en cada pico, aplicando un procedimiento de ajuste de curvas no lineal, de mínimos cuadrados, para calcular la superficie contenida debajo de la curva. La concentración de compuesto se determina también en el plasma.

35 Efectos en los niveles de lípidos en plasma de hámsters

40 Se determina la eficacia de los compuestos para modular los niveles de lípidos en plasma en hámsters después de 5 días de administración diaria de los compuestos. Para este estudio se emplean hámsters machos de 6-8 semanas

de edad. Después de una semana de aclimatación, se extraen muestras de sangre de animales que llevan 4 horas en ayunas, para determinar los lípidos en plasma. Se asignan los animales a grupos de tratamiento en base a sus niveles de colesterol HDL. Se administran los compuestos por vía oral, una vez al día durante cinco días. Los animales de control reciben solamente el vehículo. El día cinco se extrae sangre de hámsters que llevan 4 horas en ayunas, 2 horas después del tratamiento final, para realizar el análisis de lípidos en plasma. Se determinan el colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL y triglicéridos realizando ensayos enzimáticos colorimétricos (Roche Diagnostic GmbH, Mannheim, Alemania). Se cuantifican también los niveles de colesterol HDL, colesterol LDL y colesterol VLDL efectuando una cromatografía de exclusión de tamaños en una columna Superpose-6 empleando un sistema SMART (Pharmacia). Se calcula la distribución de lipoproteínas suponiendo que cumplen una distribución de Gauss en cada pico, aplicando un procedimiento de ajuste de curvas no lineal, de mínimos cuadrados, para calcular la superficie contenida debajo de la curva. La concentración de compuesto se determina también en el plasma.

Efectos en los niveles de lípidos en plasma de hámsters alimentados con colesterol/grasa

Se determina la eficacia de los compuestos para modular los niveles de lípidos en plasma en hámsters después de 5 días de administración diaria de los compuestos. Para este estudio se emplean hámsters machos de 6-8 semanas de edad. Después de una semana de aclimatación, se extraen muestras de sangre de animales que llevan 4 horas en ayunas, para determinar los lípidos en plasma. Se asignan los animales a grupos de tratamiento en base a sus niveles de colesterol HDL. Se administran los compuestos por vía oral, una vez al día durante cinco días. Los animales de control reciben solamente el vehículo. El día cinco se extrae sangre de hámsters que llevan 4 horas en ayunas, 2 horas después del tratamiento final, para realizar el análisis de lípidos en plasma. Se determinan el colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL y triglicéridos realizando ensayos enzimáticos colorimétricos (Roche Diagnostic GmbH, Mannheim, Alemania). Se determina también el colesterol HDL después de la precipitación selectiva del HDL del plasma por procedimientos estándar.

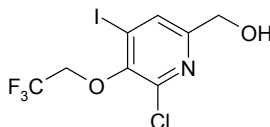
Ejemplos

EM = espectrometría de masas; EI = impacto de electrones; ESI = electrospray; los datos RMN se indican en forma de partes por millón (δ) referidas al tetrametilsilano como patrón interno e indican la señal de bloqueo del deuterio del disolvente de la muestra (DMSO- d_6 a menos que se indique otra cosa); constantes de asociación (J) se expresan en hercios; p.f. = punto de fusión; p.eb. = punto de ebullición; HPLC = LC = cromatografía de líquidos de alta eficacia; Rt = tiempo de retención; CCF = cromatografía de capa fina; RT = t.amb. = temperatura ambiente, TBTU = tetrafluorborato de O-(benzo-triazol-1-il)-N,N',N'-tetrametil-uronio; TEMPO = radical 2,2,6,6-tetra-metilpiperidina-1-oxilo, DMF = dimetilformamida, DMSO = sulfóxido de dimetilo, THF = tetrahidrofurano, CAN = número de registro CAS.

Obtención de compuestos intermedios

Ejemplo A

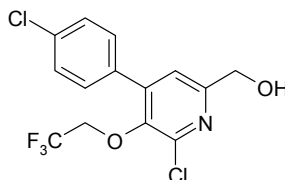
Obtención del [6-cloro-4-yodo-5-(2,2,2-trifluor-etoxi)-piridin-2-il]-metanol



Se disuelve el 6-cloro-5-hidroxi-4-yodo-2-piridina-metanol (nº de registro CAS: 208519-37-3) (21,5 g, 75 mmoles) en hexametilfosforamida (210 ml). Se le añade con agitación a temperatura ambiente durante un período de 30 min el hidruro sódico (3,0 g de una dispersión al 60% en aceite, ~75 mmoles). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 45 min y se le añade por goteo el trifluormetanosulfonato de 2,2,2-trifluoretilo (12,5 ml, 90 mmoles) con agitación y control de temperatura (< 40°C). Se agita la mezcla a 120°C durante 18 h, se enfría a temperatura ambiente y se vierte sobre agua (800 ml). Se acidifica la mezcla con HCl-2 N (50 ml) y se extrae con acetato de etilo (2 x 350 ml). Se lavan las fases orgánicas con agua (2 x 400 ml), se reúnen y se secan con Na₂SO₄. Se evaporan los disolventes y se purifica el residuo sólido marrón (27,9 g) por cromatografía a través de gel de sílice con acetato de etilo/n-heptano (1:1), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco (24,8 g, 90%), CL-EM (área del pico UV/ESI) 100%, = 367,916 (M+H)⁺.

Ejemplo B

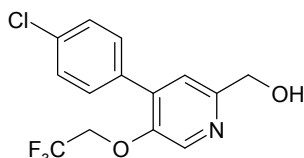
Obtención del 6-cloro-4-(4-cloro-fenil)-5-(2,2,2-trifluor-etoxi)-piridin-2-il]-metanol



Se suspende el [4-yodo-6-cloro-5-(2,2,2-trifluor-etoxi)-piridin-2-il]-metanol (24,7 g, 67 mmoles) en tolueno (300 ml). En atmósfera de argón se le añaden con agitación un aducto de diclorometano y dicloruro de [1,1'-bis(difenil-fosfino)-ferroceno]paladio(II) (1,65 g, 2 mmoles), el ácido 4-clorofenil-borónico (10,5 g, 67 mmoles) y una solución 2,0 M de Na₂CO₃ (67,2 ml, 134 mmoles). Se agita la mezcla a 90°C durante 90 min y se enfría a temperatura ambiente. Se le añade agua (150 ml) y se extrae la mezcla con acetato de etilo (2 x 150 ml); se reúnen las fases orgánicas y se secan con Na₂SO₄. Se evaporan los disolventes y se purifica el residuo aceitoso marrón (27,7 g) por cromatografía a través de gel de sílice con acetato de etilo/n-heptano (1:2), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite marrón (24,1 g, rendimiento cuantitativo), CL-EM (área del pico UV/ESI) ~100%, = 352,0116 (M+H)⁺.

Ejemplo C

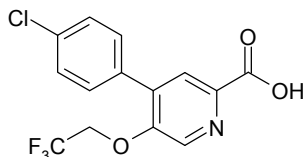
Obtención del [4-(4-cloro-fenil)-5-(2,2,2-trifluor-etoxi)-piridin-2-il]-metanol



Se disuelve el 6-cloro-4-(4-cloro-fenil)-5-(2,2,2-tri-fluor-etoxi)-piridin-2-il]-metanol (24,1 g, 68 mmoles) en ácido acético (80 ml). Se calienta la solución a 40°C, se le añade el bromuro de tetrametilamonio (0,105 g, 0,7 mmoles) y se le añade con agitación (atmósfera de argón) el polvo de cinc activado (26,8 g, 410 mmoles) en porciones (2 g cada 30 min). Se agita la suspensión a 50°C durante 16 h, después de lo cual se le añade otro lote de polvo de cinc activado (10 g, en 5 porciones de 2 g cada una). Se continúa la agitación a 50°C durante 3 h después de lo cual se enfría la mezcla a temperatura ambiente y se vierte sobre agua (1000 ml). Se le añade una solución acuosa concentrada de NaOH (~150 ml) hasta que se alcanza un pH = 14. Se le añade acetato de etilo (500 ml) y se agita la mezcla en el frío durante 15 min. Se filtra la suspensión a través de Celite® y se lava a fondo la torta del filtro con acetato de etilo (5 x 300 ml). Se recoge el líquido filtrado, se separan las fases, se extrae la fase acuosa una vez con acetato de etilo (500 ml), se reúnen las fases orgánicas y se secan con Na₂SO₄. Se evaporan los disolventes y se purifica el residuo sólido marrón (21,1 g) por cromatografía a través de gel de sílice con acetato de etilo/n-heptano (2:1), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate (17,4 g, 80%), CL-EM (área del pico UV/ESI) 100%, = 318,050 (M+H)⁺.

Ejemplo D

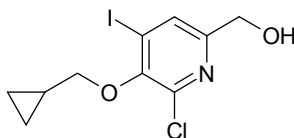
Obtención del ácido 4-(4-cloro-fenil)-5-(2,2,2-tri-fluor-etoxi)-piridina-2-carboxílico



Se disuelve el [4-(4-cloro-fenil)-5-(2,2,2-trifluor-etoxi)-piridin-2-il]-metanol (17,4 g, 55 mmoles) en acetonitrilo (235 ml). Se le añaden tampón fosfato (pH = 6,7, 220 ml) y el radical 2,2,6,6-tetra-metilpiperidina-1-oxilo (TEMPO, 0,6 g) y se calienta la solución a 35°C. En atmósfera de argón, a esta solución caliente se le añaden simultáneamente con agitación durante 2 h una solución de NaOCl₂ (12,4 g) en agua (58 ml) y NaOCl (0,85 ml, solución al 10%) en agua (35 ml). Se continúa la agitación a 35°C durante 20 h, después de lo cual se enfría la solución a temperatura ambiente y se trata sucesivamente con agua (420 ml), una solución 2 N de NaOH (65 ml) y una solución de Na₂SO₃ (17,1 g en 285 ml de agua). Se agita esta mezcla durante 30 min y se acidifica con HCl 2 N (175 ml). Se extrae la mezcla una vez con acetato de etilo/THF (800/150 ml) y una vez con acetato de etilo (500 ml). Se lavan las fases orgánicas con salmuera (800 ml), se reúnen y se secan con Na₂SO₄. Se concentra la fase del disolvente a un volumen de ~100 ml, se le añade n-heptano (150 ml) y se concentra la fase del disolvente otra vez a ~100 ml. Se repite esto dos veces. Se le añade n-heptano (100 ml). Se filtra el producto precipitado con agitación y se seca, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco (18,4 g, rendimiento cuantitativo), CL-EM (área del pico UV/ESI) ~100%, = 332,029 (M+H)⁺.

Ejemplo E

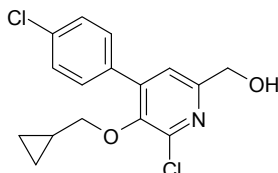
Obtención del (6-cloro-4-yodo-5-ciclopropilmetoxi-piridin-2-il)-metanol



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo A, empleando el 6-cloro-5-hidroxi-4-yodo-2-piridina-metanol y el bromuro de ciclopropilmetilo como materiales de partida; CL-EM (área del pico UV/ESI) 95,8%, 339,9584 (M+H)⁺.

5 Ejemplo F

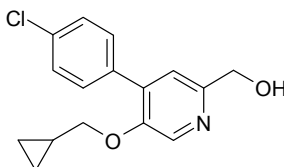
Obtención del [6-cloro-4-(4-cloro-fenil)-5-ciclopropil-metoxi-piridin-2-il]-metanol



10 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo B, empleando el 6-cloro-4-yodo-5-ciclopropilmetoxi-piridin-2-il)-metanol y el ácido 4-clorofenil-borónico como materiales de partida; CL-EM (área del pico UV/ESI) 100%, = 324,0551 (M+H)⁺.

Ejemplo comparativo G

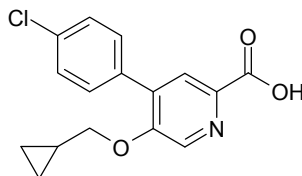
Obtención del [4-(4-cloro-fenil)-5-ciclopropilmetoxi-piridin-2-il]-metanol



15 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo C, empleando el [6-cloro-4-(4-cloro-fenil)-5-ciclopropilmetoxi-piridin-2-il]-metanol como material de partida; CL-EM (área del pico UV/ESI) 91,4%, = 290,0933 (M+H)⁺.

Ejemplo comparativo H

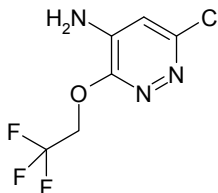
Obtención del ácido 4-(4-cloro-fenil)-5-ciclopropil-metoxi-piridina-2-carboxílico



20 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo D, empleando el [4-(4-cloro-fenil)-5-ciclopropil-metoxi-piridin-2-il]-metanol como material de partida; CL-EM (área del pico UV/ESI) -%, = 304,0742 (M+H)⁺.

25 Ejemplo I

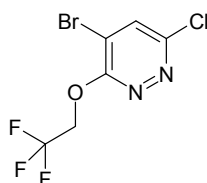
Obtención de la 6-cloro-3-(2,2,2-trifluor-etoxi)-piridazin-4-ilamina



30 A una solución de 3,28 g de la 3,6-dicloro-piridazin-4-ilamina en 30 ml de sulfóxido de dimetilo y 4,0 g de trifluoretanol se le añaden 1,84 g de hidróxido de litio hidratado y 3 ml de agua y se calienta la mezcla a 80°C durante 18 h. Se diluye la mezcla reaccionante con 100 ml de agua y se agita a temperatura ambiente durante 2 h. Se recoge el sólido resultante por filtración, se lava con agua y se seca con alto vacío hasta peso constante, obteniéndose 3,84 g del compuesto epigrafiado en forma de cristales blancos mate, EM = 228,1 y 230,1 (M+H)⁺.

35 Ejemplo J

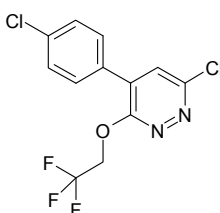
Obtención de la 4-bromo-6-cloro-3-(2,2,2-trifluor-etoxi)-piridazina



5 A una suspensión de 2,30 g de la 6-cloro-3-(2,2,2-trifluor-etoxi)-piridazin-4-ilamina en 23 ml de dibromometano se le añaden 5,11 g de nitrito de isoamilo en una vez y por goteo a temperatura ambiente 4,642 g de trimetilbromosilano (durante aprox. 10 min). Se observa una moderada reacción exotérmica y se forma una solución marrón oscura. Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 18 h. Se evaporan los disolventes y se purifica el residuo (3x) por cromatografía a través de gel de sílice empleando un gradiente de heptano a diclorometano, obteniéndose 0,70 g del compuesto epigrafiado en forma de sólido cristalino blanco, EM 292 (M+H)⁺.

10 Ejemplo K

Obtención de la 6-cloro-4-(4-cloro-fenil)-3-(2,2,2-trifluor-etoxi)-piridazina

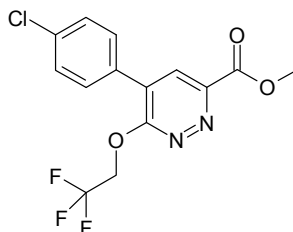


15 Se calienta a reflujo durante 18 h una mezcla de 0,676 g de la 4-bromo-6-cloro-3-(2,2,2-trifluor-etoxi)-piridazina, 363 mg del ácido 4-clorofenilborónico, 641 mg de carbonato potásico y 134 mg de tetrakis(trifenilfosfina)paladio en 15 ml de tetrahidrofurano y 15 ml de agua. Se reparte la mezcla reaccionante entre agua y acetato de etilo. Se separan las fases y se purifica la fase orgánica por cromatografía a través de gel de sílice empleando un gradiente de heptano:acetato de etilo de 95:5 a 50:50, obteniéndose 0,493 g del compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco, EM = 323,1 (M+H)⁺.

20

Ejemplo L

Obtención del 5-(4-cloro-fenil)-6-(2,2,2-trifluor-etoxi)-piridazina-3-carboxilato de metilo

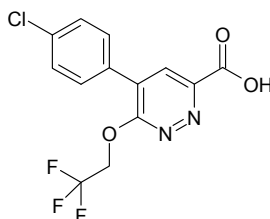


25 A una solución de 0,882 g de la 6-cloro-4-(4-cloro-fenil)-3-(2,2,2-trifluor-etoxi)-piridazina en metanol se le añaden 0,626 g de la trietilamina y 0,081 g de PdCl₂.dppf. CH₂Cl₂. Se calienta la mezcla a 110°C con una presión de monóxido de carbono a 70 bares durante 20 h. Se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente. Se separan los sólidos por filtración, se concentran las aguas madres y se purifican por cromatografía a través de gel de sílice empleando un gradiente de heptano:acetato de etilo de 95:5 a 50:50, obteniéndose 0,870 g del compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco, EM 347,1 (M+H)⁺.

30

Ejemplo M

Obtención del ácido 5-(4-cloro-fenil)-6-(2,2,2-trifluor-etoxi)-piridazina-3-carboxílico

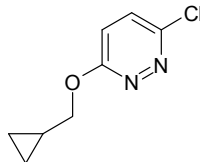


35 A una solución de 0,865 g del 5-(4-cloro-fenil)-6-(2,2,2-trifluor-etoxi)-piridazina-3-carboxilato de metilo en 9,0 ml de tetrahidrofurano se le añaden 3,2 ml de una solución de hidróxido de litio 1 M en agua y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 3 h. Se acidifica la mezcla reaccionante con ácido clorhídrico 1 M. Se recoge el sólido

por filtración, se lava con agua y se seca con alto vacío, obteniéndose 0,805 g del compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco, 331,1 (M-H)⁻.

Ejemplo N

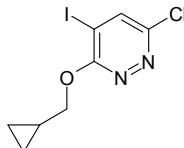
5 Obtención de la 3-cloro-6-ciclopropilmetoxi-piridazina



10 A una solución de 1,016 ml de ciclopropanometanol en 10 ml de sulfóxido de dimetilo se le añaden 0,564 g de hidruro sódico al 55% en aceite mineral y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 15 min. Se añade la solución resultante por goteo a temperatura ambiente a una solución de 2,0 g de la 3,6-dicloropiridazina en 20 ml de sulfóxido de dimetilo seco y se agita a esta temperatura durante 1 h. Se reparte la mezcla reaccionante entre agua y acetato de etilo, se separan las fases y se purifica la fase orgánica por cromatografía a través de gel de sílice empleando un gradiente de heptano:acetato de etilo = 95:5 a 40:60, obteniéndose 1,88 g del compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco, EM = 185,05 (M+H)⁺.

15 Ejemplo O

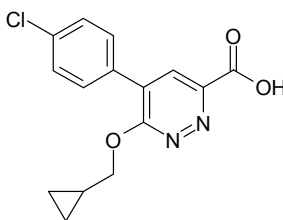
Obtención de la 6-cloro-3-ciclopropilmetoxi-4-yodo-piridazina



20 A una solución de 0,988 ml de la 2,2,6,6-tetrametil-piperidina en 10 ml de tetrahidrofurano se le añaden a temperatura ambiente 3,534 ml de una solución de n-butil-litio 1,6 M en hexano y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 30 min. A esta solución se le añade rápidamente a -75°C una solución preenfriada (-75°C) de 0,300 g de la 3-cloro-6-ciclopropilmetoxi-piridazina en 10 ml de tetrahidrofurano. Pasados 5 minutos, se le añade rápidamente una solución preenfriada de 0,701 g de yodo en 10 ml de THF. Se agita la mezcla reaccionante a -75°C durante 30 minutos, se trata con una solución acuosa saturada de cloruro amónico y se diluye con acetato de etilo. Se separan las fases y se purifica la fase orgánica por cromatografía a través de gel de sílice empleando un gradiente de heptano:acetato de etilo = 95:5 a 50:50, obteniéndose 0,206 g del compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo, EM 310,9 (M+H)⁺.

Ejemplo P

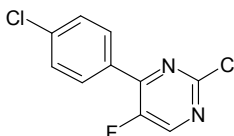
Obtención del ácido 5-(4-cloro-fenil)-6-ciclopropil-metoxi-piridazina-3-carboxílico



30 Se sintetiza el compuesto epigrafiado de modo similar a los ejemplos de J a M mediante la sustitución de la 4-bromo-6-cloro-3-(2,2,2-trifluor-etoxi)-piridazina por la 6-cloro-3-ciclopropilmetoxi-4-yodo-piridazina. Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco, EM = 303,1 (M-H)⁻.

35 Ejemplo Q

Obtención de la 2-cloro-4-(4-cloro-fenil)-5-fluor-pirimidina

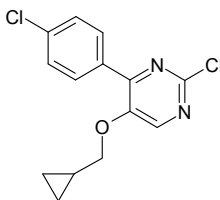


40 Se calienta a reflujo durante 3 h una mezcla de 5,0 g de la 2,4-dicloro-5-fluorpirimidina, 4,683 g del ácido p-clorofenilborónico, 1,730 g del tetrakis(trifenilfosfin)paladio y 8,278 g de carbonato potásico en 125 ml de tetrahidrofurano y 125 ml de agua. Se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y se diluye con acetato de etilo. Se separan las fases, se lava la fase orgánica con salmuera, se seca con sulfato sódico y se concentra. Se

tritura el residuo sólido en aprox. 60 ml de metanol durante 30 min. Se recogen los sólidos por filtración, obteniéndose 5,2 g de un sólido blanco mate (contiene algo de ácido borónico, que da una mancha de partida). Se concentran las aguas madres y se purifica el residuo por cromatografía a través de gel de sílice con heptano:acetato de etilo = 8:2 a 1:1, obteniéndose 1,0 g del producto en forma de sólido blanco. Se reúnen ambos lotes, se disuelven en aprox. 50 ml de diclorometano y se filtran a través de aprox. 50 g de gel de sílice con diclorometano para eliminar la mancha de partida polar. Se concentra el líquido filtrado con el vacío generado por una bomba, con lo cual se produce la precipitación. Se recoge el sólido por filtración, obteniéndose 5,76 g del compuesto epigrafiado en forma de cristales blancos, EM 230,1 y 228,1 (M+H)⁺.

10 Ejemplo R

Obtención de la 2-cloro-4-(4-cloro-fenil)-5-ciclo-propilmetoxi-pirimidina

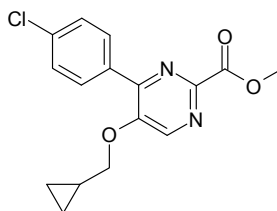


15 A una solución de 0,948 ml del ciclopropanometanol en 13 ml de la dimetilformamida se le añaden 0,468 g de hidruro sódico al 55% en aceite mineral y se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 15 min. Se añade por goteo a 0°C la solución resultante a una solución de 2,586 g de la 2-cloro-4-(4-cloro-fenil)-5-fluor-pirimidina y se agita la mezcla a 0°C durante 30 min. Se reparte la mezcla reaccionante entre agua y acetato de etilo. Se separan las fases y se purifica la fase orgánica por cromatografía a través de gel de sílice empleando un gradiente de heptano:acetato de etilo = 10:90 a 80:20, obteniéndose 2,50 g del compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco, EM 295,2 (M+H)⁺.

20

Ejemplo S

Obtención del 4-(4-cloro-fenil)-5-ciclopropilmetoxi-pirimidina-2-carboxilato de metilo

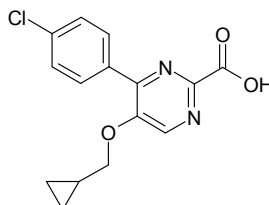


25

Se sintetiza el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo L mediante la sustitución de la 6-cloro-4-(4-cloro-fenil)-3-(2,2,2-trifluor-etoxi)-piridazina por la 2-cloro-4-(4-cloro-fenil)-5-ciclopropilmetoxi-pirimidina. Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco, EM 319,2 (M+H)⁺.

30 Ejemplo T

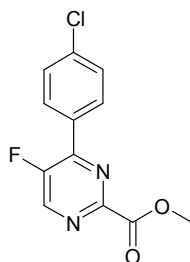
Obtención del ácido 4-(4-cloro-fenil)-5-ciclopropil-metoxi-pirimidina-2-carboxílico



35 A una solución de 2,655 g del 4-(4-cloro-fenil)-5-ciclopropilmetoxi-pirimidina-2-carboxilato de metilo en 27 ml de tetrahidrofurano se le añaden 11 ml de una solución 1 M de hidróxido de litio en agua y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 1 h. Se acidifica la mezcla reaccionante con ácido clorhídrico 1 M. Se recoge el precipitado por filtración, se lava con agua y se seca con alto vacío hasta peso constante, obteniéndose 2,473 g del compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco, EM = 305,1 (M+H)⁺.

40 Ejemplo U

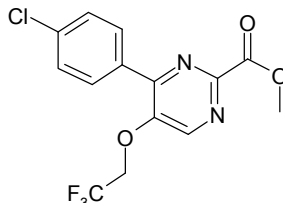
Obtención del 4-(4-cloro-fenil)-5-fluor-pirimidina-2-carboxilato de metilo



5 A una solución de 0,200 g de la 2-cloro-4-(4-cloro-fenil)-5-fluor-pirimidina en 2 ml de metanol se le añaden 0,020 g de PdCl₂.dppf.CH₂Cl₂ y 0,176 g de la trietilamina y se agita la mezcla con una presión de monóxido de carbono de 70 bares a 130°C durante 20 horas. Se separan los sólidos por filtración y se purifican las aguas madres por cromatografía a través de gel de sílice con un gradiente de heptano:acetato de etilo = 8:2 a acetato de etilo, obteniéndose 0,032 g (14,58%) del compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate, EM = 267,1 (M+H)⁺.

Ejemplo V

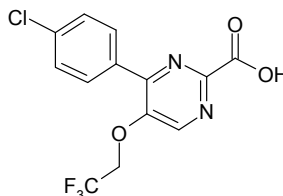
10 Obtención del 4-(4-cloro-fenil)-5-(2,2,2-trifluor-etoxi)-pirimidina-2-carboxilato de metilo



15 A una solución de 0,143 g del 4-(4-cloro-fenil)-5-fluor-pirimidina-2-carboxilato de metilo en 1,5 ml de DMSO seco se le añaden 192 mg de carbonato de cesio y 0,059 g del 2,2,2-trifluoretanol y se agita la mezcla a 60°C durante 2 horas. Se reparte la mezcla reaccionante entre agua y acetato de etilo, se separan las fases, se seca la fase orgánica con MgSO₄ y se purifica por cromatografía a través de gel de sílice con un gradiente de heptano:acetato de etilo = 9:1 a 1:1, obteniéndose 161 mg (86,60%) del compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco, EM = 347,1 (M+H)⁺.

Ejemplo W

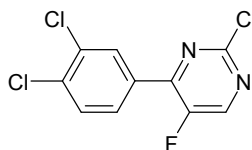
20 Obtención del ácido 4-(4-cloro-fenil)-5-(2,2,2-tri-fluor-etoxi)-pirimidina-2-carboxílico



25 A una solución del 4-(4-cloro-fenil)-5-(2,2,2-trifluor-etoxi)-pirimidina-2-carboxilato de metilo en 2,5 ml de THF se le añaden 937 µl de una solución 1 M de LiOH en agua y se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se acidifica la mezcla reaccionante con una solución de ácido clorhídrico 1 M, se recoge el precipitado formado por filtración, se lava con agua y se seca con alto vacío, obteniéndose 232 mg (96,71%) del compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco, EM = 331,1(M+H)⁺.

Ejemplo X

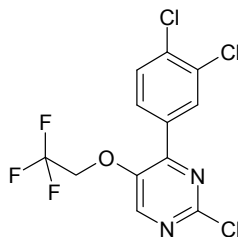
30 Obtención de la 2-cloro-4-(3,4-dicloro-fenil)-5-fluor-pirimidina



35 Se calienta a reflujo durante 4 h una mezcla de 20 g de la 2,4-dicloro-5-fluorpirimidina, 22,86 g del ácido 3,4-diclorofenilborónico, 33,11 g de carbonato potásico y 6,92 g del tetrakis(trifenilfosfina)paladio en 500 ml de THF y 500 ml de agua. Se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y se diluye con agua y acetato de etilo. Se separan las fases y se purifica la fase orgánica por cromatografía a través de gel de sílice con diclorometano, obteniéndose 24,640 g (74,13%) del compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco, EM = 279,1 (M+H)⁺.

Ejemplo Y

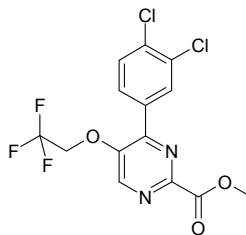
Obtención de la 2-cloro-4-(3,4-dicloro-fenil)-5-(2,2,2-trifluor-etoxi)-pirimidina



- 5 A una mezcla de 2,0 ml del 2,2,2-trifluoretanol en 35 ml de la DMF seca se le añaden 1,1 g de hidruro sódico y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se añade la solución resultante por goteo a -10°C a una solución de 7 g de la 2-cloro-4-(3,4-dicloro-fenil)-5-fluor-pirimidina en 50 ml de la DMF seca durante 39 min. Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 2 h. Se reparte la mezcla marrón resultante entre agua y acetato de etilo, se separan las fases, se seca la fase orgánica con MgSO_4 y se purifica por cromatografía a través de gel de sílice con un gradiente de heptano:diclorometano = 1:1 a diclorometano, obteniéndose 5,575 g (61,81%) del compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo, EM = 356,9 (M+H)⁺.

Ejemplo Z

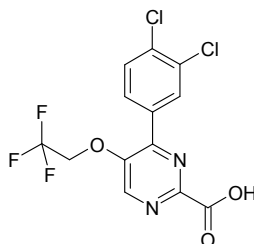
- 15 Obtención del 4-(3,4-dicloro-fenil)-5-(2,2,2-trifluor-etoxi)-pirimidina-2-carboxilato de metilo



- 20 Se disuelve una solución de 5,470 g de la 2-cloro-4-(3,4-dicloro-fenil)-5-(2,2,2-trifluor-etoxi)-pirimidina en 100 ml de metanol, se le añaden 1,093 g de $\text{PdCl}_2 \cdot \text{dppf} \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ y 3,096 g de la trietilamina y se agita la mezcla con una presión de monóxido de carbono de 70 bares a 110°C durante 20 horas. Se separan los sólidos por filtración y se purifican las aguas madres por cromatografía a través de gel de sílice con un gradiente de heptano:acetato de etilo = 9:1 a 1:1, obteniéndose 4,49 g (60,45%) del compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco, EM = 382,2(M+H)⁺.

Ejemplo AA

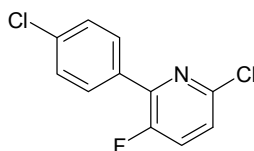
- 25 Obtención del ácido 4-(3,4-dicloro-fenil)-5-(2,2,2-tri-fluor-etoxi)-pirimidina-2-carboxílico



- 30 A una solución de 3,79 g del 4-(3,4-dicloro-fenil)-5-(2,2,2-trifluor-etoxi)-pirimidina-2-carboxilato de metilo en 28 ml de tetrahidrofurano se le añaden 13 ml de una solución 1 M de hidróxido de litio en agua y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 1 h. Se acidifica la mezcla reaccionante con ácido clorhídrico 1 M. Se recoge el precipitado por filtración, se lava con agua y se seca con alto vacío hasta peso constante, obteniéndose 3,561 g (97,55%) del compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco, EM = 365,0 (M-H)⁻.

Ejemplo AB

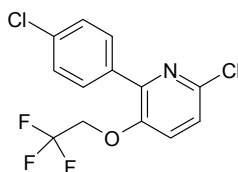
- 35 Obtención de la 6-cloro-2-(4-cloro-fenil)-3-(2,2,2-trifluor-etoxi)-piridina



A una solución de 2,2 g de la 2,4-cloro-5-fluor-piridina, 2,28 g del ácido 4-clorofenilborónico y 0,6 g del tetrakis(trifenilfosfinapaladio en 30 ml de tetrahidrofurano se le añaden 30 ml de una solución de carbonato potásico al 10% en agua y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 18 h. Se diluye la mezcla reaccionante con acetato de etilo y agua. Se separan las fases, se lava la fase orgánica con agua, ácido cítrico acuoso al 10%, bicarbonato sódico acuoso al 10% y salmuera, se seca con sulfato sódico y se concentra. Se purifica el residuo por cromatografía a través de gel de sílice con un gradiente de heptano:diclorometano = 9:1 a 1:1 (sólo se elimina la mancha de partida). Se recogen las fracciones que contienen producto y se concentran. Se somete el residuo a destilación en tubo de bolas a 0,03 mbares y 110°C, obteniéndose 1,72 g del compuesto epigrafiado en forma de aceite incoloro que solidifica en forma de cristales blancos, EM = 241 y 243 (M+H)⁺.

Ejemplo AC

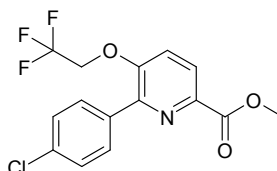
Obtención de la 6-cloro-2-(4-cloro-fenil)-3-(2,2,2-trifluor-etoxi)-piridina



A una solución de 1,273 g de trifluoretanol en 20 ml de sulfóxido de dimetilo se le añaden 0,463 g de hidruro sódico al 55% en aceite y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 15 min. A la solución resultante se le añade una solución de 3,2 g de la 6-cloro-2-(4-cloro-fenil)-3-(2,2,2-trifluor-etoxi)-piridina en 10 ml de sulfóxido de dimetilo y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 3 h. Se reparte la mezcla reaccionante entre agua y acetato de etilo. Se separan las fases y se purifica la fase orgánica por cromatografía a través de gel de sílice con un gradiente de heptano a diclorometano, obteniéndose 3,30 g del compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo, de EM = 322,1 y 324,2 (M+H)⁺. Se obtiene el producto como mezcla 85:15 de productos de sustitución de F por Cl que se separan mejor en el paso siguiente.

Ejemplo AD

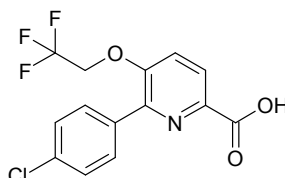
Obtención del 6-(4-cloro-fenil)-5-(2,2,2-trifluor-etoxi)-piridina-2-carboxilato de metilo



A una solución de 3,30 g de la 6-cloro-2-(4-cloro-fenil)-3-(2,2,2-trifluor-etoxi)-piridina en 100 ml de metanol se le añaden 0,8 g de PdCl₂.dppf.CH₂Cl₂ y 2,5 g de la trietilamina y se agita la mezcla con una presión de monóxido de carbono de 70 bares a 110°C durante 20 horas. Se separan los sólidos por filtración y se purifican las aguas madres por cromatografía a través de gel de sílice con un gradiente de heptano:acetato de etilo = 9:1 a 1:1, obteniéndose aprox. 3 g del compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco, EM = 346,2 (M+H)⁺.

Ejemplo AE

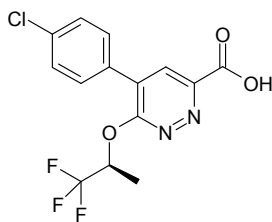
Obtención del ácido 6-(4-cloro-fenil)-5-(2,2,2-trifluor-etoxi)-piridina-2-carboxílico



A una solución de 3,0 g del 6-(4-cloro-fenil)-5-(2,2,2-trifluor-etoxi)-piridina-2-carboxilato de metilo en 30 ml de tetrahidrofurano se le añaden 14 ml de una solución 1 M de hidróxido de litio en agua y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 1 h. Se acidifica la mezcla reaccionante con ácido clorhídrico 1 M. Se recoge el precipitado por filtración, se lava con agua y se seca con alto vacío hasta peso constante, obteniéndose 2,36 g del compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco, EM = 330,3 (M-H)⁻.

Ejemplo AF

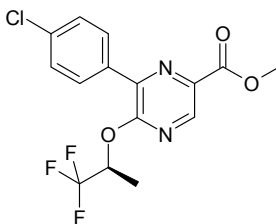
Obtención del ácido 5-(4-cloro-fenil)-6-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-piridazina-3-carboxílico



5 Se sintetiza el compuesto de modo similar a los ejemplos de I a M mediante la sustitución del trifluoretanol por el (S)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol en el paso de la eterificación. Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de espuma blanca mate, EM = 345,1 (M-H)⁻.

Ejemplo AG

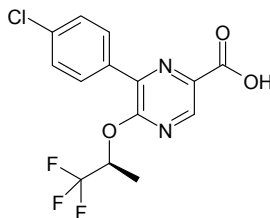
Obtención del (S)-6-(4-clorofenil)-5-(1,1,1-trifluoropropan-2-iloxi)pirazina-2-carboxilato de metilo



10 A una solución del 5-bromo-6-(4-clorofenil)pirazina-2-carboxilato de metilo (0,847 g, 2,59 mmoles, 1,00 equiv.) en DMSO seco (8 ml) se le añaden el carbonato de cesio (1,54 g, 2,84 mmoles, 1,1 equiv.) y el (S)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol (324 mg, 233 μ l, 2,84 mmoles, 1,1 equiv.) y se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 3 horas. Se reparte la mezcla reaccionante entre agua y acetato de etilo, se separan las fases, se seca la fase orgánica con MgSO₄, se concentra y se purifica por cromatografía flash (100 g de gel de sílice, EtOAc del 10 al 50% en heptano), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite ligeramente amarillo (0,724 g, 77,6%), EM = 361,1 (M+H)⁺.

Ejemplo AH

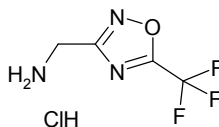
20 ácido (S)-6-(4-clorofenil)-5-(1,1,1-trifluoropropan-2-iloxi)pirazina-2-carboxílico



25 A una suspensión del (S)-6-(4-clorofenil)-5-(1,1,1-trifluoropropan-2-iloxi)pirazina-2-carboxilato de metilo (0,72 g, 2,00 mmoles, 1,00 equiv.) en tetrahidrofurano (7 ml) se le añade una solución 1 M de LiOH en agua (2,59 ml, 2,59 mmoles, 1,3 equiv.) y se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 1 hora. Se concentra la mezcla para eliminar el tetrahidrofurano y se diluye con agua; se acidifica con ácido clorhídrico 1 M a pH 2 y se extrae con acetato de etilo. Se seca la fase orgánica con MgSO₄; se filtra, se concentra y se seca con alto vacío hasta peso constante, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco (0,70 g, 100%), EM = 345,0 (M-H)⁻.

Ejemplo AI

Obtención del clorhidrato de la C-(5-trifluorometil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-metilamina

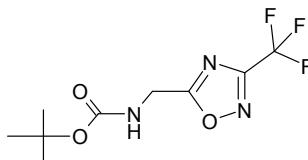


35 A una solución de 1,89 g del (N-hidroxicarbamimidóil-metil)-carbamato de tert-butilo en 20 ml de acetonitrilo se le añaden 7,746 g de la base de Huenig y 6,294 g del ácido trifluoroacético anhídrido (reacción exotérmica) y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 2 h. Se reparte la mezcla reaccionante entre ácido cítrico del 10% y acetato de etilo. Se separan las fases, se lava la fase orgánica con bicarbonato sódico del 10% y salmuera, se seca con sulfato magnésico y se concentra. Se seca el residuo con alto vacío y se purifica por cromatografía a través de gel

de sílice con un gradiente de heptano:acetato de etilo = 9:1 a 1:1. Se reúnen las fracciones que contienen producto y se concentran, con lo cual se produce la cristalización. Se recoge el sólido por filtración y se seca hasta peso constante, obteniéndose 1,00 g de cristales blancos. Se disuelven estos en 3 ml de una solución 4 M de ácido clorhídrico en dioxano y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 18 h. Se recoge el sólido formado por filtración, se lava con acetato de etilo y se seca hasta peso constante, obteniéndose 0,43 g del compuesto epigrafiado en forma de cristales blancos, EM = 166,0 (M-H).

Ejemplo AJ

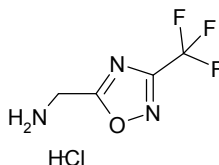
Obtención del (3-trifluorometil-[1,2,4]oxadiazol-5-il-metil)-carbamato de tert-butilo



A una solución de 0,821 g de la Boc-glicina en 8 ml de diclorometano se le añaden 0,967 g de la dicitlohexilcarbodiimida y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 30 min. A la suspensión blanca resultante se le añade una solución de 0,60 g de la 2,2,2-trifluor-N-hidroxi-acetamidina en 6 ml de diclorometano (inicialmente se obtiene una solución casi transparente y pasados aprox. 5 min se forma un precipitado blanco) y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 2 h. Se elimina el sólido por filtración y se purifican las aguas madres por cromatografía a través de gel de sílice con un gradiente de heptano:acetato de etilo = 8:2 a acetato de etilo, obteniéndose 0,66 g de cristales blancos. Se calienta a reflujo en una trampa Dean Stark durante 5 h una mezcla de 0,57 g de estos cristales en 10 ml de tolueno. Se evapora el disolvente y se purifica el residuo por cromatografía a través de gel de sílice con un gradiente de heptano:acetato de etilo = 9:1 a 1:1, obteniéndose 0,29 g del compuesto epigrafiado en forma de aceite incoloro, EM = 266,2 (M-H).

Ejemplo AK

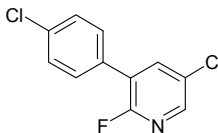
Obtención del clorhidrato de la 3-trifluorometil-[1,2,4]oxadiazol-5-metanamina



A una solución de 0,29 g del (3-trifluorometil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil)-carbamato de tert-butilo en 3 ml de acetato de etilo se le añaden 1,5 ml de una solución 4 M de ácido clorhídrico en dioxano y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 18 h. Se concentra la solución transparente resultante y se tritura el residuo con acetato de etilo. Se recoge el sólido por filtración y se seca con alto vacío hasta peso constante, obteniéndose 0,145 g del compuesto epigrafiado en forma de cristales blancos, EM = 169,2(M+H).

Ejemplo comparativo AL

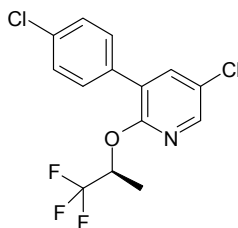
Obtención de la 5-cloro-3-(4-cloro-fenil)-2-fluor-piridina



De modo similar al ejemplo K, por sustitución de la 4-bromo-6-cloro-3-(2,2,2-trifluor-etoxi)-piridazina por la 3-bromo-5-cloro-2-fluorpiridina en el paso de Suzuki se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco, EM = 241 (M+H).

Ejemplo comparativo AM

Obtención de la 5-cloro-3-(4-cloro-fenil)-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-piridina

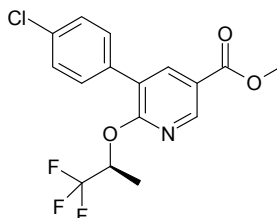


A una mezcla de 1,133 g del (S)-1,1,1-trifluor-2-propanol en 10 ml de DMF seca se le añaden 397 mg de hidruro sódico (del 60%) y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añade a t.amb. la solución resultante por goteo a una solución de 2,185 g de la 5-cloro-3-(4-cloro-fenil)-2-fluor-piridina en 20 ml de DMF seca.

5 Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 2 h. Se reparte la mezcla ligeramente amarilla resultante entre agua y acetato de etilo y se separan las fases. Se seca la fase orgánica con MgSO₄ y se purifica por cromatografía a través de gel de sílice con un gradiente de heptano a heptano:acetato de etilo = 9:1, obteniéndose 2,330 g (76,80%) del compuesto epigrafiado en forma de líquido incoloro, EM = 336,1(M+H)⁺.

10 Ejemplo AN

Obtención del (S)-5-(4-clorofenil)-6-(1,1,1-trifluor-propan-2-iloxi)nicotinato de metilo

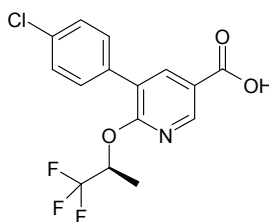


15 A una solución de 2,42 g de la 5-cloro-3-(4-cloro-fenil)-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-piridina en 50 ml de metanol se le añaden 1,09 g de la trietilamina y 0,484 g de PdCl₂.dppf.CH₂Cl₂. Se calienta la mezcla a 150°C con una presión de monóxido de carbono de 70 bares durante 20 h. Se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente. Se separan los sólidos por filtración, se concentran las aguas madres y se purifican por cromatografía a través de gel de sílice empleando un gradiente de heptano a heptano:acetato de etilo 85:15, obteniéndose 0,862 g (33%) del compuesto epigrafiado en forma de aceite ligeramente amarillo, 359 (M).

20

Ejemplo AO

Obtención del ácido (S)-5-(4-clorofenil)-6-(1,1,1-tri-fluorpropan-2-iloxi)nicotínico

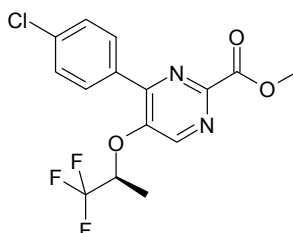


25 A una solución de 0,860 g del (S)-5-(4-clorofenil)-6-(1,1,1-trifluorpropan-2-iloxi)nicotinato de metilo en 9 ml de tetrahidrofurano se le añaden 3 ml de una solución 1 M de hidróxido de litio en agua y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante una noche. Se evapora el disolvente y se acidifica el residuo con ácido clorhídrico 1 M hasta pH = 2. Se le añade acetato de etilo y se separan las fases. Se seca la fase orgánica con MgSO₄ y se elimina el disolvente, obteniéndose 830 mg (100%) del compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo, EM = 344,1 (M-H)⁻.

30

Ejemplo AP

Obtención del (S)-4-(4-clorofenil)-5-(1,1,1-trifluor-propan-2-iloxi)pirimidina-2-carboxilato de metilo

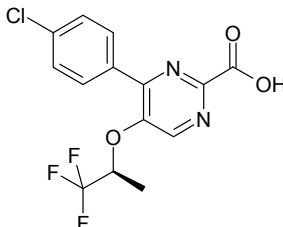


35

Se obtiene el compuesto de modo similar a los ejemplos R y S mediante la sustitución del ciclopropanometanol por el (S)-1,1,1-trifluor-2-propanol y la 2-cloro-4-(4-cloro-fenil)-5-fluor-pirimidina por la 2-cloro-4-(4-cloro-fenil)-5-fluor-pirimidina. Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco, EM = 361,2 (M+H)⁺.

5 Ejemplo AQ

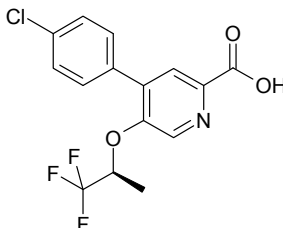
Obtención del ácido (S)-4-(4-clorofenil)-5-(1,1,1-trifluorpropan-2-iloxi)pirimidina-2-carboxílico



10 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo AO mediante la sustitución del (S)-5-(4-clorofenil)-6-(1,1,1-trifluorpropan-2-iloxi)nicotinato de metilo por el (S)-4-(4-clorofenil)-5-(1,1,1-trifluorpropan-2-iloxi)-pirimidina-2-carboxilato de metilo en forma de sólido blanco, EM = 345,0 (M-H)⁻.

Ejemplo comparativo AR

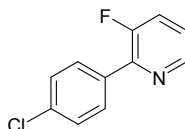
Obtención del ácido (S)-4-(4-clorofenil)-5-(1,1,1-trifluorpropan-2-iloxi)picolínico



15 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar a los ejemplos de AL a AO mediante la sustitución de la 3-bromo-5-cloro-2-fluorpiridina por la 2-cloro-5-fluor-4-yodo-piridina en la condensación de Suzuki, en forma de sólido blanco, EM = 344,1 (M-H)⁻.

20 Ejemplo comparativo AS

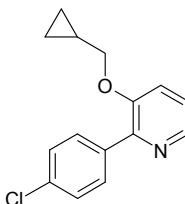
Obtención de la 2-(4-cloro-fenil)-3-fluor-piridina



25 A una solución de 18,60 g de la 2-cloro-3-fluor-piridina, 23,25 g del ácido 4-clorofenilborónico y 2,30 g del 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenodichloropaladio(II) se le añaden 22,50 g de carbonato sódico en tolueno:dimetilformamida: agua = 190:20:40 y se agita la mezcla a 90°C durante 5 horas. Se diluye la mezcla reaccionante con acetato de etilo y agua. Se separan las fases, se lava la fase orgánica con salmuera, se seca con sulfato magnésico y se concentra. Se purifica el residuo por cromatografía a través de gel de sílice con un gradiente de heptano a heptano:acetato de etilo = 1:1. Se recogen las fracciones que contienen producto y se concentran. Se cristaliza el residuo en éter, obteniéndose 19,30 g (65,73%) del compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate, EM = 208,1 (M+H)⁺.

30 Ejemplo comparativo AT

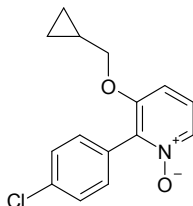
35 Obtención de la 2-(4-cloro-fenil)-3-ciclopropilmetoxi-piridina



- 5 A una mezcla de 16,20 g del ciclopropanometanol en 150 ml del DMSO seco se le añaden 11 g de hidruro sódico (55%) y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se le añade por goteo una solución que contiene 37,30 g de la 2-(4-cloro-fenil)-3-fluor-piridina en 50 ml del DMSO seco. Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 3 h. Se reparte la suspensión resultante entre agua y cloruro de metileno y se separan las fases. Se lava la fase orgánica con salmuera; se seca con $MgSO_4$ y se purifica por cromatografía a través de gel de sílice con un gradiente de heptano a heptano:acetato de etilo = 2:1, obteniéndose 34,95 g (74,90%) del compuesto epigrafiado en forma de aceite amarillo, EM = 260,1(M+H)⁺.

Ejemplo comparativo AU

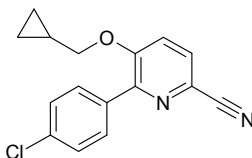
- 10 Obtención del 1-óxido de la 2-(4-cloro-fenil)-3-ciclo-propilmetoxi-piridina



- 15 A una solución de 5 g de la 2-(4-cloro-fenil)-3-ciclo-propilmetoxi-piridina en 15 ml de ácido acético se le añaden 3 ml de peróxido de hidrogeno (al 30% en agua). Se agita la mezcla reaccionante a 70°C durante 15 h. Se diluye la mezcla reaccionante con agua y se trata con carbonato sódico. Se lava la mezcla con cloruro de metileno. Se lava la fase orgánica con agua; se seca con $MgSO_4$ y se purifica por cromatografía a través de gel de sílice con un gradiente de acetato de etilo a acetato de etilo:metanol = 4:1, obteniéndose 3,46 g (65,19%) del compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco, EM = 276,1 (M+H)⁺.

Ejemplo comparativo AV

- 20 Obtención del 6-(4-cloro-fenil)-5-ciclopropilmetoxi-piridina-2-carbonitrilo

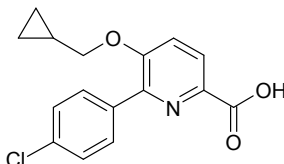


- 25 A una solución de 25 g del 1-óxido de la 2-(4-cloro-fenil)-3-ciclopropilmetoxi-piridina en 500 ml de acetonitrilo se le añaden 9,23 g de la trietilamina y 10,73 g del cloruro de dimetilcarbamoilo. Pasados 5 minutos a temperatura ambiente, se le añaden 27,88 g del cianuro de trimetilsililo. Se agita la mezcla reaccionante a 90°C durante 15 h. Se reparte la mezcla reaccionante entre agua y acetato de etilo; se extrae. Se lava la fase orgánica con salmuera; se seca con $MgSO_4$ y se purifica por cromatografía a través de gel de sílice con un gradiente de heptano a heptano:acetato de etilo = 2:1, obteniéndose 15,30 g (59,26%) del compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo, EM = 285,1 (M+H)⁺.

30

Ejemplo comparativo AW

- Obtención del ácido 6-(4-cloro-fenil)-5-ciclopropil-metoxi-piridina-2-carboxílico



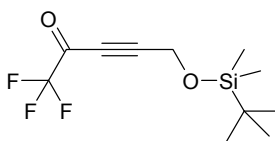
- 35 Se añaden por goteo a 0°C 8,27 g del cloruro de acetilo a 120 ml de etanol. Pasados 5 minutos, se le añaden a 0°C 6 g del 6-(4-cloro-fenil)-5-ciclopropilmetoxi-piridina-2-carbo-nitrilo. Se agita la mezcla reaccionante a 90°C durante 20 h. Se reparte la mezcla reaccionante entre agua y acetato de etilo; se extrae. Se lava la fase orgánica con salmuera; se seca con $MgSO_4$. Se agita el producto en bruto a temperatura ambiente en tetrahidrofurano:agua = 45:20. Se le añaden 1,77 g de hidróxido de litio. Se agita la mezcla reaccionante a 80°C durante 7 horas. Se vierte la mezcla reaccionante sobre ácido acético y se extrae con diclorometano. Se lava la fase orgánica con agua; se seca con $MgSO_4$ y se purifica por cromatografía a través de gel de sílice con un gradiente de heptano a heptano:acetato de etilo = 2:1, obteniéndose 4,50 g (70,31%) del compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo, EM = 304,1 (M+H)⁺.

40

Ejemplo AX

- Obtención de la 5-(tert-butildimetilsililoxi)-1,1,1-trifluorpent-3-in-2-ona

45

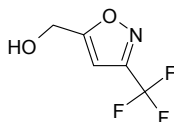


5 A 50 ml de una solución 1,6 M de n-BuLi (0,080 moles, 1 equiv.) en hexanos se le añade por goteo el tert-butildimetilprop-2-inoxi) silano (13,57 g; 0,080 moles; 1 equiv.) enfriando con hielo seco/acetona. Después de la adición se cambia el baño de hielo seco/acetona por un baño de hielo/acetona. Cuando la mezcla se vuelve difícil de agitar se le añade tolueno (25 ml). La mezcla se hace transparente y se agita a -10°C durante 15 min. A la solución ligeramente amarilla resultante se le añade el 2,2,2-trifluoroacetato de etilo (11,3 g; 0,080 moles; 1 equiv.) enfriando en un baño de hielo seco/acetona (aprox. < -40°C). Después de la adición se cambia el baño de hielo seco/acetona por un baño de hielo/acetona y se agita la mezcla con descongelación a temperatura ambiente durante 18 h. Se vierte la mezcla reaccionante sobre hielo mezclado con ácido cítrico acuoso del 10%. Se separan las fases, se lava la fase orgánica con bicarbonato sódico acuoso al 10% y salmuera y se purifica por filtración a través de aprox. 350 g de gel de sílice empleando como eluyente heptano:diclorometano = 1:1. Se reúnen las fracciones que contienen producto (diclorometano:heptano = 1:1; r.f. = 0,3, tinción con KMnO4) y se concentran, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite amarillo anaranjado (16,0 g, rendimiento teórico = 75,4%), EM = 266,277(M)⁺.

15

Ejemplo AY

Obtención del (3-(trifluorometil)isoxazol-5-il)metanol

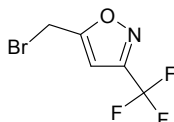


20 A una solución del clorhidrato de la hidroxilamina (0,694 g, 0,010 moles, 1 equiv.) y 0,02 g de hidróxido sódico en 25 ml de metanol se le añade la 5-(tert-butildimetilsilil-oxi)-1,1,1-trifluoropent-3-in-2-ona (2,66 g, 0,010 moles, 1 equiv.) y se calienta la mezcla a reflujo durante 3 h. Se extrae la mezcla reaccionante con acetato de etilo y se purifica por cromatografía a través de gel de sílice (50 g) empleando un gradiente de heptano:acetato de etilo de 9:1 a 1:1, obteniéndose 0,524 g del compuesto epigrafiado en forma de aceite incoloro, EM = 167(M)⁺.

25

Ejemplo AZ

Obtención del 5-(bromometil)-3-(trifluorometil)isoxazol

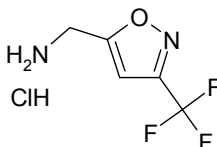


30 A una solución del (3-(trifluorometil)isoxazol-5-il)metanol (2,5 g, 15 mmoles) en dimetilformamida (25 ml) se le añade por goteo la tribromofosfina (4,64 g, 17,1 mmoles, 1,15 equiv.) y se agita la mezcla a 0°C durante 15 min y a temperatura ambiente durante 2 h. Se reparte la mezcla reaccionante entre bicarbonato sódico del 10% y diclorometano. Se separan las fases, se lava la fase orgánica con agua y se pasa a través de un cartucho de gel de sílice eluyendo con diclorometano. Se recogen las fracciones que contienen producto activo a los rayos UV y se concentran, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite incoloro (2,04 g, 59,3%), EM = 229 y 231(M)⁺.

35

Ejemplo BA

Obtención del clorhidrato de la (3-(trifluorometil)-isoxazol-5-il)metanamina



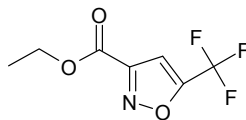
40

45 A una solución del iminodicarbonato de di-tert-butilo en sulfóxido de dimetilo se le añade hidruro sódico al 55% en aceite (0,30 g, 7,5 mmoles, 1,1 equiv.) y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 30 min. A la suspensión blanca resultante se le añade por goteo el 5-(bromometil)-3-(trifluorometil)isoxazol (1,5 g, 6,52 mmoles, 1 equiv.). Se observa una reacción exotérmica moderada. Se agita la suspensión resultante de color violeta oscuro a temperatura ambiente durante 2 h. Se reparte la mezcla reaccionante entre agua y heptano (la mezcla reaccionante vira a un amarillo pálido). Se separan las fases, se purifica la fase orgánica por cromatografía a través de gel de sílice con heptano:acetato de etilo = 9:1, obteniéndose un aceite incoloro (1,90 g) que se recoge en ácido clorhídrico 4 M en

dioxano (10 ml) y se agita a temperatura ambiente durante 18 h. Se recoge el precipitado resultante por filtración, se lava con dioxano y se seca con alto vacío hasta peso constante, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de cristales blancos (0,96 g, rendimiento teórico = 72,6%), EM = 165(M)⁺.

5 Ejemplo BB

Obtención del 5-trifluorometil-isoxazol-3-carboxilato de etilo

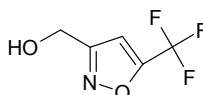


10 A una solución de 11,44 g del etil-5,5,5-trifluor-2,4-dioxopentanoato de butilo en 75 ml de etanol se le añaden 11,2 g del clorhidrato de la hidroxilamina y se agita la mezcla a reflujo durante 2 h. Se concentra la mezcla reaccionante y se extrae con 100 ml de acetato de etilo y 50 ml de agua. Se extrae de nuevo la fase acuosa con 100 ml de acetato de etilo. Se lavan las fases orgánicas con agua (2 x 50 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na2SO4, se filtran y se concentran con vacío. Se disuelve el residuo en 75 ml de tolueno. Se le añaden 200 µl de piridina y 7,9 ml de cloruro de tionilo y se agita la mezcla a reflujo durante 30 min. Se concentra la mezcla reaccionante con vacío y se extrae con 50 ml de agua-hielo y 100 ml de acetato de etilo. Se extrae de nuevo la fase acuosa con 100 ml de acetato de etilo. Se lavan las fases orgánicas con agua-hielo (2 x 50 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na2SO4, se filtran y se concentran con vacío. Se purifica el material en bruto por cromatografía flash a través de una columna de 500 g de SiO2 empleando como eluyente una mezcla 1:1 de acetato de etilo/heptano, obteniéndose 7,5 g del compuesto epigrafiado en forma de aceite marrón. EM (ESI) = 208 (M-H)⁺

20

Ejemplo BC

Obtención del (5-trifluorometil-isoxazol-3-il)-metanol

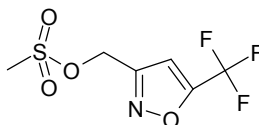


25 A una solución de 7,5 g del 5-trifluorometil-isoxazol-3-carboxilato de etilo en 85 ml de etanol se le añaden en porciones a t.amb. 3,66 g de hidruro sódico. Se agita la mezcla reaccionante a t.amb. durante 16 h. Se le añaden por goteo 100 ml de HCl 1 M en un baño de enfriamiento de hielo. Se extrae la mezcla reaccionante con 250 ml de éter de dietilo y 200 ml de una mezcla 1:1 de una solución saturada de NaCl:agua. Se extrae de nuevo la fase acuosa con éter de dietilo (2 x 100 ml). Se lavan las fases orgánicas con una mezcla 1:1 de una solución saturada de NaCl:agua (2 x 200 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na2SO4, se filtran y se concentran con vacío, obteniéndose 5,8 g del compuesto epigrafiado en forma de aceite marrón. EM (EI): 167 (M+H)⁺.

30

Ejemplo BD

Obtención del metanosulfonato de 5-(trifluorometil)-isoxazol-3-il)metilo



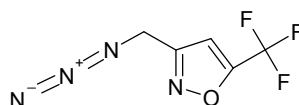
35

A una solución de 5,8 g del (5-trifluorometil-isoxazol-3-il)-metanol en 250 ml de CH2Cl2 se le añaden 12,1 ml de la trietilamina. Se le añade por goteo a 0-5°C el cloruro de metanosulfonilo. Se agita la mezcla a esta temperatura durante 30 min. Se le añaden 50 ml de agua a esta temperatura. Se extrae la mezcla con 50 ml de una solución saturada de NaCl. Se extrae de nuevo la fase acuosa con CH2Cl2 (2x100 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na2SO4, se filtran y se concentran con vacío, obteniéndose 9,2 g del compuesto epigrafiado en forma de aceite marrón.

40

Ejemplo BE

45 Obtención del 3-(azidometil)-5-(trifluorometil)isoxazol



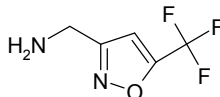
A una solución de 8,7 g del metanosulfonato de (5-trifluorometil)isoxazol-3-il)metilo en 87 ml de la DMF se le añaden 9,23 g de la azida sódica. Se agita la mezcla reaccionante a t.amb. durante 3 h. Se le añaden 80 ml de agua con enfriamiento. Se extrae la mezcla con éter de dietilo (3 x 100 ml) y se lavan las fases orgánicas con agua (3 x 100

50

ml) y una solución saturada de NaCl (1 x 100 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na₂SO₄, se filtran y se concentran con vacío, obteniéndose 6,26 g del compuesto epigrafiado en forma de aceite marrón.

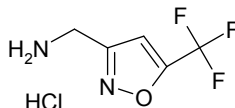
Ejemplo BF

5 Obtención de la 5-trifluorometil-isoxazol-3-metanamina



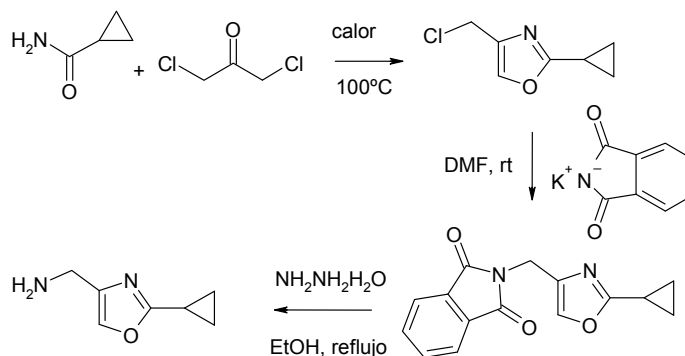
10 A una solución de 6,26 g del 3-(azidometil)-5-(trifluorometil)isoxazol en 100 ml de 2-propanol se le añaden 9,08 ml de la trietil-amina y 330 µl del 1,3-propanoditiol. Se le añaden en porciones 2,45 g de hidruro sódico y se agita a t.amb. durante 16 h. Se concentra la mezcla reaccionante con vacío. Se vierte el residuo cuidadosamente sobre 180 ml de ácido acético del 10% y se lava con una mezcla 1:1 de éter de dietilo:heptano (3 x 50 ml). Se basifica la fase acuosa con NaOH concentrado hasta pH 12 (50 ml), se satura con NaCl y se extrae con CH₂Cl₂ (3 x 250 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na₂SO₄, se filtran y se concentran con vacío, obteniéndose 3,4 g del compuesto epigrafiado en forma de aceite amarillo; CL-EM (área del pico UV/ESI) 97,6%, = 167,043 (M+H)⁺.

15 Ejemplo BG
Obtención del clorhidrato de la 5-trifluorometil-isoxazol-3-metanamina



20 A una solución de la (5-(trifluorometil)isoxazol-3-il)metanamina en 25 ml de etanol se le añaden con enfriamiento 5,12 ml de una solución 4 M de HCl en dioxano durante un período de 10 min. Se retira el baño de hielo y se le añaden por goteo 25 ml de éter de dietilo. Se forma un precipitado. Se filtra y se lava con éter de dietilo (3 x 5 ml). Se seca con vacío a 40°C, obteniéndose 2,65 g del compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. EM (EI) = 166 (M+H)⁺

25 Ejemplo BH
Se obtiene el material de partida 2-ciclopropil-oxazol-4-metanamina del modo siguiente.



30 Se calienta a 110°C durante 4 h una mezcla de la amida del ácido ciclopropanocarboxílico (5,0 g, 58,74 mmoles) y la 1,3-dicloro-propan-2-ona (14,92 g, 117,49 mmoles). Se enfría la mezcla a temperatura ambiente, se le añade agua (75 ml) y se extrae la mezcla con diclorometano (3 x 50 ml). Se seca la fase orgánica con sulfato sódico anhidro y se concentra con vacío, obteniéndose un residuo en bruto. Mediante purificación por cromatografía de columna (gel de sílice 100-200, elución con EtOAc al 2% en hexano), se obtienen 4 g del 4-clorometil-2-ciclopropil-oxazol en forma de líquido marrón oscuro, 158,0 (M+H)⁺. Pero este contiene impurezas. Se emplea este compuesto tal cual en el paso siguiente.

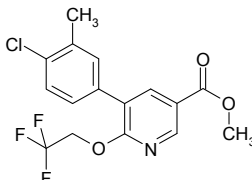
35 A la solución agitada del 4-clorometil-2-ciclopropil-oxazol (4,0 g, 25,38 mmoles) en DMF seca (30 ml) se le añade a t.amb. la sal potásica de la ftalimida (4,7 g, 25,38 mmoles). Se agita la mezcla resultante a t.amb. durante 24 h y se hace el seguimiento del progreso de la reacción por CCF. Una vez completada la reacción, se añade agua (200 ml) y se extrae el producto en bruto con acetato de etilo (3 x 50 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con sulfato sódico anhidro y se concentran a presión reducida, obteniéndose un residuo en bruto que se purifica por cromatografía de columna (gel de sílice 100-200, elución con EtOAc al 20% en hexano). Se obtienen 3,5 g de la 2-(2-ciclo-propil-oxazol-4-ilmetil)-isoindol-1,3-diona en forma de sólido blanco, 269,2 (M+H)⁺, que contiene ftalimida. Se emplea este compuesto tal cual en el paso siguiente.

45

- 5 A la suspensión de la 2-(2-ciclopropil-oxazol-4-il-metil)-isoindol-1,3-diona (2,0 g, 7,45 mmoles) en EtOH (40 ml) se le añade a t.amb. la hidrazina monohidratada (0,435 ml, 8,94 mmoles). Se calienta la mezcla resultante a reflujo durante 5 h y se hace el seguimiento del progreso de la reacción por CCF. Una vez completada, se deja enfriar la mezcla reaccionante a t.amb., se filtra el precipitado sólido y se lava con etanol (20 ml). Se concentra el líquido filtrado a presión reducida, obteniéndose un residuo en bruto que se purifica por cromatografía de columna a través de gel de sílice desactivado (triethylamina al 5% en hexano, elución con MeOH al 3% en DCM). Se obtiene el compuesto epigrafiado (3,5 g, rendimiento = 41,6%) en forma de líquido pegajoso marrón, EM = 139,2 (M+H)⁺.

Ejemplo comparativo BI

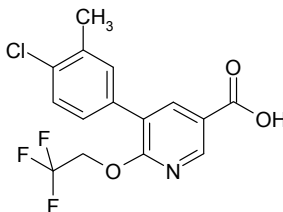
- 10 Obtención del 5-(4-cloro-3-metilfenil)-6-(2,2,2-trifluoretoxi)nicotinato de metilo



- 15 Se mezclan el 5-bromo-6-(2,2,2-trifluoretoxi)-3-piridinacarboxilato de metilo (CAN 1211589-51-3; 4,0 g; 12,7 mmoles) y el ácido 4-cloro-3-metilfenilborónico (CAN 161950-10-3; 3,26 g, 19,1 mmoles) en DMSO (100 ml), formándose una suspensión blanca. A esta suspensión se le añaden el Na₂CO₃ (4,05 g, 38,2 mmoles) en agua (10 ml) y el complejo de diclorometano y dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno-paladio(II) (1,04 g, 1,27 mmoles). Se calienta la mezcla reaccionante a 80°C, se agita durante 2,5 h, se enfría, se vierte sobre 200 ml de acetato de etilo:heptano (1:1) y se extrae con H₂O (3 x 100 ml) y salmuera (1 x 150 ml). Se extrae la fase acuosa con EtOAc:heptano (1:1) (1 x 200 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na₂SO₄ y se concentran con vacío. Se purifica el material en bruto por cromatografía flash (70 g de gel de sílice, acetato de etilo del 0 al 100% en heptano), obteniéndose 4,86 g (90%) del compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente rojo; EM (EI) = 360,1 (M+H)⁺.
- 20

Ejemplo comparativo BJ

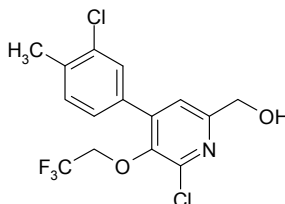
Obtención del ácido 5-(4-cloro-3-metilfenil)-6-(2,2,2-trifluoretoxi)nicotínico



- 25 Se mezclan el 5-(4-cloro-3-metilfenil)-6-(2,2,2-trifluoretoxi)nicotinato de metilo (ejemplo BI; 4,8 g, 13,3 mmoles) y LiOH (0,96 g, 40,0 mmoles) con THF (70 ml), agua (14 ml) y metanol (7 ml), formándose una suspensión amarilla. Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 22 h, se le añaden 15 ml de agua, se calienta la mezcla reaccionante a 45°C y se agita durante 3 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, se vierte la mezcla reaccionante sobre 150 ml de HCl 1 M con hielo (pH = 1) y se extrae con acetato de etilo (2 x 150 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na₂SO₄, se filtran y se concentran con vacío. Se purifica el material en bruto por cromatografía flash (70 g de gel de sílice, EtOAc del 0 al 100% en heptano), obteniéndose 3,8 g (82 %) del compuesto epigrafiado en forma de sólido cristalino blanco; EM (ESI) = 346,1 (M+H)⁺.
- 30
- 35

Ejemplo comparativo BK

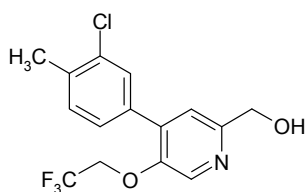
Obtención del (6-cloro-4-(3-cloro-4-metilfenil)-5-(2,2,2-trifluoretoxi)piridin-2-il)metanol



- 40 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo B empleando el [4-yodo-6-cloro-5-(2,2,2-trifluoretoxi)piridin-2-il]metanol (ejemplo A) y el ácido B-(3-cloro-4-metilfenil)-borónico, (CAN 175883-63-3) como materiales de partida; CL-EM (área del pico UV/ESI) 100%, = 366,0269 (M+H)⁺.

Ejemplo comparativo BL

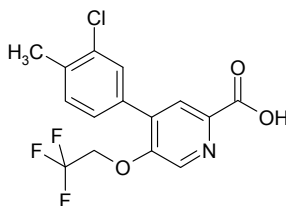
- 45 Obtención del (4-(3-cloro-4-metilfenil)-5-(2,2,2-trifluoretoxi)piridin-2-il)metanol



5 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo C empleando el (6-cloro-4-(3-cloro-4-metilfenil)-5-(2,2,2-trifluoretoxi)piridin-2-il)metanol (ejemplo BK) como material de partida; CL-EM (área del pico UV/ESI) 98,8%, = 332,0660 (M+H)⁺.

Ejemplo comparativo BM

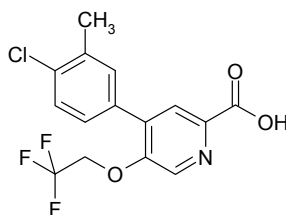
Obtención del ácido 4-(3-cloro-4-metilfenil)-5-(2,2,2-trifluoretoxi)picolinico



10 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo D empleando el (4-(3-cloro-4-metilfenil)-5-(2,2,2-trifluoretoxi)piridin-2-il)metanol (ejemplo BL) como material de partida; CL-EM (área del pico UV/ESI) 100%, = 346,0447 (M+H)⁺.

15 Ejemplo comparativo BN

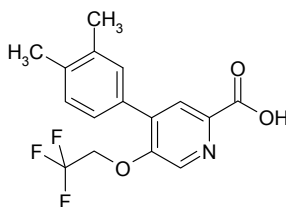
Obtención del ácido 4-(4-cloro-3-metilfenil)-5-(2,2,2-trifluoretoxi)picolinico



20 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar a los ejemplos B a D empleando el [4-yodo-6-cloro-5-(2,2,2-trifluor-etoxi)-piridin-2-il]-metanol (ejemplo A) y el ácido B-(4-cloro-3-metilfenil)-borónico, (CAN 161950-10-3) como materiales de partida; CL-EM (área del pico UV/ESI) 100%, = 346,0454 (M+H)⁺.

Ejemplo comparativo BO

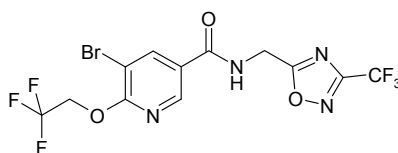
Obtención del ácido 4-(3,4-dimetilfenil)-5-(2,2,2-trifluoretoxi)picolinico



25 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar a los ejemplos B a D empleando el [4-yodo-6-cloro-5-(2,2,2-trifluor-etoxi)-piridin-2-il]-metanol (ejemplo A) y el ácido B-(3,4-dimetilfenil)-borónico, (CAN 55499-43-9) como materiales de partida; CL-EM (área del pico UV/ESI) 100%, = 326,1004 (M+H)⁺.

30 Ejemplo comparativo BP

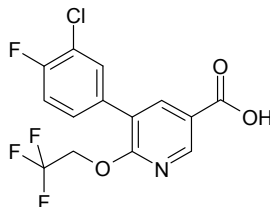
Obtención de la 5-bromo-6-(2,2,2-trifluoretoxi)-N-((3-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)nicotinamida



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando el ácido 5-bromo-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)-3-piridinacarboxílico (CAN 1211586-75-2) y la 3-tri-fluormetil-[1,2,4]oxadiazol-5-metanamina (ejemplo AK) como materiales de partida; CL-EM (área del pico UV/ESI) 97%, = 448,9532 (M-H)⁻.

5 Ejemplo comparativo BQ

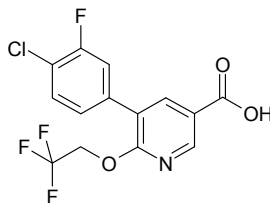
Obtención del ácido 5-(3-cloro-4-fluorfenil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotínico



10 Se disuelve el ácido 5-bromo-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)-3-piridinacarboxílico (CAN 1211586-75-2; 1,5 g; 5,0 mmoles) en tolueno (35 ml) y DMF (2 ml). A esta solución se le añaden el complejo de diclorometano y dicloruro de 1,1'-bis(difenil-fosfino)-ferroceno-paladio(II) (204 mg, 250 µmoles), el ácido 3-cloro-4-fluorfenilborónico (CAN 144432-85-9; 959 mg, 5,5 mmoles) y una solución 2 M de Na₂CO₃ (20,0 ml, 40,0 mmoles). Se calienta la mezcla reaccionante a 90°C, se agita durante 4 h, se enfría, se vierte sobre 100 ml de agua-hielo, se acidifica con 45 ml de HCl 2 N y se extrae acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na₂SO₄ y se concentran con vacío. Se cristaliza
15 el material en bruto en heptano:acetato de etilo (5:1), obteniéndose 1,1 g (63%) del compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente gris; CL-EM (área del pico UV/ESI): 97%, = 348,0066 (M-H)⁻.

Ejemplo B comparativo R

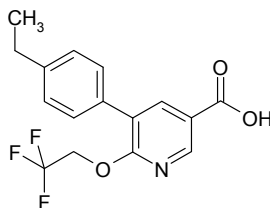
Obtención del ácido 5-(4-cloro-3-fluorfenil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotínico



20 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo BQ empleando el ácido 5-bromo-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)-3-piridinacarboxílico (CAN 1211586-75-2) y el ácido B-(4-cloro-3-fluorfenil)-borónico, (CAN 137504-86-0) como materiales de partida; CL-EM (área del pico UV/ESI) 96%, = 348,0058 (M-H)⁻.

25 Ejemplo comparativo BS

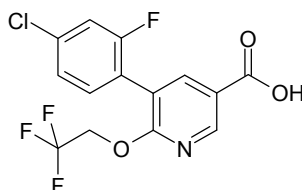
Obtención del ácido 5-(4-etilfenil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotínico



30 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo BQ empleando el ácido 5-bromo-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)-3-piridinacarboxílico (CAN 1211586-75-2) y el ácido B-(4-etilfenil)-borónico, (CAN 63139-21-9) como materiales de partida; CL-EM (área del pico UV/ESI) 95,8%, 324,0859 (M-H)⁻.

Ejemplo comparativo BT

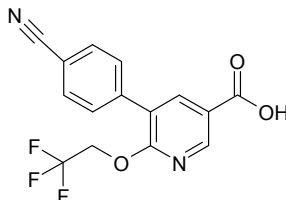
35 Obtención del ácido 5-(4-cloro-2-fluorfenil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotínico



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar a los ejemplos BI a BJ empleando el 5-bromo-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)-3-piridinacarboxilato de metilo (CAN 1211589-51-3) y el ácido B-(4-cloro-2-fluorfenil)-borónico, (CAN 160591-91-3) como materiales de partida; CL-EM (área del pico UV/ESI) 98,8%, = 348,0061 (M-H).

5 Ejemplo comparativo BU

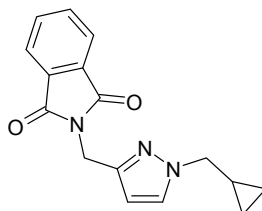
Obtención del ácido 5-(4-ciano-fenil)-6-(2,2,2-tri-fluor-etoxi)-nicotínico



10 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo BQ empleando el ácido 5-bromo-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)-3-piridinacarboxílico (CAN 1211586-75-2) y el ácido B-(4-cianofenil)-borónico (CAN 126747-14-6) como materiales de partida; EM (ESI) = 321,2 (M-H).

Ejemplo comparativo BV

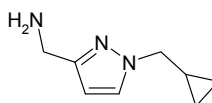
Obtención de la 2-((1-(ciclopropilmetil)-1H-pirazol-3-il)metil)isoindolina-1,3-diona



15 A una solución incolora de la 2-(1H-pirazol-3-ilmetil)-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (CAN 95533-75-8; 3,66 g, 16,1 mmoles) en DMF (80 ml) se le añade a 0°C en 4 porciones el hidruro sódico (1,29 g, 32,2 mmoles) durante 15 min. Después de calentar a temperatura ambiente, se agita la mezcla durante 30 min y se le añade el bromuro de ciclopropilmetilo (21,7 g, 15,6 ml, 161 mmoles) en DMF (20 ml) durante 30 min. Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 22 h, se vierte sobre acetato de etilo (200 ml) y se extrae con agua (3 x 100 ml). Se lavan las fases acuosas con acetato de etilo (200 ml), se reúnen las fases orgánicas, se secan con MgSO₄ y se concentran con vacío. Se purifica el material en bruto por cromatografía flash (80 g de gel de sílice, EtOAc del 0 al 100% en heptano) y finalmente por HPLC preparativa, obteniéndose 1,63 g (36%) del compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco; EM (EI): 282,2 (M+H)⁺.

Ejemplo BW

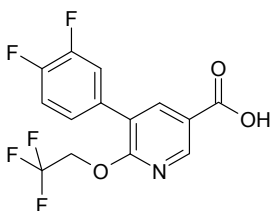
Obtención de la (1-(ciclopropilmetil)-1H-pirazol-3-il)-metanamina



30 A una solución incolora de la 2-((1-(ciclopropilmetil)-1H-pirazol-3-il)metil)isoindolina-1,3-diona (ejemplo BV; 400 mg, 1,42 mmoles) en THF (10 ml) y etanol (5 ml) se le añade hidrazina hidratada (0,62 g, 0,60 ml, 12,3 mmoles). Se agita la suspensión blanca a temperatura ambiente durante 20 h, se diluye con éter de metilo y t-butilo (50 ml) y se separa la ftalilhidrazida por filtración. Se concentra el líquido filtrado con vacío y se purifica el material en bruto por cromatografía flash (12 g de fase amino, acetato de etilo del 0 al 100% en heptano), obteniéndose 197 mg (92%) del compuesto epigrafiado en forma de aceite ligeramente amarillo; EM (EI) = 152,1 (M+H)⁺.

Ejemplo comparativo BX

Obtención del ácido 5-(3,4-difluorfenil)-6-(2,2,2-tri-fluoroetoxi)nicotínico

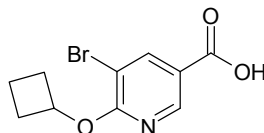


40

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo BQ empleando el ácido 5-bromo-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)-3-piridinacarboxílico (CAN 1211586-75-2) y el ácido B-(3,4-difluorfenil)-borónico, (CAN 168267-41-2) como materiales de partida.

5 Ejemplo comparativo BY

Obtención del ácido 5-bromo-6-ciclobutoxinicotínico

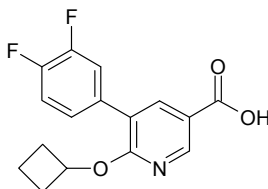


10 Se disuelve el ácido 5-bromo-6-cloronicotínico (CAN 29241-62-1, 2,0 g, 8,46 mmoles) en DMSO (20,0 ml). Se le añaden el ciclobutanol (793 mg, 857 μ l, 11,0 mmoles) y el hidróxido potásico en polvo (1,42 g, 25,4 mmoles) y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante una noche. Se le añade agua (20 ml) y se acidifica la mezcla (en un baño de enfriamiento de agua-hielo) con HCl al 37% en agua (pH = 2). Se filtra la suspensión, se lava con agua y se seca el sólido, obteniéndose 1,88 g (82%) del compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco; EM (ESI) = 270,2 (M-H)⁻.

15

Ejemplo comparativo BZ

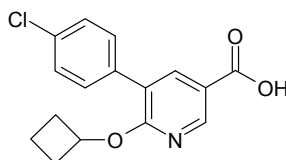
Obtención del ácido 6-ciclobutoxi-5-(3,4-difluorfenil)-nicotínico



20 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo BQ empleando el ácido 6-ciclobutoxi-5-(3,4-difluorfenil)nicotínico (ejemplo BY) y el ácido B-(3,4-difluor-fenil)-borónico (CAN 168267-41-2) como materiales de partida; EM (ESI) = 304,2 (M-H)⁻.

Ejemplo comparativo CA

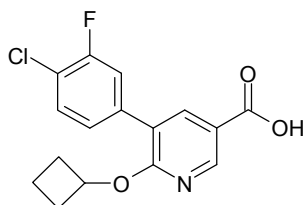
25 Obtención del ácido 5-(4-clorofenil)-6-ciclobutoxi-nicotínico



30 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo BQ empleando el ácido 5-bromo-6-ciclobutoxi-5-nicotínico (ejemplo BY) y el ácido B-(4-clorofenil)-borónico (CAN 1679-18-1) como materiales de partida; EM (ESI) = 302,2 (M-H)⁻.

Ejemplo comparativo CB

Obtención del ácido 5-(4-cloro-3-fluorfenil)-6-ciclo-butoxinicotínico

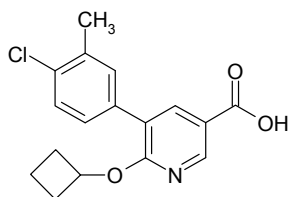


35

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo BQ empleando el ácido 5-bromo-6-ciclobutoxi-5-nicotínico (ejemplo BY) y el ácido B-(4-cloro-3-fluorfenil)-borónico (CAN 137504-86-0) como materiales de partida; EM (ESI) = 320,2 (M-H)⁻.

40 Ejemplo comparativo CC

Obtención del ácido 5-(4-cloro-3-metilfenil)-6-ciclo-butoxinicotínico

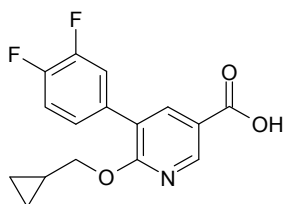


Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo BQ empleando el ácido 5-bromo-6-ciclobutoxi-nicotínico (ejemplo BY) y el ácido B-(4-cloro-3-metilfenil)-borónico (CAN 161950-10-3) como materiales de partida; EM (ESI) = 316,2 (M-H).

5

Ejemplo comparativo CD

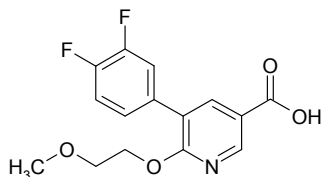
Obtención del ácido 6-(ciclopropilmetoxi)-5-(3,4-difluorfenil)nicotínico



10 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo BQ empleando el ácido 5-bromo-6-(ciclopropilmetoxi)-3-piridinacarboxílico (CAN 912454-38-7) y el ácido B-(3,4-difluorfenil)-borónico, (CAN 168267-41-2) como materiales de partida; EM (ESI) = 304,2 (M-H).

Ejemplo comparativo CE

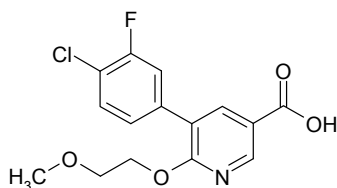
15 Obtención del ácido 5-(3,4-difluorfenil)-6-(2-metoxi-etoxi)nicotínico



20 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo BQ empleando el ácido 5-bromo-6-(2-metoxietoxi)-3-piridinacarboxílico (CAN 912454-34-3) y el ácido B-(3,4-difluorfenil)-borónico, (CAN 168267-41-2) como materiales de partida; EM (ESI) = 308,3 (M-H).

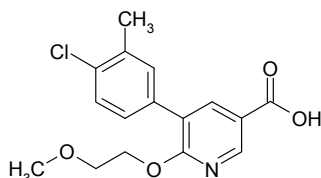
Ejemplo comparativo CF

Obtención del ácido 5-(4-cloro-3-fluorfenil)-6-(2-metoxietoxi)nicotínico



25 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo BQ empleando el ácido 5-bromo-6-(2-metoxietoxi)-3-piridinacarboxílico (CAN 912454-34-3) y el ácido B-(4-cloro-3-fluorfenil)-borónico (CAN 137504-86-0) como materiales de partida; CL-EM (área del pico UV/ESI) 100%, 324,0456 (M-H).

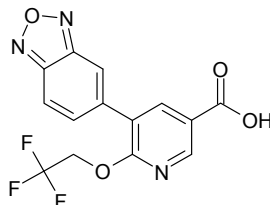
30 Ejemplo comparativo CG
Obtención del ácido 5-(4-cloro-3-metilfenil)-6-(2-metoxietoxi)nicotínico



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo BQ empleando el ácido 5-bromo-6-(2-metoxietoxi)-3-piridinacarboxílico (CAN 912454-34-3) y el ácido B-(4-cloro-3-metilfenil)-borónico (CAN 161950-10-3) como materiales de partida; CL-EM (área del pico UV/ESI) 94%, = 322,0842 (M+H)⁺.

5 Ejemplo comparativo CH

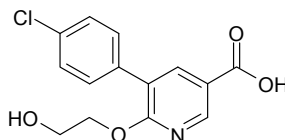
Obtención del ácido 5-benzo[1,2,5]oxadiazol-5-il-6-(2,2,2-trifluor-etoxi)-nicotínico



10 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo BQ empleando el ácido 5-bromo-6-(2,2,2-trifluor-etoxi)-3-piridinacarboxílico (CAN 1211586-75-2) y el ácido B-2,1,3-benzoxadiazol-5-il-borónico, (CAN 426268-09-9) como materiales de partida; CL-EM (área del pico UV/ESI) 48%, = 338,0 (M-H)⁻.

Ejemplo comparativo CI

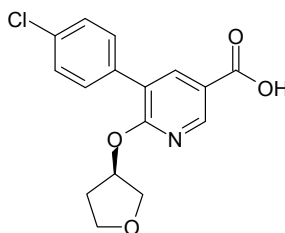
Obtención del ácido 5-(4-clorofenil)-6-(2-hidroxi-etoxi)nicotínico



15 A una solución del etano-1,2-diol (301 mg, 270 µl, 4,84 mmoles) en DMF seca (6 ml) se le añade hidruro sódico (232 mg, 4,84 mmoles) y se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se añade la solución resultante lentamente a una solución del ácido 6-cloro-5-(4-clorofenil)-3-piridinacarboxílico (CAN 1012792-56-1; 0,590 g, 2,2 mmoles) en DMF seca (6 ml) y se agita a 80°C durante 4 h. Se le añade más hidruro sódico (106 mg, 2,2 mmoles) a temperatura ambiente y se agita a 80°C durante 2 h. Se le añade agua y se evapora la DMF. Se disuelve el residuo en agua; se acidifica con HCl 3 M hasta pH 3. Se filtra la suspensión; se lava la torta del filtro con agua y se seca con alto vacío. Se purifica el material en bruto por cromatografía flash (50 g de ReproFlash Acidosil-S, acetato de etilo del 50 al 100% en heptano), obteniéndose 0,27 g (41%) del compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco; EM (ESI) = 292,1 (M-H)⁻.

Ejemplo comparativo CJ

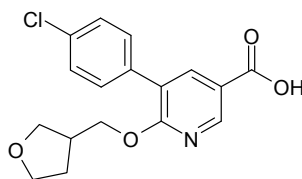
Obtención del ácido (R)-5-(4-clorofenil)-6-(tetrahydro-furan-3-iloxi)nicotínico



30 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo CI empleando el ácido 6-cloro-5-(4-clorofenil)-3-piridinacarboxílico (CAN 1012792-56-1) y el (3R)-tetrahydro-3-furanol (CAN 86087-24-3) como materiales de partida; CL-EM (área del pico UV/ESI) 88,1%, = 318,1 (M-H)⁻.

35 Ejemplo comparativo CK

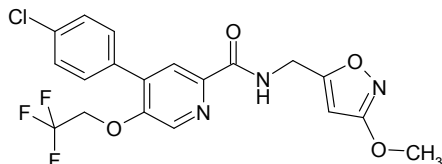
Obtención del ácido 5-(4-cloro-fenil)-6-(tetrahydro-furan-3-ilmetoxi)-nicotínico



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo CI empleando el ácido 6-cloro-5-(4-clorofenil)-3-piridinacarboxílico (CAN 1012792-56-1) y el tetrahidro-3-furanometanol (CAN 15833-61-1) como materiales de partida; CL-EM (área del pico UV/ESI) 91,6%, = 334,0833 (M+H)⁺.

5 Ejemplo comparativo 1

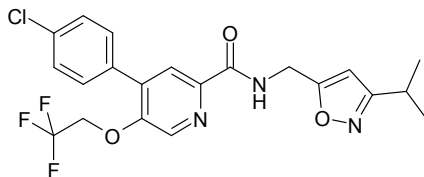
Obtención de la (3-metoxi-isoxazol-5-ilmetil)-amida del ácido 4-(4-cloro-fenil)-5-(2,2,2-trifluor-etoxi)-piridina-2-carboxílico



- 10 Se disuelve el ácido 4-(4-cloro-fenil)-5-(2,2,2-trifluor-etoxi)-piridina-2-carboxílico (100 mg, 0,3 mmoles, ejemplo D) en dimetilformamida (4 ml). A esta solución agitada en atmósfera de argón se le añaden sucesivamente el tetrafluorborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil-uronio (107 mg, 0,3 mmoles), la N,N-diisopropil-etil-amina (0,26 ml, 1,5 mmoles) y el clorhidrato de la 3-metoxi-5-isoxazolmetanamina (55 mg, 0,3 mmoles). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 16 h, se elimina el disolvente con vacío (45°C) y se digiere el residuo con diclorometano (5 ml) y NaOH 2 N (1,5 ml) durante 5 min. Se absorbe la mezcla sobre 10 g de ChemElut (Varian) y se eluye con diclorometano (70 ml). Se evapora el disolvente y se purifica el residuo aceitoso marrón (160 mg) por cromatografía de gradiente a través de gel de sílice con acetato de etilo/n-heptano, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco (122 mg, 92%), CL-EM (área del pico UV/ESI) 93%, = 442,0769 (M+H)⁺.

20 Ejemplo comparativo 2

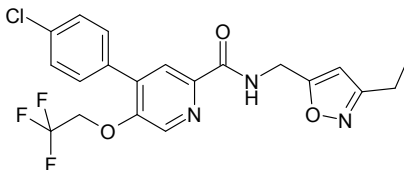
Obtención de la (3-isopropil-isoxazol-5-ilmetil)-amida del ácido 4-(4-cloro-fenil)-5-(2,2,2-trifluor-etoxi)-piridina-2-carboxílico



- 25 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando el ácido 4-(4-cloro-fenil)-5-(2,2,2-trifluor-etoxi)-piridina-2-carboxílico (ejemplo D) y la 3-(1-metiletil)-5-isoxazolmetanamina como materiales de partida; CL-EM (área del pico UV/ESI) 100%, = 454,1134 (M+H)⁺.

30 Ejemplo comparativo 3

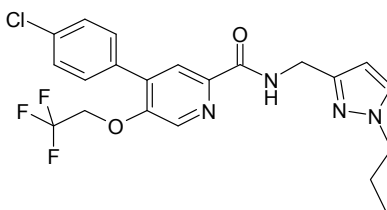
Obtención de la (3-etil-isoxazol-5-ilmetil)-amida del ácido 4-(4-cloro-fenil)-5-(2,2,2-trifluor-etoxi)-piridina-2-carboxílico



- 35 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando el ácido 4-(4-cloro-fenil)-5-(2,2,2-trifluor-etoxi)-piridina-2-carboxílico (ejemplo D) y la 3-etil-5-isoxazolmetanamina como materiales de partida; CL-EM (área del pico UV/ESI) 100%, = 440,0985 (M+H)⁺.

Ejemplo comparativo 4

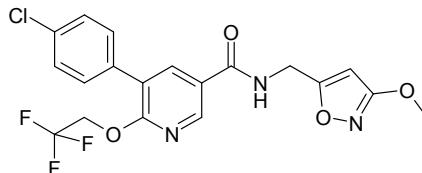
Obtención de la (1-propil-1H-pirazol-3-ilmetil)-amida del ácido 4-(4-cloro-fenil)-5-(2,2,2-trifluor-etoxi)-piridina-2-carboxílico



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando el ácido 4-(4-cloro-fenil)-5-(2,2,2-trifluor-etoxi)-piridina-2-carboxílico (ejemplo D) y la 1-propil-1H-pirazol-3-metanamina (n° de registro CAS: 1006333-47-6) como materiales de partida; CL-EM (área del pico UV/ESI) 100%, = 453,1306 (M+H)⁺.

5 Ejemplo comparativo 5

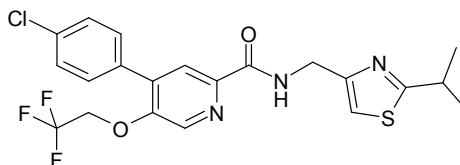
Obtención de la 5-(4-cloro-fenil)-N-(3-metoxi-isoxazol-5-ilmetil)-6-(2,2,2-trifluor-etoxi)-nicotinamida



10 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando el ácido 5-(4-clorofenil)-6-(2,2,2-trifluoretoksi)-3-piridinacarboxílico (n° de registro CAS: 1018782-82-5) y el clorhidrato de la 3-metoxi-5-isoxazol-metanamina como materiales de partida, CL-EM (área del pico UV/ESI) 100%, = 442,079 (M+H)⁺.

15 Ejemplo comparativo 6

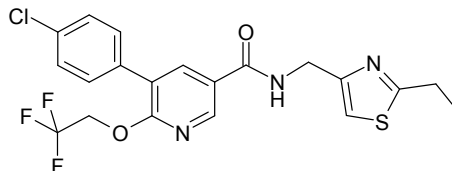
Obtención de la (2-isopropil-tiazol-4-ilmetil)-amida del ácido 4-(4-cloro-fenil)-5-(2,2,2-trifluor-etoxi)-piridina-2-carboxílico



20 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando el ácido 4-(4-cloro-fenil)-5-(2,2,2-trifluor-etoxi)-piridina-2-carboxílico (ejemplo D) y la 2-(1-metiletil)-4-tiazol-metanamina, como materiales de partida; CL-EM (área del pico UV/ESI) 80%, = 470,902 (M+H)⁺.

25 Ejemplo comparativo 7

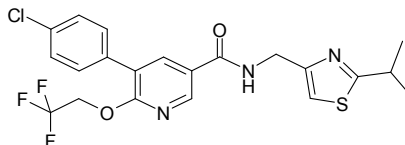
Obtención de la 5-(4-cloro-fenil)-N-(2-etil-tiazol-4-ilmetil)-6-(2,2,2-trifluor-etoxi)-nicotinamida



25 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando el ácido 5-(4-clorofenil)-6-(2,2,2-trifluoretoksi)-3-piridinacarboxílico (n° de registro CAS: 1018782-82-5) y la 2-etil-4-tiazolmetanamina como materiales de partida; CL-EM (área del pico UV/ESI) 98%, 456,074 (M+H)⁺.

30 Ejemplo comparativo 8

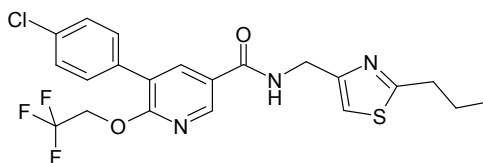
Obtención de la 5-(4-cloro-fenil)-N-(2-isopropil-tiazol-4-ilmetil)-6-(2,2,2-trifluor-etoxi)-nicotinamida



35 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando el ácido 5-(4-clorofenil)-6-(2,2,2-trifluoretoksi)-3-piridinacarboxílico (n° de registro CAS: 1018782-82-5) y la 2-(1-metiletil)-4-tiazolmetanamina como materiales de partida, CL-EM (área del pico UV/ESI) 98%, = 470,090 (M+H)⁺.

Ejemplo comparativo 9

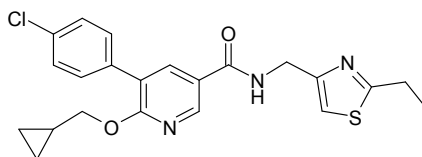
Obtención de la 5-(4-cloro-fenil)-N-(2-propil-tiazol-4-ilmetil)-6-(2,2,2-trifluor-etoxi)-nicotinamida



- 5 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando el ácido 5-(4-clorofenil)-6-(2,2,2-trifluoretoxi)-3-piridinacarboxílico (n° de registro CAS: 1018782-82-5) y la 2-propil-4-tiazolmetanamina como materiales de partida, CL-EM (área del pico UV/ESI) 99%, = 470,090 (M+H)⁺.

Ejemplo comparativo 10

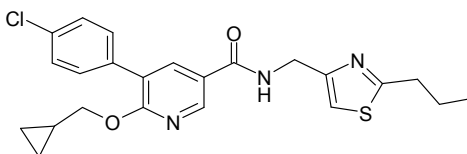
Obtención de la 5-(4-cloro-fenil)-6-ciclopropilmetoxi-N-(2-etil-tiazol-4-ilmetil)-nicotinamida



- 10 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando el ácido 5-(4-clorofenil)-6-(ciclopropilmetoxi)-3-piridinacarboxílico (n° de registro CAS: 1018782-76-7) y la 2-etil-4-tiazolmetanamina como materiales de partida, CL-EM (área del pico UV/ESI) 99%, 428,119 (M+H)⁺.

15 Ejemplo comparativo 11

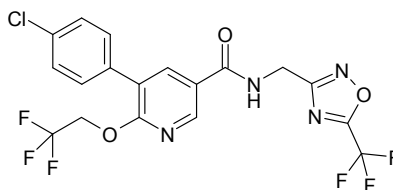
Obtención de la 5-(4-cloro-fenil)-6-ciclopropilmetoxi-N-(2-propil-tiazol-4-ilmetil)-nicotinamida



- 20 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando el ácido 5-(4-clorofenil)-6-(ciclopropilmetoxi)-3-piridinacarboxílico (n° de registro CAS: 1018782-76-7) y la 2-propil-4-tiazolmetanamina como materiales de partida, CL-EM (área del pico UV/ESI) 99%, 442,134 (M+H)⁺.

Ejemplo comparativo 12

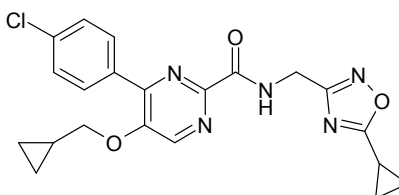
Obtención de la 5-(4-cloro-fenil)-6-(2,2,2-trifluor-etoxi)-N-(5-trifluormetil-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetil)-nicotinamida



- 25 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando el ácido 5-(4-cloro-fenil)-6-(2,2,2-trifluor-etoxi)-nicotínico (n° de registro CAS: 1018782-82-5) y el clorhidrato de la C-(5-trifluormetil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-metilamina (ejemplo AI), CL-EM (área del pico UV/ESI) 93%, = 479,035 (M-H)⁻.

Ejemplo 13

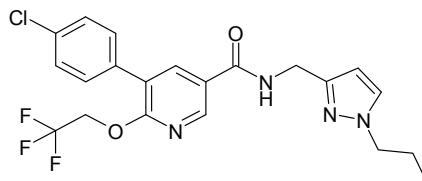
- 30 Obtención de la (5-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-3-il-metil)-amida del ácido 4-(4-cloro-fenil)-5-ciclopropilmetoxi-pirimidina-2-carboxílico



- 35 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando el ácido 4-(4-cloro-fenil)-5-ciclopropilmetoxi-pirimidina-2-carboxílico (ejemplo T) y la [(5-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil]amina (n° de registro CAS: 1082420-52-7), CL-EM (área del pico UV/ESI) 100%, = 426,132 (M+H)⁺.

Ejemplo comparativo 14

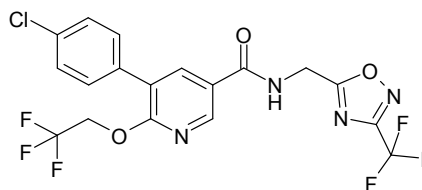
Obtención de la 5-(4-cloro-fenil)-N-(1-propil-1H-pirazol-3-ilmetil)-6-(2,2,2-trifluor-etoxi)-nicotinamida



5 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando el ácido 5-(4-cloro-fenil)-6-(2,2,2-trifluor-etoxi)-nicotínico (n° de registro CAS: 1018782-82-5) y la 1-propil-1H-pirazol-3-metanamina (n° de registro CAS: 1006333-47-6) como materiales de partida, CL-EM (área del pico UV/ESI) 96%, = 453,29 (M+H)⁺.

Ejemplo comparativo 15

Obtención de la 5-(4-cloro-fenil)-6-(2,2,2-trifluor-etoxi)-N-(3-trifluorometil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil)-nicotinamida

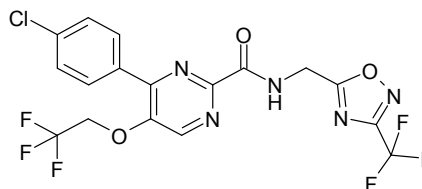


10 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando el ácido 5-(4-cloro-fenil)-6-(2,2,2-trifluor-etoxi)-nicotínico (n° de registro CAS: 1018782-82-5) y el clorhidrato de la C-(3-trifluorometil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-metilamina (n° de registro CAS: 944905-93-5; ejemplo AK) como materiales de partida, CL-EM (área del pico UV/ESI) 100%, = 479,0355 (M+H)⁺.

15

Ejemplo 16

Obtención de la (3-trifluorometil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil)-amida del ácido 4-(4-cloro-fenil)-5-(2,2,2-trifluor-etoxi)-pirimidina-2-carboxílico

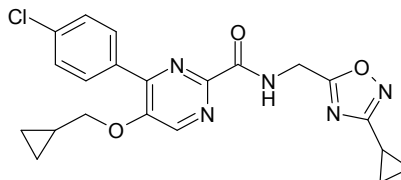


20 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando el ácido 4-(4-cloro-fenil)-5-(2,2,2-trifluor-etoxi)-pirimidina-2-carboxílico (ejemplo W) y el clorhidrato de la C-(3-trifluorometil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-metilamina (n° de registro CAS: 944905-93-5; ejemplo AK) como materiales de partida; CL-EM (área del pico UV/ESI) 100%, = 482,0446 (M+H)⁺.

25

Ejemplo 17

Obtención de la (3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il-metil)-amida del ácido 4-(4-cloro-fenil)-5-ciclopropilmetoxi-pirimidina-2-carboxílico

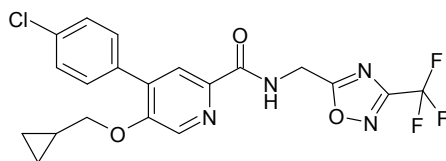


30 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando el ácido 4-(4-cloro-fenil)-5-ciclopropilmetoxi-pirimidina-2-carboxílico (ejemplo T) y la (3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metan-amina (n° de registro CAS: 428507-31-7) como materiales de partida; CL-EM (área del pico UV/ESI) 100%, = 426,1324 (M+H)⁺.

Ejemplo comparativo 18

Obtención de la 4-(4-clorofenil)-5-(ciclopropilmetoxi)-N-((3-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)picolinamida

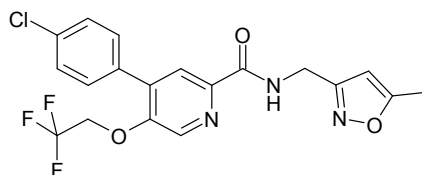
35



- 5 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando el ácido 4-(4-cloro-fenil)-5-(ciclopropilmetiloxi)-piridina-2-carboxílico (ejemplo H) y el clorhidrato de la C-(3-trifluormetil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-metilamina (n° de registro CAS: 944905-93-5; ejemplo AK) como materiales de partida; CL-EM (área del pico UV/ESI) 100%, = 453,0924 (M+H)⁺.

Ejemplo comparativo 19

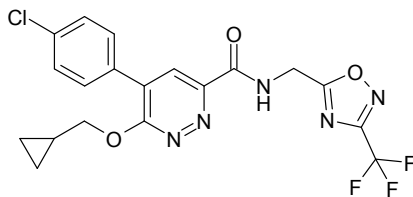
Obtención de la 4-(4-clorofenil)-N-((5-metilisoxazol-3-il)metil)-5-(2,2,2-trifluor-etoxi)picolinamida



- 10 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando el ácido 4-(4-cloro-fenil)-5-(2,2,2-trifluor-etoxi)-piridina-2-carboxílico (ejemplo D) y la 5-metil-3-isoxazolmetanamina (n° de registro CAS: 154016-48-5) como materiales de partida; CL-EM (área del pico UV/ESI) 100%, = 426,0822 (M+H)⁺.

Ejemplo 20

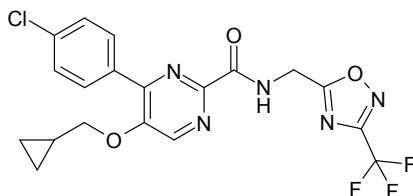
Obtención de la (3-trifluormetil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-amida del ácido 5-(4-cloro-fenil)-6-ciclopropilmetoxi-piridazina-3-carboxílico



- 20 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando el ácido 5-(4-cloro-fenil)-6-ciclopropilmetoxi-piridazina-3-carboxílico (ejemplo P) y el clorhidrato de la C-(3-trifluormetil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-metilamina (n° de registro CAS: 944905-93-5; ejemplo AK) como materiales de partida; CL-EM (área del pico UV/ESI) 100%, = 454,0888 (M+H)⁺.

Ejemplo 21

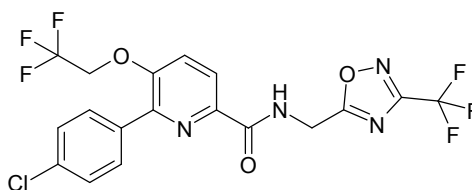
Obtención de la (3-trifluormetil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-amida del ácido 4-(4-cloro-fenil)-5-ciclopropilmetoxi-pirimidina-2-carboxílico



- 30 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando el ácido 4-(4-cloro-fenil)-5-ciclopropilmetoxi-pirimidina-2-carboxílico (ejemplo T) y el clorhidrato de la C-(3-trifluormetil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-metilamina (n° de registro CAS: 944905-93-5; ejemplo AK) como materiales de partida; CL-EM (área del pico UV/ESI) 100%, = 454,0901 (M+H)⁺.

Ejemplo comparativo 22

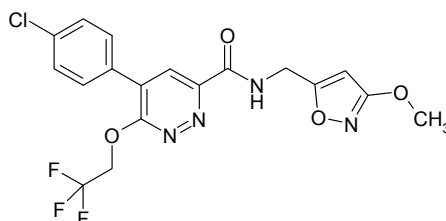
- 35 Obtención de la (3-trifluormetil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-amida del ácido 6-(4-cloro-fenil)-5-(2,2,2-trifluor-etoxi)-piridina-2-carboxílico



5 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando el ácido 6-(4-cloro-fenil)-5-(2,2,2-trifluor-etoxi)-piridina-2-carboxílico (ejemplo AF) y el clorhidrato de la C-(3-trifluormetil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-metilamina (n° de registro CAS: 944905-93-5; ejemplo AK) como materiales de partida; CL-EM (área del pico UV/ESI) 100%, = 479,0355 (M-H)⁻.

Ejemplo 23

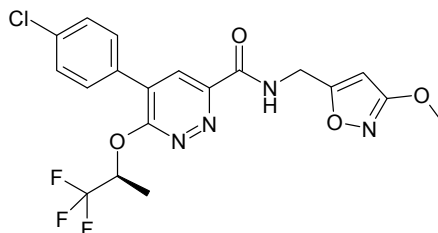
Obtención de la 5-(4-clorofenil)-N-((3-metoxiisoxazol-5-il)metil)-6-(2,2,2-trifluoretoxi)piridazina-3-carboxamida



10 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando el ácido 5-(4-cloro-fenil)-6-(2,2,2-trifluor-etoxi)-piridazina-3-carboxílico (ejemplo M) y el clorhidrato de la 3-metoxi-5-isoxazol-metanamina como materiales de partida, EM = 443,1 (M+H)⁺.

15 Ejemplo 24

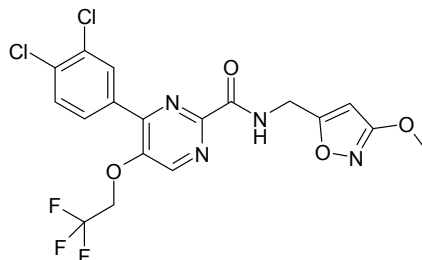
Obtención de la (S)-5-(4-clorofenil)-N-((3-metoxi-isoxazol-5-il)metil)-6-(1,1,1-trifluoropropan-2-iloxi)-piridazina-3-carboxamida



20 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando el ácido 5-(4-cloro-fenil)-6-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-piridazina-3-carboxílico (ejemplo AG) y el clorhidrato de la 3-metoxi-5-isoxazol-metanamina como materiales de partida, EM = 457,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 25

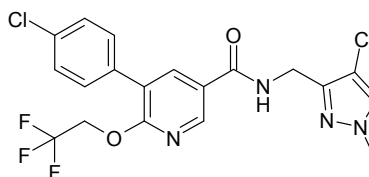
Obtención de la 4-(3,4-diclorofenil)-N-((3-metoxi-isoxazol-5-il)metil)-5-(2,2,2-trifluoretoxi)pirimidina-2-carboxamida



25 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando el ácido 4-(3,4-dicloro-fenil)-5-(2,2,2-trifluor-etoxi)-pirimidina-2-carboxílico (ejemplo AA) y el clorhidrato de la 3-metoxi-5-isoxazolmetanamina como materiales de partida, EM = 477,0 (M+H)⁺.

30 Ejemplo comparativo 26

Obtención de la N-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-3-il-metil)-5-(4-cloro-fenil)-6-(2,2,2-trifluor-etoxi)-nicotinamida

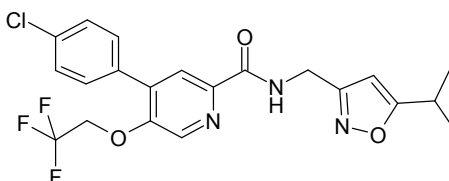


Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando el ácido 5-(4-cloro-fenil)-6-(2,2,2-trifluor-etoxi)-nicotínico (n° de registro CAS: 1018782-82-5) y la [(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-3-il)metil]amina (n° de registro CAS: 1017785-44-2) como materiales de partida; CL-EM (área del pico UV/ESI) 100%, = 458,0604 (M+H)⁺.

5

Ejemplo comparativo 27

Obtención de la 4-(4-clorofenil)-N-((5-isopropil-isoxazol-3-il)metil)-5-(2,2,2-trifluoretoksi)picolinamida

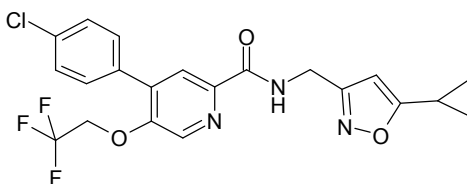


Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando el ácido 4-(4-cloro-fenil)-5-(2,2,2-trifluor-etoxi)-piridina-2-carboxílico (ejemplo D) y la 5-(1-metiletil)-3-isoxazolmetanamina (n° de registro CAS: 154016-49-6) como materiales de partida; CL-EM (área del pico UV/ESI) 98,5%, = 454,1122 (M+H)⁺.

10

Ejemplo comparativo 28

Obtención de la 4-(4-clorofenil)-N-((5-ciclopropil-isoxazol-3-il)metil)-5-(2,2,2-trifluoretoksi)picolinamida

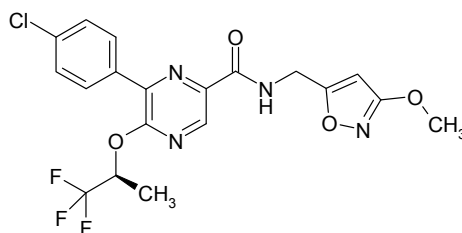


15

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando el ácido 4-(4-cloro-fenil)-5-(2,2,2-trifluor-etoxi)-piridina-2-carboxílico (ejemplo D) y la 5-ciclo-propil-3-isoxazolmetanamina (n° de registro CAS: 1060817-49-3) como materiales de partida; CL-EM (área del pico UV/ESI) 98,6%, = 452,0979 (M+H)⁺.

Ejemplo 29

Obtención de la (S)-6-(4-clorofenil)-N-((3-metoxi-isoxazol-5-il)metil)-5-(1,1,1-trifluorpropan-2-iloxi)-pirazina-2-carboxamida

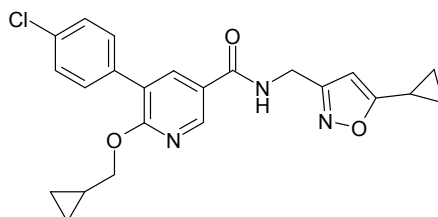


25

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando el ácido (S)-6-(4-clorofenil)-5-(1,1,1-trifluorpropan-2-iloxi)pirazina-2-carboxílico (ejemplo AG) y el clorhidrato de la 3-metoxi-5-isoxazolmetanamina como materiales de partida, EM = 455,1(M+H)⁺.

Ejemplo comparativo 30

Obtención de la 5-(4-cloro-fenil)-N-(5-ciclopropil-isoxazol-3-ilmetil)-6-ciclopropil-metoxi-nicotinamida

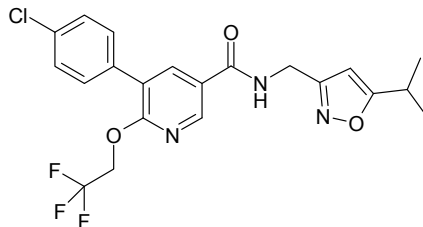


30

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando el ácido 5-(4-cloro-fenil)-6-ciclopropilmetoxi-nicotínico (n° de registro CAS: 1018782-76-7) y el 5-aminometil-3-ciclopropilisoxazol (n° de registro CAS: 851434-73-6) como materiales de partida, EM = 424,1(M+H)⁺.

5 Ejemplo comparativo 31

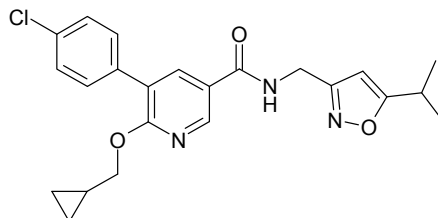
Obtención de la 5-(4-clorofenil)-N-((5-isopropil-isoxazol-3-il)metil)-6-(2,2,2-trifluoretoxi)nicotinamida



10 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando el ácido 5-(4-cloro-fenil)-6-(2,2,2-trifluor-etoxi)-nicotínico (n° de registro CAS: 1018782-82-5) y la 5-(1-metiletil)-3-isoxazolmetanamina (n° de registro CAS: 154016-49-6) como materiales de partida, EM = 454,1 (M+H)⁺.

Ejemplo comparativo 32

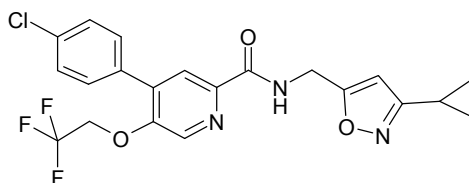
Obtención de la 5-(4-clorofenil)-6-(ciclopropilmetoxi)-N-((5-isopropilisoxazol-3-il)metil)nicotinamida



15 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando el ácido 5-(4-cloro-fenil)-6-ciclopropilmetoxi-nicotínico (n° de registro CAS: 1018782-76-7) y la 5-(1-metiletil)-3-isoxazolmetanamina (n° de registro CAS: 154016-49-6) como materiales de partida, EM = 426,2(M+H)⁺.

Ejemplo comparativo 33

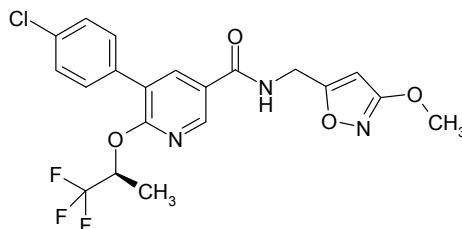
20 Obtención de la 4-(4-clorofenil)-N-((3-ciclopropil-isoxazol-5-il)metil)-5-(2,2,2-trifluoretoxi)picolinamida



25 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando el ácido 4-(4-cloro-fenil)-5-(2,2,2-trifluor-etoxi)-piridina-2-carboxílico (ejemplo D) y la 3-ciclopropil-5-isoxazolmetanamina (n° de registro CAS: 851434-73-6) como materiales de partida; CL-EM (área del pico UV/ESI) 97,6%, = 452,0973 (M+H)⁺.

Ejemplo comparativo 34

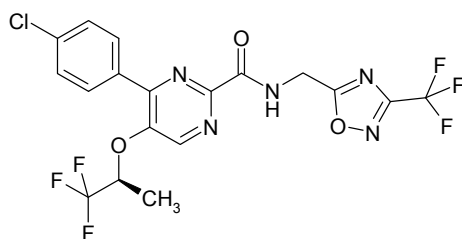
Obtención de la (S)-5-(4-clorofenil)-N-((3-metoxi-isoxazol-5-il)metil)-6-(1,1,1-trifluoropropan-2-iloxi)-nicotinamida



30 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando el ácido (S)-5-(4-clorofenil)-6-(1,1,1-trifluoropropan-2-iloxi)nicotínico (ejemplo AO) y el clorhidrato de la 3-metoxi-5-isoxazolmetanamina como materiales de partida. EM = 456,1 (M+H)⁺.

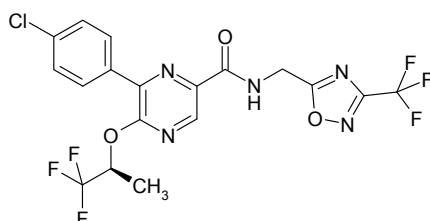
Ejemplo 35

35 Obtención de la (S)-4-(4-clorofenil)-N-((3-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)-5-(1,1,1-trifluoropropan-2-iloxi)pirimidina-2-carboxamida



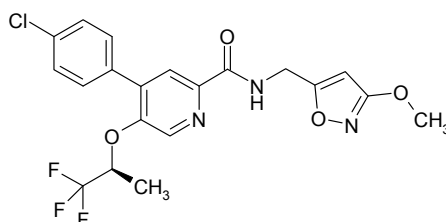
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando el ácido (S)-4-(4-clorofenil)-5-(1,1,1-trifluoropropan-2-iloxi)pirimidina-2-carboxílico (ejemplo AQ) y el clorhidrato de la C-(3-trifluormetil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-metilamina (CAN 944905-93-5; ejemplo AK) como materiales de partida. EM = 496,1 (M+H)⁺.

- 5 Ejemplo 36
Obtención de la (S)-6-(4-clorofenil)-N-((3-(trifluor-metil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)-5-(1,1,1-trifluoropropan-2-iloxi)-pirazina-2-carboxamida



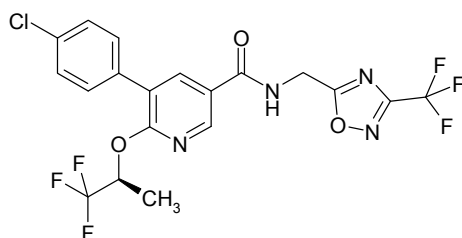
- 10 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando el ácido (S)-6-(4-clorofenil)-5-(1,1,1-trifluoropropan-2-iloxi)pirazina-2-carboxílico (ejemplo AG) y el clorhidrato de la C-(3-trifluormetil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-metilamina (CAN 944905-93-5; ejemplo AK) como materiales de partida. EM = 494,0 (M-H)⁻.

- 15 Ejemplo comparativo 37
Obtención de la (S)-4-(4-clorofenil)-N-((3-metoxi-isoxazol-5-il)metil)-5-(1,1,1-trifluoropropan-2-iloxi)-picolinamida



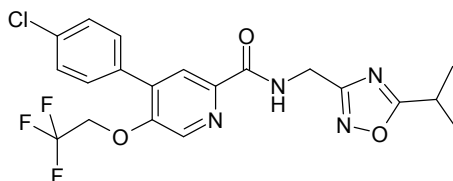
- 20 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando el ácido (S)-4-(4-clorofenil)-5-(1,1,1-trifluoropropan-2-iloxi)picolínico (ejemplo AR) y el clorhidrato de la 3-metoxi-5-isoxazolmetanamina como materiales de partida. EM = 456,1 (M+H)⁺.

- Ejemplo comparativo 38
Obtención de la (S)-5-(4-clorofenil)-N-((3-(trifluor-metil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)-6-(1,1,1-trifluoropropan-2-iloxi)nicotinamida



- 25 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando el ácido (S)-5-(4-clorofenil)-6-(1,1,1-trifluoropropan-2-iloxi)nicotínico (ejemplo AO) y el clorhidrato de la C-(3-trifluormetil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-metilamina (nº de registro CAS: 944905-93-5; ejemplo AK) como materiales de partida; EM = 493,1 (M-H)⁻.

- 30 Ejemplo comparativo 39
Obtención de la 4-(4-clorofenil)-N-((5-isopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)-5-(2,2,2-trifluoretoxi)picolinamida

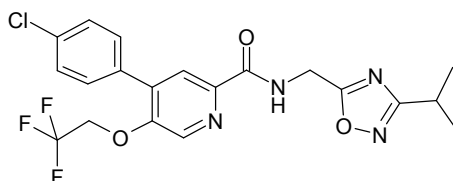


Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando el ácido 4-(4-cloro-fenil)-5-(2,2,2-trifluor-etoxi)-piridina-2-carboxílico (ejemplo D) y la 5-(1-metiletil)-1,2,4-oxadiazol-3-metanamina, (CAN 936940-30-6) como materiales de partida; CL-EM (área del pico UV/ESI) 100%, = 455,1092 (M+H)⁺.

5

Ejemplo comparativo 40

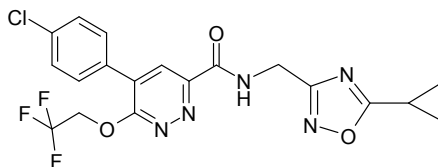
Obtención de la 4-(4-clorofenil)-N-((3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)-5-(2,2,2-trifluoretoxi)picolinamida



- 10 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando el ácido 4-(4-cloro-fenil)-5-(2,2,2-trifluor-etoxi)-piridina-2-carboxílico (ejemplo D) y la 3-(1-metiletil)-1,2,4-oxadiazol-5-metanamina (CAN 936940-67-9) como materiales de partida, CL-EM (área del pico UV/ESI) 97,2%, = 455,1099 (M+H)⁺.

Ejemplo 41

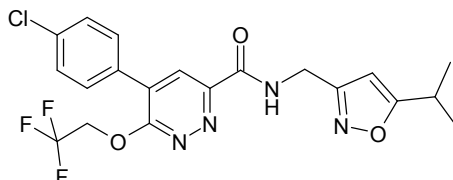
- 15 Obtención de la (5-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-3-il-metil)-amida del ácido 5-(4-cloro-fenil)-6-(2,2,2-trifluor-etoxi)-piridazina-3-carboxílico



- 20 A una solución agitada del ácido 5-(4-cloro-fenil)-6-(2,2,2-trifluor-etoxi)-piridazina-3-carboxílico (ejemplo M, 100 mg, 0,300 mmoles) en dimetilformamida (4 ml, seca) se le añaden a t.amb. la 4-metilmorfolina (CAS No. 109-02-4, 0,09 ml, 0,901 mmoles), el HBTU (CAS No. 94790-37-1, 171 mg, 0,450 mmoles) y el clorhidrato de la 5-ciclopropil-[1,2,4]-oxadiazol-3-metanamina (Chembridge, MFCD09864586, 52 mg, 0,300 mmoles) y se agita esta mezcla a t.amb. durante 12 h. Se eliminan los volátiles a presión reducida y se extrae el residuo con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con una solución acuosa de NaHCO₃ y salmuera y se concentran, obteniéndose un residuo en bruto que se purifica por cromatografía de columna (gel de sílice 100-200, elución con acetato de etilo/hexano). Se obtiene el compuesto epigrafiado (91 mg, rendimiento = 66,0%) en forma de sólido blanco; CL-EM (área del pico UV/ESI) 96,8%, = 454,6 (M+H)⁺.
- 25

Ejemplo 42

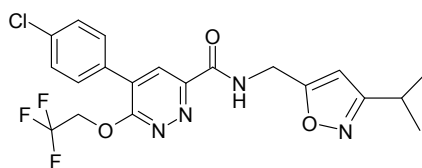
- 30 Obtención de la (5-isopropil-isoxazol-3-ilmetil)-amida del ácido 5-(4-cloro-fenil)-6-(2,2,2-trifluor-etoxi)-piridazina-3-carboxílico



- 35 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 41, empleando el ácido 5-(4-cloro-fenil)-6-(2,2,2-trifluor-etoxi)-piridazina-3-carboxílico (ejemplo M) y la 5-(1-metiletil)-3-isoxazolmetanamina (nº de registro CAS: 154016-49-6) como materiales de partida; CL-EM (área del pico UV/ESI) 99,1%, = 455,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 43

Obtención de la (3-isopropil-isoxazol-5-ilmetil)-amida del ácido 5-(4-cloro-fenil)-6-(2,2,2-trifluor-etoxi)-piridazina-3-carboxílico

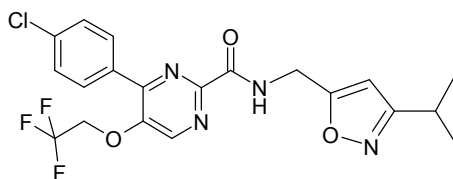


Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 41, empleando el ácido 5-(4-cloro-fenil)-6-(2,2,2-trifluor-etoxi)-piridazina-3-carboxílico (ejemplo M) y la 3-(1-metiletil)-5-isoxazolmetanamina (CAN. 543713-30-0) como materiales de partida, CL-EM (área del pico UV/ESI) 100,0%, = 455,2 (M+H)⁺.

5

Ejemplo 44

Obtención de la (3-isopropil-isoxazol-5-ilmetil)-amida del ácido 4-(4-cloro-fenil)-5-(2,2,2-trifluor-etoxi)-pirimidina-2-carboxílico



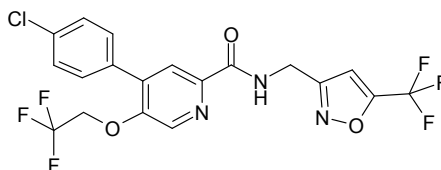
10

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 41, empleando el ácido 4-(4-cloro-fenil)-5-(2,2,2-trifluor-etoxi)-pirimidina-2-carboxílico (ejemplo W) y la 3-(1-metiletil)-5-isoxazolmetanamina (CAN 543713-30-0) como materiales de partida; CL-EM (área del pico UV/ESI) 98,43%, = 455,0 (M+H)⁺.

15

Ejemplo comparativo 45

Obtención de la 4-(4-clorofenil)-5-(2,2,2-trifluor-etoxi)-N-((5-(trifluorometil)isoxazol-3-il)metil)picolinamida



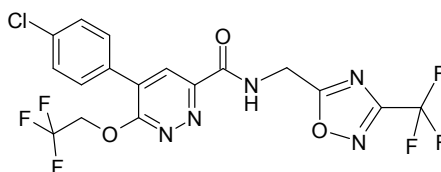
20

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando el ácido 4-(4-cloro-fenil)-5-(2,2,2-trifluor-etoxi)-piridina-2-carboxílico (ejemplo D) y el clorhidrato de la 5-trifluorometil-isoxazol-3-metanamina (ejemplo BG) como materiales de partida; CL-EM (área del pico UV/ESI) 100%, = 480,0532 (M+H)⁺.

Ejemplo 46

Obtención de la (3-trifluorometil-[1,2,4]oxadiazol-5-il-metil)-amida del ácido 5-(4-cloro-fenil)-6-(2,2,2-trifluor-etoxi)-piridazina-3-carboxílico

25

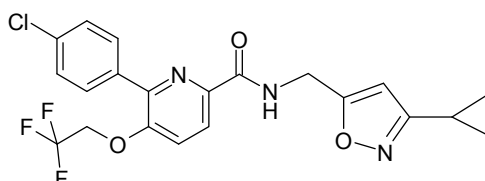


30

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 41, empleando el ácido 5-(4-cloro-fenil)-6-(2,2,2-trifluor-etoxi)-piridazina-3-carboxílico (ejemplo M) y el clorhidrato de la C-(3-trifluorometil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-metilamina (nº de registro CAS: 944905-93-5; ejemplo AK) como materiales de partida; CL-EM (área del pico UV/ESI) 100,0%, = 482,0 (M+H)⁺.

Ejemplo comparativo 47

Obtención de la (3-ciclopropil-isoxazol-5-ilmetil)-amida del ácido 6-(4-cloro-fenil)-5-(2,2,2-trifluor-etoxi)-piridina-2-carboxílico

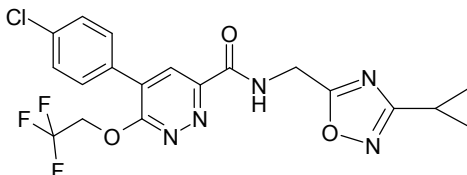


35

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 41, empleando el ácido 6-(4-cloro-fenil)-5-(2,2,2-trifluor-etoxi)-piridina-2-carboxílico (ejemplo AF) y la 3-ciclopropil-5-isoxazolmetanamina (CAN 851434-73-6) como materiales de partida, CL-EM (área del pico UV/ESI) 99,6%, = 452,2 (M+H)⁺.

5 Ejemplo 48

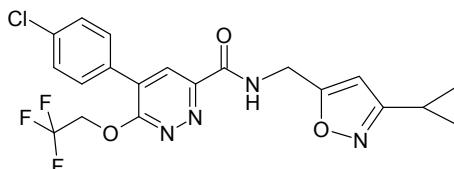
Obtención de la (3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il-metil)-amida del ácido 5-(4-cloro-fenil)-6-(2,2,2-trifluor-etoxi)-piridazina-3-carboxílico



10 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 41, empleando el ácido 5-(4-cloro-fenil)-6-(2,2,2-trifluor-etoxi)-piridazina-3-carboxílico (ejemplo M) y la 3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-metanamina (nº de registro CAS: 428507-31-7) como materiales de partida; CL-EM (área del pico UV/ESI) 97,6%, = 454,2 (M+H)⁺.

15 Ejemplo 49

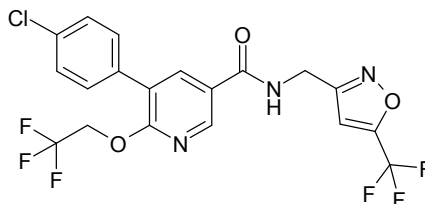
Obtención de la (3-ciclopropil-isoxazol-5-ilmetil)-amida del ácido 5-(4-cloro-fenil)-6-(2,2,2-trifluor-etoxi)-piridazina-3-carboxílico



20 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 41, empleando el ácido 5-(4-cloro-fenil)-6-(2,2,2-trifluor-etoxi)-piridazina-3-carboxílico (ejemplo M) y la 3-ciclopropil-5-isoxazolmetanamina (CAN 851434-73-6) como materiales de partida, CL-EM (área del pico UV/ESI) 92,9%, = 453,2 (M+H)⁺.

20 Ejemplo comparativo 50

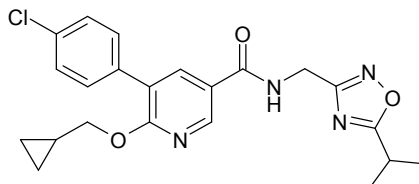
Obtención de la 5-(4-cloro-fenil)-6-(2,2,2-trifluor-etoxi)-N-(5-trifluorometil-isoxazol-3-ilmetil)-nicotinamida



25 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando el ácido 5-(4-cloro-fenil)-6-(2,2,2-trifluor-etoxi)-nicotínico (CAN 1018782-82-5) y el clorhidrato de la 5-trifluorometil-isoxazol-3-metanamina (ejemplo BF) como materiales de partida; EM = 478,0 (M+H)⁺.

Ejemplo comparativo 51

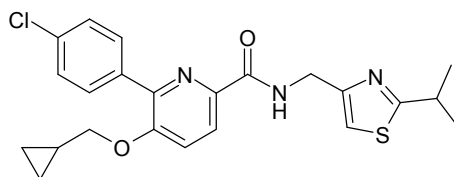
Obtención de la 5-(4-clorofenil)-6-ciclopropilmetoxi-N-(5-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)metil)-nicotinamida



30 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando el ácido 5-(4-cloro-fenil)-6-(ciclopropilmetoxi)-3-piridinacarboxílico (CAN 1018782-76-7) y la 5-(1-metiletil)-1,2,4-oxadiazol-3-metanamina, (CAN 936940-30-6) como materiales de partida, EM = 472,2 (M+H)⁺.

35 Ejemplo comparativo 52

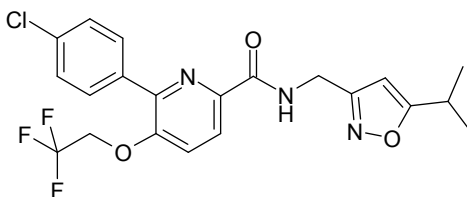
Obtención de la (2-isopropil-tiazol-4-ilmetil)-amida del ácido 6-(4-cloro-fenil)-5-ciclopropilmetoxi-piridina-2-carboxílico



5 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 41, empleando el ácido 6-(4-cloro-fenil)-5-ciclopropilmetoxi-piridina-2-carboxílico (ejemplo AW) y el diclorhidrato de la 2-(1-metiletil)-4-tiazol-metanamina (CAN 1171981-10-4) como materiales de partida, CL-EM (área del pico/EIC) 97,9%, = 442,0 (M+H)⁺.

Ejemplo comparativo 53

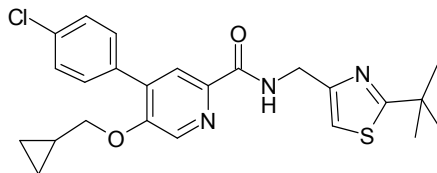
Obtención de la (5-isopropil-isoxazol-3-ilmetil)-amida del ácido 6-(4-cloro-fenil)-5-(2,2,2-trifluor-etoxi)-piridina-2-carboxílico



10 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 41, empleando el ácido 6-(4-cloro-fenil)-5-(2,2,2-trifluor-etoxi)-piridina-2-carboxílico (ejemplo AF) y la 5-(1-metiletil)-3-isoxazolmetanamina (CAN 154016-49-6) como materiales de partida; CL-EM (área del pico UV/ESI) 97,1%, = 454,6 (M+H)⁺.

Ejemplo comparativo 54

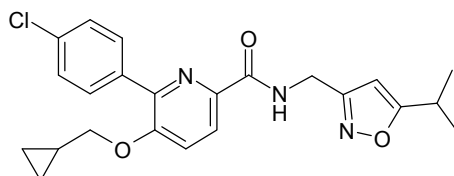
15 Obtención de la N-((2-tert-butiltiazol-4-il)metil)-4-(4-clorofenil)-5-(ciclopropilmetoxi)picolinamida



20 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando el ácido 4-(4-cloro-fenil)-5-(ciclopropilmetiloxi)-piridina-2-carboxílico (ejemplo H) y la 2-(1,1-dimetiletil)-4-tiazolmetanamina (CAN 937656-81-0) como materiales de partida; CL-EM (área del pico UV/ESI) 100%, = 456,1491 (M+H)⁺.

Ejemplo comparativo 55

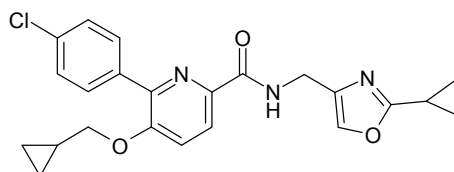
Obtención de la (5-isopropil-isoxazol-3-ilmetil)-amida del ácido 6-(4-cloro-fenil)-5-ciclopropilmetoxi-piridina-2-carboxílico



25 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 41, empleando el ácido 6-(4-cloro-fenil)-5-ciclopropilmetoxi-piridina-2-carboxílico (ejemplo AW) y la 5-(1-metiletil)-3-isoxazolmetanamina (CAN 154016-49-6) como materiales de partida, CL-EM (área del pico/EIC) 98,2%, = 426,4 (M+H)⁺.

Ejemplo comparativo 56

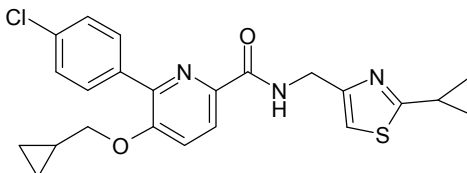
30 Obtención de la (2-ciclopropil-oxazol-4-ilmetil)-amida del ácido 6-(4-cloro-fenil)-5-ciclopropilmetoxi-piridina-2-carboxílico



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 41, empleando el ácido 6-(4-cloro-fenil)-5-ciclopropilmetoxi-piridina-2-carboxílico (ejemplo AW) y la 2-ciclopropil-4-oxazolmetanamina (ejemplo BH) como materiales de partida, CL-EM (área del pico UV/ESI) 97,6%, 424,0 (M+H)⁺.

5 Ejemplo comparativo 57

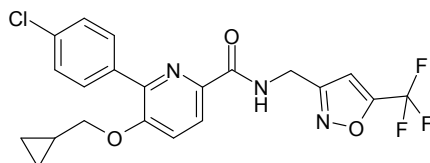
Obtención de la (2-ciclopropil-tiazol-4-ilmetil)-amida del ácido 6-(4-cloro-fenil)-5-ciclopropilmetoxi-piridina-2-carboxílico



10 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 41, empleando el ácido 6-(4-cloro-fenil)-5-ciclopropilmetoxi-piridina-2-carboxílico (ejemplo AW) y la 2-ciclopropil-4-tiazolmetanamina (CAN 1083299-53-9) como materiales de partida, CL-EM (área del pico UV/ESI) 95,5%, = 440,2 (M+H)⁺.

15 Ejemplo comparativo 58

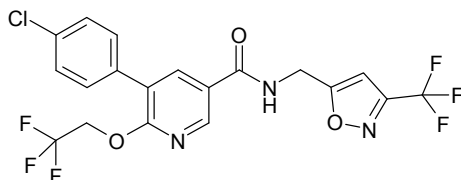
Obtención de la (5-trifluorometil-isoxazol-3-ilmetil)-amida del ácido 6-(4-cloro-fenil)-5-ciclopropilmetoxi-piridina-2-carboxílico



20 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 41, empleando el ácido 6-(4-cloro-fenil)-5-ciclopropilmetoxi-piridina-2-carboxílico (ejemplo AW) y el clorhidrato de la 5-trifluorometil-isoxazol-3-metanamina (ejemplo BF) como materiales de partida, CL-EM (área del pico UV/ESI) 97,8%, = 452,4 (M+H)⁺.

20 Ejemplo comparativo 59

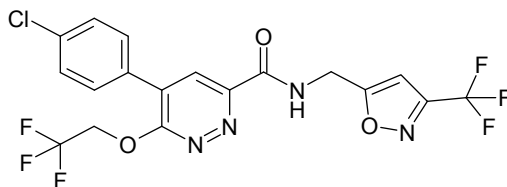
Obtención de la 5-(4-cloro-fenil)-6-(2,2,2-trifluor-etoxi)-N-(3-trifluorometil-isoxazol-5-ilmetil)-nicotinamida



25 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando el ácido 5-(4-cloro-fenil)-6-(2,2,2-trifluor-etoxi)-nicotínico (nº de registro CAS: 1018782-82-5) y la 3-trifluorometil-isoxazol-5-metanamina (ejemplo BA) como materiales de partida; EM = 478,0 (M+H)⁺.

30 Ejemplo 60

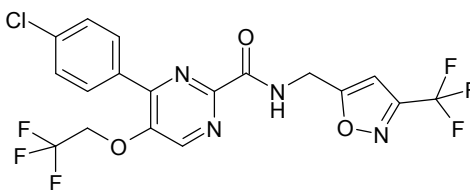
Obtención de la (3-trifluorometil-isoxazol-5-ilmetil)-amida del ácido 5-(4-cloro-fenil)-6-(2,2,2-trifluor-etoxi)-piridazina-3-carboxílico



35 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando el ácido 5-(4-cloro-fenil)-6-(2,2,2-trifluor-etoxi)-piridazina-3-carboxílico (ejemplo M) y la 3-trifluorometil-isoxazol-5-metanamina (ejemplo BA) como materiales de partida; EM = 480,0 (M)⁺.

Ejemplo 61

Obtención de la (3-trifluorometil-isoxazol-5-ilmetil)-amida del ácido 4-(4-cloro-fenil)-5-(2,2,2-trifluor-etoxi)-pirimidina-2-carboxílico

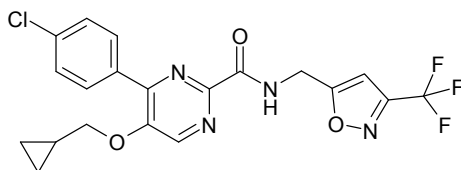


Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando el ácido 4-(4-cloro-fenil)-5-(2,2,2-trifluor-etoxi)-pirimidina-2-carboxílico (ejemplo AA) y la 3-trifluorometil-isoxazol-5-metanamina (ejemplo BA) como materiales de partida; EM = 481,0 (M+H)⁺.

5

Ejemplo 62

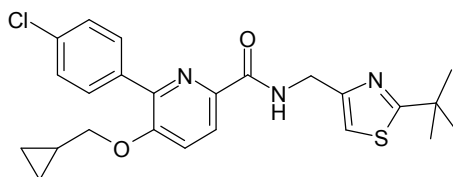
Obtención de la (3-trifluorometil-isoxazol-5-ilmetil)-amida del ácido 4-(4-cloro-fenil)-5-ciclopropilmetoxi-pirimidina-2-carboxílico



10 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando el ácido 4-(4-cloro-fenil)-5-ciclopropilmetoxi-pirimidina-2-carboxílico (ejemplo T) y la 3-trifluorometil-isoxazol-5-metanamina (ejemplo BA) como materiales de partida; EM = 453,1 (M+H)⁺.

Ejemplo comparativo 63

15 Obtención de la (2-tert-butil-tiazol-4-ilmetil)-amida del ácido 6-(4-cloro-fenil)-5-ciclopropilmetoxi-piridina-2-carboxílico

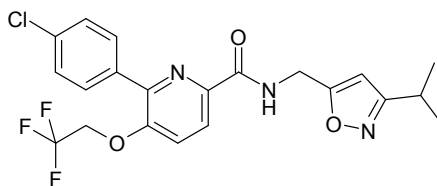


Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 41, empleando el ácido 6-(4-cloro-fenil)-5-ciclopropilmetoxi-piridina-2-carboxílico (ejemplo AW) y la 2-(1,1-dimetiletil)-4-tiazolmetanamina (CAN 937656-81-0) como materiales de partida; CL-EM (área del pico UV/ESI) 97,7%, = 456,0 (M+H)⁺.

20

Ejemplo comparativo 64

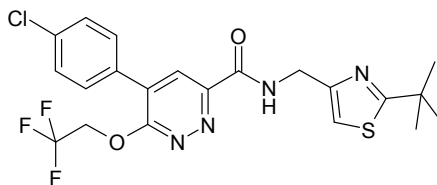
Obtención de la (3-isopropil-isoxazol-5-ilmetil)-amida del ácido 6-(4-cloro-fenil)-5-(2,2,2-trifluor-etoxi)-piridina-2-carboxílico



25 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 41, empleando el ácido 6-(4-cloro-fenil)-5-(2,2,2-trifluor-etoxi)-2-piridina carboxílico (ejemplo AF) y la 3-(1-metiletil)-5-isoxazolmetanamina (CAN 543713-30-0) como materiales de partida; CL-EM (área del pico UV/ESI) 100,0%, = 454,4 (M+H)⁺.

Ejemplo 65

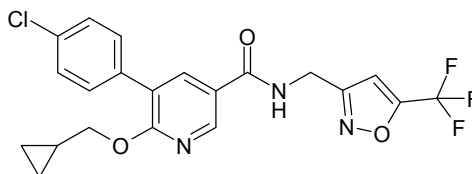
30 Obtención de la (2-tert-butil-tiazol-4-ilmetil)-amida del ácido 5-(4-cloro-fenil)-6-(2,2,2-trifluor-etoxi)-piridazina-3-carboxílico



35 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 41, empleando el ácido 5-(4-cloro-fenil)-6-(2,2,2-trifluor-etoxi)-piridazina-3-carboxílico (ejemplo M) y la 2-(1,1-dimetiletil)-4-tiazolmetanamina (nº de registro CAS: 937656-81-0) como materiales de partida; CL-EM (área del pico UV/ESI) 99,1%, = 485,2 (M+H)⁺.

Ejemplo comparativo 66

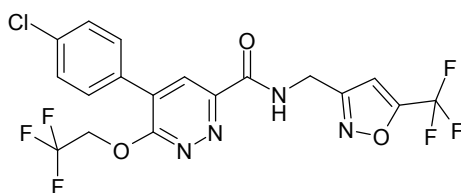
Obtención de la 5-(4-cloro-fenil)-6-ciclopropilmetoxi-N-(5-trifluorometil-isoxazol-3-ilmetil)-nicotinamida



- 5 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando el ácido 5-(4-clorofenil)-6-(ciclopropilmetoxi)-3-piridinacarboxílico (CAN 1018782-76-7) y la 5-trifluorometil-isoxazol-3-metanamina (ejemplo BF) como materiales de partida; CL-EM (área del pico UV/ESI) 98%, = 452,0975 (M+H)⁺.

Ejemplo 67

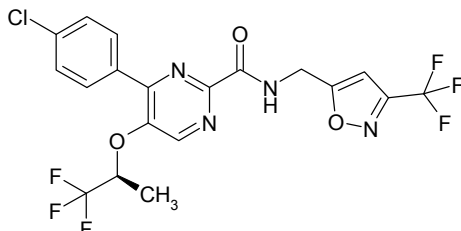
- 10 Obtención de la (5-trifluorometil-isoxazol-3-ilmetil)-amida del ácido 5-(4-cloro-fenil)-6-(2,2,2-trifluor-etoxi)-piridazina-3-carboxílico



- 15 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 41, empleando el ácido 5-(4-clorofenil)-6-(2,2,2-trifluor-etoxi)-piridazina-3-carboxílico (ejemplo M) y la 5-tri-fluorometil-isoxazol-3-metanamina (ejemplo BF) como materiales de partida; CL-EM (área del pico UV/ESI), 94,3%, = 481,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 68

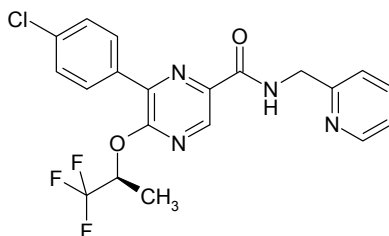
Obtención de la (S)-4-(4-clorofenil)-N-((3-(trifluor-metil)isoxazol-5-il)metil)-5-(1,1,1-trifluorpropan-2-iloxi)-pirimidina-2-carboxamida



- 20 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando el ácido (S)-4-(4-clorofenil)-5-(1,1,1-trifluorpropan-2-iloxi)pirimidina-2-carboxílico (ejemplo AQ) y la 3-trifluorometil-isoxazol-5-metanamina (ejemplo BA) como materiales de partida; CL-EM (área del pico UV/ESI) 100%, = 495,0965 (M+H)⁺.

Ejemplo 69

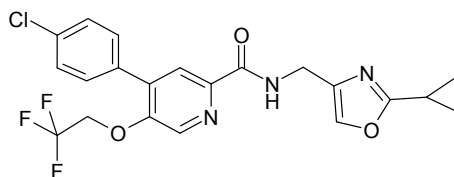
- 25 Obtención de la (S)-6-(4-clorofenil)-N-(piridin-2-ilmetil)-5-(1,1,1-trifluorpropan-2-iloxi)pirazina-2-carboxamida



- 30 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando el ácido (S)-6-(4-clorofenil)-5-(1,1,1-trifluorpropan-2-iloxi)pirazina-2-carboxílico (ejemplo AH) y la 2-piridinametanamina (CAN 3731-51-9) como materiales de partida; EM (ESI) = 437,1 (M+H)⁺.

Ejemplo comparativo 70

Obtención de la 4-(4-clorofenil)-N-((2-ciclopropil-oxazol-4-il)metil)-5-(2,2,2-trifluoretoxi)picolinamida

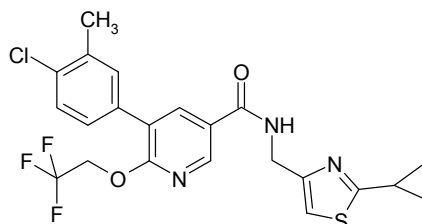


Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando el ácido 4-(4-clorofenil)-5-(2,2,2-trifluor-etoxi)-piridina-2-carboxílico (ejemplo D) y la 2-ciclo-propil-oxazol-4-metanamina (ejemplo BH) como materiales de partida; CL-EM (área del pico UV/ESI) 96,5%, 452,0987 (M+H)⁺.

5

Ejemplo comparativo 71

Obtención de la 5-(4-cloro-3-metilfenil)-N-((2-ciclo-propiltiazol-4-il)metil)-6-(2,2,2-trifluoretoxi)nicotinamida



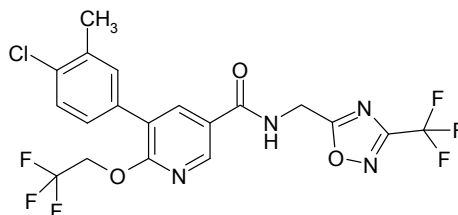
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando el ácido 5-(4-cloro-3-metilfenil)-6-(2,2,2-trifluoretoxi)nicotínico (ejemplo BJ) y la 2-ciclo-propil-4-tiazolmetanamina (CAN 1083299-53-9) como materiales de partida; CL-EM (área del pico UV/ESI) 95,4%, = 482,09 (M+H)⁺.

10

Ejemplo comparativo 72

Obtención de la 5-(4-cloro-3-metilfenil)-6-(2,2,2-trifluoretoxi)-N-((3-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)nicotinamida

15

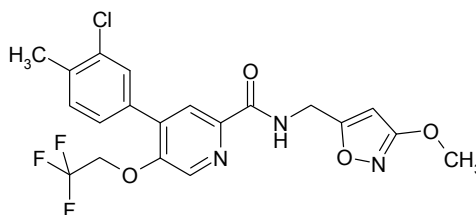


Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando el ácido 5-(4-cloro-3-metilfenil)-6-(2,2,2-trifluoretoxi)nicotínico (ejemplo BJ) y la 3-trifluorometil-[1,2,4]oxadiazol-5-metanamina (ejemplo AK) como materiales de partida; CL-EM (área del pico UV/ESI) 100%, = 493,0523 (M+H)⁺.

20

Ejemplo comparativo 73

Obtención de la 4-(3-cloro-4-metilfenil)-N-((3-metoxi-isoxazol-5-il)metil)-5-(2,2,2-trifluoretoxi)picolinamida

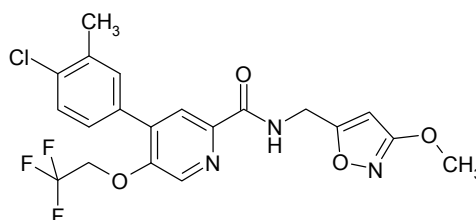


Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando el ácido 4-(3-cloro-4-metilfenil)-5-(2,2,2-trifluoretoxi)picolínico (ejemplo BM) y la 3-metoxi-5-isoxazolmetanamina (CAN 2763-94-2) como materiales de partida; CL-EM (área del pico UV/ESI) 100%, = 456,0934 (M+H)⁺.

25

Ejemplo comparativo 74

Obtención de la 4-(4-cloro-3-metilfenil)-N-((3-metoxi-isoxazol-5-il)metil)-5-(2,2,2-trifluoretoxi)picolinamida

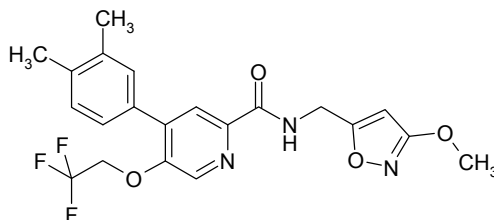


30

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando el ácido 4-(4-cloro-3-metilfenil)-5-(2,2,2-trifluoretoxi)picolínico (ejemplo BN) y la 3-metoxi-5-isoxazolmetanamina (CAN 2763-94-2) como materiales de partida; CL-EM (área del pico UV/ESI) 100%, = 456,0938 (M+H)⁺.

5 Ejemplo comparativo 75

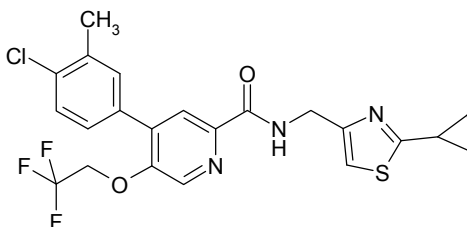
Obtención de la 4-(3,4-dimetilfenil)-N-((3-metoxi-isoxazol-5-il)metil)-5-(2,2,2-trifluoretoxi)picolinamida



10 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando el ácido 4-(3,4-dimetilfenil)-5-(2,2,2-trifluoretoxi)picolínico (ejemplo BO) y la 3-metoxi-5-isoxazolmetanamina (CAN 2763-94-2) como materiales de partida; CL-EM (área del pico UV/ESI) 100%, = 436,1476 (M+H)⁺.

Ejemplo comparativo 76

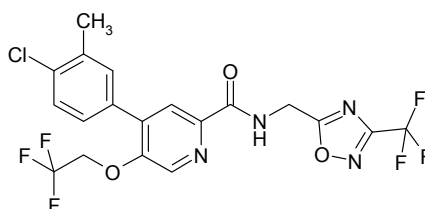
Obtención de la 4-(4-cloro-3-metilfenil)-N-((2-ciclo-propiltiazol-4-il)metil)-5-(2,2,2-trifluoretoxi)picolinamida



15 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando el ácido 4-(4-cloro-3-metilfenil)-5-(2,2,2-trifluoretoxi)picolínico (ejemplo BN) y la 2-ciclo-propil-4-tiazolmetanamina (CAN 1083299-53-9) como materiales de partida; CL-EM (área del pico UV/ESI) 100%, = 482,0911 (M+H)⁺.

Ejemplo comparativo 77

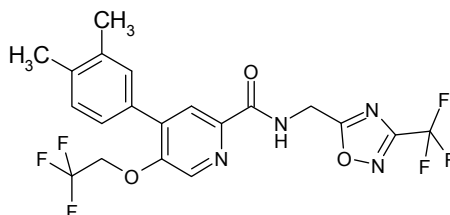
20 Obtención de la 4-(4-cloro-3-metilfenil)-5-(2,2,2-trifluoretoxi)-N-((3-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)picolinamida



25 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando el ácido 4-(4-cloro-3-metilfenil)-5-(2,2,2-trifluoretoxi)picolínico (ejemplo BN) y la 3-trifluorometil-[1,2,4]oxadiazol-5-metanamina (ejemplo AK) como materiales de partida; CL-EM (área del pico UV/ESI) 100%, 493,0499 (M+H)⁺.

Ejemplo comparativo 78

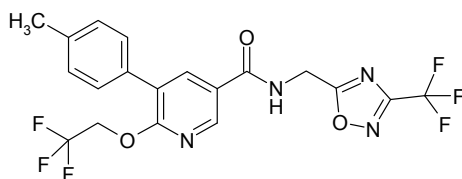
Obtención de la 4-(3,4-dimetilfenil)-5-(2,2,2-trifluoretoxi)-N-((3-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)picolinamida



30 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando el ácido 4-(3,4-dimetilfenil)-5-(2,2,2-trifluoretoxi)picolínico (ejemplo BO) y la 3-trifluorometil-[1,2,4]oxadiazol-5-metanamina (ejemplo AK) como materiales de partida; CL-EM (área del pico UV/ESI) 100%, 475,1211 (M+H)⁺.

Ejemplo comparativo 79

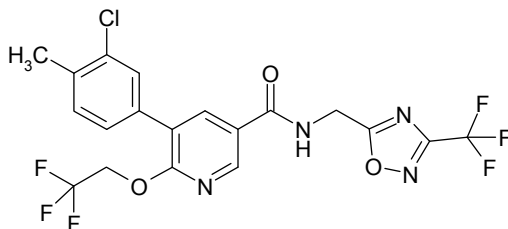
35 Obtención de la 5-p-tolil-6-(2,2,2-trifluoretoxi)-N-((3-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)nicotinamida



Se mezclan la 5-bromo-6-(2,2,2-trifluoretoxi)-N-((3-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)nicotinamida (ejemplo BP; 100 mg, 223 μ moles), el ácido p-tolilborónico (CAN 5720-05-8; 33 mg, 243 μ moles), un complejo de diclorometano y dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno-paladio(II) (4 mg, 5,27 μ moles) y Na_2CO_3 (35 mg, 330 μ moles) con tetrahidrofurano (5 ml) y agua (1,5 ml). Se calienta la mezcla reaccionante a 90°C, se agita durante 15 h, se enfría y se vierte sobre 25 ml de H_2O . Se extrae la mezcla con acetato de etilo (2 x 25 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera (1 x 25 ml), se secan con MgSO_4 y se concentran con vacío. Se purifica el material en bruto dos veces por cromatografía flash (20 g de gel de sílice, acetato de etilo del 0 al 40% en hexanos), obteniéndose 48 mg (46%) del compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo; EM (ESI) = 459,090 (M-H)⁻.

Ejemplo comparativo 80

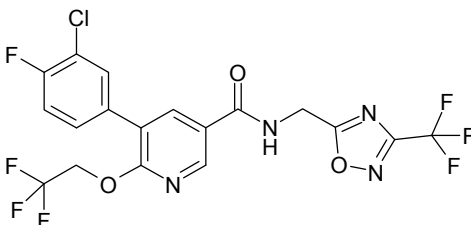
Obtención de la 5-(3-cloro-4-metilfenil)-6-(2,2,2-trifluoretoxi)-N-((3-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)nicotinamida



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 83, empleando la 5-bromo-6-(2,2,2-trifluoretoxi)-N-((3-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)nicotinamida (ejemplo BP) y el ácido B-(3-cloro-4-metilfenil)-borónico, (CAN 175883-63-3) como materiales de partida; CL-EM (área del pico UV/ESI) 100%, = 493,0516 (M+H)⁺.

Ejemplo comparativo 81

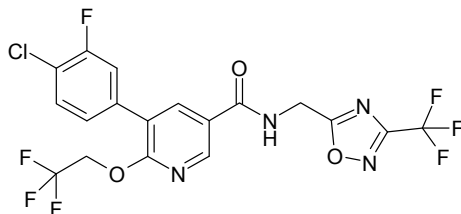
Obtención de la 5-(3-cloro-4-fluorfenil)-6-(2,2,2-trifluoretoxi)-N-((3-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)nicotinamida



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando el ácido 5-(3-cloro-4-fluorfenil)-6-(2,2,2-trifluoretoxi)nicotínico (ejemplo BQ) y la 3-trifluorometil-[1,2,4]oxadiazol-5-metanamina (ejemplo AK) como materiales de partida; CL-EM (área del pico UV/ESI) 97,1%, = 497,0259 (M-H)⁻.

Ejemplo comparativo 82

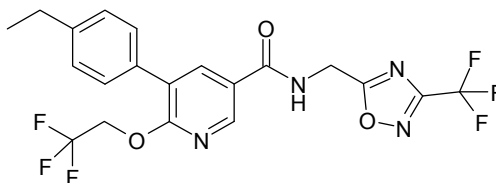
Obtención de la 5-(4-cloro-3-fluorfenil)-6-(2,2,2-trifluoretoxi)-N-((3-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)nicotinamida



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando el ácido 5-(4-cloro-3-fluorfenil)-6-(2,2,2-trifluoretoxi)nicotínico (ejemplo BR) y la 3-trifluorometil-[1,2,4]oxadiazol-5-metanamina (ejemplo AK) como materiales de partida; CL-EM (área del pico UV/ESI) 98,8%, = 497,0260 (M+H)⁺.

Ejemplo comparativo 83

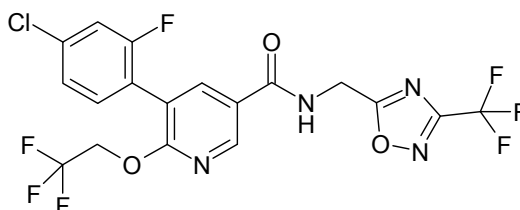
Obtención de la 5-(4-etilfenil)-6-(2,2,2-trifluor-etoxi)-N-((3-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)-nicotinamida



- 5 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando el ácido 5-(4-etilfenil)-6-(2,2,2-trifluoretoxi)nicotínico (ejemplo BS) y la 3-trifluorometil-[1,2,4]oxadiazol-5-metanamina (ejemplo AK) como materiales de partida; CL-EM (área del pico UV/ESI) 100%, 473,1054 (M-H)⁻.

Ejemplo comparativo 84

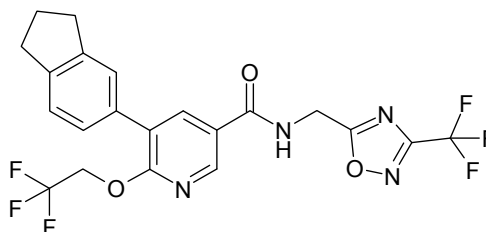
- 10 Obtención de la 5-(4-cloro-2-fluorfenil)-6-(2,2,2-trifluoretoxi)-N-((3-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-metil)nicotinamida



- 15 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando el ácido 5-(4-cloro-2-fluorfenil)-6-(2,2,2-trifluoretoxi)nicotínico (ejemplo BT) y la 3-trifluorometil-[1,2,4]oxadiazol-5-metanamina (ejemplo AK) como materiales de partida; CL-EM (área del pico UV/ESI) 98,6%, = 497,0254 (M-H)⁻.

Ejemplo 85

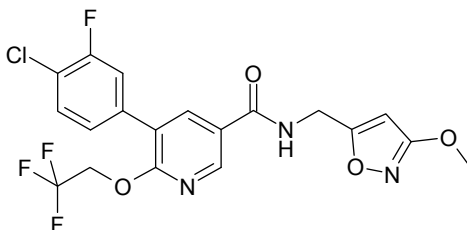
Obtención de la 5-(2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-6-(2,2,2-trifluoretoxi)-N-((3-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-metil)nicotinamida



- 20 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 83, empleando la 5-bromo-6-(2,2,2-trifluoretoxi)-N-((3-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)nicotinamida (ejemplo BP) y el ácido B-(2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-borónico (CAN 196861-31-1) como materiales de partida; CL-EM (área del pico UV/ESI) 100%, = 485,1016 (M-H)⁻.

Ejemplo comparativo 86

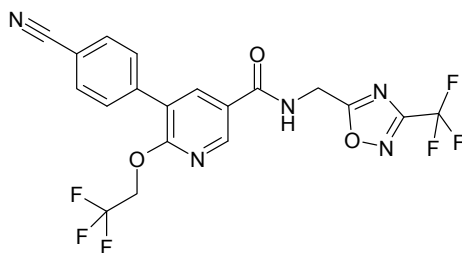
- 25 Obtención de la 5-(4-cloro-3-fluorfenil)-N-((3-metoxi-isoxazol-5-il)metil)-6-(2,2,2-trifluoretoxi)nicotinamida



- 30 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando el ácido 5-(4-cloro-3-fluorfenil)-6-(2,2,2-trifluoretoxi)nicotínico (ejemplo BR) y la 3-metoxi-5-isoxazolmetanamina (CAN 2763-94-2) como materiales de partida; CL-EM (área del pico UV/ESI) 100%, = 458,0537 (M-H)⁻.

Ejemplo comparativo 87

Obtención de la 5-(4-cianofenil)-6-(2,2,2-trifluor-etoxi)-N-((3-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)-nicotinamida

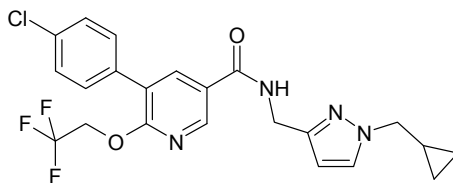


Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando el ácido 5-(4-cianofenil)-6-(2,2,2-trifluoretoxi)nicotínico (ejemplo BU) y la 3-trifluorometil-[1,2,4]oxadiazol-5-metanamina (ejemplo AK) como materiales de partida; EM (ESI) = 470,2 (M-H)⁻.

5

Ejemplo comparativo 88

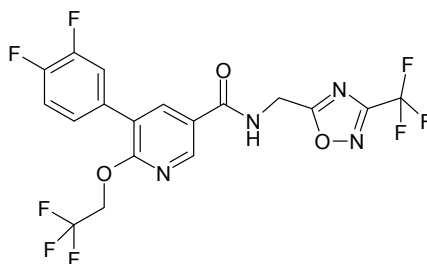
Obtención de la 5-(4-clorofenil)-N-((1-(ciclopropil-metil)-1H-pirazol-3-il)metil)-6-(2,2,2-trifluoretoxi)-nicotinamida



10 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando el ácido 5-(4-cloro-fenil)-6-(2,2,2-trifluor-etoxi)-nicotínico (CAN 1018782-82-5) y la (1-(ciclo-propilmetil)-1H-pirazol-3-il)metanamina (ejemplo BW) como materiales de partida, EM (EI) = 465,3 (M+H)⁺.

Ejemplo comparativo 89

15 Obtención de la 5-(3,4-difluorfenil)-6-(2,2,2-trifluor-etoxi)-N-((3-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)-nicotinamida

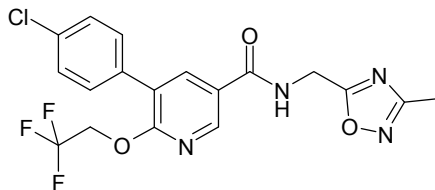


Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando el ácido 5-(3,4-difluorfenil)-6-(2,2,2-trifluoretoxi)nicotínico (ejemplo BX) y la 3-trifluorometil-[1,2,4]oxadiazol-5-metanamina (ejemplo AK) como materiales de partida; EM (ESI) = 483,2 (M+H)⁺.

20

Ejemplo 90

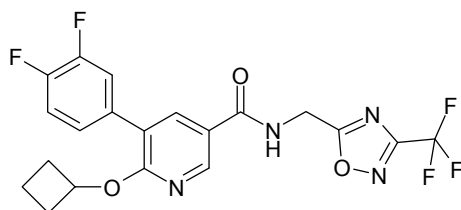
Obtención de la 5-(4-clorofenil)-N-((3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)-6-(2,2,2-trifluoretoxi)nicotinamida



25 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando el ácido 5-(4-cloro-fenil)-6-(2,2,2-trifluor-etoxi)-nicotínico (CAN 1018782-82-5) y la 3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-metanamina (CAN 90928-92-0) como materiales de partida; CL-EM (área del pico UV/ESI) 100%, = 425,0644 (M-H)⁻.

Ejemplo comparativo 91

Obtención de la 6-ciclobutoxi-5-(3,4-difluorfenil)-N-((3-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)nicotinamida

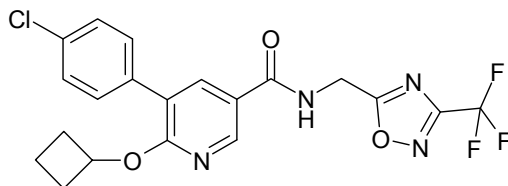


Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando el ácido 6-ciclobutoxi-5-(3,4-difluorfenil)nicotínico (ejemplo BZ) y la 3-trifluorometil-[1,2,4]oxadiazol-5-metanamina (ejemplo AK) como materiales de partida; CL-EM (área del pico UV/ESI) 98,0%, 455,1 (M+H)⁺.

5

Ejemplo comparativo 92

Obtención de la 5-(4-clorofenil)-6-ciclobutoxi-N-((3-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)nicotinamida

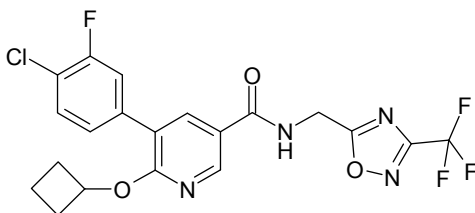


Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando el ácido 5-(4-clorofenil)-6-ciclobutoxi-nicotínico (ejemplo CA) y la 3-trifluorometil-[1,2,4]oxadiazol-5-metanamina (ejemplo AK) como materiales de partida; CL-EM (área del pico UV/ESI) 92,8%, = 451,1 (M-H)⁻.

10

Ejemplo comparativo 93

Obtención de la 5-(4-cloro-3-fluorfenil)-6-ciclobutoxi-N-((3-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)nicotinamida



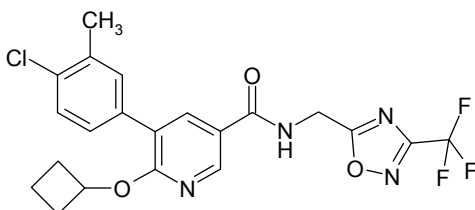
15

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando el ácido 5-(4-cloro-3-fluorfenil)-6-ciclobutoxi-nicotínico (ejemplo CB) y la 3-trifluorometil-[1,2,4]oxadiazol-5-metanamina (ejemplo AK) como materiales de partida; CL-EM (área del pico UV/ESI) 90,1%, 471,1 (M+H)⁺.

20

Ejemplo comparativo 94

Obtención de la 5-(4-cloro-3-metilfenil)-6-ciclobutoxi-N-((3-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)nicotinamida

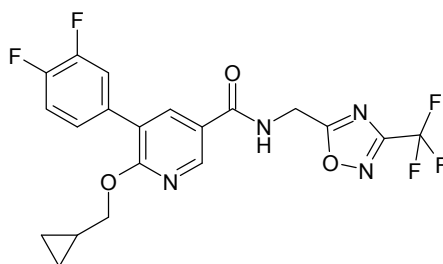


Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando el ácido 5-(4-cloro-3-metilfenil)-6-ciclobutoxi-nicotínico (ejemplo CC) y la 3-trifluorometil-[1,2,4]oxadiazol-5-metanamina (ejemplo AK) como materiales de partida; CL-EM (área del pico UV/ESI) 93,8%, 467,1 (M+H)⁺.

25

Ejemplo comparativo 95

Obtención de la 6-(ciclopropilmetoxi)-5-(3,4-difluor-fenil)-N-((3-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)-nicotinamida

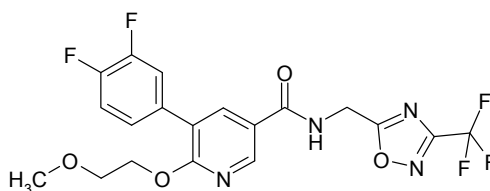


Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando el ácido 6-(ciclopropilmetoxi)-5-(3,4-difluorfenil)-nicotínico (ejemplo CD) y la 3-trifluorometil-[1,2,4]oxadiazol-5-metanamina (ejemplo AK) como materiales de partida; CL-EM (área del pico UV/ESI) 100,0%, 455,1 (M+H)⁺.

5

Ejemplo comparativo 96

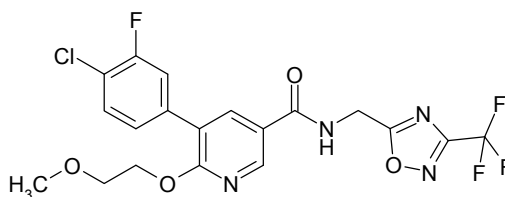
Obtención de la 5-(3,4-difluorfenil)-6-(2-metoxietoxi)-N-((3-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)nicotinamida



10 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando el ácido 5-(3,4-difluorfenil)-6-(2-metoxietoxi)-nicotínico (ejemplo CE) y la 3-trifluorometil-[1,2,4]oxadiazol-5-metanamina (ejemplo AK) como materiales de partida; CL-EM (área del pico UV/ESI) 87,6%, = 459,1 (M+H)⁺.

Ejemplo comparativo 97

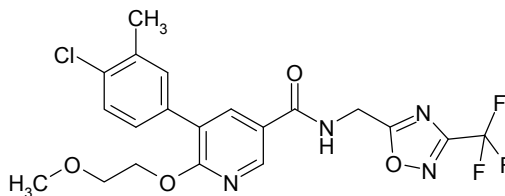
15 Obtención de la 5-(4-cloro-3-fluorfenil)-6-(2-metoxi-etoxi)-N-((3-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)-nicotinamida



20 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando el ácido 5-(4-cloro-3-fluorfenil)-6-(2-metoxietoxi)-nicotínico (ejemplo CF) y la 3-trifluorometil-[1,2,4]oxadiazol-5-metanamina (ejemplo AK) como materiales de partida; CL-EM (área del pico UV/ESI) 100%, 473,0662 (M-H)⁻.

Ejemplo comparativo 98

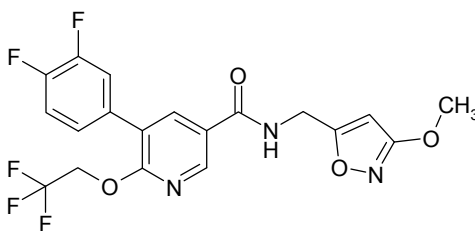
Obtención de la 5-(4-cloro-3-metilfenil)-6-(2-metoxi-etoxi)-N-((3-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)-nicotinamida



25 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando el ácido 5-(4-cloro-3-metilfenil)-6-(2-metoxietoxi)nicotínico (ejemplo CG) y la 3-trifluorometil-[1,2,4]oxadiazol-5-metanamina (ejemplo AK) como materiales de partida; CL-EM (área del pico UV/ESI) 100%, 469,0893 (M-H)⁻.

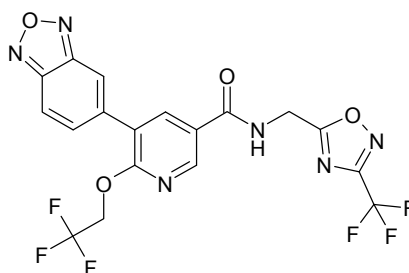
Ejemplo comparativo 99

30 Obtención de la 5-(3,4-difluorfenil)-N-((3-metoxi-isoxazol-5-il)metil)-6-(2,2,2-trifluoretoxi)nicotinamida



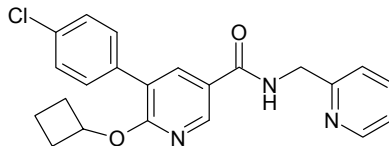
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando el ácido 5-(3,4-difluorfenil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotínico (ejemplo BX) y la 3-metoxi-5-isoxazolmetanamina (CAN 2763-94-2) como materiales de partida; CL-EM (área del pico UV/ESI) 84%, = 407,9815 (M+H)⁺.

- 5 Ejemplo comparativo 100
Obtención de la 5-benzo[1,2,5]oxadiazol-5-il-6-(2,2,2-trifluor-etoxi)-N-(3-trifluormetil-[1,2,4]oxadiazol-5-il-metil)-nicotinamida



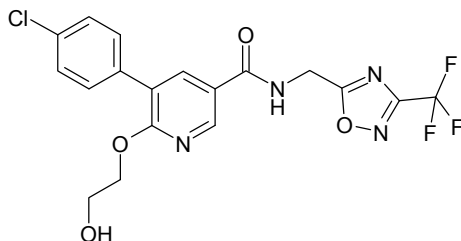
- 10 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando el ácido 5-benzo[1,2,5]oxadiazol-5-il-6-(2,2,2-trifluor-etoxi)-nicotínico (ejemplo CH) y la 3-tri-fluormetil-[1,2,4]oxadiazol-5-metanamina (ejemplo AK) como materiales de partida; EM (ESI) 489,2 (M+H)⁺.

- 15 Ejemplo comparativo 101
Obtención de la 5-(4-clorofenil)-6-ciclobutoxi-N-(piridin-2-ilmetil)nicotinamida



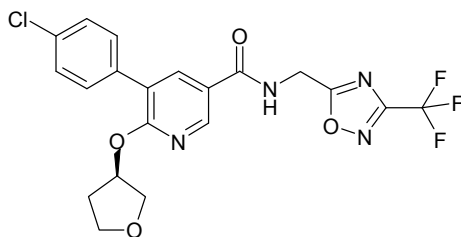
- 20 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando el ácido 5-(4-clorofenil)-6-ciclobutoxi-nicotínico (ejemplo CA) y la 2-piridinametanamina (CAN 3731-51-9) como materiales de partida; CL-EM (área del pico UV/ESI) 99,0%, = 394,1 (M+H)⁺.

Ejemplo comparativo 102
Obtención de la 5-(4-clorofenil)-6-(2-hidroxietoxi)-N-((3-(trifluormetil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)nicotinamida



- 25 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando el ácido 5-(4-clorofenil)-6-(2-hidroxietoxi)nicotínico (ejemplo CI) y la 3-trifluormetil-[1,2,4]-oxadiazol-5-metanamina (ejemplo AK) como materiales de partida; CL-EM (área del pico UV/ESI) 100,0%, = 443,1 (M+H)⁺.

- 30 Ejemplo comparativo 103
Obtención de la (R)-5-(4-clorofenil)-6-(tetrahydro-furan-3-iloxi)-N-((3-(trifluormetil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-metil)nicotinamida

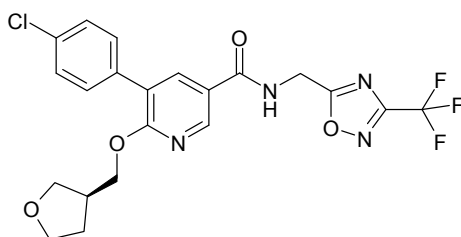


Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando el ácido (R)-5-(4-clorofenil)-6-(tetrahidrofuran-3-iloxi)nicotínico (ejemplo CJ) y la 3-trifluor-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-metanamina (ejemplo AK) como materiales de partida; CL-EM (área del pico UV/ESI) 94,6%, = 469,1 (M+H)⁺.

5

Ejemplo comparativo 104

Obtención de la (SR)-5-(4-clorofenil)-6-((tetrahidro-furan-3-il)metoxi)-N-((3-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)nicotinamida



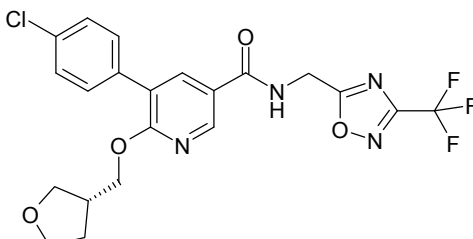
10

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando el ácido 5-(4-cloro-fenil)-6-(tetrahidrofuran-3-ilmetoxi)-nicotínico (ejemplo CK) y la 3-tri-fluorometil-[1,2,4]oxadiazol-5-metanamina (ejemplo AK) como materiales de partida; se separan los enantiómeros por HPLC quiral (ChiralPak AD₂ etanol al 30% en n-heptano); enantiómero (-) aislado; CL-EM (área del pico UV/ESI) 100%, = 483,1038 (M+H)⁺; α_D^{20} (MeOH) = -12,2°.

15

Ejemplo comparativo 105

Obtención de la 5-(4-cloro-fenil)-6-[(RS)-1-(tetra-hidrofuran-3-il)metoxi]-N-(3-trifluorometil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil)-nicotinamida

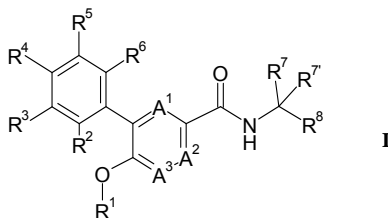


20

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando el ácido 5-(4-cloro-fenil)-6-(tetrahidrofuran-3-ilmetoxi)-nicotínico (ejemplo CK) y la 3-tri-fluorometil-[1,2,4]oxadiazol-5-metanamina (ejemplo AK) como materiales de partida; se separan los enantiómeros por HPLC quiral (ChiralPak AD₂ etanol al 30% en n-heptano); enantiómero (+) aislado; CL-EM (área del pico UV/ESI) 100%, = 483,1038 (M+H)⁺. α_D^{20} (MeOH) = +13,2°.

REIVINDICACIONES

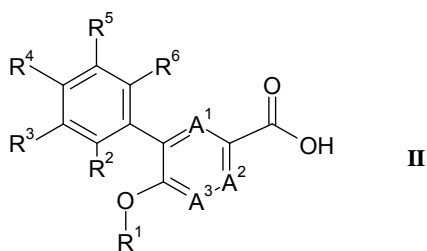
1. Compuestos de la fórmula



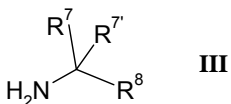
I

- 5 en la que
 dos de A¹, A² o A³ son N y uno de A¹, A² o A³ es CH;
 R¹ se elige entre el grupo formado por alquilo C₁₋₇,
 cicloalquilo C₃₋₇,
 cicloalquil-alquilo C₃₋₇-alquilo C₁₋₇,
 10 hidroxialquilo C₁₋₇,
 alcoxi C₁₋₇-alquilo C₁₋₇,
 halógeno-alquilo C₁₋₇,
 carbamoil-alquilo C₁₋₇,
 alquilcarbonilamino C₁₋₇-alquilo C₁₋₇,
 15 fenil-alquilo C₁₋₇,
 heterocicil-alquilo C₁₋₇, cuyo resto heterocicilo está sin sustituir o sustituido por oxo,
 heteroaril-alquilo C₁₋₇, cuyo resto heteroarilo está sin sustituir o mono- o disustituido por alquilo C₁₋₇ y
 fenilo, que está sin sustituir o mono- o disustituido por halógeno;
 R² y R⁶ con independencia entre sí son hidrógeno o halógeno;
 20 R³ y R⁵ con independencia entre sí se eligen entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇,
 halógeno, halógeno-alquilo C₁₋₇, halógeno-alcoxi C₁₋₇ y ciano;
 R⁴ se elige entre el grupo formado por hidrógeno, alcoxi C₁₋₇, halógeno, halógeno-alquilo C₁₋₇, halógeno-alcoxi C₁₋₇ y
 ciano;
 25 o R⁴ y R⁵ junto con los átomos de C a los que están unidos forman un carbociclo de cinco o seis eslabones o
 un heterociclo de cinco o seis eslabones que contiene uno, dos o tres heteroátomos elegidos entre el grupo
 formado por N, O y S, dichos carbociclo o heterociclo están sin sustituir o sustituidos por uno o dos
 sustituyentes elegidos con independencia entre el grupo formado por alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇, halógeno,
 halógeno-alquilo C₁₋₇, halógeno-alcoxi C₁₋₇ y ciano;
 30 R⁷ y R⁷ con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo C₁₋₇;
 R⁸ es un grupo heteroarilo de cinco o seis eslabones que contiene uno, dos o tres heteroátomos elegidos entre el
 grupo formado por N, O y S, dicho grupo heteroarilo está sin sustituir o sustituido por uno o dos sustituyentes
 elegidos con independencia entre el grupo formado por alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇, halógeno, halógeno-alquilo
 C₁₋₇ y cicloalquilo C₃₋₇;
 35 y sus sales farmacéuticamente aceptables.
2. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1, en los que R¹ es cicloalquilo C₃₋₇-alquilo C₁₋₇ o halogen-
 alquilo C₁₋₇.
- 40 3. Compuestos de la fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 2, en los que R² y R⁶ son
 hidrógeno.
4. Compuestos de la fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 3, en los que R³ y R⁵ son
 hidrógeno.
- 45 5. Compuestos de la fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 4, en los que R⁴ es halógeno.
6. Compuestos de la fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 5, en los que R⁷ y R⁷ son
 hidrógeno.
- 50 7. Compuestos de la fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 6, en los que R⁸ es un resto
 heteroarilo de cinco eslabones que contiene uno, dos o tres heteroátomos elegidos entre el grupo formado por N, O
 y S, dicho resto heteroarilo está sin sustituir o sustituido por uno o dos sustituyentes elegidos con independencia
 entre el grupo formado por alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇, halógeno, halógeno-alquilo C₁₋₇ y cicloalquilo C₃₋₇.
- 55 8. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1 a 7, en los que el resto heteroarilo de cinco eslabones se
 elige entre el grupo formado por oxazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, tiazolilo y [1,2,4]oxa-diazolilo, dicho resto heteroarilo
 está sin sustituir o sustituido por uno o dos sustituyentes elegidos con independencia entre el grupo formado por
 alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇, halógeno, halógeno-alquilo C₁₋₇ y cicloalquilo C₃₋₇.

9. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1, elegidos del grupo constituido por
 (3-trifluorometil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil)-amida del ácido 4-(4-cloro-fenil)-5-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-pirimidin-2-carboxílico,
 5 (3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil)-amida del ácido 4-(4-cloro-fenil)-5-ciclopropilmetoxi-pirimidin-2-carboxílico,
 (3-trifluorometil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil)-amida del ácido 5-(4-cloro-fenil)-6-ciclopropilmetoxi-piridacin-3-carboxílico,
 (3-trifluorometil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil)-amida del ácido 4-(4-cloro-fenil)-5-ciclopropilmetoxi-pirimidin-2-carboxílico,
 5-(4-clorofenil)-**N**-((3-metoxiisoxazol-5-il)metil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridacin-3-carboxamida,
 (S)-5-(4-clorofenil)-**N**-((3-metoxiisoxazol-5-il)metil)-6-(1,1,1-trifluoropropan-2-iloxi)piridacin-3-carboxamida,
 10 4-(3,4-diclorofenil)-**N**-((3-metoxiisoxazol-5-il)metil)-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-2-carboxamida,
 (S)-6-(4-clorofenil)-**N**-((3-metoxiisoxazol-5-il)metil)-5-(1,1,1-trifluoropropan-2-iloxi)piracin-2-carboxamida,
 (S)-4-(4-clorofenil)-**N**-((3-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)-5-(1,1,1-trifluoropropan-2-iloxi)pirimidin-2-carboxamida,
 (S)-6-(4-clorofenil)-**N**-((3-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)-5-(1,1,1-trifluoropropan-2-iloxi)piracin-2-carboxamida,
 15 (5-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetil)-amida del ácido 5-(4-cloro-fenil)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridacin-3-carboxílico,
 (5-isopropil-isoxazol-3-ilmetil)-amida del ácido 5-(4-cloro-fenil)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridacin-3-carboxílico,
 (3-isopropil-isoxazol-5-ilmetil)-amida del ácido 5-(4-cloro-fenil)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridacin-3-carboxílico,
 20 (3-isopropil-isoxazol-5-ilmetil)-amida del ácido 4-(4-cloro-fenil)-5-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-pirimidin-2-carboxílico,
 (3-trifluorometil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil)-amida del ácido 5-(4-cloro-fenil)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridacin-3-carboxílico,
 (3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil)-amida del ácido 5-(4-cloro-fenil)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridacin-3-carboxílico,
 (3-ciclopropil-isoxazol-5-ilmetil)-amida del ácido 5-(4-cloro-fenil)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridacin-3-carboxílico,
 25 (3-trifluorometil-isoxazol-5-ilmetil)-amida del ácido 5-(4-cloro-fenil)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridacin-3-carboxílico,
 (3-trifluorometil-isoxazol-5-ilmetil)-amida del ácido 4-(4-cloro-fenil)-5-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-pirimidin-2-carboxílico,
 (3-trifluorometil-isoxazol-5-ilmetil)-amida del ácido 4-(4-cloro-fenil)-5-ciclopropilmetoxi-pirimidin-2-carboxílico,
 (2-tert-butil-thiazol-4-ilmetil)-amida del ácido 5-(4-cloro-fenil)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridacin-3-carboxílico,
 (S)-4-(4-clorofenil)-**N**-((3-(trifluorometil)isoxazol-5-il)metil)-5-(1,1,1-trifluoropropan-2-iloxi)pirimidin-2-carboxamida,
 30 (S)-6-(4-clorofenil)-**N**-(piridin-2-ilmetil)-5-(1,1,1-trifluoropropan-2-iloxi)piracin-2-carboxamida,
 o sus sales farmacéuticamente aceptables.
10. Composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto de la fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 9 y un vehículo y/o adyuvante farmacéuticamente aceptable.
 35
11. Composiciones farmacéuticas según la reivindicación 10 para el uso en el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades que pueden tratarse con agentes que elevan el nivel de colesterol HDL, en particular la aterosclerosis, la enfermedad vascular periférica, la dislipidemia, la hiperbetalipoproteinemia, la hipoalfalipoproteinemia, la hipercolesterolemia, la hipertrigliceridemia, la hipercolesterolemia congénita, los trastornos cardiovasculares, la angina de pecho, la isquemia, la isquemia cardíaca, la apoplejía, el infarto de miocardio, la lesión de reperfusión, la restenosis angioplásica, la hipertensión y las complicaciones vasculares de la diabetes, la obesidad o la endotoxemia.
 40
12. Compuestos de la fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 9 para el uso como medicamento.
 45
13. Compuestos de la fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 9 para el uso en el tratamiento y/o profilaxis de la aterosclerosis, la enfermedad vascular periférica, la dislipidemia, la hiperbetalipoproteinemia, la hipoalfalipoproteinemia, la hipercolesterolemia, la hipertrigliceridemia, la hipercolesterolemia congénita, los trastornos cardiovasculares, la angina de pecho, la isquemia, la isquemia cardíaca, la apoplejía, el infarto de miocardio, la lesión de reperfusión, la restenosis angioplásica, la hipertensión y las complicaciones vasculares de la diabetes, la obesidad o la endotoxemia.
 50
14. El uso de los compuestos de la fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 9 para la fabricación de medicamentos destinados al tratamiento y/o profilaxis de la aterosclerosis, la enfermedad vascular periférica, la dislipidemia, la hiperbetalipoproteinemia, la hipoalfalipoproteinemia, la hipercolesterolemia, la hipertrigliceridemia, la hipercolesterolemia congénita, los trastornos cardiovasculares, la angina de pecho, la isquemia, la isquemia cardíaca, la apoplejía, el infarto de miocardio, la lesión de reperfusión, la restenosis angioplásica, la hipertensión y las complicaciones vasculares de la diabetes, la obesidad o la endotoxemia, en particular para el tratamiento y/o profilaxis de la dislipidemia, aterosclerosis y enfermedades cardiovasculares.
 55
 60
15. Un proceso para la obtención de compuestos de la fórmula I definidos en una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 9, dicho proceso que consiste en condensar un compuesto de la fórmula



en la que A¹, A², A³ y de R¹ a R⁶ tienen los significados definidos en la reivindicación 1, con una amina de la fórmula



5 en la que R⁷, R^{7'} y R⁸ tienen los significados definidos en la reivindicación 1, con intervención de un agente de condensación, en medio básico, y, si se desea, convertir el compuesto resultante de la fórmula I en una de sus sales farmacéuticamente aceptables.