

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 551 582**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/4162 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.12.2010** **E 10790960 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.08.2015** **EP 2513102**

54 Título: **Derivados de etinilo**

30 Prioridad:

17.12.2009 EP 09179719

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

20.11.2015

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

GREEN, LUKE;
GUBA, WOLFGANG;
JAESCHKE, GEORG;
JOLIDON, SYNESE;
LINDEMANN, LOTHAR;
STADLER, HEINZ y
VIEIRA, ERIC

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

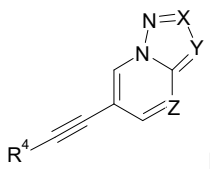
ES 2 551 582 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de etinilo

5 La presente invención se refiere a derivados de etinilo de la fórmula



en la que:

X es N o C-R¹;

Y es N o C-R²;

10 Z es CH o N;

R⁴ es un sustituyente aromático de 6 eslabones que contiene 0, 1 ó 2 átomos de nitrógeno, opcionalmente sustituido de 1 a 3 veces por grupos elegidos entre halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior y NRR';

R¹ es hidrógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, hidroxilo, hidroxialquilo inferior, cicloalquilo inferior o es heterocicloalquilo opcionalmente sustituido por hidroxilo o alcoxi;

15 R² es hidrógeno, CN, alquilo inferior o heterocicloalquilo;

R y R' son con independencia entre sí hidrógeno o alquilo inferior;

o a una sal farmacéuticamente aceptable o una sal de adición de ácido, a una mezcla racémica, o a sus correspondientes enantiómeros y/o isómeros ópticos y/o estereoisómeros, con la condición que se excluyen los compuestos

20

6-(3-clorofeniletinil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina

6-(3-fluorofeniletinil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina

6-(3-metilfeniletinil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina

6-(4-clorofeniletinil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina

25 6-(4-fluorofeniletinil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina

6-(4-metilfeniletinil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina

6-(3,4-difluorofeniletinil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina

6-(2-clorofeniletinil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina y

6-(6-metilpiridin-2iletinil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina.

30

Ahora se ha encontrado de modo sorprendente que los compuestos de la fórmula general I son moduladores alostéricos positivos (PAM) del receptor de glutamato metabotrópico del subtipo 5 (mGluR5).

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

El glutamato es el principal neurotransmisor excitador del cerebro y desempeña un rol único en un gran número de funciones del sistema nervioso central (SNC). Los receptores de estímulos dependientes de glutamato se dividen en dos grupos principales. El primer grupo principal, a saber, los receptores ionotrópicos, está formado por canales iónicos controlados por ligandos. Los receptores de glutamato metabotrópico (mGluR) pertenecen al segundo grupo principal y además pertenecen al grupo de receptores asociados con la proteína G.

40

Actualmente se conocen ocho componentes diferentes de estos mGluR y algunos de ellos tienen además subtipos. En función de su homología de secuencia, mecanismos de transducción de señales y selectividad de agonista, estos ocho receptores pueden subdividirse en los tres subgrupos siguientes:

45

El mGluR1 y el mGluR5 pertenecen al grupo I, el mGluR2 y el mGluR3 pertenecen al grupo II y el mGluR4, el mGluR6, el mGluR7 y el mGluR8 pertenecen al grupo III.

50 Los ligandos de receptores de glutamato metabotrópico pertenecientes al primer grupo pueden utilizarse para el tratamiento o la prevención de trastornos neurológicos agudos y/o crónicos, por ejemplo de la psicosis, la epilepsia, la esquizofrenia, la enfermedad de Alzheimer, los trastornos cognitivos y los déficits de memoria, la esclerosis tuberosa así como el dolor agudo y crónico.

55 Otras indicaciones que pueden tratarse en este contexto son la función cerebral restringida causada por operaciones de "bypass" o trasplantes, el riego sanguíneo insuficiente al cerebro, las lesiones de la columna vertebral, las lesiones del cráneo, la hipoxia causada por el embarazo, el paro cardíaco y la hipoglucemia. Otras indicaciones que pueden tratarse son la isquemia, la corea de Huntington, la esclerosis lateral amiotrófica (ALS), la demencia causada por el SIDA, las lesiones oculares, la retinopatía, el parkinsonismo idiopático o el parkinsonismo causado por medicamentos así como los estados patológicos que conducen a funciones de deficiencia de glutamato, p.ej. los

60

espasmos musculares, las convulsiones, la migraña, la incontinencia urinaria, la adicción a la nicotina, la adicción a los opiáceos, la ansiedad, los vómitos, la discinesia y las depresiones.

Los trastornos mediados total o parcialmente por el mGluR5 son por ejemplo los procesos degenerativos agudos, traumáticos y crónicos del sistema nervioso, por ejemplo la enfermedad de Alzheimer, la demencia senil, la enfermedad de Parkinson, la corea de Huntington, la esclerosis lateral amiotrófica y la esclerosis múltiple, las enfermedades psiquiátricas, por ejemplo la esquizofrenia y la ansiedad, la depresión, el dolor y la dependencia de las drogas (Expert Opin. Ther. Patents 12(12), 1845–1852, 2002, doi:10.1517/ 13543776,12,12,1845).

Una nueva vía para desarrollar moduladores selectivos consiste en identificar compuestos que actúen por un mecanismo alostérico, modulando el receptor fijándolo sobre un sitio diferente del sitio de fijación ortostérico muy conservado. Los moduladores alostéricos positivos del mGluR5 han aparecido en fecha recientes como nuevas entidades farmacéuticas que ofrece esta atractiva alternativa. Los moduladores alostéricos positivos se han descrito por ejemplo en WO 2008/151184, WO 2006/048771, WO 2006/129199 y WO 2005/044797 y en Molecular Pharmacology 40, 333–336, 1991; The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 313(1), 199–206, 2005.

Los moduladores alostéricos positivos son compuestos que por sí mismos no activan directamente a los receptores, pero potencian de forma acusada las respuestas estimuladas por los agonistas, aumenta la potencia y la eficacia máxima. La fijación de estos compuestos aumenta la afinidad de un agonista de sitio de glutamato en su sitio de fijación N-terminal extracelular. La modulación alostérica positiva es, pues, un mecanismo atractivo para intensificar la activación del receptor fisiológico apropiado. Hay escasez de moduladores alostéricos positivos selectivos del receptor mGluR5. Los moduladores convencionales del receptor mGluR5 carecen normalmente de una solubilidad acuosa satisfactoria y presentan una biodisponibilidad oral pobre. Sigue habiendo, pues, demanda de compuestos que superen estos inconvenientes y que proporcionen de modo eficaz moduladores alostéricos positivos selectivos del receptor mGluR5.

Los compuestos de la fórmula I se distinguen por tener propiedades terapéuticas valiosas. Pueden utilizarse para el tratamiento o la prevención de trastornos en relación con los moduladores alostéricos positivos del receptor mGluR5.

Las indicaciones especialmente preferidas de los compuestos que son moduladores alostéricos positivos son la esquizofrenia y el conocimiento.

La presente invención se refiere a compuestos de la fórmula I y a sus sales farmacéuticamente aceptables, a estos compuestos en su condición de sustancias farmacéuticamente activas, a los procesos para su obtención así como a su utilización para el tratamiento o la prevención de trastornos, en relación con los moduladores alostéricos positivos del receptor mGluR5, como son la esquizofrenia y el conocimiento y a las composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos de la fórmula I.

Las siguientes definiciones de los términos generales empleados en la presente descripción se aplican con independencia de si los términos en cuestión aparecen solos o en combinación.

Tal como se emplea aquí, el término “alquilo inferior” indica un grupo hidrocarburo saturado, es decir alifático, que incluye una cadena carbonada lineal o ramificada de 1-4 átomos de carbono. Los ejemplos de “alquilo” son metilo, etilo, n-propilo, isopropilo y tert-butilo.

El término “alcoxi” indica un grupo -O-R', en el que R' es alquilo inferior ya definido antes.

El término “etinilo” indica un grupo -C≡C-.

El término “hidroxialquilo inferior” indica un grupo alquilo inferior ya definido antes, en el que por lo menos un átomo de hidrógeno se ha reemplazado por hidroxilo.

El término “cicloalquilo inferior” indica un anillo carbonado saturado, que contiene de 3 a 7 átomos de carbono en el anillo, por ejemplo el ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo.

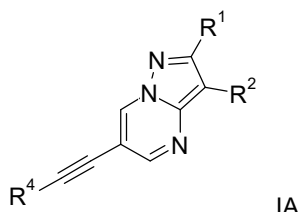
El término “heterocicloalquilo” indica un anillo carbonado saturado, en el que uno o más átomos de carbono se han reemplazado por oxígeno o nitrógeno, un heteroátomo preferido es el O. Los ejemplos de estos anillos son el tetrahidropiran-2-, -3- o -4-ilo, pirrolidinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo o morfolinilo.

El término “un sustituyente aromático de 6 eslabones que contiene 0, 1 ó 2 átomos de nitrógeno” incluye a los siguientes anillos aromáticos: fenilo, 2-, 3- o 4-piridinilo o pirimidinilo.

El término “sal farmacéuticamente aceptable” o “sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable” abarca a las sales de ácido inorgánicos u orgánicos, por ejemplo ácido clorhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico,

ácido cítrico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido acético, ácido succínico, ácido tartárico, ácido metano-sulfónico, ácido p-toluenosulfónico y similares.

Una forma de ejecución de la invención son los compuestos de la fórmula I, en la que X es C-R¹ y Y es C-R² y Z es N,



en la que:

R⁴ es un sustituyente aromático de 6 eslabones que contiene 0, 1 ó 2 átomos de nitrógeno, opcionalmente sustituido de 1 a 3 veces por grupos elegidos entre halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior y NRR';

R¹ es hidrógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, hidroxilo, hidroxialquilo inferior, cicloalquilo inferior o es heterocicloalquilo opcionalmente sustituido por hidroxilo o alcoxi;

R² es hidrógeno, CN, alquilo inferior o heterocicloalquilo;

R y R' son con independencia entre sí hidrógeno o alquilo inferior;

o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, una mezcla racémica, o sus correspondientes enantiómeros y/o isómeros ópticos y/o estereoisómeros.

Los siguientes compuestos se ajustan a la fórmula IA:

6-feniletinil-pirazolo[1,5-a]pirimidina

2-metil-6-feniletinil-pirazolo[1,5-a]pirimidina

6-(2-fluor-feniletinil)-2-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidina

6-(3-fluor-feniletinil)-2-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidina

6-(4-fluor-feniletinil)-2-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidina

2-metil-6-piridin-4-iletinil-pirazolo[1,5-a]pirimidina

2-metil-6-p-toliletinil-pirazolo[1,5-a]pirimidina

6-(4-cloro-feniletinil)-2-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidina

2-tert-butil-6-feniletinil-pirazolo[1,5-a]pirimidina

2-tert-butil-6-(2-fluor-feniletinil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina

2-tert-butil-6-(3-fluor-feniletinil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina

2-tert-butil-6-(4-fluor-feniletinil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina

2-tert-butil-6-piridin-3-iletinil-pirazolo[1,5-a]pirimidina

2-tert-butil-6-piridin-4-iletinil-pirazolo[1,5-a]pirimidina

2-tert-butil-6-(4-metoxi-feniletinil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina

2-tert-butil-6-m-toliletinil-pirazolo[1,5-a]pirimidina

2-tert-butil-6-(3-metoxi-feniletinil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina

2-ciclobutil-6-feniletinil-pirazolo[1,5-a]pirimidina

2-tert-butil-6-p-toliletinil-pirazolo[1,5-a]pirimidina

2-tert-butil-6-(4-cloro-feniletinil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina

2-tert-butil-6-(6-cloro-piridin-3-iletinil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina

5-(2-tert-butil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-iletinil)-piridin-2-ilamina

2-tert-butil-6-(5-cloro-piridin-3-iletinil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina

2-tert-butil-6-pirimidin-5-iletinil-pirazolo[1,5-a]pirimidina

2-tert-butil-6-(3,4-difluor-feniletinil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina

6-feniletinil-2-(tetrahydro-piran-4-il)-pirazolo[1,5-a]pirimidina

4-(2-tert-butil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-iletinil)-fenil-amina

2-(6-feniletinil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)-propan-2-ol

2-tert-butil-6-(5-fluor-piridin-3-iletinil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina

6-feniletinil-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbonitrilo

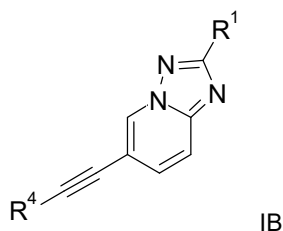
3-(2-tert-butil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-iletinil)-fenil-amina

2-(2-tert-butil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-iletinil)-fenil-amina

2-tert-butil-6-(2,5-difluor-feniletinil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina o

2-isopropil-6-feniletinil-pirazolo[1,5-a]pirimidina.

Otra forma de ejecución de la invención son los compuestos de la fórmula IB, en la que X es C-R¹, Y es N y Z es CH,



en la que:

R⁴ es un sustituyente aromático de 6 eslabones que contiene 0, 1 ó 2 átomos de nitrógeno, opcionalmente sustituido de 1 a 3 veces por grupos elegidos entre halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior y NRR';

5 R¹ es hidrógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, hidroxi, hidroxialquilo inferior, cicloalquilo inferior o es heterocicloalquilo opcionalmente sustituido por hidroxi o alcoxi;

R y R' son con independencia entre sí hidrógeno o alquilo inferior;

o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, una mezcla racémica, o sus correspondientes enantiómeros y/o isómeros ópticos y/o estereoisómeros,

10 con la condición que se excluyen los compuestos

6-(3-clorofeniletinil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina

6-(3-fluorofeniletinil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina

6-(3-metilfeniletinil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina

15 6-(4-clorofeniletinil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina

6-(4-fluorofeniletinil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina

6-(4-metilfeniletinil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina

6-(3,4-difluorofeniletinil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina

6-(2-clorofeniletinil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina y

6-(6-metilpiridin-2-iletinil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina

20

Los siguientes compuestos se ajustan a la fórmula IB:

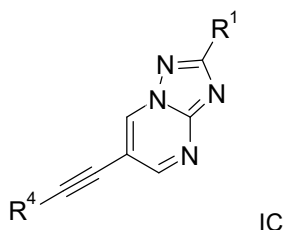
6-feniletinil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina

2-tert-butil-6-feniletinil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina o

2-metil-2-(6-feniletinil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-propan-1-ol.

25

Otra forma de ejecución de la invención son los compuestos de la fórmula I, en la que X es C-R¹ y Y y Z son N.



en la que:

R⁴ es un sustituyente aromático de 6 eslabones que contiene 0, 1 ó 2 átomos de nitrógeno, opcionalmente sustituido de 1 a 3 veces por grupos elegidos entre halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior y NRR';

30 R¹ es hidrógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, hidroxi, hidroxialquilo inferior, cicloalquilo inferior o es heterocicloalquilo opcionalmente sustituido por hidroxi o alcoxi;

R y R' son con independencia entre sí hidrógeno o alquilo inferior;

o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, una mezcla racémica, o sus correspondientes enantiómeros y/o isómeros ópticos y/o estereoisómeros.

35

Los siguientes compuestos se ajustan a la fórmula IC:

6-feniletinil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina

2-tert-butil-6-feniletinil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina

40 2-tert-butil-6-(2,5-difluor-feniletinil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina

2-tert-butil-6-(3-fluor-feniletinil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina

2-tert-butil-6-(3,4-difluor-feniletinil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina

2-tert-butil-6-(5-cloro-piridin-3-iletinil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina

2-morfolin-4-il-6-feniletinil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina

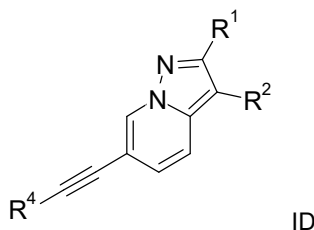
45 2-morfolin-4-il-6-m-toliletinil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina

6-(3-fluor-feniletinil)-2-morfolin-4-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina

6-(3-cloro-feniletinil)-2-morfolin-4-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina o

6-feniletinil-2-pirrolidin-1-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina.

Otra forma de ejecución de la invención son los compuestos de la fórmula I, en la que X es C-R¹, Y es C-R² y Z es CH.



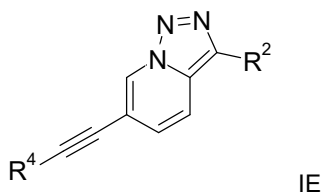
en la que:

- 5 R⁴ es un sustituyente aromático de 6 eslabones que contiene 0, 1 ó 2 átomos de nitrógeno, opcionalmente sustituido de 1 a 3 veces por grupos elegidos entre halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior y NRR';
 R¹ es hidrógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, hidroxi, hidroxialquilo inferior, cicloalquilo inferior o es heterocicloalquilo opcionalmente sustituido por hidroxi o alcoxi;
 R² es hidrógeno, CN, alquilo inferior o heterocicloalquilo;
 10 R y R' son con independencia entre sí hidrógeno o alquilo inferior;
 o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, una mezcla racémica, o sus correspondientes enantiómeros y/o isómeros ópticos y/o estereoisómeros.

Los siguientes compuestos se ajustan a la fórmula ID:

- 15 6-feniletinil-pirazolo[1,5-a]piridina o
 2-tert-butil-6-feniletinil-pirazolo[1,5-a]piridina.

Otra forma de ejecución de la invención son los compuestos de la fórmula I, en la que X es N, Y es C-R² y Z es CH.



en la que:

- 20 R⁴ es un sustituyente aromático de 6 eslabones que contiene 0, 1 ó 2 átomos de nitrógeno, opcionalmente sustituido de 1 a 3 veces por grupos elegidos entre halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior y NRR';
 R² es hidrógeno, CN, alquilo inferior o heterocicloalquilo;
 R y R' son con independencia entre sí hidrógeno o alquilo inferior;
 25 o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, una mezcla racémica, o sus correspondientes enantiómeros y/o isómeros ópticos y/o estereoisómeros.

El siguiente compuesto se ajusta a la fórmula IE:

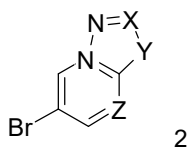
30 6-feniletinil-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridina.

La obtención de los compuestos de la fórmula I de la presente invención puede efectuarse por métodos de síntesis convergentes o sucesivos. Las síntesis de los compuestos de la invención se representan en los siguientes esquemas de 1 a 6. Los expertos en química orgánica ya conocen los requisitos para llevar a cabo la reacción y la purificación de los productos resultantes. Los sustituyentes y los índices empleados en la siguiente descripción de los procesos tienen los significados definidos anteriormente.

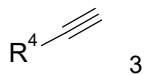
Los compuestos de la fórmula I pueden obtenerse por los métodos que se indican a continuación, por métodos descritos en los ejemplos o por métodos similares. Los expertos ya conocen las condiciones apropiadas para los pasos de reacción individuales. El orden de las reacciones no se limita a los descritos en los esquemas, sino que en función de los materiales de partida y de su correspondiente reactividad, el orden de los pasos de reacción podrá alterarse libremente. Los materiales de partida son productos comerciales o compuestos que pueden obtenerse por métodos similares a los descritos a continuación, por métodos descritos en las referencias que se citan en la descripción o en los ejemplos, o por métodos ya conocidos de química orgánica.

Los compuestos presentes de la fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden obtenerse por métodos ya conocidos de química orgánica, por ejemplo por las variantes de proceso descritas a continuación, dicho proceso consiste en:

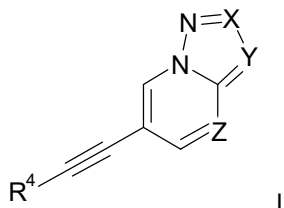
a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula 2



con un aril-acetileno apropiado de la fórmula 3

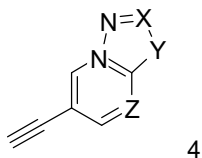


para formar un compuesto de la fórmula I

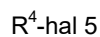


en la que los sustituyentes tienen los significados definidos anteriormente, o

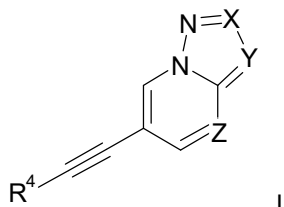
b) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula 4



con un compuesto de la fórmula 5

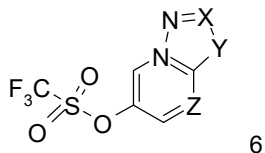


para formar un compuesto de la fórmula I

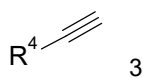


en las que los sustituyentes tienen los significados definidos anteriormente y hal es halógeno, elegido entre Cl, Br e I,

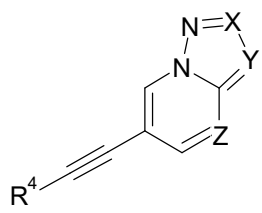
c) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula 6



con un aril-acetileno apropiado de la fórmula 3



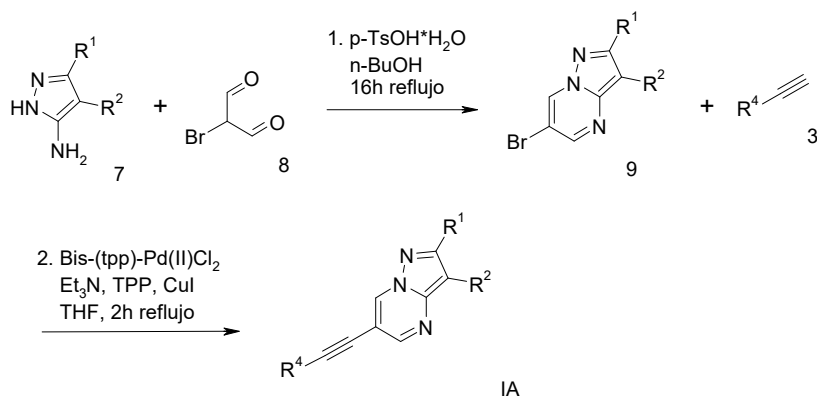
para formar un compuesto de la fórmula I



en la que sustituyentes tienen los significados definidos anteriormente, y, si se desea, convertir los compuestos obtenidos en sus sales adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

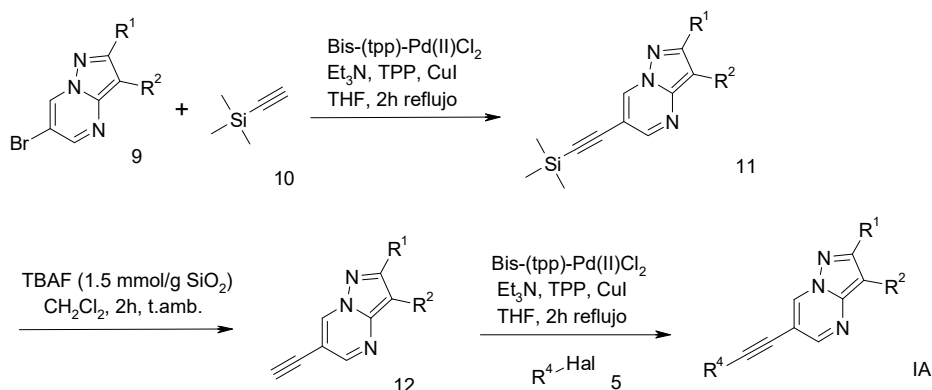
5 La obtención de los compuestos de la fórmula I se describe con más detalle en los esquemas de 1 a 10 y en los ejemplos 1–51.

Esquema 1



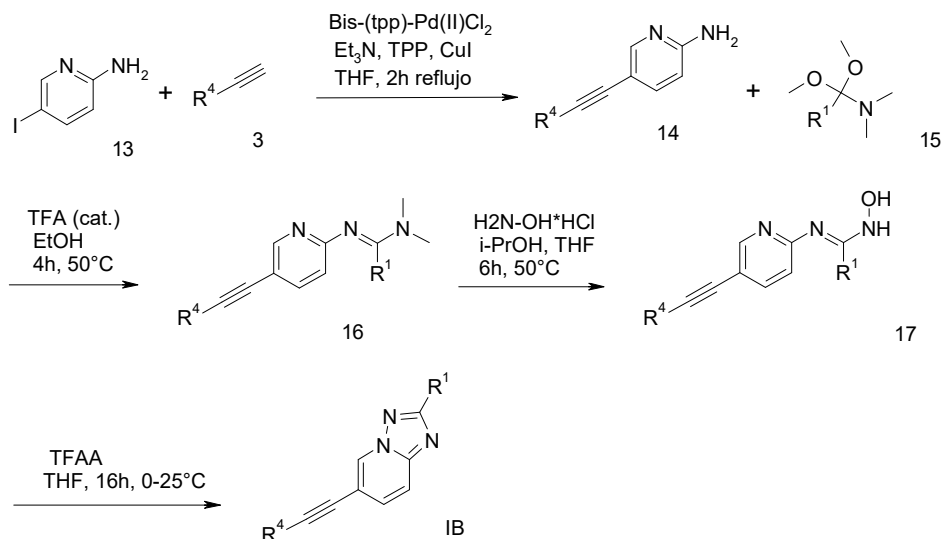
10 Puede obtenerse la 6-etinil-pirazolo[1,5-a]pirimidina de la fórmula IA por condensación de una 2-H-pirazol-3-il-amina 7 oportunamente sustituida y el bromomalonaldehído 8 con ácido para-toluenosulfónico monohidratado, en un disolvente del tipo n-butanol, formándose el correspondiente derivado 6-bromo-pirazolo[1,5-a]pirimidina 9. Por condensación de Sonogashira del derivado 6-bromo-pirazolo[1,5-a]pirimidina 9 con un aril-acetileno 3 adecuadamente sustituido se obtiene la 6-etinil-pirazolo[1,5-a]pirimidina deseada de la fórmula IA (esquema 1).

Esquema 2



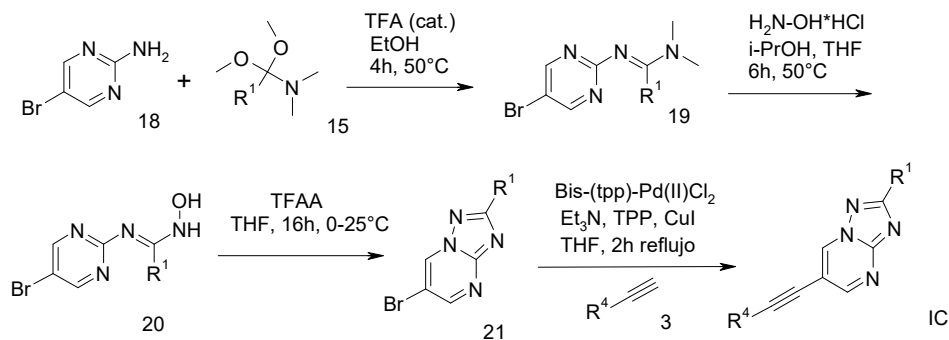
20 Como alternativa, puede hacerse reaccionar el compuesto intermedio 9 en una condensación de Sonogashira con el trimetilsilil-acetileno 10 para formar el derivado 6-trimetil-silaniletinil-pirazolo[1,5-a]pirimidina 11. Por desprotección del grupo sililo con fluoruro de tetrabutilamonio (1,5 mmoles sobre gel de sílice) en un disolvente del tipo diclorometano se obtiene el correspondiente derivado etinilo 12. Por condensación de Sonogashira del 12 con un halogenuro de arilo adecuadamente sustituido se obtiene la 6-etinil-pirazolo[1,5-a]pirimidina deseada de la fórmula IA (esquema 2). Como alternativa, este orden de reacciones puede aplicarse para la condensación del derivado de trimetilsilanilo 11 con un halogenuro de arilo apropiadamente sustituido en las condiciones de condensación de Sonogashira y la adición simultánea de fluoruro de tetrabutilamonio, que realiza la desprotección del sililo "in situ".

Esquema 3

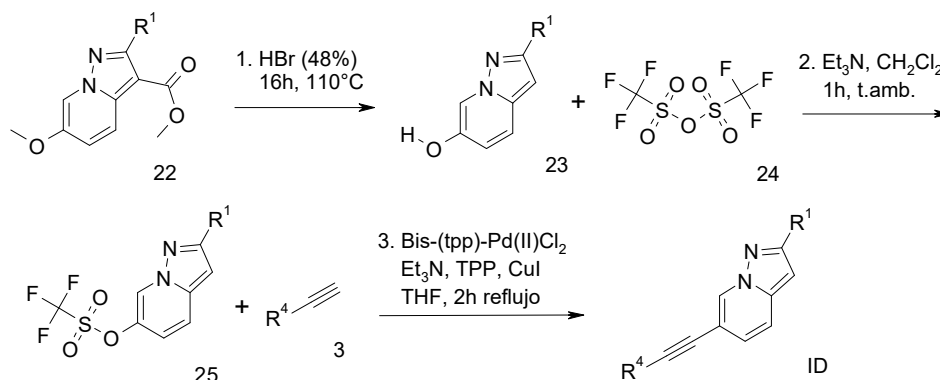


Puede sintetizarse una 6-etinil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina de la fórmula IB por una condensación de Sonogashira de un aril-acetino 3 con la 2-amino-5-iodopiridina 13, generándose el correspondiente derivado de 5-etinil-piridin-2-ilamina 14. Por reacción del 14 con una (1,1-dimetoxi-alquil)-dimetil-amina 15 en presencia de un catalizador ácido, por ejemplo el ácido trifluoracético y un disolvente del tipo etanol se obtiene la correspondiente amidina 16, que se trata con el clorhidrato de la hidroxilamina en un disolvente del tipo i-PrOH:THF (5:1, v/v) para obtener la N-hidroxi-amidina deseada 17. Se cicla este compuesto con anhídrido trifluoracético en un disolvente del tipo THF, obteniéndose la 6-etinil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina deseada de la fórmula IB (esquema 3).

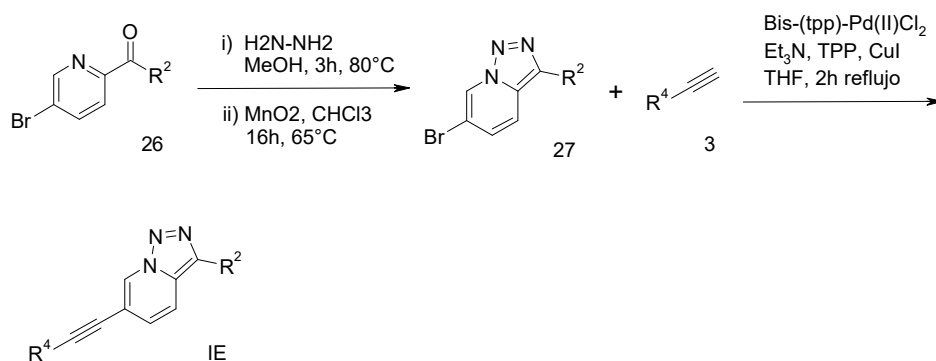
Esquema 4



Puede sintetizarse una 6-etinil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina de la fórmula IC de modo similar haciendo reaccionar la 2-amino-5-bromopirimidina 18 con una (1,1-dimetoxi-alquil)-dimetil-amina 15 en presencia de un catalizador ácido, por ejemplo el ácido trifluoracético y un disolvente del tipo etanol, formándose la correspondiente amidina 19, que se trata con el clorhidrato de la hidroxilamina en un disolvente del tipo i-PrOH:THF (5:1, v/v), generándose la N-hidroxi-amidina 20. Se cicla este compuesto con anhídrido trifluoracético en un disolvente del tipo THF, obteniéndose la 6-etinil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina deseada de la fórmula IC (esquema 4).

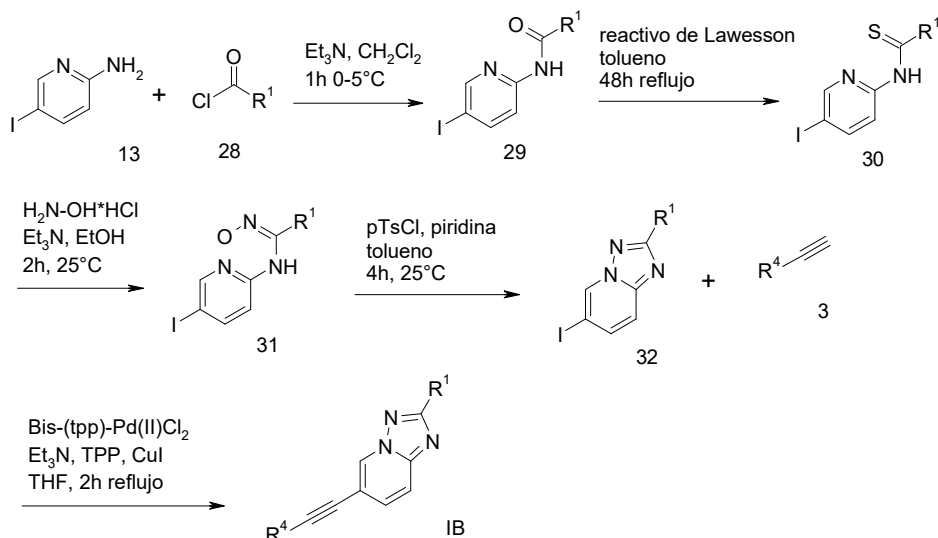
Esquema 5

- 5 Puede sintetizarse la 6-etinil-pirazolo[1,5-a]piridina de la fórmula ID por descarboxilación del éster de un ácido 6-metoxi-pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxílico adecuadamente sustituido 22 con ácido bromhídrico, formándose el correspondiente derivado del pirazolo[1,5-a]piridin-6-ol 23, que se convierte en el derivado triflato 25 empleando el anhídrido trifluorometanosulfónico 24 y una base del tipo trietilamina en un disolvente del tipo diclorometano. Por condensación de Sonogashira del 25 con un aril-acetileno de la fórmula 3 se obtiene la 6-etinil-pirazolo[1,5-a]piridina deseada de la fórmula ID (esquema 5).

Esquema 6

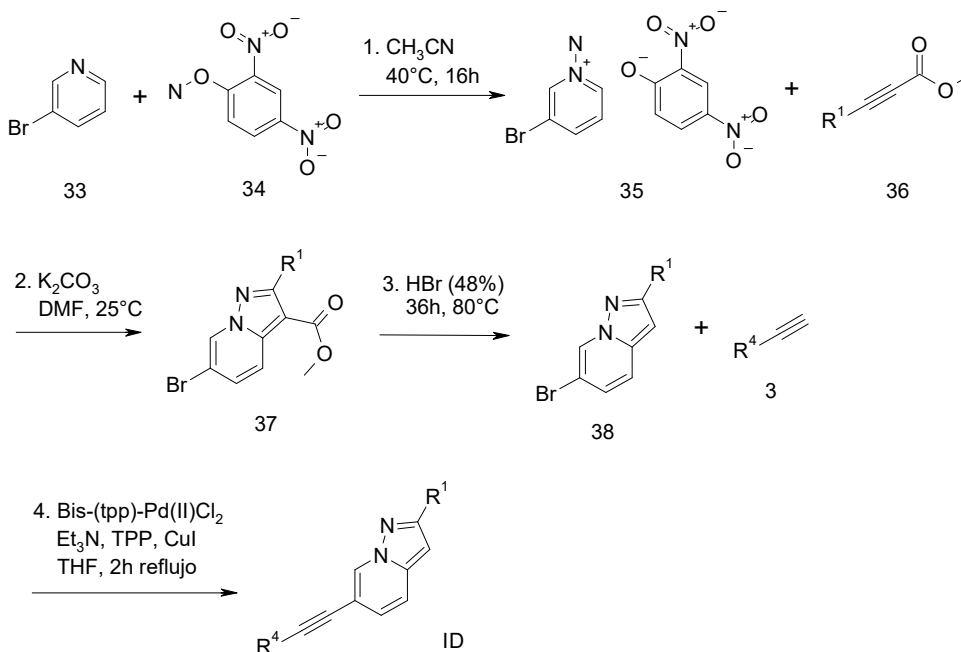
- 15 Puede sintetizarse la 6-etinil-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridina de la fórmula IE por condensación de una 5-halo-piridina-aldehído o -cetona 26 adecuadamente sustituida con una hidrazina en un disolvente del tipo metanol y posterior oxidación con un agente oxidante, por ejemplo el dióxido de manganeso, formándose el correspondiente derivado de la 6-bromo-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridina 27. Por condensación de Sonogashira del 27 con un aril-acetileno 3 se obtiene la 6-etinil-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridina deseada de la fórmula IE (esquema 6).

Esquema 7



Se puede sintetizar la 6-etinil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina de la fórmula IB por reacción de la 2-amino-5-yodopiridina 13 con un cloruro de ácido apropiadamente sustituido 28 en presencia de una base del tipo Et_3N en un disolvente del tipo diclorometano, generándose la correspondiente N-(5-yodo-piridin-2-il)-amida 29. Por reacción del 29 con el reactivo de Lawesson en un disolvente del tipo tolueno se obtiene la correspondiente tioamida 30. Por reacción de la 30 con el clorhidrato de la hidroxilamina y una base del tipo Et_3N en un disolvente del tipo EtOH se forma la correspondiente hidroxiamidina 31, que se trata con $p\text{-TsCl}$ y piridina en un disolvente del tipo tolueno, generándose la 6-yodo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina deseada 32. Por condensación de Sonogashira del compuesto 27 con un aril-acetileno adecuadamente sustituido 3 se obtiene la 6-etinil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina deseada de la fórmula IB (esquema 7).

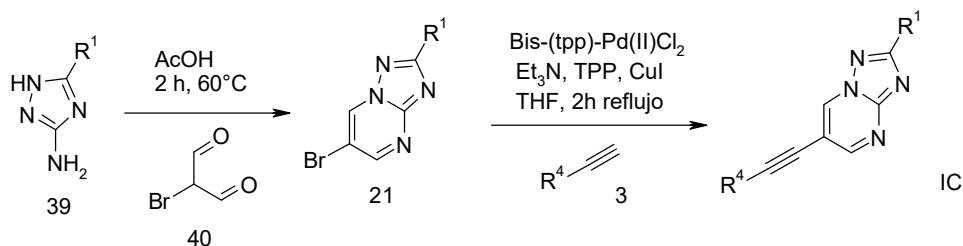
Esquema 8



Puede generarse la 6-etinil-pirazolo[1,5-a]piridina de la fórmula ID por formación del 2,4-dinitro-fenolato de 1-amino-3-bromo-piridinio 35 a partir de la 3-bromopiridina 33 y O-(2,4-dinitro-fenil)-hidroxilamina 34 en un disolvente del tipo acetonitrilo. Por reacción del derivado piridinio 35 con un propionato de metilo apropiadamente sustituido 36 y una base del tipo K_2CO_3 en un disolvente del DMF se forma el correspondiente éster del ácido 6-bromo-pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxílico 37, que se descarboxila con ácido bromhídrico, formándose el correspondiente derivado de 6-

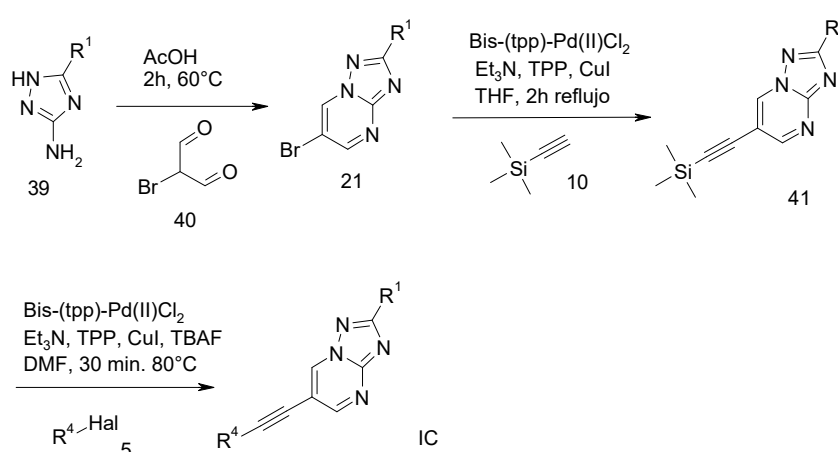
bromo-pirazolo[1,5-a]piridina 38. Por condensación de Sonogashira del 38 con un aril-acetileno apropiadamente sustituido 3 se obtiene la 6-etinil-pirazolo[1,5-a]piridina deseada de la fórmula ID (esquema 8).

Esquema 9



Puede generarse una 6-etinil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina de la fórmula IC por condensación de una 1H-1,2,4-triazol-5-amina apropiadamente sustituida 39 con el 2-bromo-malonaldehído 40 en AcOH, formándose la correspondiente 6-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina 21. Por condensación de Sonogashira del 21 con un aril-acetileno adecuadamente sustituido 3 se obtiene la 6-etinil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina deseada de la fórmula IC (esquema 9).

Esquema 10



Puede formarse también la 6-etinil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina de la fórmula IC por condensación de una 1H-1,2,4-triazol-5-amina apropiadamente sustituida 39 con el 2-bromomalonaldehído 40 en AcOH, formándose la correspondiente 6-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina 21. Por condensación de Sonogashira del 21 con el trimetilsilil-acetileno 10 se forma la correspondiente 6-trimetilsilaniletinil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina 41. Por condensación de Sonogashira con una desililación "in situ" del 41 y un halogenuro de arilo apropiadamente sustituido 5 se forma la 6-etinil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina deseada de la fórmula IC (esquema 10).

Con preferencia, el compuesto de la fórmula I aquí descrito así como su sal farmacéuticamente aceptable se emplea para el tratamiento o la prevención de la psicosis, la epilepsia, la esquizofrenia, la enfermedad de Alzheimer, los trastornos cognitivos y los déficits de memoria, el dolor agudo y crónico, la función cerebral restringida causada por operaciones de "bypass" o trasplantes, el riesgo sanguíneo insuficiente al cerebro, las lesiones de la columna vertebral, las lesiones del cráneo, la hipoxia causada por el embarazo, el paro cardíaco y la hipoglucemia, la isquemia, la corea de Huntington, la esclerosis lateral amiotrófica (ALS), la demencia causada por el SIDA, las lesiones oculares, la retinopatía, el parkinsonismo idiopático o el parkinsonismo causado por medicamentos, los espasmos musculares, las convulsiones, la migraña, la incontinencia urinaria, el trastorno del reflujo gastrointestinal, la lesión o el fallo hepáticos causados por fármacos o por enfermedades, el síndrome de la X frágil, el síndrome de Down, el autismo, la adicción a la nicotina, la adicción a los opiáceos, la ansiedad, los vómitos, la discinesia, los trastornos de ingestión de comida, en particular la bulimia o la anorexia nerviosa, y las depresiones, en especial para el tratamiento y la prevención de trastornos neurológicos agudos y/o crónicos, la ansiedad, el tratamiento del dolor agudo y crónico, la incontinencia urinaria y la obesidad.

Las indicaciones preferidas son la esquizofrenia y los trastornos cognitivos.

La presente invención se refiere además al uso de un compuesto de la fórmula I aquí descrita, así como de su sal farmacéuticamente aceptable, para la fabricación de un medicamento destinado con preferencia al tratamiento y la prevención de los trastornos recién mencionados.

5 Ensayo biológico y datos obtenidos Ensayo de movilización del Ca^{2+} intracelular

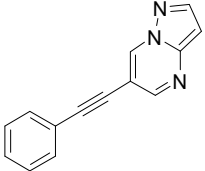
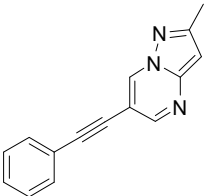
Se genera una línea celular HEK-293 monoclonal transfectada de modo estable con un cDNA que codifica la receptor mGlu5a humano; para el trabajo con los moduladores alostéricos positivos (PAM) de mGlu5 se elige una
10 línea celular de niveles de expresión de receptor bajos y actividad baja de receptor constitutivo, para permitir la diferenciación de la actividad agonista frente a la actividad de los PAM. Se cultivan las células con arreglo a métodos estándar (Freshney, 2000) en un medio del tipo Dulbecco's Modified Eagle Medium de alto contenido de glucosa, suplementado con 1 mM glutamina, 10% (vol./vol.) de suero bovino inactivado térmicamente, penicilina/estreptomicina, 50 µg/ml de higromicina y 15 µg/ml de blasticidina (todos ellos reactivos de cultivo celular y
15 antibióticos de Invitrogen, Basilea, Suiza).

Unas 24 h antes del ensayo, en placas de 96 hoyos negras, de fondo transparente, recubiertas con poli-D-lisina, se siembran 5×10^4 células/hoyo. Se introducen las células junto con 2,5 µM Fluo-4AM en un tampón de carga (1xHBSS, 20 mM HEPES) a 37°C durante 1 h y se lavan cinco veces con el tampón de carga. Se transfieren las
20 células a un sistema llamado Functional Drug Screening System 7000 (Hamamatsu, París, Francia) y se añaden 11 diluciones en serie semilogarítmicas del compuesto a ensayar a 37°C y se incuban las células durante 10-30 min efectuando el registro de la fluorescencia en línea. Después del paso de la preincubación se añade a las células el agonista L-glutamato en una concentración correspondiente a la EC_{20} (por ejemplo unos 80 µM) efectuando el registro de la fluorescencia en línea; con el fin de tomar en consideración las variaciones del día a día en la
25 capacidad de respuesta de las células, se determina la EC_{20} del glutamato inmediatamente antes de cada ensayo, registrando la curva completa de dosis-respuesta al glutamato.

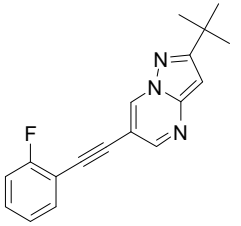
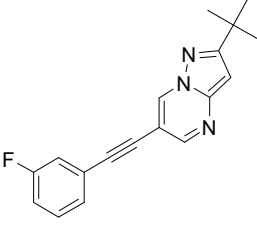
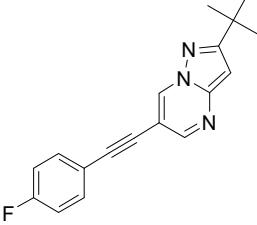
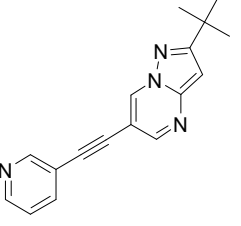
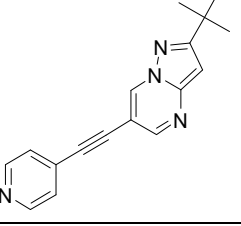
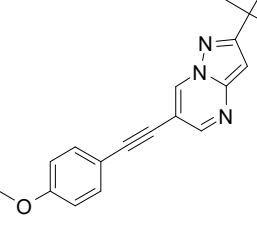
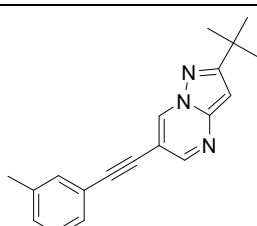
Se miden las respuestas en forma de incremento de pico de fluorescencia menos la basal (es decir, la fluorescencia resultante sin la adición del L-glutamato), normalizada en el efecto estimulador máximo obtenido con
30 concentraciones saturadas de L-glutamato. Se trazan las gráficas con el % de estimulación máxima empleando el programa informático XLfit, un programa de ajuste de curvas que permite trazar curvas iterativas de los datos empleando el algoritmo de Levenburg-Marquardt. La ecuación del análisis de competición de sitio individual que se emplea es la siguiente: $y = A + ((B-A)/(1+(x/C)^D))$, en la que y es el efecto estimulador máximo en %, A es la y mínima, B es la y máxima, C es la EC_{50} , x es el log10 de la concentración del compuesto competidor y D es la
35 pendiente de la curva (el coeficiente de Hill). A partir de estas curvas de la EC_{50} (concentración en la que se logra una estimulación semimáxima) se calculan el coeficiente de Hill así como la respuesta máxima en % del efecto estimulador máximo obtenido con concentraciones saturada de L-glutamato.

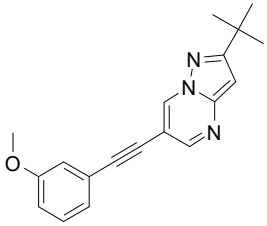
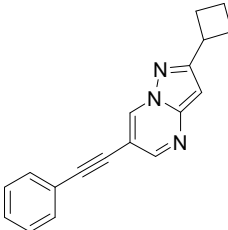
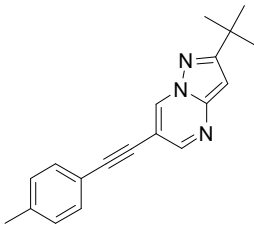
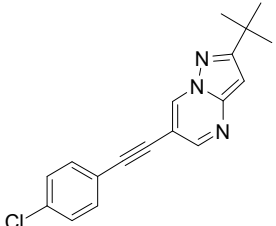
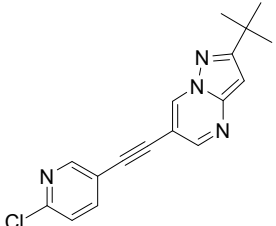
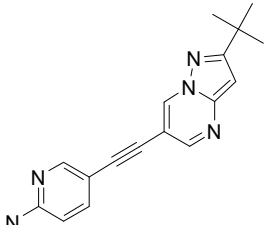
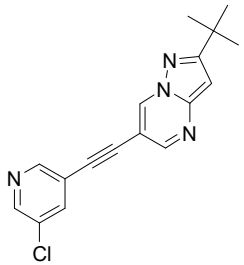
Las señales positivas obtenidas durante la preincubación con los compuestos PAM ensayados (es decir, antes de la
40 aplicación de la concentración EC_{20} del L-glutamato) indican la actividad agonista, la ausencia de tales señales demuestra la falta de actividad agonista. A la depresión de la señal observada después de la adición de la concentración EC_{20} del L-glutamato indica la actividad inhibidora del compuesto ensayado.

En la siguiente lista de compuestos de los ejemplos se recogen los resultados correspondientes de los compuestos,
45 todos ellos tienen una $\text{EC}_{50} < 500$ nM.

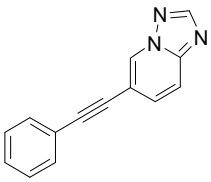
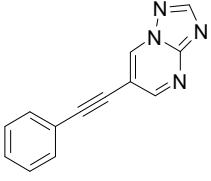
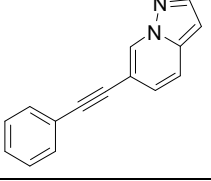
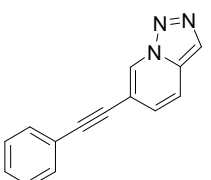
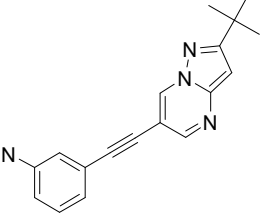
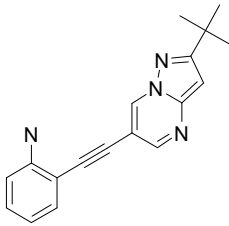
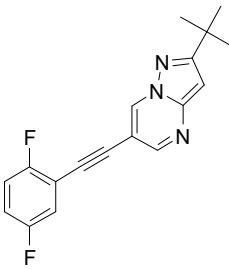
ej.	estructura	nombre	EC_{50} (nM) mGlu5PAM	ef. (%)
1		6-feniletinil-pirazolo[1,5-a]-pirimidina	70	116
2		2-metil-6-feniletinil-pirazolo[1,5-a]pirimidina	49	99

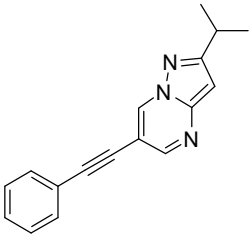
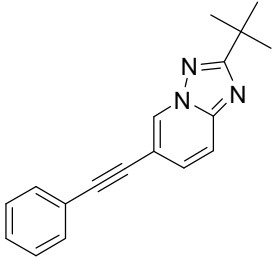
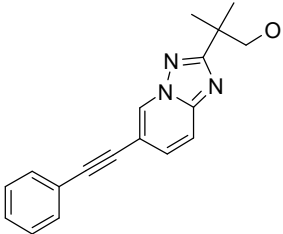
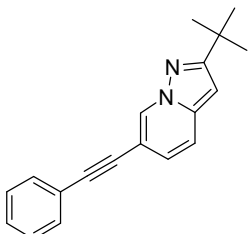
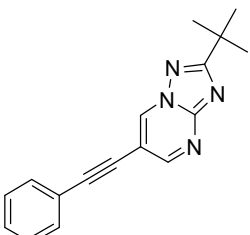
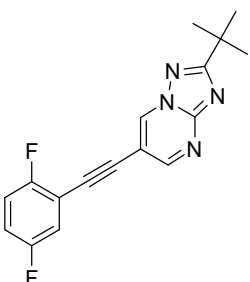
ej.	estructura	nombre	EC ₅₀ (nM) mGlu5PAM	ef. (%)
3		6-(2-fluor-feniletinil)-2-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidina	47	81
4		6-(3-fluor-feniletinil)-2-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidina	42	77
5		6-(4-fluor-feniletinil)-2-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidina	78	74
6		2-metil-6-piridin-4-iletinil-pirazolo[1,5-a]pirimidina	498	82
7		2-metil-6-p-toliletinil-pirazolo[1,5-a]pirimidina	132	73
8		6-(4-cloro-feniletinil)-2-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidina	148	69
9		2-tert-butil-6-feniletinil-pirazolo[1,5-a]pirimidina	5	75

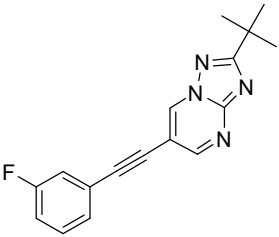
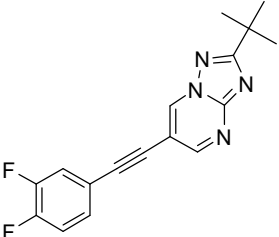
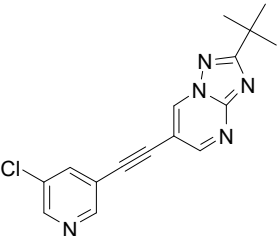
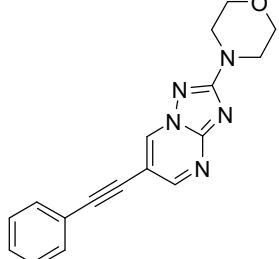
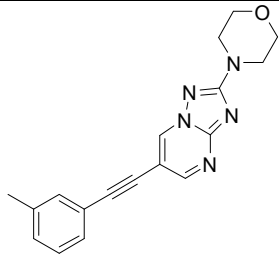
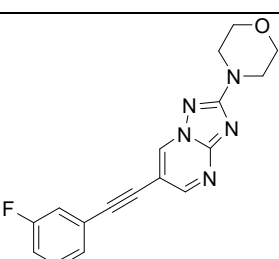
ej.	estructura	nombre	EC ₅₀ (nM) mGlu5PAM	ef. (%)
10		2-tert-butil-6-(2-fluor-feniletinil)- pirazolo[1,5-a]-pirimidina	19	80
11		2-tert-butil-6-(3-fluor-feniletinil)- pirazolo[1,5-a]-pirimidina	5	86
12		2-tert-butil-6-(4-fluor-feniletinil)- pirazolo[1,5-a]-pirimidina	7	75
13		2-tert-butil-6-piridin-3-iletinil- pirazolo[1,5-a]-pirimidina	33	88
14		2-tert-butil-6-piridin-4-iletinil- pirazolo[1,5-a]-pirimidina	4	37
15		2-tert-butil-6-(4-metoxi-feniletinil)- pirazolo[1,5-a]-pirimidina	68	53
16		2-tert-butil-6-m-toliletinil- pirazolo[1,5-a]pirimidina	100	50

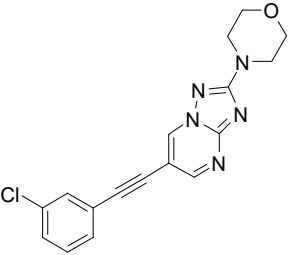
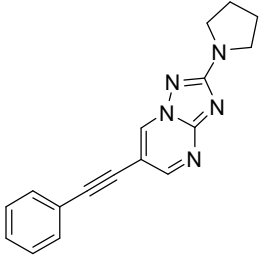
ej.	estructura	nombre	EC ₅₀ (nM) mGlu5PAM	ef. (%)
17		2-tert-butil-6-(3-metoxi-feniletinil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina	104	41
18		2-ciclobutil-6-feniletinil-pirazolo[1,5-a]pirimidina	182	102
19		2-tert-butil-6-p-toliletinil-pirazolo[1,5-a]pirimidina	100	68
20		2-tert-butil-6-(4-cloro-feniletinil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina	400	89
21		2-tert-butil-6-(6-cloro-piridin-3-iletinil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina	183	77
22		5-(2-tert-butil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-iletinil)-piridin-2-ilamina	255	98
23		2-tert-butil-6-(5-cloro-piridin-3-iletinil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina	34	59

ej.	estructura	nombre	EC ₅₀ (nM) mGlu5PAM	ef. (%)
24		2-tert-butil-6-pirimidin-5-iletinil- pirazolo[1,5-a]-pirimidina	181	68
25		2-tert-butil-6-(3,4-difluor-feniletinil)- pirazolo[1,5-a]-pirimidina	45	93
26		6-feniletinil-2-(tetrahidro-piran-4-il)- pirazolo[1,5-a]-pirimidina	472	124
27		4-(2-tert-butil-pirazolo[1,5-a]- pirimidin-6-iletinil)-fenilamina	41	99
28		2-(6-feniletinil-pirazolo[1,5-a]- a]pirimidin-2-il)-propan-2-ol	152	59
29		2-tert-butil-6-(5-fluor-piridin-3- iletinil)-pirazolo[1,5-a]-pirimidina	161	61
30		6-feniletinil-pirazolo[1,5-a]- pirimidina-3-carbonitrilo	310	63

ej.	estructura	nombre	EC ₅₀ (nM) mGlu5PAM	ef. (%)
31		6-feniletinil-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridina	274	123
32		6-feniletinil-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]pirimidina	210	100
33		6-feniletinil-pirazolo[1,5-a]-piridina	136	88
34		6-feniletinil-[1,2,3]-triazolo[1,5-a]piridina	50	77
35		3-(2-tert-butil-pirazolo[1,5-a]-pirimidin-6-iletinil)-fenilamina	37	69
36		2-(2-tert-butil-pirazolo[1,5-a]-pirimidin-6-iletinil)-fenilamina	155	88
37		2-tert-butil-6-(2,5-difluor-feniletinil)-pirazolo[1,5-a]-pirimidina	39	65

ej.	estructura	nombre	EC ₅₀ (nM) mGlu5PAM	ef. (%)
38		2-isopropil-6-feniletinil-pirazolo[1,5-a]pirimidina	18	53
39		2-tert-butil-6-feniletinil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina	30	54
40		2-metil-2-(6-feniletinil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-propan-1-ol	66	88
41		2-tert-butil-6-feniletinil-pirazolo[1,5-a]piridina	32	122
42		2-tert-butil-6-feniletinil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina	9	73
43		2-tert-butil-6-(2,5-difluor-feniletinil)-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]pirimidina	14	37

ej.	estructura	nombre	EC ₅₀ (nM) mGlu5PAM	ef. (%)
44		2-tert-butil-6-(3-fluor-fenil-etinil)- [1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina	9	85
45		2-tert-butil-6-(3,4-difluor-feniletinil)- [1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina	28	54
46		2-tert-butil-6-(5-cloro-piridin-3- iletinil)-[1,2,4]triazolo[1,5- a]pirimidina	47	49
47		2-morfolin-4-il-6-feniletinil- [1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina	69	119
48		2-morfolin-4-il-6-m-tolil-etinil- [1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina	58	84
49		6-(3-fluor-feniletinil)-2-morfolin-4-il- [1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina	50	101

ej.	estructura	nombre	EC ₅₀ (nM) mGlu5PAM	ef. (%)
50		6-(3-cloro-feniletinil)-2-morfolin-4-il-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]pirimidina	39	88
51		6-feniletinil-2-pirrolidin-1-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-pirimidina	56	141

Los compuestos de la fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden utilizarse como medicamentos, p.ej. en forma de preparaciones farmacéuticas. Las preparaciones farmacéuticas pueden administrarse por vía oral, p.ej. en forma de tabletas, tabletas recubiertas, grageas, cápsulas de gelatina dura o blanda, soluciones, emulsiones o suspensiones. Sin embargo, la administración puede efectuarse también por vía rectal, p.ej. en forma de supositorios, o parenteral, p.ej. en forma de soluciones inyectables.

Los compuestos de la fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden procesarse junto con vehículos inorgánicos u orgánicos, farmacéuticamente inertes, para la producción de las preparaciones farmacéuticas. Como vehículos para tabletas, tabletas recubiertas, grageas y cápsulas de gelatina dura pueden emplearse por ejemplo la lactosa, el almidón de maíz o sus derivados, el talco, el ácido esteárico o sus sales y similares. Los vehículos apropiados para las cápsulas de gelatina blanda son por ejemplo los aceites vegetales, las ceras, las grasas, los polioles semisólidos y líquidos y similares; sin embargo, en función de la naturaleza de la sustancia activa es posible que, en el caso de las cápsulas de gelatina blanda, no se requiera el uso de vehículo. Los vehículos apropiados para la fabricación de soluciones y jarabes son, por ejemplo, el agua, los polioles, la sucrosa, el azúcar invertido, la glucosa y similares. Los adyuvantes, por ejemplo los alcoholes, polioles, glicerina, los aceites vegetales y similares, pueden utilizarse para las soluciones inyectables acuosas de sales de compuestos de la fórmula (I) solubles en agua, pero en general no son necesarios. Los vehículos apropiados para los supositorios son, por ejemplo, los aceites naturales o hidrogenados, las ceras, las grasas, los polioles semilíquidos o líquidos y similares.

Además, las preparaciones farmacéuticas pueden contener conservantes, solubilizantes, estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes, edulcorantes, colorantes, saborizantes, sales para variar la presión osmótica, tampones, agentes enmascarantes o antioxidantes. Pueden contener además otras sustancias terapéuticamente activas.

Tal como se ha mencionado antes, los medicamentos que contienen un compuesto de la fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables y un excipiente terapéuticamente inerte son también objeto de la presente invención, al igual que un proceso para la fabricación de dichos medicamentos, que consiste en alojar uno o más compuestos de la fórmula I o sus sales farmacéuticamente aceptables y, si se desea, una o más sustancias terapéuticamente valiosas adicionales, en una forma de dosificación galénica junto con uno o más vehículos terapéuticamente inertes adicionales.

Tal como se ha mencionado anteriormente, el uso de los compuestos de la fórmula (I) para la fabricación de medicamentos útiles para la prevención y/o el tratamiento de las enfermedades enumeradas anteriormente es también objeto de la presente invención.

La dosificación puede variar dentro de amplios límites y, como es obvio, deberá ajustarse a los requisitos individuales de cada caso particular. En general, la dosis eficaz para la administración oral o parenteral se situará entre 0,01 y 20 mg/kg/día, siendo preferida una dosis de 0,1 a 10 mg/kg/día para todas las indicaciones descritas. La dosis diaria para un adulto humano que pese 70 kg se situará, pues, entre 0,7 y 1400 mg por día, con preferencia entre 7 y 700 mg por día.

Fabricación de composiciones farmacéuticas que contienen compuestos de la invención

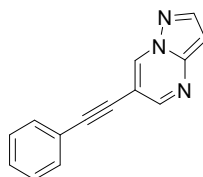
De manera convencional se fabrican tabletas de la composición siguiente:

	<u>mg/tableta</u>	
ingrediente activo	100	
lactosa pulverizada	95	
almidón de maíz blanco	35	
polivinilpirrolidona	8	
carboximetil-almidón sódico	10	
estearato magnésico	2	
peso de la tableta:	250	

Sección experimental

Ejemplo 1

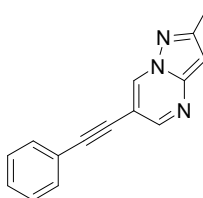
6-feniletinil-pirazolo[1,5-a]pirimidina



Se disuelve el dicloruro de bis-(trifenilfosfina)-paladio (II) (27 mg, 0,04 mmoles) en 1 ml de THF. Se le añaden a temperatura ambiente la 6-bromo-pirazolo[1,5-a]pirimidina (150 mg, 0,76 mmoles) y el fenilacetileno (130 μ l, 1,21 mmoles). Se le añaden la trietilamina (310 μ l, 2,3 mmoles), la trietilfosfina (6 mg, 0,023 mmoles) y el yoduro de cobre (I) (4 mg, 0,023 mmoles) y se agita la mezcla a 65°C durante 2 horas. Se enfría la mezcla reaccionante y se extrae con una solución saturada de NaHCO_3 y dos veces con volumen pequeño de diclorometano. Se purifica el producto en bruto por cromatografía flash introduciendo directamente las fases de diclorometano en una columna de gel de sílice y eluyendo con heptano:acetato de etilo 100:0 $\rightarrow$ 50:50. Se obtiene el compuesto deseado en forma de sólido amarillo (150 mg, rendimiento = 90%), EM: m/e = 220,3 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ejemplo 2

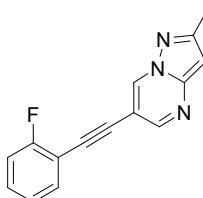
2-metil-6-feniletinil-pirazolo[1,5-a]pirimidina



El compuesto epigrafiado, sólido blanco, EM: m/e = 234,1 ($\text{M}+\text{H}^+$), se puede obtener con arreglo al método general del ejemplo 1 a partir de la 6-bromo-2-metilpirazolo[1,5-a]pirimidina y el fenilacetileno.

Ejemplo 3

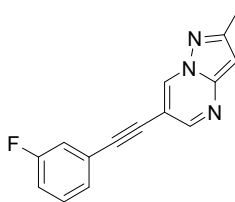
6-(2-fluor-feniletinil)-2-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidina



El compuesto epigrafiado, sólido ligeramente amarillo, EM: m/e = 252,1 ($\text{M}+\text{H}^+$), se puede obtener con arreglo al método general del ejemplo 1 a partir de la 6-bromo-2-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidina y el 1-etinil-2-fluor-benceno.

Ejemplo 4

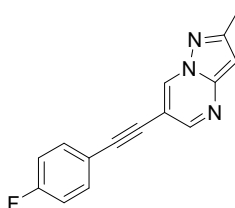
6-(3-fluor-feniletinil)-2-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidina



El compuesto epigrafiado, sólido ligeramente amarillo, EM: $m/e = 252,2$ ($M+H^+$), se puede obtener con arreglo al método general del ejemplo 1 a partir de la 6-bromo-2-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidina y el 1-etinil-3-fluor-benceno.

Ejemplo 5

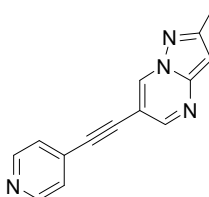
6-(4-fluor-feniletinil)-2-metil-pirazolo[1,5-a]-pirimidina



El compuesto epigrafiado, sólido ligeramente amarillo, EM: $m/e = 252,1$ ($M+H^+$), se puede obtener con arreglo al método general del ejemplo 1 a partir de la 6-bromo-2-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidina y el 1-etinil-4-fluor-benceno.

Ejemplo 6

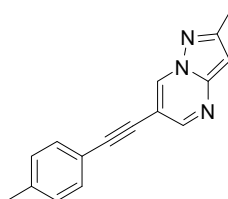
2-metil-6-piridin-4-iletinil-pirazolo[1,5-a]pirimidina



El compuesto epigrafiado, sólido ligeramente marrón, EM: $m/e = 235,1$ ($M+H^+$), se puede obtener con arreglo al método general del ejemplo 1 a partir de la 6-bromo-2-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidina y la 4-etinilpiridina.

Ejemplo 7

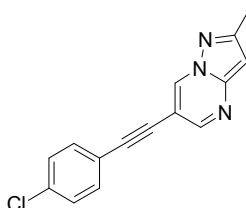
2-metil-6-p-toliletinil-pirazolo[1,5-a]pirimidina



El compuesto epigrafiado, sólido marrón, EM: $m/e = 248,2$ ($M+H^+$), se puede obtener con arreglo al método general del ejemplo 1 a partir de la 6-bromo-2-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidina y el 4-etiniltolueno.

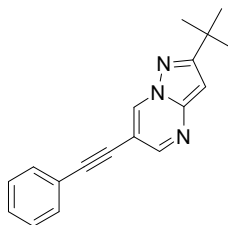
Ejemplo 8

6-(4-cloro-feniletinil)-2-metil-pirazolo[1,5-a]-pirimidina

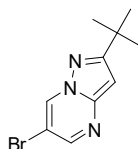


El compuesto epigrafiado, sólido marrón, EM: $m/e = 268,1$ ($M+H^+$), se puede obtener con arreglo al método general del ejemplo 1 a partir de la 6-bromo-2-metilpirazolo[1,5-a]pirimidina y el 1-cloro-4-etinilbenceno.

5 Ejemplo 9
2-tert-butil-6-feniletinil-pirazolo[1,5-a]pirimidina



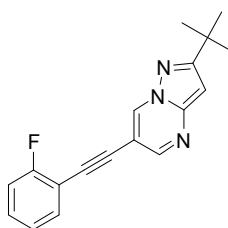
Paso 1: 6-bromo-2-tert-butil-pirazolo[1,5-a]pirimidina



10 Se disuelve la 3-tert-butil-1H-pirazol-5-amina (9 g, 64,7 mmoles) en BuOH (100 ml). Se le añaden a temperatura ambiente el 2-bromomalonaldehído (9,76 g, 64,7 mmoles) y el p-TsOH·H₂O (615 mg, 3,23 mmoles). Se agita la mezcla a 100°C durante 16 horas. Se concentra la mezcla reaccionante a sequedad y se purifica el residuo por
15 cromatografía flash a través de gel de sílice (120 g, EtOAc del 0 al 40% en heptano) y se cristaliza en un pequeño volumen de éter de diisopropilo. Se lavan los cristales con éter de diisopropilo y se secan a 50°C durante 1 hora y <20 mbares. Se obtiene el compuesto deseado en forma de sólido ligeramente amarillo (9,5 g, rendimiento = 58%), EM: $m/e = 256,1/254,1$ ($M+H^+$).

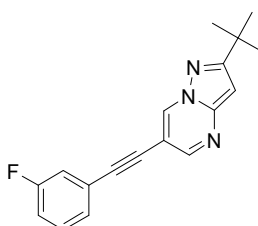
20 Paso 2: 2-tert-butil-6-feniletinil-pirazolo[1,5-a]pirimidina
El compuesto epigrafiado, sólido ligeramente amarillo, EM: $m/e = 276,2$ ($M+H^+$), se puede obtener con arreglo al método general del ejemplo 1 a partir de la 6-bromo-2-tert-butil-pirazolo[1,5-a]pirimidina (ejemplo 9, paso 1) y el fenilacetileno.

25 Ejemplo 10
2-tert-butil-6-(2-fluor-feniletinil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina



30 El compuesto epigrafiado, sólido ligeramente amarillo, EM: $m/e = 294,2$ ($M+H^+$), se puede obtener con arreglo al método general del ejemplo 1 a partir de la 6-bromo-2-tert-butil-pirazolo[1,5-a]pirimidina (ejemplo 9, paso 1) y el 1-etinil-2-fluor-benceno.

Ejemplo 11
2-tert-butil-6-(3-fluor-feniletinil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina



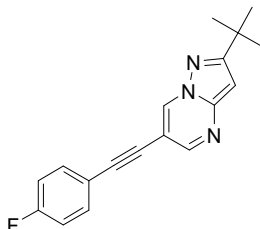
35

El compuesto epigrafiado, sólido ligeramente amarillo, EM: $m/e = 294,2$ ($M+H^+$), se puede obtener con arreglo al método general del ejemplo 1 a partir de la 6-bromo-2-*tert*-butil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidina (ejemplo 9, paso 1) y el 1-etinil-3-fluor-benceno.

5

Ejemplo 12

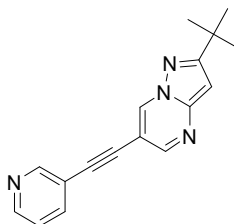
2-*tert*-butil-6-(4-fluor-feniletinil)-pirazolo[1,5-*a*]pirimidina



10 El compuesto epigrafiado, sólido ligeramente amarillo, EM: $m/e = 294,2$ ($M+H^+$), se puede obtener con arreglo al método general del ejemplo 1 a partir de la 6-bromo-2-*tert*-butil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidina (ejemplo 9, paso 1) y el 1-etinil-4-fluor-benceno.

15 Ejemplo 13

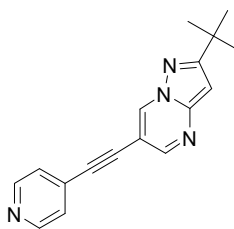
2-*tert*-butil-6-(3-piridiniletinil)-pirazolo[1,5-*a*]pirimidina



20 El compuesto epigrafiado, sólido blanco, EM: $m/e = 277,2$ ($M+H^+$), se puede obtener con arreglo al método general del ejemplo 1 a partir de la 6-bromo-2-*tert*-butil-pirazolo-[1,5-*a*]pirimidina (ejemplo 9, paso 1) y la 3-etinilpiridina.

Ejemplo 14

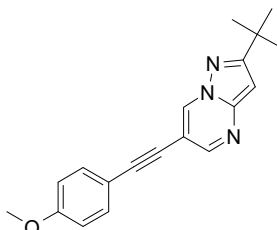
2-*tert*-butil-6-(4-piridiniletinil)-pirazolo[1,5-*a*]pirimidina



25 El compuesto epigrafiado, sólido blanco, EM: $m/e = 277,1$ ($M+H^+$), se puede obtener con arreglo al método general del ejemplo 1 a partir de la 6-bromo-2-*tert*-butil-pirazolo-[1,5-*a*]pirimidina (ejemplo 9, paso 1) y la 4-etinilpiridina.

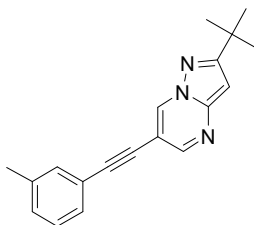
Ejemplo 15

30 2-*tert*-butil-6-(4-metoxifeniletinil)-pirazolo[1,5-*a*]pirimidina



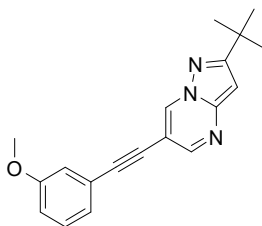
El compuesto epigrafiado, sólido amarillo, EM: $m/e = 306,2$ ($M+H^+$), se puede obtener con arreglo al método general del ejemplo 1 a partir de la 6-bromo-2-tert-butil-pirazolo-[1,5-a]pirimidina (ejemplo 9, paso 1) y el 1-etinil-4-metoxibenceno.

5 Ejemplo 16
2-tert-butil-6-m-toliletinil-pirazolo[1,5-a]pirimidina



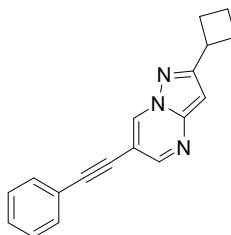
10 El compuesto epigrafiado, sólido amarillo, EM: $m/e = 290,2$ ($M+H^+$), se puede obtener con arreglo al método general del ejemplo 1 a partir de la 6-bromo-2-tert-butil-pirazolo-[1,5-a]pirimidina (ejemplo 9, paso 1) y el 1-etinil-3-metilbenceno.

Ejemplo 17
2-tert-butil-6-(3-metoxifeniletinil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina

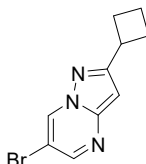


15 El compuesto epigrafiado, sólido amarillo, EM: $m/e = 306,2$ ($M+H^+$), se puede obtener con arreglo al método general del ejemplo 1 a partir de la 6-bromo-2-tert-butil-pirazolo-[1,5-a]pirimidina (ejemplo 9, paso 1) y el 1-etinil-3-metoxibenceno.

20 Ejemplo 18
2-ciclobutil-6-feniletinil-pirazolo[1,5-a]pirimidina



25 Paso 1: 6-bromo-2-ciclobutil-pirazolo[1,5-a]pirimidina



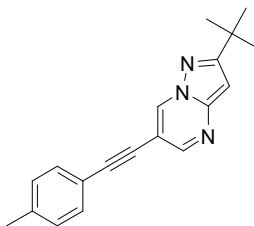
30 El compuesto epigrafiado, sólido amarillo, EM: $m/e = 254,0/252,1$ ($M+H^+$), se puede obtener con arreglo al método general del ejemplo 9, paso 1, a partir de la 5-ciclobutil-1H-pirazol-3-ilamina y el 2-bromomalonaldehído.

Paso 2: 2-ciclobutil-6-feniletinil-pirazolo[1,5-a]pirimidina

El compuesto epigrafiado, sólido ligeramente marrón, EM: $m/e = 274,3$ ($M+H^+$), se puede obtener con arreglo al método general del ejemplo 1 a partir de la 6-bromo-2-ciclobutil-pirazolo[1,5-a]pirimidina (ejemplo 18, paso 1) y el fenilacetileno.

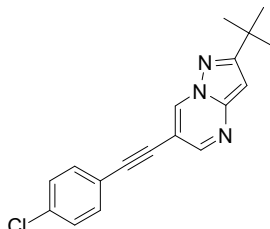
Ejemplo 19

2-tert-butil-6-p-toliletinil-pirazolo[1,5-a]pirimidina



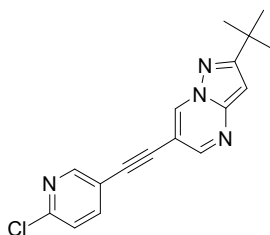
- 5 El compuesto epigrafiado, sólido ligeramente amarillo, EM: $m/e = 290,2$ ($M+H^+$), se puede obtener con arreglo al método general del ejemplo 1 a partir de la 6-bromo-2-tert-butil-pirazolo[1,5-a]pirimidina (ejemplo 9, paso 1) y el 1-etinil-4-metilbenceno.

- 10 Ejemplo 20
2-tert-butil-6-(4-cloro-feniletinil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina

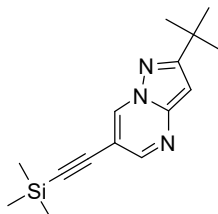


- 15 El compuesto epigrafiado, sólido ligeramente amarillo, EM: $m/e = 310,1$ ($M+H^+$), se puede obtener con arreglo al método general del ejemplo 1 a partir de la 6-bromo-2-tert-butil-pirazolo[1,5-a]pirimidina (ejemplo 9, paso 1) y el 1-etinil-4-clorobenceno.

- 20 Ejemplo 21
2-tert-butil-6-(6-cloro-piridin-3-iletinil)-pirazolo-[1,5-a]pirimidina

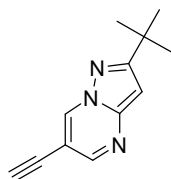


Paso 1: 2-tert-butil-6-trimetilsilaniletinil-pirazolo-[1,5-a]pirimidina



- 25 El compuesto epigrafiado, sólido marrón, EM: $m/e = 272,3$ ($M+H^+$), se puede obtener con arreglo al método general del ejemplo 1 a partir de la 6-bromo-2-tert-butil-pirazolo-[1,5-a]pirimidina (ejemplo 9, paso 1) y el trimetilsililacetileno.

Paso 2: 2-tert-butil-6-etinil-pirazolo[1,5-a]pirimidina



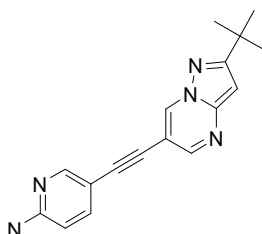
Se disuelve la 2-tert-butil-6-trimetilsilaniletinil-pirazolo[1,5-a]pirimidina (ejemplo 21, paso 1) (2,4 g, 8,85 mmoles) en diclorometano (10 ml) y se le añade a temperatura ambiente el fluoruro de tetrabutilamonio en gel de sílice (7,1 g, 10,6 mmoles, 1,5 mmoles/g). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas y se purifica por cromatografía flash introduciendo directamente la mezcla en una columna de gel de sílice de 70 g y eluyendo con heptano:acetato de etilo 100:0 -> 40:60. Se obtiene el compuesto deseado en forma de sólido ligeramente amarillo (1,45 g, rendimiento = 83%), EM: m/e = 200,2 (M+H⁺).

Paso 3: 2-tert-butil-6-(6-cloro-piridin-3-iletinil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina

El compuesto epigrafiado, sólido ligeramente amarillo, EM: m/e = 311,3 (M+H⁺), se puede obtener con arreglo al método general del ejemplo 1 a partir de la 2-tert-butil-6-etinil-pirazolo[1,5-a]pirimidina (ejemplo 21, paso 2) y la 2-cloro-5-yodopiridina.

Ejemplo 22

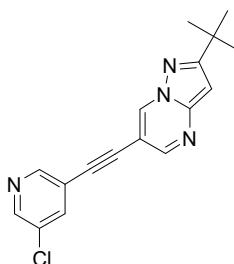
5-(2-tert-butil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-iletinil)-piridin-2-ilamina



El compuesto epigrafiado, sólido blanco mate, EM: m/e = 292,1 (M+H⁺), se puede obtener con arreglo al método general del ejemplo 1 a partir de la 2-tert-butil-6-etinil-pirazolo-[1,5-a]pirimidina (ejemplo 21, paso 2) y la 5-yodopiridina-2-amina.

Ejemplo 23

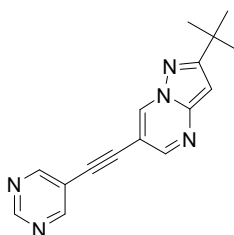
2-tert-butil-6-(5-cloro-piridin-3-iletinil)-pirazolo-[1,5-a]pirimidina



El compuesto epigrafiado, sólido ligeramente amarillo, EM: m/e = 311,2 (M+H⁺), se puede obtener con arreglo al método general del ejemplo 1 a partir de la 2-tert-butil-6-etinil-pirazolo[1,5-a]pirimidina (ejemplo 21, paso 2) y la 3-bromo-5-cloropiridina.

Ejemplo 24

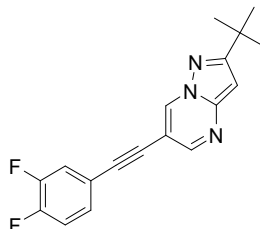
2-tert-butil-6-(5-pirimidin-5-iletinil-pirazolo[1,5-a]pirimidina



El compuesto epigrafiado, sólido ligeramente amarillo, EM: $m/e = 278,2$ ($M+H^+$), se puede obtener con arreglo al método general del ejemplo 1 a partir de la 2-*tert*-butil-6-etinil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidina (ejemplo 21, paso 2) y la 3-bromopirimidina.

Ejemplo 25

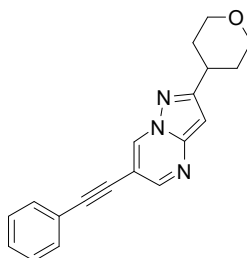
2-*tert*-butil-6-(3,4-difluor-feniletinil)-pirazolo[1,5-*a*]pirimidina



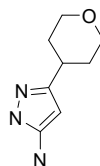
El compuesto epigrafiado, sólido ligeramente amarillo, EM: $m/e = 312,2$ ($M+H^+$), se puede obtener con arreglo al método general del ejemplo 1 a partir de la 2-*tert*-butil-6-etinil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidina (ejemplo 21, paso 2) y el 1,2-difluor-4-yodobenceno.

Ejemplo 26

6-feniletinil-2-(tetrahydro-piran-4-il)-pirazolo[1,5-*a*]pirimidina

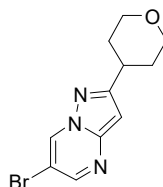


Paso 1: 5-(tetrahydro-piran-4-il)-2H-pirazol-3-ilamina



Se puede obtener el compuesto epigrafiado con arreglo al método general descrito en la solicitud de patente WO 2008/001070 (ejemplo 114).

Paso 2: 6-bromo-2-(tetrahydro-piran-4-il)-pirazolo[1,5-*a*]pirimidina



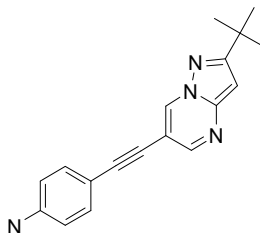
El compuesto epigrafiado, sólido ligeramente marrón, EM: $m/e = 284,0$ ($M+H^+$), se puede obtener con arreglo al método general del ejemplo 9, paso 1, a partir de la 5-(tetra-hidro-piran-4-il)-2H-pirazol-3-ilamina (ejemplo 26, paso 1) y el 2-bromomalonaldehído.

Paso 3: 6-feniletinil-2-(tetrahydro-piran-4-il)-pirazolo[1,5-*a*]pirimidina

El compuesto epigrafiado, sólido gris, EM: $m/e = 304,1$ ($M+H^+$), se puede obtener con arreglo al método general del ejemplo 1 a partir de la 6-bromo-2-(tetrahydro-piran-4-il)-pirazolo[1,5-*a*]pirimidina (ejemplo 26, paso 2) y el fenilacetileno.

Ejemplo 27

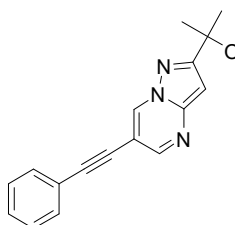
4-(2-tert-butil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-iletinil)-fenilamina



- 5 El compuesto epigrafiado, sólido marrón, EM: $m/e = 291,2 (M+H^+)$, se puede obtener con arreglo al método general del ejemplo 1 a partir de la 6-bromo-2-tert-butil-pirazolo-[1,5-a]pirimidina (ejemplo 9, paso 1) y la 4-etinilanilina.

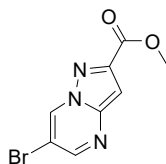
Ejemplo 28

2-(6-feniletinil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)-propan-2-ol



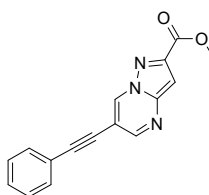
10

Paso 1: 6-bromo-pirazolo[1,5-a]pirimidina-2-carboxilato de metilo



- 15 El compuesto epigrafiado, sólido marrón, EM: $m/e = 256,0/254,1 (M+H^+)$, se puede obtener con arreglo al método general del ejemplo 9, paso 1, a partir del 5-amino-1H-pirazol-3-carboxilato de metilo y el 2-bromomalonaldehído.

Paso 2: 6-feniletinil-pirazolo[1,5-a]pirimidina-2-carboxilato de metilo



20

El compuesto epigrafiado, sólido gris, EM: $m/e = 278,2 (M+H^+)$, se puede obtener con arreglo al método general del ejemplo 1 a partir del 6-bromo-pirazolo[1,5-a]pirimidina-2-carboxilato de metilo (ejemplo 28, paso 1) y el fenilacetileno.

25 Paso 3: 2-(6-feniletinil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)-propan-2-ol

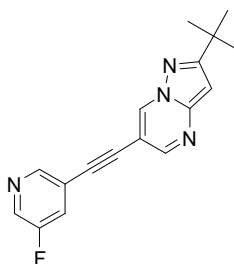
Se disuelve el 6-feniletinil-pirazolo[1,5-a]pirimidina-2-carboxilato de metilo (ejemplo 28, paso 2) (60 mg, 0,22 mmoles) en 5 ml de THF y se enfría a 0-5°C. Se le añade por goteo a 0-5°C una solución de cloruro de metilmagnesio (150 µl, 0,45 mmoles, 3 N en THF). Se agita la mezcla reaccionante a 0-5°C durante 30 minutos. Se le añade agua y se extrae la mezcla dos veces con acetato de etilo. Se secan los extractos orgánicos con sulfato sódico, se filtran y se concentran. Se purifica el producto en bruto por cromatografía flash a través de gel de sílice (heptano:EtOAc 100:0 -> 70:30) y se suspende en Et₂O. Se obtiene el compuesto deseado en forma de sólido ligeramente marrón (7 mg, rendimiento = 12%), EM: $m/e = 278,1 (M+H^+)$.

30

Ejemplo 29

2-tert-butil-6-(5-fluor-piridin-3-iletinil)-pirazolo-[1,5-a]pirimidina

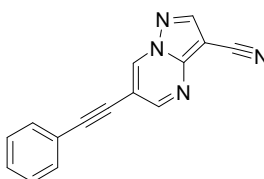
35



5 El compuesto epigrafiado, sólido ligeramente amarillo, EM: $m/e = 295,3$ ($M+H^+$), se puede obtener con arreglo al método general del ejemplo 1 a partir de la 2-tert-butil-6-etinil-pirazolo[1,5-a]pirimidina (ejemplo 21, paso 2) y el 3-bromo-5-fluorobenceno.

Ejemplo 30

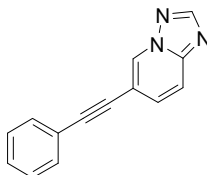
6-feniletinil-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbonitrilo



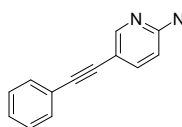
10 El compuesto epigrafiado, sólido amarillo, EM: $m/e = 245,2$ ($M+H^+$), se puede obtener con arreglo al método general del ejemplo 1 a partir del 6-bromo-pirazolo(1,5-A)pirimidina-3-carbonitrilo y el fenilacetileno.

Ejemplo 31

15 6-feniletinil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina



Paso 1: 5-feniletinil-piridin-2-ilamina



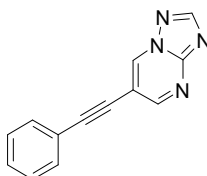
20 El compuesto epigrafiado, sólido ligeramente amarillo, EM: $m/e = 195,2$ ($M+H^+$), se puede obtener con arreglo al método general del ejemplo 1 a partir de la 2-amino-5-yodo-piridina y el fenilacetileno.

Paso 2: 6-feniletinil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina

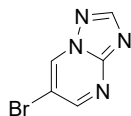
25 El compuesto epigrafiado, sólido blanco, EM: $m/e = 220,3$ ($M+H^+$), se puede obtener con arreglo al método general descrito en la solicitud de patente WO 2007/059257 (página 109, pasos A, B y C) partiendo de la 5-feniletinil-piridin-2-ilamina (ejemplo 31, paso 1).

Ejemplo 32

30 6-feniletinil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina



Paso 1: 6-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina



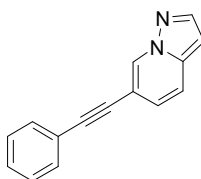
El compuesto epigrafiado, sólido blanco, EM: $m/e = 201,0/199,2$ ($M+H^+$), se puede obtener con arreglo al método general descrito en la solicitud de patente WO 2007/059257 (página 109, pasos A, B y C) partiendo de la 2-amino-5-bromo-pirimidina.

Paso 2: 6-feniletinil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina

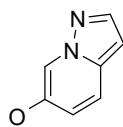
El compuesto epigrafiado, sólido ligeramente marrón, EM: $m/e = 221,2$ ($M+H^+$), se puede obtener con arreglo al método general del ejemplo 1 a partir de la 6-bromo-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]pirimidina (ejemplo 32, paso 1) y el fenilacetileno.

Ejemplo 33

6-feniletinil-pirazolo[1,5-a]piridina

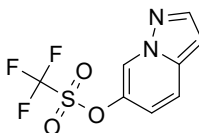


Paso 1: pirazolo[1,5-a]piridin-6-ol



El compuesto epigrafiado, sólido blanco, EM: $m/e = 135,1$ ($M+H^+$), se puede obtener con arreglo al método general descrito en EP-1972628.

Paso 2: trifluor-metanosulfonato de pirazolo[1,5-a]-piridin-6-ilo



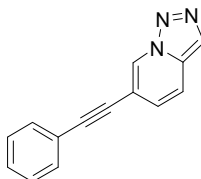
Se disuelve el pirazolo[1,5-a]piridin-6-ol (ejemplo 22, paso 1) (200 mg, 1,49 mmoles) en diclorometano (10 ml) y se le añaden a 0-5°C la trietilamina (200 μ l, 1,49 mmoles) y el anhídrido trifluormetanosulfónico (250 μ l, 1,49 mmoles). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora y se extrae con una solución saturada de NaHCO_3 y dos veces con diclorometano. Se extraen las fases orgánicas con salmuera, se secan con Na_2SO_4 , se filtran y se concentran a sequedad. Se obtiene el compuesto deseado en forma de sólido blanco (400 mg, rendimiento cuantitativo), EM: $m/e = 267,0$ ($M+H^+$).

Paso 3: 6-feniletinil-pirazolo[1,5-a]piridina

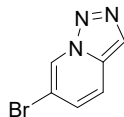
El compuesto epigrafiado, sólido ligeramente amarillo, EM: $m/e = 219,2$ ($M+H^+$), se puede obtener con arreglo al método general del ejemplo 1 a partir del trifluor-metano-sulfonato de pirazolo[1,5-a]piridin-6-ilo (ejemplo 33, paso 2) y el fenilacetileno.

Ejemplo 34

6-feniletinil-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridina



Paso 1: 6-bromo-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridina



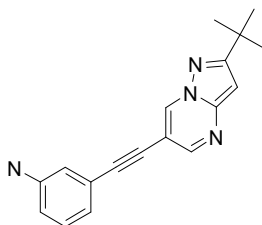
5 El compuesto epigrafiado, sólido ligeramente marrón, EM: $m/e = 200,1/198,0$ ($M+H^+$), se puede obtener con arreglo al método general como se describe en B. Abarca y col. / Tetrahedron **64**, 3794-3801, 2008.

Paso 2: 6-feniletinil-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridina

10 El compuesto epigrafiado, sólido ligeramente marrón, EM: $m/e = 220,3$ ($M+H^+$), se puede obtener con arreglo al método general del ejemplo 1 a partir de la 6-bromo-[1,2,3]-triazolo[1,5-a]piridina (ejemplo 34, paso 1) y el fenilacetileno.

Ejemplo 35

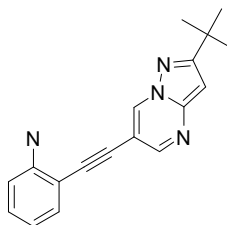
3-(2-tert-butil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-iletinil)-fenilamina



15 El compuesto epigrafiado, sólido ligeramente amarillo, EM: $m/e = 291,2$ ($M+H^+$), se puede obtener con arreglo al método general del ejemplo 1 a partir de la 6-bromo-2-tert-butil-pirazolo[1,5-a]pirimidina (ejemplo 9, paso 1) y la 3-etinil-anilina.

20 Ejemplo 36

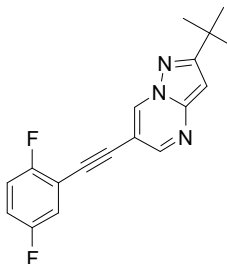
2-(2-tert-butil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-iletinil)-fenilamina



25 El compuesto epigrafiado, sólido ligeramente amarillo, EM: $m/e = 291,2$ ($M+H^+$), se puede obtener con arreglo al método general del ejemplo 1 a partir de la 6-bromo-2-tert-butil-pirazolo[1,5-a]pirimidina (ejemplo 9, paso 1) y la 2-etinil-anilina.

Ejemplo 37

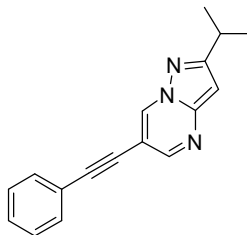
30 2-tert-butil-6-(2,5-difluor-feniletinil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina



35 El compuesto epigrafiado, un sólido blanco, EM: $m/e = 312,2$ ($M+H^+$), se puede obtener con arreglo al método general del ejemplo 1 a partir de la 2-tert-butil-6-etinil-pirazolo[1,5-a]pirimidina (ejemplo 21, paso 2) y el 1,4-difluor-2-yodobenceno.

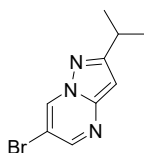
Ejemplo 38

2-isopropil-6-feniletinil-pirazolo[1,5-a]pirimidina



5

Paso 1: 6-bromo-2-isopropil-pirazolo[1,5-a]pirimidina



10

El compuesto epigrafiado, un sólido ligeramente amarillo, EM: $m/e = 240,2/242,2$ ($M+H^+$), se puede obtener con arreglo al método general del ejemplo 1, paso 1, a partir de la 5-isopropil-2H-pirazol-3-ilamina.

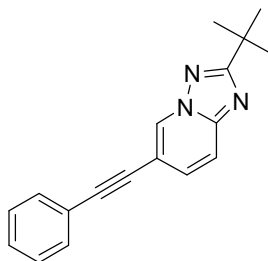
Paso 2: 2-isopropil-6-feniletinil-pirazolo[1,5-a]pirimidina

15

El compuesto epigrafiado, un sólido marrón, EM: $m/e = 245,2$ ($M+H^+$), se puede obtener con arreglo al método general del ejemplo 1 a partir de la 6-bromo-2-isopropil-pirazolo-[1,5-a]pirimidina (ejemplo 38, paso 1) y el fenilacetileno.

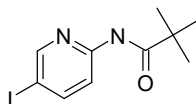
Ejemplo 39

2-tert-butil-6-feniletinil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina



20

Paso 1: N-(5-yodo-piridin-2-il)-2,2-dimetil-propionamida

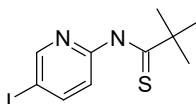


25

Se disuelve la 5-yodopiridina-2-amina (5 g, 22,7 mmoles) en 50 ml de diclorometano y se le añade a temperatura ambiente la Et_3N (6,3 ml, 45,5 mmoles, 2 eq.). Se enfría la mezcla a 0-5°C y se le añade por goteo el cloruro de pivaloilo (3,4 ml, 27,3 mmoles, 1,2 eq.). Se agita la mezcla reaccionante a 0-5°C durante 1 hora. Se le añade una solución saturada de $NaHCO_3$ y se extrae la mezcla con diclorometano. Se secan los extractos orgánicos con sulfato sódico, se filtran y se concentran a sequedad. Se obtiene la N-(5-yodopiridin-2-il)pivalamida deseada (7,34 g, rendimiento = 99,8 %) en forma de aceite marrón, EM: $m/e = 305,0$ ($M+H^+$).

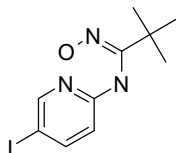
30

Paso 2: N-(5-yodo-piridin-2-il)-2,2-dimetil-tio-propionamida



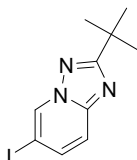
Se disuelve la N-(5-yodo-piridin-2-il)-2,2-dimetil-propionamida (ejemplo 39, paso 1) (5,8 g, 19,1 mmoles) en 30 ml de tolueno y se le añade a temperatura ambiente el reactivo de Lawesson (7,7 g, 19,1 mmoles, 1 eq.). Se agita la mezcla reaccionante a 110°C durante 48 horas. Se purifica el producto en bruto por cromatografía flash introduciendo directamente la mezcla reaccionante en tolueno enfriado en una columna de gel de sílice de 300 g y eluyendo con heptano:acetato de etilo 100:0 -> 80:20. Se obtiene la N-(5-yodo-piridin-2-il)-2,2-dimetil-tiopropionamida deseada en forma de aceite amarillo (5,1 g, rendimiento = 75%), EM: m/e = 321,0 (M+H⁺).

Paso 3: N-hidroxi-N'-(5-yodo-piridin-2-il)-2,2-dimetil-propionamidina



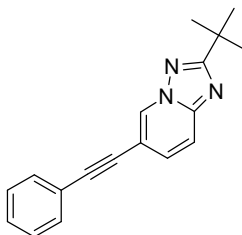
Se disuelve la N-(5-yodo-piridin-2-il)-2,2-dimetil-tio-propionamida (ejemplo 39, paso 2) (5,1 g, 15,9 mmoles) en 50 ml de EtOH y se le añaden a temperatura ambiente la Et₃N (2,9 ml, 20,7 mmoles, 1,3 eq.) y el clorhidrato de la hidroxilamina (1,3 g, 19,1 mmoles, 1,2 eq.). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas. Se diluye la suspensión con 100 ml de agua y se filtra. Se lavan los cristales con agua y se secan a 50°C durante 2 horas y <10 mbares. Se obtiene la N-hidroxi-N'-(5-yodo-piridin-2-il)-2,2-dimetil-propionamidina deseada (4,35 g, rendimiento = 86%) en forma de sólido blanco, EM: m/e = 319,9 (M+H⁺).

Paso 4: 2-tert-butil-6-yodo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina



Se suspende la N-hidroxi-N'-(5-yodo-piridin-2-il)-2,2-dimetil-propionamidina (ejemplo 39, paso 3) (2,8 g, 8,77 mmoles) en 15 ml de tolueno y piridina (2,8 ml, 35,1 mmoles, 4 eq.). Se enfría la mezcla a 0-5°C y se le añade el cloruro de p-toluenosulfonilo (6,7 g, 35,1 mmoles, 4 eq.). Se agita la mezcla reaccionante a 0-5°C durante 1 hora y a temperatura ambiente durante 4 horas. Se extrae la mezcla reaccionante con una solución saturada de NaHCO₃ y dos veces con un pequeño volumen de diclorometano. Se purifica el producto en bruto por cromatografía flash introduciendo directamente las fases de diclorometano en una columna de gel de sílice de 20 g y eluyendo con heptano:acetato de etilo 100:0 -> 0:100. Se obtiene la 2-tert-butil-6-yodo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina deseada (2 g, rendimiento = 76%) en forma de aceite ligeramente amarillo, EM: m/e = 302,1 (M+H⁺).

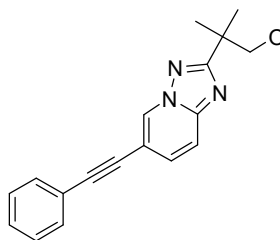
Paso 5: 2-tert-butil-6-feniletinil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina



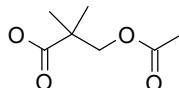
El compuesto epigrafiado, un sólido amarillo, EM: m/e = 276,2 (M+H⁺), se puede obtener con arreglo al método general del ejemplo 1 a partir de la 2-tert-butil-6-yodo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (ejemplo 39, paso 4) y el fenilacetileno.

Ejemplo 40

2-metil-2-(6-feniletinil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-propan-1-ol

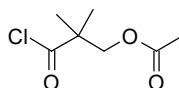


Paso 1: ácido 3-acetoxi-2,2-dimetil-propiónico



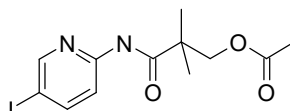
5 En atmósfera de nitrógeno se calienta a 80°C durante 2 horas una solución del ácido 3-hidroxi-2,2-dimetil-propiónico (1,5 g, 12,69 mmoles) en 5 ml de cloruro de acetilo. Se evapora el exceso de cloruro de acetilo a presión reducida. Se disuelve el residuo resultante en diclorometano y se lava con agua. Se separa la fase orgánica, se seca y se concentra, obteniéndose el ácido 3-acetoxi-2,2-dimetil-propiónico deseado (1,65 g, rendimiento = 81%) en forma de líquido incoloro.

Paso 2: acetato de 2-clorocarbonil-2-metil-propilo



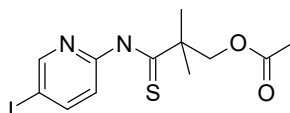
15 A una solución del ácido acetoxi-2,2-dimetil-propiónico (ejemplo 40, paso 1) (2,2 g, 13,75 mmoles) en CH₂Cl₂ (25 ml), se le añaden el cloruro de oxalilo (2,62 ml, 27,50 mmoles) y 2-4 gotas de DMF y se agita a 25°C durante 3 horas. Se evapora el disolvente y se emplea directamente el acetato de 2-clorocarbonil-2-metil-propilo resultante (2,4 g) en el paso siguiente sin purificación.

20 Paso 3: acetato de 2-(5-yodo-piridin-2-ilcarbamoi)-2-metil-propilo



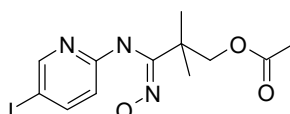
25 El compuesto epigrafiado, un sólido blanco, EM: m/e = 363,2 (M+H⁺), se puede obtener con arreglo al método general del ejemplo 39, paso 1, a partir de la 2-amino-5-yodopiridina y el acetato de 2-clorocarbonil-2-metil-propilo (ejemplo 40, paso 2).

Paso 4: acetato de 2-(5-yodo-piridin-2-iltiocarbamoil)-2-metil-propilo



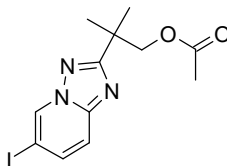
30 El compuesto epigrafiado, EM: m/e = 379,4 (M+H⁺), se puede obtener con arreglo al método general del ejemplo 39, paso 2 a partir del acetato de 2-(5-yodo-piridin-2-il-carbamoi)-2-metil-propilo (ejemplo 40, paso 3).

Paso 5: acetato de 2-[N-hidroxi-N'-(5-yodo-piridin-2-il)-carbamimidoil]-2-metil-propilo



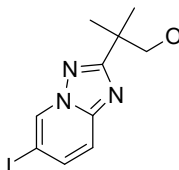
35 El compuesto epigrafiado, EM: m/e = 378,0 (M+H⁺), se puede obtener con arreglo al método general del ejemplo 39, paso 3, a partir del acetato de 2-(5-yodo-piridin-2-il-tio-carbamoi)-2-metil-propilo (ejemplo 40, paso 4).

Paso 6: acetato de 2-(6-yodo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-2-metil-propilo



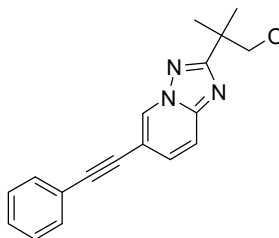
5 El compuesto epigrafiado, un sólido blanco, EM: $m/e = 360,0$ ($M+H^+$), se puede obtener con arreglo al método general del ejemplo 39, paso 4, a partir del acetato de 2-[N-hidroxi-N'-(5-yodo-piridin-2-il)-carbamimidoil]-2-metil-propilo (ejemplo 40, paso 5).

Paso 7: 2-(6-yodo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-2-metil-propan-1-ol



10 Se agita a 25°C durante 2 horas una solución del acetato de 2-(6-yodo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-2-metil-propilo (ejemplo 40, paso 6) (750 mg, 2,09 mmoles) y K_2CO_3 (576 mg, 4,18 mmoles, 2 eq.) en MeOH (8 ml). Se evapora el disolvente y se purifica el producto en bruto resultante por cromatografía de columna. Se obtiene el 2-(6-yodo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-2-metil-propan-1-ol deseado (662 mg, rendimiento = 91%) en forma de sólido blanco,
15 EM: $m/e = 318,0$ ($M+H^+$).

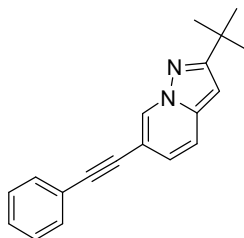
Paso 8: 2-metil-2-(6-feniletinil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-propan-1-ol



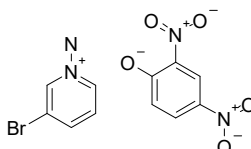
20 El compuesto epigrafiado, un sólido marrón, EM: $m/e = 292,0$ ($M+H^+$), se puede obtener con arreglo al método general del ejemplo 1 a partir del 2-(6-yodo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-2-metil-propan-1-ol (ejemplo 40, paso 7) y el fenilacetileno.

Ejemplo 41

25 2-tert-butil-6-feniletinil-pirazolo[1,5-a]piridina



Paso 1: 2,4-dinitro-fenolato de 1-amino-3-bromo-piridinio

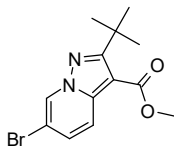


30

A una solución de la 3-bromopiridina (2,3 g, 15,0 mmoles) en acetonitrilo (4 ml) se le añade la O-(2,4-dinitro-fenil)-hidroxilamina (3,0 g, 15,0 mmoles, 1 eq.) y se agita la mezcla reaccionante a 40°C durante 16 horas. Se evapora el disolvente, se tritura el residuo resultante con éter y se seca, obteniéndose el deseado 2,4-dinitro-fenolato de 1-amino-3-bromo-piridinio (4,5 g, rendimiento = 85%) en forma de sólido marrón.

5

Paso 2: 6-bromo-2-tert-butil-pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxilato de metilo

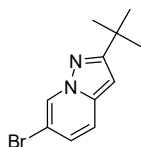


10

A una solución del 2,4-dinitro-fenolato de 1-amino-3-bromo-piridinio (ejemplo 41, paso 1) (1,98 g, 14,16 mmoles) en DMF (20 ml) se le añaden el 4,4-dimetil-pent-2-inoato de metilo (CAS 20607-85-6) (5 g, 14,16 mmoles, 1 eq.) y K₂CO₃ (3,9 g, 28,3 mmoles, 2 eq.) y se agita a 25°C purgando con aire. Se evapora completamente la DMF, se disuelve el residuo en acetato de etilo y se lava con agua (100 ml). Se seca el extracto orgánico con sulfato sódico, se filtra y se concentra a sequedad. Se purifica por cromatografía de columna el producto en bruto resultante junto con el regioisómero no deseado, el 4-bromo-2-tert-butil-pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxilato de metilo. Se obtiene el 6-bromo-2-tert-butil-pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxilato de metilo deseado (1,04 g, rendimiento = 24%) en forma de sólido blanco, EM: m/e = 312,2 (M+H⁺).

15

Paso 3: 6-bromo-2-tert-butil-pirazolo[1,5-a]piridina

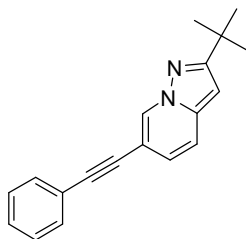


20

Se calienta a 80°C durante 36 horas una solución del 6-bromo-2-tert-butil-pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxilato de metilo (ejemplo 41, paso 2) (1,1 g, 3,53 mmoles) en H₂SO₄ (5 ml) y H₂O (5 ml). Se neutraliza la mezcla reaccionante con hidróxido sódico 2 N y se extrae con acetato de etilo (4 x 60 ml). Se secan los extractos orgánicos con sulfato sódico, se filtran y se concentran a sequedad. Se purifica el producto en bruto por cromatografía flash a través de gel de sílice (heptano:EtOAc 95:5 -> 90:10). Se obtiene la 6-bromo-2-tert-butil-pirazolo[1,5-a]piridina deseada (370 mg, rendimiento = 38%) en forma de sólido blanco, EM: m/e = 254,2 (M+H⁺).

25

Paso 4: 2-tert-butil-6-feniletinil-pirazolo[1,5-a]piridina

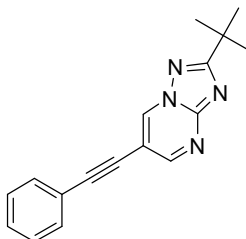


30

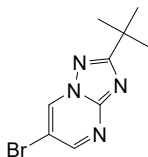
El compuesto epigrafiado, un sólido blanco, EM: m/e = 275,4 (M+H⁺), se puede obtener con arreglo al método general del ejemplo 1 a partir de la 6-bromo-2-tert-butil-pirazolo-[1,5-a]piridina (ejemplo 41, paso 3) y el fenilacetileno.

35

Ejemplo 42
2-tert-butil-6-feniletinil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina

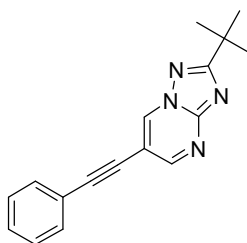


Paso 1: 6-bromo-2-tert-butil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina



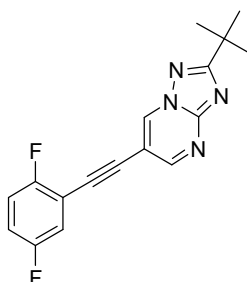
- 5 Se disuelve la 3-tert-butil-1H-1,2,4-triazol-5-amina (CAS 202403-45-0) (al 35%, 13 g, 32,5 mmoles) en ácido acético (50 ml) y se le añade el 2-bromomalonaldehído (7,35 g, 48,7 mmoles, 1,5 eq.). Se agita la mezcla reaccionante a 60°C durante 3 horas. Se concentra la mezcla reaccionante, se neutraliza con una solución saturada de NaHCO₃ 2 N y se extrae dos veces con diclorometano. Se secan los extractos orgánicos con sulfato sódico, se filtran y se concentran a sequedad. Se purifica el producto en bruto por cromatografía flash a través de 70 g de gel de sílice (heptano:EtOAc 100:0 -> 50:50). Se obtiene la 6-bromo-2-tert-butil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina deseada (6,83 g, rendimiento = 83%) en forma de sólido blanco, EM: m/e = 255,0/257,1 (M+H⁺).
- 10

Paso 2: 2-tert-butil-6-feniletinil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina

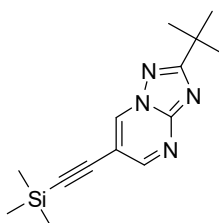


- 15 El compuesto epigrafiado, un sólido amarillo, EM: m/e = 277,1 (M+H⁺), se puede obtener con arreglo al método general del ejemplo 1 a partir de la 6-bromo-2-tert-butil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina (ejemplo 42, paso 1) y el fenilacetileno.

- 20 Ejemplo 43
2-tert-butil-6-(2,5-difluor-feniletinil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina

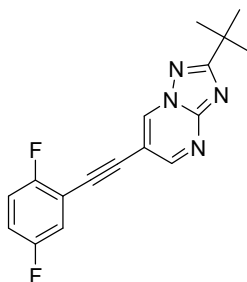


Paso 1: 2-tert-butil-6-trimetilsilaniletinil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina



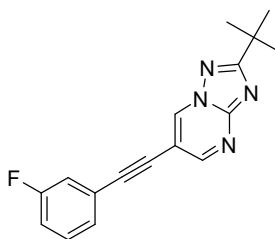
- 25 El compuesto epigrafiado, un sólido ligeramente amarillo, EM: m/e = 273,3 (M+H⁺), se puede obtener con arreglo al método general del ejemplo 1 a partir de la 6-bromo-2-tert-butil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina (ejemplo 42, paso 1) y el etinil-trimetil-silano.

- 30 Paso 2: 2-tert-butil-6-(2,5-difluor-feniletinil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina



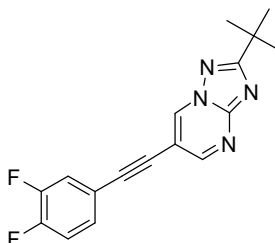
Se disuelve la 2-tert-butil-6-trimetilsilaniletinil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina (ejemplo 43, paso 1) (100 mg, 0,37 mmoles) en DMF (1 ml). En atmósfera de nitrógeno se le añaden el 1,4-difluor-2-yodobenceno (176 mg, 0,73 mmoles, 2 eq.), la Et₃N (150 µl, 1,1 mmoles, 3 eq.), el dicloruro de bis-(trifenilfosfina)-paladio (II) (13 mg, 0,02 mmoles, 0,05 eq.), la trifenilfosfina (3 mg, 0,011 mmoles, 0,03 eq.) y el yoduro de cobre (I) (2 mg, 0,011, 0,03 eq.) y se calienta la mezcla a 80°C. Se le añade por goteo a 80°C en 20 minutos el TBAF 1 M en THF (440 µl, 0,44 mmoles, 1,2 eq.). Se agita la mezcla reaccionante a 80°C durante 5 minutos. Se concentra la mezcla reaccionante y se extrae con una solución saturada de NaHCO₃ y dos veces con un pequeño volumen de diclorometano. Se purifica el producto en bruto por cromatografía flash introduciendo directamente las fases de diclorometano en una columna de 20 g de gel de sílice y eluyendo con heptano:acetato de etilo 100:0 -> 50:50. Se obtiene la 2-tert-butil-6-(2,5-difluor-feniletinil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-pirimidina deseada (73 mg, rendimiento = 64%) en forma de sólido ligeramente amarillo, EM: m/e = 313,1 (M+H⁺).

Ejemplo 44
2-tert-butil-6-(3-fluor-feniletinil)-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]pirimidina



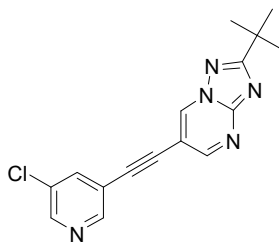
El compuesto epigrafiado, un sólido ligeramente amarillo, EM: m/e = 295,2 (M+H⁺), se puede obtener con arreglo al método general del ejemplo 1 a partir de la 6-bromo-2-tert-butil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina (ejemplo 42, paso 1) y el etinil-3-fluorbenceno.

Ejemplo 45
2-tert-butil-6-(3,4-difluor-feniletinil)-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]pirimidina



El compuesto epigrafiado, un sólido ligeramente amarillo, EM: m/e = 313,1 (M+H⁺), se puede obtener con arreglo al método general del ejemplo 43, paso 2, a partir de la 2-tert-butil-6-trimetilsilaniletinil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-pirimidina (ejemplo 43, paso 1) y el 3,4-difluor-4-yodo-benceno.

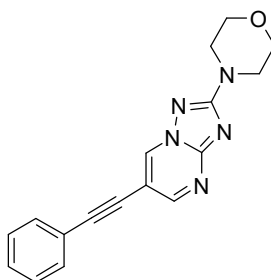
Ejemplo 46
2-tert-butil-6-(5-cloro-piridin-3-iletinil)-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]pirimidina



5 El compuesto epigrafiado, un sólido ligeramente amarillo, EM: $m/e = 312,2/314,1$ ($M+H^+$), se puede obtener con arreglo al método general del ejemplo 43, paso 2 a partir de la 2-tert-butil-6-trimetilsilaniletinil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-pirimidina (ejemplo 43, paso 1) y la 3-cloro-5-yodopiridina.

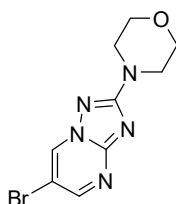
Ejemplo 47

2-morfolin-4-il-6-feniletinil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-pirimidina



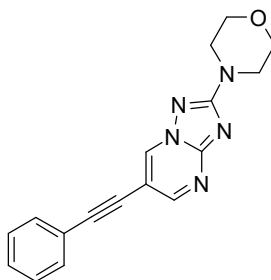
10

Paso 1: 6-bromo-2-morfolin-4-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-pirimidina



15 El compuesto epigrafiado, un sólido ligeramente amarillo, EM: $m/e = 284,2/286,1$ ($M+H^+$), se puede obtener con arreglo al método general del ejemplo 42, paso 1, a partir de la 5-morfolin-4-il-2H-[1,2,4]triazol-3-ilamina (CAS 51420-46-3) y el 2-bromomalonaldehído.

Paso 2: 2-morfolin-4-il-6-feniletinil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina

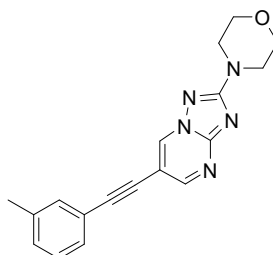


20

El compuesto epigrafiado, un sólido ligeramente marrón, EM: $m/e = 306,1$ ($M+H^+$), se puede obtener con arreglo al método general del ejemplo 1 a partir de la 6-bromo-2-morfolin-4-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina (ejemplo 47, paso 1) y el fenilacetileno.

25 Ejemplo 48

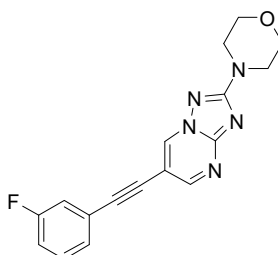
2-morfolin-4-il-6-m-toliletinil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-pirimidina



El compuesto epigrafiado, un sólido marrón, EM: $m/e = 320,2$ ($M+H^+$), se puede obtener con arreglo al método general del ejemplo 1 a partir de la 6-bromo-2-morfolin-4-il-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]pirimidina (ejemplo 47, paso 1) y el etinil-3-metilbenceno.

Ejemplo 49

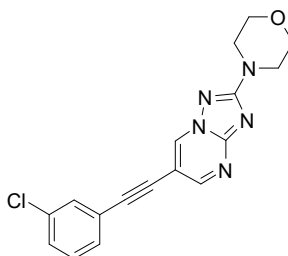
6-(3-fluor-feniletinil)-2-morfolin-4-il-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]pirimidina



El compuesto epigrafiado, un sólido ligeramente marrón, EM: $m/e = 324,3$ ($M+H^+$), se puede obtener con arreglo al método general del ejemplo 1 a partir de la 6-bromo-2-morfolin-4-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina (ejemplo 47, paso 1) y el etinil-3-fluorbenceno.

Ejemplo 50

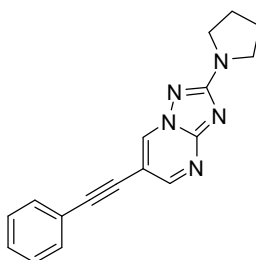
6-(3-cloro-feniletinil)-2-morfolin-4-il-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]pirimidina



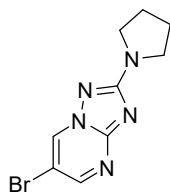
El compuesto epigrafiado, un sólido ligeramente marrón, EM: $m/e = 340,0/342,1$ ($M+H^+$), se puede obtener con arreglo al método general del ejemplo 1 a partir de la 6-bromo-2-morfolin-4-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina (ejemplo 47, paso 1) y el etinil-3-clorobenceno.

Ejemplo 51

6-feniletinil-2-pirrolidin-1-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina

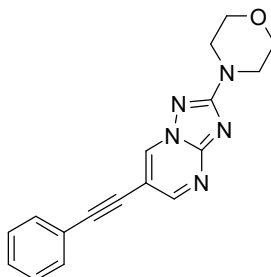


Paso 1: 6-bromo-2-pirrolidin-1-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina



- 5 El compuesto epigrafiado, un sólido ligeramente rojo, EM: $m/e = 268,1/270,1$ ($M+H^+$), se puede obtener con arreglo al método general del ejemplo 42, paso 1, a partir de la 5-pirrolidin-1-il-1H-[1,2,4]triazol-3-ilamina (CAS 154956-89-5) y el 2-bromomalonaldehído.

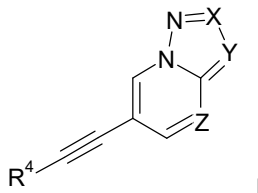
Paso 2: 6-feniletinil-2-pirrolidin-1-il-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]pirimidina



- 10 El compuesto epigrafiado, un sólido ligeramente marrón, EM: $m/e = 290,2$ ($M+H^+$), se puede obtener con arreglo al método general del ejemplo 1 a partir de la 6-bromo-2-pirrolidin-1-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina (ejemplo 51, paso 1) y el fenilacetileno.

REIVINDICACIONES

1. Derivados de etinilo de la fórmula I



5 en la que:

X es N o C-R¹;

Y es N o C-R²;

Z es CH o N;

10 R⁴ es un sustituyente aromático de 6 eslabones que contiene 0, 1 ó 2 átomos de nitrógeno, opcionalmente sustituido de 1 a 3 veces por grupos elegidos entre halógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ y NRR';

R¹ es hidrógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, hidroxilo, hidroxialquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₁₋₄ o es heterocicloalquilo opcionalmente sustituido por hidroxilo o alcoxi C₁₋₄,

R² es hidrógeno, CN, alquilo C₁₋₄ o heterocicloalquilo;

15 R y R' son con independencia entre sí hidrógeno o alquilo C₁₋₄,

o a una sal farmacéuticamente aceptable o una sal de adición de ácido, a una mezcla racémica, o a sus correspondientes enantiómeros y/o isómeros ópticos y/o estereoisómeros,

con la condición que se excluyen los compuestos

6-(3-clorofeniletinil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina

20 6-(3-fluorofeniletinil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina

6-(3-metilfeniletinil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina

6-(4-clorofeniletinil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina

6-(4-fluorofeniletinil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina

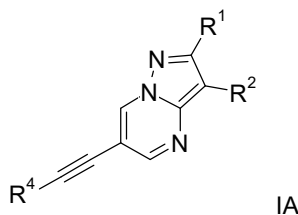
6-(4-metilfeniletinil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina

25 6-(3,4-difluorofeniletinil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina

6-(2-clorofeniletinil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina y

6-(6-metilpiridin-2iletinil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina.

2. Derivados de etinilo de la fórmula IA según la reivindicación 1 para los compuestos de la fórmula I, en la que X es C-R¹ y Y es C-R² y Z es N,



en la que:

R⁴ es un sustituyente aromático de 6 eslabones que contiene 0, 1 ó 2 átomos de nitrógeno, opcionalmente sustituido de 1 a 3 veces por grupos elegidos entre halógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ y NRR';

35 R¹ es hidrógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, hidroxilo, hidroxialquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₇ o es heterocicloalquilo opcionalmente sustituido por hidroxilo o alcoxi C₁₋₄;

R² es hidrógeno, CN, alquilo C₁₋₄ o heterocicloalquilo;

R y R' son con independencia entre sí hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

40 o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, una mezcla racémica, o sus correspondientes enantiómeros y/o isómeros ópticos y/o estereoisómeros.

3. Derivados de etinilo de la fórmula IA según la reivindicación 2, cuyos compuestos son:

6-feniletinil-pirazolo[1,5-a]pirimidina

2-metil-6-feniletinil-pirazolo[1,5-a]pirimidina

45 6-(2-fluor-feniletinil)-2-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidina

6-(3-fluor-feniletinil)-2-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidina

6-(4-fluor-feniletinil)-2-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidina

2-metil-6-piridin-4-iletinil-pirazolo[1,5-a]pirimidina

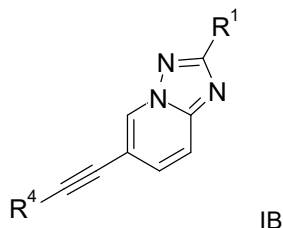
2-metil-6-p-toliletinil-pirazolo[1,5-a]pirimidina

50 6-(4-cloro-feniletinil)-2-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidina

2-tert-butil-6-feniletinil-pirazolo[1,5-a]pirimidina

- 2-tert-butil-6-(2-fluor-feniletinil)-pirazolo[1,5-a]-pirimidina
 2-tert-butil-6-(3-fluor-feniletinil)-pirazolo[1,5-a]-pirimidina
 2-tert-butil-6-(4-fluor-feniletinil)-pirazolo[1,5-a]-pirimidina
 2-tert-butil-6-piridin-3-iletinil-pirazolo[1,5-a]pirimidina
 5 2-tert-butil-6-piridin-4-iletinil-pirazolo[1,5-a]pirimidina
 2-tert-butil-6-(4-metoxi-feniletinil)-pirazolo[1,5-a]-pirimidina
 2-tert-butil-6-m-toliletinil-pirazolo[1,5-a]pirimidina
 2-tert-butil-6-(3-metoxi-feniletinil)-pirazolo[1,5-a]-pirimidina
 2-ciclobutil-6-feniletinil-pirazolo[1,5-a]pirimidina
 10 2-tert-butil-6-p-toliletinil-pirazolo[1,5-a]pirimidina
 2-tert-butil-6-(4-cloro-feniletinil)-pirazolo[1,5-a]-pirimidina
 2-tert-butil-6-(6-cloro-piridin-3-iletinil)-pirazolo[1,5-a]-pirimidina
 5-(2-tert-butil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-iletinil)-piridin-2-ilamina
 2-tert-butil-6-(5-cloro-piridin-3-iletinil)-pirazolo[1,5-a]-pirimidina
 15 2-tert-butil-6-pirimidin-5-iletinil-pirazolo[1,5-a]pirimidina
 2-tert-butil-6-(3,4-difluor-feniletinil)-pirazolo[1,5-a]-pirimidina
 6-feniletinil-2-(tetrahidro-piran-4-il)-pirazolo[1,5-a]-pirimidina
 4-(2-tert-butil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-iletinil)-fenil-amina
 2-(6-feniletinil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)-propan-2-ol
 20 2-tert-butil-6-(5-fluor-piridin-3-iletinil)-pirazolo[1,5-a]-pirimidina
 6-feniletinil-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbonitrilo
 3-(2-tert-butil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-iletinil)-fenil-amina
 2-(2-tert-butil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-iletinil)-fenil-amina
 2-tert-butil-6-(2,5-difluor-feniletinil)-pirazolo[1,5-a]-pirimidina o
 25 2-isopropil-6-feniletinil-pirazolo[1,5-a]pirimidina.

4. Derivados de etinilo de la fórmula IB según la reivindicación 1 para los compuestos de la fórmula I, en la que X es C-R¹, Y es N y Z es CH,

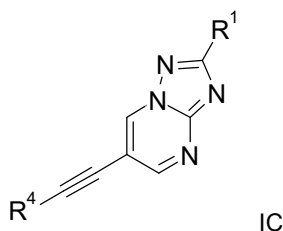


- 30 en la que:
 R⁴ es un sustituyente aromático de 6 eslabones que contiene 0, 1 ó 2 átomos de nitrógeno, opcionalmente sustituido de 1 a 3 veces por grupos elegidos entre halógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ y NRR¹;
 R¹ es hidrógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, hidroxil, hidroxialquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₁₋₄ o es heterocicloalquilo opcionalmente sustituido por hidroxil o alcoxi C₁₋₄;
 35 R y R¹ son con independencia entre sí hidrógeno o alquilo C₁₋₄;
 o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, una mezcla racémica, o sus correspondientes enantiómeros y/o isómeros ópticos y/o estereoisómeros,
 con la condición que se excluyen los compuestos
 40 6-(3-clorofeniletinil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina
 6-(3-fluorofeniletinil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina
 6-(3-metilfeniletinil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina
 6-(4-clorofeniletinil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina
 6-(4-fluorofeniletinil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina
 6-(4-metilfeniletinil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina
 45 6-(3,4-difluorofeniletinil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina
 6-(2-clorofeniletinil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina y
 6-(6-metilpiridin-2-iletinil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina.

5. Derivados de etinilo de la fórmula IB según la reivindicación 4, dichos compuestos son:

- 50 6-feniletinil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina
 2-tert-butil-6-feniletinil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina o
 2-metil-2-(6-feniletinil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-propan-1-ol.

6. Derivados de etinilo de la fórmula IC según la reivindicación 1 para los compuestos de la fórmula I, en la que X es C-R¹ y Y y Z son N,



en la que:

R⁴ es un sustituyente aromático de 6 eslabones que contiene 0, 1 ó 2 átomos de nitrógeno, opcionalmente sustituido de 1 a 3 veces por grupos elegidos entre halógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ y NRR';

5 R¹ es hidrógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, hidroxil, hidroxialquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₁₋₄ o es heterocicloalquilo opcionalmente sustituido por hidroxil o alcoxi C₁₋₄;

R y R' son con independencia entre sí hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, una mezcla racémica, o sus correspondientes enantiómeros y/o isómeros ópticos y/o estereoisómeros.

7. Derivados de etinilo de la fórmula IC según la reivindicación 6, cuyos compuestos son:

6-feniletinil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina

2-tert-butil-6-feniletinil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina

2-tert-butil-6-(2,5-difluor-feniletinil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina

15 2-tert-butil-6-(3-fluor-feniletinil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina

2-tert-butil-6-(3,4-difluor-feniletinil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina

2-tert-butil-6-(5-cloro-piridin-3-iletinil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina

2-morfolin-4-il-6-feniletinil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina

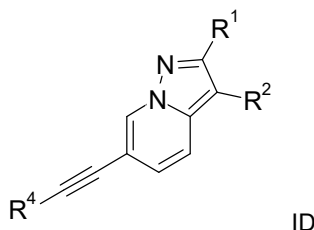
2-morfolin-4-il-6-m-toliletinil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina

20 6-(3-fluor-feniletinil)-2-morfolin-4-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina

6-(3-cloro-feniletinil)-2-morfolin-4-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina o

6-feniletinil-2-pirrolidin-1-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina.

8. Derivados de etinilo de la fórmula ID según la reivindicación 1 para los compuestos de la fórmula I, en la que X es C-R¹, Y es C-R² y Z es CH,



en la que:

R⁴ es un sustituyente aromático de 6 eslabones que contiene 0, 1 ó 2 átomos de nitrógeno, opcionalmente sustituido de 1 a 3 veces por grupos elegidos entre halógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ y NRR';

30 R¹ es hidrógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, hidroxil, hidroxialquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₇ o es heterocicloalquilo opcionalmente sustituido por hidroxil o alcoxi C₁₋₄;

R² es hidrógeno, CN, alquilo C₁₋₄ o heterocicloalquilo;

R y R' son con independencia entre sí hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

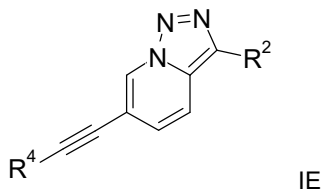
35 o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, una mezcla racémica, o sus correspondientes enantiómeros y/o isómeros ópticos y/o estereoisómeros.

9. Derivados de etinilo de la fórmula ID según la reivindicación 8, dichos compuestos son:

6-feniletinil-pirazolo[1,5-a]piridina o

2-tert-butil-6-feniletinil-pirazolo[1,5-a]piridina.

10. Derivados de etinilo de la fórmula IE según la reivindicación 1 para los compuestos de la fórmula I, en la que X es N, Y es C-R² y Z es CH,



en la que:

R⁴ es un sustituyente aromático de 6 eslabones que contiene 0, 1 ó 2 átomos de nitrógeno, opcionalmente sustituido de 1 a 3 veces por grupos elegidos entre halógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ y NRR';

R² es hidrógeno, CN, alquilo C₁₋₄ o heterocicloalquilo;

5 R y R' son con independencia entre sí hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, una mezcla racémica, o sus correspondientes enantiómeros y/o isómeros ópticos y/o estereoisómeros.

10 11. Derivados de etinilo de la fórmula IE según la reivindicación 10, dicho compuesto es la 6-feniletinil-[1,2,3]-triazolo[1,5-a]piridina.

12. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 – 11 para el uso como sustancia terapéuticamente activa.

15 13. Una composición farmacéutica que contiene por lo menos uno de los compuestos según las reivindicaciones de 1 a 11 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y un vehículo terapéuticamente inerte.

20 14. El uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 11 o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento o prevención de enfermedades relacionadas con los moduladores alostéricos positivos del receptor mGluR5.

15. El uso de un compuesto según la reivindicación 14 para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento o prevención de la esquizofrenia o de enfermedades cognitivas.