

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 591 131**

51 Int. Cl.:

C07D 405/12 (2006.01)
C07D 213/75 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01)
C07D 407/12 (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01)
C07D 498/04 (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.10.2011 PCT/EP2011/067753**
 87 Fecha y número de publicación internacional: **19.04.2012 WO12049190**
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.10.2011 E 11771080 (6)**
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.06.2016 EP 2627637**

54 Título: **N-piridín-3-il o N-pirazín-2-il carboxamidas**

30 Prioridad:

15.10.2010 EP 10187724

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
25.11.2016

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

GRETHER, UWE;
HEBEISEN, PAUL;
HOFFMANN, TORSTEN y
ROEVER, STEPHAN

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

Observaciones:

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

ES 2 591 131 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).

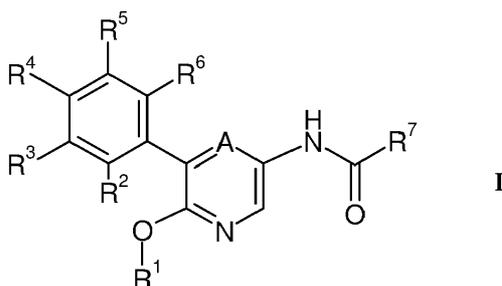
DESCRIPCIÓN

N-piridín-3-il o N-pirazín-2-il carboxamidas

5 CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a compuestos N-piridín-3-ilo o N-pirazín-2-il carboxamida que son agentes que incrementan el colesterol-HDL, a su preparación, a composiciones farmacéuticas que los contienen y a su utilización como sustancias terapéuticamente activas.

10 En particular, la invención se refiere a compuestos de fórmula I: en la que A, R1 a R7 son tal como se ha indicado anteriormente, y las formas isoméricas y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.



15 Los compuestos de la invención son agentes que incrementan el colesterol-HDL y, por lo tanto, pueden utilizarse en el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de enfermedades y trastornos tales como la dislipemia, la aterosclerosis y las enfermedades cardiovasculares.

20 La aterosclerosis y las enfermedades cardíacas coronarias asociadas son la causa principal de muerte en el mundo industrializado. Se ha demostrado que el riesgo de desarrollar una enfermedad cardíaca coronaria se encuentra fuertemente correlacionado con determinados niveles lipídicos en plasma. Los lípidos son transportados en la sangre por las lipoproteínas. La estructura general de las lipoproteínas es un núcleo de lípidos neutros (triglicéridos y éster de colesterol) y una cubierta de lípidos polares (fosfolípidos y colesterol no esterificado). Existen 3 clases diferentes de lipoproteínas plasmáticas con diferente contenido de lípidos en el núcleo: las lipoproteínas de baja densidad (LDL), que son ricas en éster de colesterol (CE); las lipoproteínas de alta densidad, que también son ricas en éster de colesterol (CE); y las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), que son ricas en triglicéridos (TG). Las diferentes lipoproteínas pueden separarse basándose en su diferente densidad de flotación o tamaño.

30 Los niveles elevados de colesterol-LDL (C-LDL) y de triglicéridos se encuentran correlacionados positivamente, mientras que los niveles elevados de colesterol-HDL (C-HDL) se correlacionan negativamente con el riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares.

35 Existen terapias de elevación de los HDL aunque no totalmente satisfactorias. La niacina puede incrementar significativamente las HDL, pero presenta problemas de tolerancia serios que reducen el cumplimiento. La fibra y los inhibidores de la HMG-CoA reductasa elevan el colesterol-HDL sólo modestamente (10% a 12%). Como resultado, existe una necesidad médica no satisfecha significativa de un agente bien tolerado, que puede elevar significativamente los niveles plasmáticos de HDL.

40 De esta manera, los agentes que elevan el colesterol-HDL pueden resultar útiles como medicamentos para el tratamiento y/o la profilaxis de la aterosclerosis, la enfermedad vascular periférica, la dislipemia, la hiperbetalipoproteinemia, la hipoalfalipoproteinemia, la hipercolesterolemia, la hipertrigliceridemia, la hipercolesterolemia familiar, los trastornos cardiovasculares, la angina, la isquemia, la isquemia cardíaca, el ictus, el infarto miocárdico, el daño por reperfusión, laestenosis angioplástica, la hipertensión y las complicaciones vasculares de la diabetes, la obesidad o la endotoxemia.

45 Además, pueden utilizarse agentes elevadores del colesterol-HDL en combinación con otro compuesto, siendo dicho compuesto un inhibidor de la HMG-CoA reductasa, un inhibidor de la proteína microsómica de transferencia de triglicéridos (MTP)/secreción de ApoB, un activador de PPAR, un inhibidor de la recaptación de ácidos biliares, un inhibidor de la proteína de transferencia del éster de colesterol (CETP), un inhibidor de la absorción de colesterol, un inhibidor de la síntesis de colesterol, un fibrato, niacina, preparaciones que contienen niacina u otros agonistas de HM74a, una resina de intercambio iónico, un antioxidante, un inhibidor de ACAT o un secuestrador de ácidos biliares.

Por lo tanto, el objetivo de la presente invención es proporcionar compuestos que son agentes que elevan el colesterol-HDL. Se ha encontrado que los compuestos de fórmula I de la presente invención resultan muy útiles para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades y trastornos que pueden tratarse con agentes elevadores del colesterol-HDL, es decir, los compuestos de fórmula I resultan especialmente útiles para el tratamiento y/o la prevención de la dislipemia, la aterosclerosis y las enfermedades cardiovasculares. El objetivo de la presente invención también es proporcionar compuestos que, a las concentraciones terapéuticamente activas que incrementan las concentraciones de colesterol-HDL, no interactúen con el receptor de CB1. Lo anterior se debe a que los ligandos del receptor de CB1 podrían comprometer la utilidad terapéutica de los agentes elevadores del colesterol-HDL, debido a que tanto los agonistas como los antagonistas del receptor de CB1 presentan el potencial de conducir a efectos secundarios.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

A menos que se indique lo contrario, se proporcionan las definiciones siguientes para ilustrar y definir el significado y alcance de los diversos términos utilizados para describir la presente invención.

En la presente memoria, el término "inferior" se utiliza para referirse a un grupo que consiste de uno a siete, más específicamente a uno a cuatro átomos de carbono.

El término "alquilo", solo o en combinación con otros grupos, se refiere a un radical hidrocarburo alifático saturado monovalente de cadena ramificada o lineal con uno a veinte átomos de carbono, particularmente uno a dieciséis átomos de carbono, más particularmente uno a diez átomos de carbono.

La expresión "alquilo inferior" o "alquilo C₁₋₇", solo o en combinación, significa un grupo alquilo de cadena lineal o de cadena ramificada con 1 a 7 átomos de carbono, en particular un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada con 1 a 6 átomos de carbono, y más particularmente un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada con 1 a 4 átomos de carbono. Son ejemplos de grupos alquilo C₁₋₇ de cadena lineal o ramificada, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, los pentilos isoméricos, los hexilos isoméricos y los heptilos isoméricos, en particular etilo, propilo, isopropilo y terc-butilo.

La expresión "alcoxi inferior" o "alcoxi C₁₋₇" se refiere al grupo R'-O-, en el que R' es alquilo inferior, y la expresión "alquilo inferior" presenta el significado proporcionado anteriormente. Son ejemplos de grupos de alcoxi inferior, metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, sec-butoxi y terc-butoxi, en particular metoxi.

La expresión "alcoxialquilo inferior" o "alcoxi C₁₋₇-alquilo C₁₋₇" se refiere a un grupo alquilo inferior tal como se ha definido anteriormente que se encuentra monosustituido o múltiplemente sustituido con un grupo alcoxi inferior tal como se ha definido anteriormente. Son ejemplos de grupos alcoxialquilo inferior, por ejemplo, -CH₂-O-CH₃, -CH₂-CH₂-O-CH₃, -CH₂-O-CH₂-CH₃ y los grupos ejemplificados específicamente en la presente memoria. Más particularmente, el alcoxialquilo inferior es metoxietilo.

La expresión "hidroxialquilo inferior" o "hidroxialquilo C₁₋₇" se refiere a grupos de alquilo inferior tal como se han definido anteriormente en las que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo inferior es sustituido por un grupo hidroxilo. Resultan de particular interés los grupos hidroxialquilo C₃₋₇. Son ejemplos de grupos de hidroxialquilo inferior, 2-hidroxibutilo, 3-hidroxio-2,2-dimetilpropilo y los grupos ejemplificados específicamente en la presente memoria.

La expresión "hidroxiimino-alquilo inferior" o "hidroxiimino C₁₋₇ alquilo" se refiere a grupos de alquilo inferior tal como se ha definido anteriormente en los que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo inferior ha sido sustituido por un grupo hidroxiimino (=N-OH). Resulta de particular interés el grupo 1-hidroxiiminoetilo -C(=N-OH)-CH₃.

La expresión "alcoxiimino-alquilo inferior" o "alcoxiimino C₁₋₇-alquilo C₁₋₇" se refiere a un grupo alquilo inferior tal como se ha indicado anteriormente en el que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo inferior ha sido sustituido por un grupo alcoxiimino inferior (=N-OR, R=alquilo inferior). Son ejemplos de grupos de alcoxiimino-alquilo inferior, 1-metoxiiminoetilo o 1-etoxiiminoetilo. Más particularmente, el alcoxiimino-alquilo inferior es 1-metoxiiminoetilo (-C(=N-OCH₃)-CH₃). El término "cicloalquilo" o "cicloalquilo C₃₋₇" se refiere a un grupo carbocíclico saturado que contiene 3 a 7 átomos de carbono, tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo, más particularmente ciclopropilo.

La expresión "cicloalquilalquilo inferior" o "cicloalquil C₁₋₇-alquilo C₁₋₇" se refiere a grupos de alquilo inferior tal como se ha definido anteriormente en los que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo inferior ha sido sustituido por un grupo cicloalquilo. Entre los grupos de cicloalquilalquilo inferior de particular interés se encuentra ciclopropilmetilo.

El término "halógeno" se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo, resultando de particular interés flúor, cloro y bromo. Más particularmente, halógeno se refiere a flúor y cloro.

La expresión "halogenalquilo inferior" o "halógeno-alquilo C₁₋₇" se refiere a grupos de alquilo inferior que se encuentran monosustituídos o múltiplemente sustituidos con halógeno, preferentemente con flúor o cloro, más preferentemente con flúor. Son ejemplos de grupos de halogenalquilo inferior, por ejemplo, -CF₃, -CHF₂, -CH₂Cl, -CH₂CF₃, -CH(CF₃)₂, -CF₂-CF₃, CH₂-CH₂-CF₃, -CH(CH₃)-CF₃ y los grupos ejemplificados específicamente en la presente memoria. Resultan de particular interés los grupos trifluorometilo (-CF₃), 2,2,2-trifluoroetilo (-CH₂CF₃) y 1,1,1-trifluoro-propán-2-ilo (-CH(CH₃)-CF₃).

La expresión "halógeno-alcoxi inferior" o "halógeno-alcoxi C₁₋₇" se refiere a grupos de alcoxi inferior que se encuentran monosustituídos o múltiplemente sustituidos con halógeno, preferentemente con flúor o cloro, más preferentemente con flúor. Son ejemplos de grupos de halogenalquilo inferior, por ejemplo, -OCF₃, -OCHF₂, -OCH₂Cl, -OCH₂CF₃, -OCH(CF₃)₂, -OCF₂-CF₃ y -OCH(CH₃)-CF₃.

El término "ciano" se refiere al grupo -CN.

El término "amino" se refiere al grupo -NH₂.

El término "azido" se refiere al grupo -N=N⁺=N⁻.

El término "carbamoilo" o "aminocarbonilo" se refiere al grupo -CO-NH₂.

La expresión "carbamoilalquilo inferior" o "carbamoil-alquilo C₁₋₇" se refiere a grupos de alquilo inferior tal como se ha definido anteriormente en los que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo inferior ha sido sustituido por un grupo carbamoilo. Son ejemplos de grupos de carbamoilalquilo inferior, 3-carbamoilpropilo, 4-carbamoilbutilo y 5-carbamoilpentilo, más particularmente 4-carbamoilbutilo.

La expresión "alquilcarbonilo inferior" se refiere al grupo -CO-R", en el que R" es alquilo inferior tal como se ha definido en la presente memoria anteriormente. La expresión "alquilcarbonilamino" se refiere al grupo -NH-CO-R", en el que R" es alquilo inferior tal como se ha definido en la presente memoria anteriormente.

La expresión "alquilcarbonilaminoalquilo inferior" o "alquilcarbonilamino-C₁₋₇-alquilo C₁₋₇" se refiere a grupos de alquilo inferior tal como se ha definido anteriormente en los que uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo inferior ha sido sustituido por un grupo alquilcarbonilamino inferior. Un ejemplo de un grupo alquilcarbonilaminoalquilo inferior es etilcarbonilaminoetilo.

La expresión "alquilaminocarbonilo inferior" o "alquilaminocarbonilo C₁₋₇" se refiere al grupo -CO-NH-R, en el que R es un grupo alquilo inferior tal como se ha indicado anteriormente. Un ejemplo de un grupo alquilcarbonilo inferior es metilaminocarbonilo.

La expresión "fenilalquilo inferior" o "fenilalquilo C₁₋₇" se refiere a grupos de alquilo inferior tal como se ha definido anteriormente en los que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo inferior ha sido sustituido por un grupo fenilo. En particular, fenilalquilo inferior se refiere a bencilo.

El término "heterociclilo" se refiere a un anillo de 3, 4, 5, 6 ó 7 elementos saturado o parcialmente saturado que puede comprender uno, dos o tres heteroátomos seleccionados de entre N, O y S. Entre los ejemplos de anillos heterociclilo se incluyen piperidinilo, piperazinilo, azetidino, azepinilo, pirrolidinilo, pirazolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, oxiranilo, tiadiazolilidinilo, oxetanilo, dioxolanilo, dihidrofurano, tetrahydrofurano, dihidropirano, tetrahydropirano y tiomorfolinilo. Resulta de particular interés el grupo tetrahydrofurano.

La expresión "heterocicilalquilo inferior" o "heterocicil-alquilo C₁₋₇" se refiere a grupos de alquilo inferior tal como se ha definido anteriormente en los que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo inferior ha sido sustituido por un grupo heterociclilo tal como se ha definido anteriormente.

El término "heteroarilo" se refiere a un anillo aromático de 5 ó 6 elementos que puede comprender uno, dos o tres átomos seleccionados de entre N, O y S. Son ejemplos de grupos heteroarilo, por ejemplo, furanilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, tienilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, oxazolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, oxatriazolilo, tetrazolilo, pentazolilo o pirrolilo. El término "heteroarilo" también incluye grupos bicíclicos que comprenden dos anillos de 5 ó 6 elementos, en los que uno o ambos anillos son aromáticos y pueden contener uno, dos o tres átomos seleccionados de entre nitrógeno, oxígeno o azufre, tales como quinolinilo, isoquinolinilo, cinolinilo, pirazolo[1,5-a]piridilo, imidazo[1,2-a]piridilo, quinoxalinilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, indolilo, indazolilo y

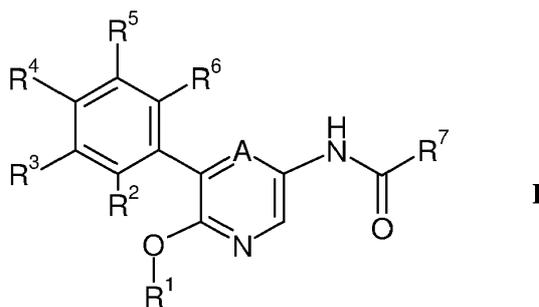
3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazinilo. El grupo heteroarilo opcionalmente puede monosustituirse o disustituirse con alquilo inferior, hidroxilo, ciano o halógeno. Los grupos heteroarilo de particular interés son furanilo, oxazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, [1,2,3]tiadiazolilo, piridilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidinilo y 3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazinilo.

5 La expresión "heteroarilalquilo inferior" o "heteroaril-alquilo C₁₋₇" se refiere a grupos de alquilo inferior tal como se ha definido anteriormente en los que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo inferior ha sido sustituido por un grupo heteroarilo tal como se ha definido anteriormente.

10 Las "formas isoméricas" son todas las formas de un compuesto caracterizadas por presentar una fórmula molecular idéntica pero que difieren en la naturaleza o secuencia de la unión de sus átomos o en la disposición de sus átomos en el espacio. Preferentemente, las formas isoméricas difieren en la disposición de sus átomos en el espacio y también pueden denominarse "estereoisómeros". Los estereoisómeros que no son imágenes especulares mutuas se denominan "diastereoisómeros", y los estereoisómeros que son imágenes especulares no superponibles se denominan "enantiómeros", o en ocasiones, isómeros ópticos. Un átomo de carbono unido a cuatro sustituyentes no idénticos se denomina "centro quiral".

La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a aquellas sales que conservan la efectividad y propiedades biológicas de las bases o ácidos libres, y que no presentan ninguna propiedad propia que resulte no deseable. Las sales se forman con ácidos inorgánicos tales como ácido hidrocórico, ácido hidrobromico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares, preferentemente ácido hidrocórico y ácidos orgánicos tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido salicílico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico, N-acetilcisteína y similares. De esta manera, entre las "sales farmacéuticamente aceptables" preferentes se incluyen las sales acetato, bromuro, cloruro, formato, fumarato, maleato, mesilato, nitrato, oxalato, fosfato, sulfato, tartrato y tosilato de los compuestos de fórmula I. Además, las sales farmacéuticamente aceptables pueden prepararse a partir de la adición de una base inorgánica o una base orgánica al ácido libre. Entre las sales derivadas de una base inorgánica se incluyen, aunque sin limitarse a ellas, las sales de sodio, potasio, litio, amonio, calcio o magnesio, y similares. Entre las sales derivadas de bases orgánicas se incluyen, aunque sin limitarse a ellas, sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas, incluyendo aminas sustituidas naturales, aminas cíclicas y resinas de intercambio iónico básicas, tales como isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, etanolamina, dietilamina, lisina, arginina, N-etilpiperidina, piperidina, piperazina y similares. El compuesto de fórmula I también puede encontrarse presente en forma de zwitteriones o en forma de hidratos. Las sales farmacéuticamente aceptables particularmente preferentes de los compuestos de fórmula I son las sales hidrocóloro.

La presente invención se refiere a los compuestos de fórmula:



40 en la que:

A se selecciona de entre CH o N,

45 R¹ se selecciona de entre el grupo que consiste de alquilo inferior, cicloalquilo, cicloalquilalquilo inferior, hidroxialquilo inferior, alcoxialquilo inferior, halgoenalquilo inferior, carbamoilalquilo inferior, alquilcarbonilaminoalquilo inferior, fenilalquilo inferior,

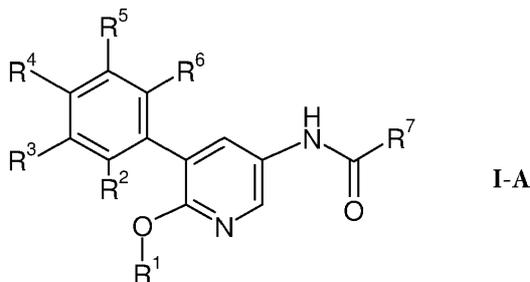
- heterociclilalquilo inferior, en los que el grupo heterociclilo se encuentra no sustituido o sustituido con oxo, heteroarilalquilo inferior en el que el grupo heteroarilo se encuentra no sustituido o monosustituido o disustituido con alquilo inferior, y fenilo, que se encuentra no sustituido o monosustituido o disustituido con halógeno;
- 5 R^2 y R^6 independientemente uno de otro son hidrógeno o halógeno,
- R^3 y R^5 independientemente uno de otro se seleccionan de entre el grupo que consiste de hidrógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno, halogenalquilo inferior, halógeno-alcoxi inferior y ciano,
- 10 R^4 se selecciona de entre el grupo que consiste de hidrógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno, halogenalquilo inferior, halógeno-alcoxi inferior, amino, azido y ciano,
- 15 R^7 se selecciona de entre el grupo que consiste de alquilo inferior, hidroxialquilo inferior, alcoxialquilo inferior, hidroxiiimino-alquilo inferior, alcoxiimino-alquilo inferior, cicloalquilo inferior, encontrándose dicho cicloalquilo no sustituido o sustituido con hidroxilo, heterociclilo inferior y fenilo, encontrándose dicho fenilo no sustituido o sustituido con uno o dos grupos seleccionados de entre el grupo que consiste de alquilo inferior, hidroxilo y halógeno, y heteroarilo, encontrándose dicho heteroarilo no sustituido o sustituido con uno o dos grupos seleccionados de entre el grupo que consiste de alquilo inferior, hidroxilo, alcoxi inferior, ciano, alquilaminocarbonilo inferior y halógeno,
- 20 y sales farmacéuticamente aceptable de los mismos.
- 25 Los compuestos de fórmula I de la presente invención son aquellos en los que R^1 se selecciona de entre el grupo que consiste de alquilo inferior, cicloalquilo, cicloalquilalquilo inferior, hidroxialquilo inferior, alcoxialquilo inferior, halogenalquilo inferior, carbamoilalquilo inferior, alquilcarbonilaminoalquilo inferior, fenilalquilo inferior, heterociclilalquilo inferior, en los que el grupo heterociclilo se encuentra no sustituido o sustituido con oxo, o heteroarilalquilo inferior en el que el grupo heteroarilo se encuentra no sustituido o monosustituido o disustituido con alquilo inferior.
- 30 La invención se refiere en particular a compuestos de fórmula I, en la que R^1 se selecciona de entre cicloalquilo, cicloalquilalquilo inferior, alcoxialquilo inferior y halogenalquilo inferior. Más particularmente, R^1 se selecciona de entre ciclobutilo, ciclopropilmetilo, 2-metoxietilo y halogenalquilo inferior. Todavía más particularmente, R^1 es ciclopropilmetilo o halogenalquilo inferior. Más particularmente, R^1 es 2,2,2-trifluoroetilo ó 1,1,1-trifluoro-propán-2-ilo, siendo R^1 2,2,2-trifluoroetilo, siendo el de mayor interés.
- 35 Los compuestos de la fórmula I de la invención son aquellos en los que R^2 y R^6 son, independientemente uno de otro, hidrógeno o halógeno. Los compuestos de fórmula I, en la que R^2 y R^6 son hidrógenos, resultan de particular interés.
- 40 La invención se refiere además a compuestos de fórmula I, en la que R^3 y R^5 se seleccionan, independientemente uno de otro, de entre el grupo que consiste de hidrógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno, halogenalquilo inferior, halógeno-alcoxi inferior y ciano. En particular, la invención se refiere a compuestos de fórmula I, en la que R^3 y R^5 se seleccionan de entre hidrógeno, halógeno y alquilo inferior, más particularmente hidrógeno, flúor, cloro y metilo.
- 45 Además, la invención se refiere a compuestos de fórmula I, en la que R^4 se selecciona de entre el grupo que consiste de hidrógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno, halogenalquilo inferior, halógeno-alcoxi inferior, amino, azido y ciano. Más particularmente, R^4 es alquilo inferior o halógeno. Todavía más particularmente, R^4 es halógeno, más específicamente cloro.
- 50 Los compuestos de fórmula I de la invención son adicionalmente aquellos en los que R^7 se selecciona de entre el grupo que consiste de alquilo inferior, hidroxialquilo inferior, alcoxialquilo inferior, hidroxiiimino-alquilo inferior, alcoxiimino-alquilo inferior, cicloalquilo inferior, encontrándose dicho cicloalquilo no sustituido o sustituido con hidroxilo, heterociclilo inferior y fenilo, encontrándose dicho fenilo no sustituido o sustituido con uno o dos grupos seleccionados de entre el grupo que consiste de alquilo inferior, hidroxilo, alcoxi inferior, ciano, alquilaminocarbonilo inferior y halógeno y heteroarilo, encontrándose dicho heteroarilo no sustituido o sustituido con uno o dos grupos seleccionados de entre el grupo que consiste de alquilo inferior, hidroxilo, alcoxi inferior, ciano, alquilaminocarbonilo inferior y halógeno.
- 55 Un grupo de compuestos de fórmula I de la invención son aquellos en los que R^7 es alquilo inferior, en particular metilo, propilo o butilo.
- 60 Otro grupo de compuestos de fórmula I de la presente invención son aquellos en los que R^7 es fenilo, encontrándose

dicho fenilo no sustituido o sustituido con uno o dos grupos seleccionados de entre el grupo de alquilo inferior, hidroxilo, alcoxi inferior, ciano, alquilaminocarbonilo inferior y halógeno; o heteroarilo, encontrándose dicho heteroarilo no sustituido o sustituido con uno o dos grupos seleccionados de entre el grupo que consiste de alquilo inferior, hidroxilo, alcoxi inferior, ciano, alquilaminocarbonilo inferior y halógeno.

5 Resultan de particular interés los compuestos de fórmula I según la invención, en la que R⁷ es heteroarilo, encontrándose dicho heteroarilo no sustituido o sustituido con uno o dos grupos seleccionados de entre el grupo que consiste de alquilo inferior, hidroxilo, alcoxi inferior, ciano, alquilaminocarbonilo inferior y halógeno. En particular, la
 10 invención se refiere a compuestos de fórmula I, en la que R⁷ es heteroarilo, encontrándose dicho heteroarilo no sustituido o sustituido con uno o dos grupos seleccionados de entre el grupo que consiste de alquilo inferior, hidroxilo, ciano, alquilaminocarbonilo inferior y halógeno. Más particularmente, la invención se refiere a compuestos de fórmula I, en la que R⁷ es heteroarilo seleccionado de entre el grupo que consiste de furanilo, oxazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, [1,2,3]tiadiazolilo, piridilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidinilo y
 15 3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazinilo, encontrándose dicho heteroarilo no sustituido o sustituido con uno o dos grupos seleccionados de entre el grupo que consiste de alquilo inferior, hidroxilo, alcoxi inferior, ciano, alquilaminocarbonilo inferior y halógeno. Todavía más particularmente, R⁷ es heteroarilo seleccionado de entre el grupo que consiste de oxazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, piridilo y piridazinilo, y pirimidinilo, encontrándose dicho heteroarilo no sustituido o sustituido con uno o dos grupos seleccionados de entre el grupo que consiste de alquilo inferior, hidroxilo, alcoxi inferior, ciano, alquilaminocarbonilo inferior y halógeno. Todavía más particularmente, R⁷ es
 20 piridilo, encontrándose dicho piridilo no sustituido o sustituido con uno o dos grupos seleccionados de entre el grupo que consiste de alquilo inferior, hidroxilo, alcoxi inferior, ciano, alquilaminocarbonilo inferior y halógeno.

En particular, la invención se refiere a compuestos de fórmula I, en la que R⁷ se selecciona de entre el grupo que consiste de furán-2-ilo, 5-metil-furán-2-ilo, furán-3-ilo, 5-metil-oxazol-4-ilo, 2,4-dimetil-oxazol-5-ilo, isoxazol-5-ilo,
 25 3-metil-isoxazol-4-ilo, 3,5-dimetil-isoxazol-4-ilo, 5-metil-isoxazol-3-ilo, 1H-pirazol-3-ilo, 1-metil-1H-pirazol-3-ilo, 1,3-dimetil-1H-pirazol-4-ilo, 2-metil-2H-pirazol-3-ilo, 5-metil-2H-pirazol-3-ilo, 2,5-dimetil-2H-pirazol-3-ilo, tiazol-2-ilo, 5-metil-tiazol-2-ilo, isotiazol-5-ilo, 4-metil-[1,2,3]tiadiazol-5-ilo, piridín-2-ilo, 3-metilpiridín-2-ilo, piridín-3-ilo, 2,4-difluoro-piridín-3-ilo, 2-metil-piridín-3-ilo, 5-metil-piridín-3-ilo, 6-metil-piridín-3-ilo, 5-ciano-piridín-3-ilo, 5-bromo-piridín-3-ilo, 5-yodo-piridín-3-ilo, 5-metoxi-piridín-3-ilo, piridín-4-ilo, 2-metil-piridín-4-ilo, 3-metil-piridín-4-ilo, 2-hidroxi-piridín-4-ilo, 5-hidroxi-piridín-2-ilo, pirazín-2-ilo, piridazín-3-ilo, pirimidín-4-ilo, pirimidín-5-ilo y 4-metil-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazín-7-ilo. Más particularmente, R⁷ se selecciona de entre piridín-3-ilo, 3-metil-isoxazol-4-ilo, piridazín-3-ilo, 1,3-dimetil-1H-pirazol-4-ilo y 5-metil-oxazol-4-ilo. Todavía más particularmente, R⁷ es piridín-3-ilo.

35 En particular, la invención se refiere a compuestos de fórmula I, en la que A es CH. Estos son los derivados piridina de fórmula:

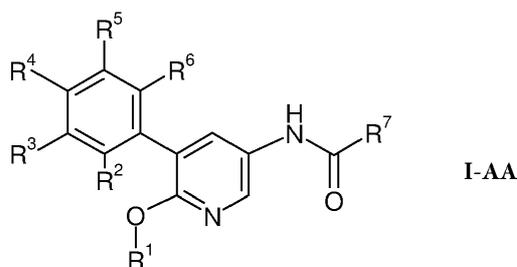


en la que:

40 R¹ se selecciona de entre el grupo que consiste de alquilo inferior, cicloalquilo, cicloalquilalquilo inferior, hidroxialquilo inferior, alcoxialquilo inferior, halogenalquilo inferior, carbamoilalquilo inferior, alquilcarbonilaminoalquilo inferior, fenilalquilo inferior,
 45 heterociclilalquilo inferior, en los que el grupo heterociclilo se encuentra no sustituido o sustituido con oxo, heteroarilalquilo inferior en el que el grupo heteroarilo se encuentra no sustituido o monosustituido o disustituido con alquilo inferior, y fenilo, que se encuentra no sustituido o monosustituido o disustituido con halógeno;

- R² y R⁶ independientemente uno de otro son hidrógeno o halógeno,
- R³ y R⁵ independientemente uno de otro se seleccionan de entre el grupo que consiste de hidrógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno, halogenalquilo inferior, halógeno-alcoxi inferior y ciano,
- 5 R⁴ se selecciona de entre el grupo que consiste de hidrógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno, halogenalquilo inferior, halógeno-alcoxi inferior, amino, azido y ciano,
- R⁷ se selecciona de entre el grupo que consiste de alquilo inferior, hidroxialquilo inferior, alcoxialquilo inferior, hidroxiiimino-alquilo inferior, alcoxiiimino-alquilo inferior, cicloalquilo inferior, encontrándose dicho cicloalquilo no sustituido o sustituido con hidroxilo, heterociclilo inferior y fenilo, encontrándose dicho fenilo no sustituido o sustituido con uno o dos grupos seleccionados de entre el grupo que consiste de alquilo inferior, hidroxilo y halógeno, y heteroarilo, encontrándose dicho heteroarilo no sustituido o sustituido con uno o dos grupos seleccionados de entre el grupo que consiste de alquilo inferior, hidroxilo, alcoxi inferior, ciano, alquilaminocarbonilo inferior y halógeno,
- 10
15
20
- y sales farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En particular, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula:



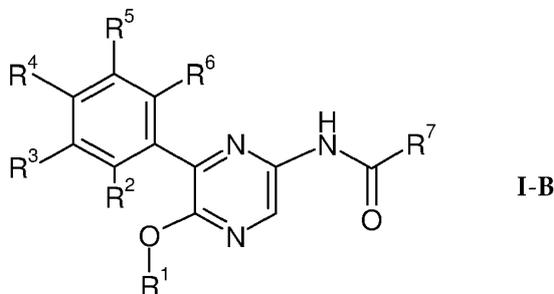
en la que:

- R¹ se selecciona de entre el grupo que consiste de alquilo inferior, cicloalquilo, cicloalquilalquilo inferior, hidroxialquilo inferior, alcoxialquilo inferior, halogenalquilo inferior, carbamoilalquilo inferior, alquilcarbonilaminoalquilo inferior, fenilalquilo inferior, heterociclilalquilo inferior, en los que el grupo heterociclilo se encuentra no sustituido o sustituido con oxo, heteroarilalquilo inferior en el que el grupo heteroarilo se encuentra no sustituido o monosustituido o disustituido con alquilo inferior, y fenilo, que se encuentra no sustituido o monosustituido o disustituido con halógeno;
- 25
30
35
40
- R² y R⁶ independientemente uno de otro son hidrógeno o halógeno,
- R³ y R⁵ independientemente uno de otro se seleccionan de entre el grupo que consiste de hidrógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno, halogenalquilo inferior, halógeno-alcoxi inferior y ciano,
- 45
- R⁴ se selecciona de entre el grupo que consiste de hidrógeno, alcoxi inferior, halógeno, halógeno-alquilo inferior, halógeno-alcoxi inferior, amino, azido y ciano,
- 50
- R⁷ se selecciona de entre el grupo que consiste de alquilo inferior, hidroxialquilo inferior y cicloalquilo inferior, encontrándose dicho cicloalquilo no sustituido o sustituido con hidroxilo, heterociclilo inferior y fenilo, encontrándose dicho fenilo no sustituido o sustituido con uno o dos grupos seleccionados de entre el grupo que consiste de alquilo inferior, hidroxilo y halógeno, y

heteroarilo, encontrándose dicho heteroarilo no sustituido o sustituido con uno o dos grupos seleccionados de entre el grupo que consiste de alquilo inferior, hidroxilo, ciano y halógeno,

y sales farmacéuticamente aceptable de los mismos.

5 La invención también se refiere a compuestos de fórmula I, en la que A es N. Estos son los derivados pirazina de fórmula:



10 en la que:

R¹ se selecciona de entre el grupo que consiste de alquilo inferior, cicloalquilo, cicloalquilalquilo inferior, hidroxialquilo inferior, alcoxialquilo inferior, halogenalquilo inferior, carbamoilalquilo inferior, alquilcarbonilaminoalquilo inferior, fenilalquilo inferior, heterociclilalquilo inferior, en los que el grupo heterociclilo se encuentra no sustituido o sustituido con oxo, heteroarilalquilo inferior en el que el grupo heteroarilo se encuentra no sustituido o monosustituido o disustituido con alquilo inferior, y fenilo, que se encuentra no sustituido o monosustituido o disustituido con halógeno;

R² y R⁶ independientemente uno de otro son hidrógeno o halógeno,

R³ y R⁵ independientemente uno de otro se seleccionan de entre el grupo que consiste de hidrógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno, halógeno-alquilo inferior, halógeno-alcoxi inferior y ciano,

R⁴ se selecciona de entre el grupo que consiste de hidrógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno, halógeno-alquilo inferior, halógeno-alcoxi inferior, amino, azido y ciano,

R⁷ se selecciona de entre el grupo que consiste de alquilo inferior, hidroxialquilo inferior, alcoxialquilo inferior, hidroxiiimino-alquilo inferior, alcoxiiimino-alquilo inferior, cicloalquilo inferior, encontrándose dicho cicloalquilo no sustituido o sustituido con hidroxilo, heterociclilo inferior y fenilo, encontrándose dicho fenilo no sustituido o sustituido con uno o dos grupos seleccionados de entre el grupo que consiste de alquilo inferior, hidroxilo y halógeno, y heteroarilo, encontrándose dicho heteroarilo no sustituido o sustituido con uno o dos grupos seleccionados de entre el grupo que consiste de alquilo inferior, hidroxilo, alcoxi inferior, ciano, alquilaminocarbonilo inferior y halógeno,

y sales farmacéuticamente aceptable de los mismos.

50 Son compuestos particulares de fórmula I de la presente invención los siguientes:
[5-(4-cloro-fenil)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridín-3-il]-amida de ácido pentanoico,
N-[5-(4-cloro-fenil)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridín-3-il]-benzamida,

- N*-[5-(4-cloro-fenil)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridín-3-il]-nicotinamida,
N-[5-(4-cloro-fenil)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridín-3-il]-isonicotinamida,
N-[5-(4-cloro-fenil)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridín-3-il]-acetamida,
N-[5-(4-cloro-fenil)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridín-3-il]-butiramida,
 5 [5-(4-cloro-fenil)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridín-3-il]-amida de ácido piridín-2-carboxílico,
N-[5-(4-cloro-fenil)-6-ciclopropilmetoxi-piridín-3-il]-benzamida,
N-[5-(4-cloro-fenil)-6-ciclopropilmetoxi-piridín-3-il]-acetamida,
N-[5-(4-cloro-fenil)-6-ciclopropilmetoxi-piridín-3-il]-nicotinamida,
N-[5-(4-cloro-fenil)-6-ciclopropilmetoxi-piridín-3-il]-isonicotinamida,
 10 [5-(4-cloro-fenil)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridín-3-il]-amida de ácido pirazín-2-carboxílico,
 [5-(4-cloro-fenil)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridín-3-il]-amida de ácido 2,5-dimetil-2*H*-pirazol-3-carboxílico,
 [5-(4-cloro-fenil)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridín-3-il]-amida de ácido 3-metil-isoxazol-4-carboxílico,
 [5-(4-cloro-fenil)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridín-3-il]-amida de ácido 1-metil-1*H*-pirazol-3-carboxílico,
 [5-(4-cloro-fenil)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridín-3-il]-amida de ácido 5-metil-isoxazol-3-carboxílico,
 15 [5-(4-cloro-fenil)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridín-3-il]-amida de ácido piridazín-3-carboxílico,
N-[5-(4-cloro-fenil)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridín-3-il]-3-metil-isonicotinamida,
 [5-(4-cloro-fenil)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridín-3-il]-amida de ácido pirimidín-5-carboxílico,
 [5-(4-cloro-fenil)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridín-3-il]-amida de ácido 2-metil-2*H*-pirazol-3-carboxílico,
 [5-(4-cloro-fenil)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridín-3-il]-amida de ácido 2,4-dimetil-oxazol-5-carboxílico,
 20 [5-(4-cloro-fenil)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridín-3-il]-amida de ácido isotiazol-5-carboxílico,
 [5-(4-cloro-fenil)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridín-3-il]-amida de ácido 5-metil-2*H*-pirazol-3-carboxílico,
 [5-(4-cloro-fenil)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridín-3-il]-amida de ácido 1*H*-pirazol-3-carboxílico,
N-[5-(4-cloro-fenil)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridín-3-il]-2-metil-isonicotinamida,
 [5-(4-cloro-fenil)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridín-3-il]-amida de ácido 5-metil-tiazol-2-carboxílico,
 25 [5-(4-cloro-fenil)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridín-3-il]-amida de ácido 4-metil-[1,2,3]tiadiazol-5-carboxílico,
N-[5-(4-cloro-fenil)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridín-3-il]-6-metil-nicotinamida,
N-[5-(4-cloro-fenil)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridín-3-il]-2-metil-nicotinamida,
 [5-(4-cloro-fenil)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridín-3-il]-amida de ácido isoxazol-5-carboxílico,
 [5-(4-cloro-fenil)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridín-3-il]-amida de ácido 3,5-dimetil-isoxazol-4-carboxílico,
 30 *N*-[5-(4-cloro-fenil)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridín-3-il]-2-hidroxi-isonicotinamida,
 [5-(4-cloro-fenil)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridín-3-il]-amida de ácido 1,3-dimetil-1*H*-pirazol-4-carboxílico,
 [5-(4-cloro-fenil)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridín-3-il]-amida de ácido pirimidín-4-carboxílico,
 [5-(4-cloro-fenil)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridín-3-il]-amida de ácido tiazol-2-carboxílico,
 [5-(4-cloro-fenil)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridín-3-il]-amida de ácido 3-metil-piridín-2-carboxílico,
 35 [5-(4-cloro-fenil)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridín-3-il]-amida de ácido 5-metil-oxazol-4-carboxílico,
N-(5-(3,4-dimetilfenil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridín-3-il)-nicotinamida,
N-(5-(4-cloro-3-metilfenil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridín-3-il)-nicotinamida,
 y sales farmacéuticamente aceptable de los mismos.
- 40 Son compuestos adicionales de fórmula I de la presente invención los siguientes:
 [5-(4-cloro-fenil)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridín-3-il]-amida de ácido 5-hidroxi-piridín-2-carboxílico,
N-(5-(4-clorofenil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridín-3-il)-5-metilnicotinamida,
 (S)-*N*-(5-(4-clorofenil)-6-(1,1,1-trifluoropropán-2-iloxi)piridín-3-il)piridazín-3-carboxamida,
 (S)-*N*-(5-(4-clorofenil)-6-(1,1,1-trifluoropropán-2-iloxi)piridín-3-il)nicotinamida,
 45 *N*-(5-(4-cloro-3-fluorofenil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridín-3-il)nicotinamida,
N-(5-(3-cloro-4-fluorofenil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridín-3-il)nicotinamida,
N-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridín-3-il)nicotinamida,
N-(5-(4-etilfenil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridín-3-il)nicotinamida,
 (S)-*N*-(6-(4-clorofenil)-5-(1,1,1-trifluoropropán-2-iloxi)pirazín-2-il)nicotinamida,
 50 *N*-(6-(4-clorofenil)-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirazín-2-il)nicotinamida,
N-(6-(4-clorofenil)-5-ciclobutoxipirazín-2-il)nicotinamida,
N-(6-(4-clorofenil)-5-ciclobutoxipirazín-2-il)pirimidín-5-carboxamida,
N-(5-(4-cloro-3-metilfenil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridín-3-il)pirimidín-5-carboxamida,
N-(5-(4-cloro-3-fluorofenil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridín-3-il)pirimidín-5-carboxamida,
 55 *N*-(5-(3-cloro-4-fluorofenil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridín-3-il)pirimidín-5-carboxamida,
N-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridín-3-il)pirimidín-5-carboxamida,
N-(5-(4-etilfenil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridín-3-il)pirimidín-5-carboxamida,
N-(5-(4-cloro-3-metilfenil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridín-3-il)-2-hidroxiisonicotinamida,
N-(5-(4-cloro-3-metilfenil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridín-3-il)-1,3-dimetil-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
 60 *N*-(5-(4-cloro-3-metilfenil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridín-3-il)-2,4-difluoronicotinamida,
N-(5-(4-clorofenil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridín-3-il)-2-hidroxibenzamida,
N-(5-(4-cloro-3-metilfenil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridín-3-il)-5-cianonicotinamida,
N-(5-(4-cloro-3-metilfenil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridín-3-il)piridazín-3-carboxamida,

N-(5-(4-cloro-3-fluorofenil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridín-3-il)piridazín-3-carboxamida,
N-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridín-3-il)piridazín-3-carboxamida,
N-(5-(4-etilfenil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridín-3-il)piridazín-3-carboxamida,
 5 *N*-(5-(4-clorofenil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridín-3-il)furan-2-carboxamida,
N-(5-(4-clorofenil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridín-3-il)furan-3-carboxamida,
N-(5-(4-clorofenil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridín-3-il)-5-metilfuran-2-carboxamida,
N-(5-(4-cloro-3-metilfenil)-6-(2-metoxietoxi)piridín-3-il)benzamida,
 (R)-*N*-(5-(4-clorofenil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridín-3-il)tetrahidrofuran-2-carboxamida,
 (S)-*N*-(5-(4-clorofenil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridín-3-il)tetrahidrofuran-3-carboxamida,
 10 *N*-(5-(4-clorofenil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridín-3-il)-4-metil-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazín-7-carboxamida,
N-(5-(4-amino-3-clorofenil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridín-3-il)-5-iodonicotinamida,
N-(5-fenil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridín-3-il)nicotinamida,
N-(5-(4-fluorofenil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridín-3-il)nicotinamida,
N-(5-(3-clorofenil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridín-3-il)nicotinamida,
 15 *N*-(5-(4-clorofenil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridín-3-il)-5-metoxinicotinamida,
N-(5-(4-clorofenil)-6-ciclobutoxipiridín-3-il)pirazín-2-carboxamida,
N-(5-(4-clorofenil)-6-ciclobutoxipiridín-3-il)nicotinamida,
N-(5-(4-cloro-3-metilfenil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridín-3-il)-4-metil-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazín-7-
 carboxamida,
 20 *N*-(5-(4-cloro-3-fluorofenil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridín-3-il)-4-metil-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazín-7-
 carboxamida,
 [5-(4-cloro-fenil)-6-ciclobutoxi-piridín-3-il]-amida de ácido 5-metil-oxazol-4-carboxílico,
N-[5-(4-Cloro-fenil)-6-ciclobutoxi-piridín-3-il]-5-metil-nicotinamida,
 N5-(5-(4-clorofenil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridín-3-il)-N2-metilpiridín-2,5-dicarboxamida,
 25 5-bromo-*N*-(5-(4-clorofenil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridín-3-il)nicotinamida,
N-(5-(4-clorofenil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridín-3-il)-2-metoxipropanamida,
 N3-(5-(4-clorofenil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridín-3-il)-N5-metilpiridín-3,5-dicarboxamida,
 (+)-*N*-(5-(4-clorofenil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridín-3-il)-2-metoxipropanamida,
 (E)-*N*-(5-(4-clorofenil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridín-3-il)-2-(metoxiimino)propanamida, y sales farmacéuticamente
 30 aceptable de los mismos.

Más particularmente, son compuestos de fórmula I de la presente invención los siguientes:

N-[5-(4-cloro-fenil)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridín-3-il]-nicotinamida,
 35 *N*-[5-(4-cloro-fenil)-6-ciclopropilmetoxi-piridín-3-il]-nicotinamida,
 [5-(4-cloro-fenil)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridín-3-il]-amida de ácido 3-metil-isoxazol-4-carboxílico,
 [5-(4-cloro-fenil)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridín-3-il]-amida de ácido piridazín-3-carboxílico,
 [5-(4-cloro-fenil)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridín-3-il]-amida de ácido 1,3-dimetil-1*H*-pirazol-4-carboxílico,
 [5-(4-cloro-fenil)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridín-3-il]-amida de ácido 5-metil-oxazol-4-carboxílico,
 40 *N*-(5-(4-cloro-3-metilfenil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridín-3-il)-nicotinamida,
N-(5-(4-cloro-3-fluorofenil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridín-3-il)nicotinamida,
 (S)-*N*-(6-(4-clorofenil)-5-(1,1,1-trifluoropropán-2-il)pirazín-2-il)nicotinamida,
N-(6-(4-clorofenil)-5-ciclobutoxipirazín-2-il)pirimidín-5-carboxamida,
N-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridín-3-il)pirimidín-5-carboxamida,
 45 *N*-(5-(4-clorofenil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridín-3-il)-2-hidroxibenzamida,
N-(5-(4-cloro-3-metilfenil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridín-3-il)-5-cianonicotinamida,
N-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridín-3-il)piridazín-3-carboxamida,
N-(5-(4-clorofenil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridín-3-il)-5-metilfuran-2-carboxamida,
N-(5-(4-clorofenil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridín-3-il)-4-metil-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazín-7-carboxamida,
 50 *N*-(5-(4-clorofenil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridín-3-il)-5-metoxinicotinamida,
N-(5-(4-clorofenil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridín-3-il)-2-metoxipropanamida,
 y sales farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Todavía más particularmente, la invención se refiere a un compuesto de fórmula I, que es

55 *N*-[5-(4-cloro-fenil)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridín-3-il]-nicotinamida, y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

Todavía más particularmente, la invención se refiere a un compuesto de fórmula I, que es

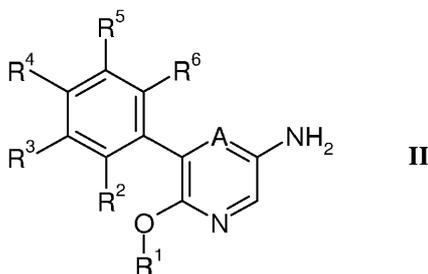
N-[5-(4-cloro-fenil)-6-ciclopropilmetoxi-piridín-3-il]-nicotinamida, y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

Todavía más particularmente, la invención se refiere a un compuesto de fórmula I, que es

60 *N*-[5-(4-clorofenil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridín-3-il]-5-metoxinicotinamida, y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

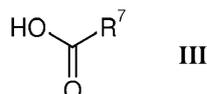
Los compuestos de fórmula I pueden prepararse mediante un procedimiento, comprendiendo éste acoplar un

compuesto de fórmula:



en la que A y R¹ a R⁶ son tal como se ha definido anteriormente en la presente memoria, con un ácido de fórmula:

5



en la que R⁷ es tal como se ha definido anteriormente en la presente memoria, con ayuda de un agente de acoplamiento bajo condiciones básicas,

10

y, si se desea, convirtiendo el compuesto resultante de fórmula I en una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Los agentes de acoplamiento para la reacción de compuestos de fórmula II con ácidos de fórmula III son, por ejemplo,

15

N,N'-carbonildiimidazol (CDI),
N,N'-diciclohexilcarbodiimida (DCC),
hidrocloruro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI),
3-óxido de hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)-metilén]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio (HATU),
1-hidroxi-1,2,3-benzotriazol (HOBT),

20

tetrafluoroborato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TBTU)
o hexafluorofosfato de O-benzotriazol-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HBTU).

Más particularmente, el agente de acoplamiento es HBTU. Entre las bases adecuadas se incluyen trietilamina, diisopropiletilamina y, particularmente, N-metilmorfolina.

25

La síntesis de los compuestos con la estructura general I-A puede llevarse a cabo según el Esquema 1.

Siguiendo el procedimiento según el Esquema 1, puede utilizarse el compuesto AA (3-bromo-2-cloro-5-nitropiridina, CAS RN 5470-17-7) como material de partida. La AA se encuentra disponible comercialmente.

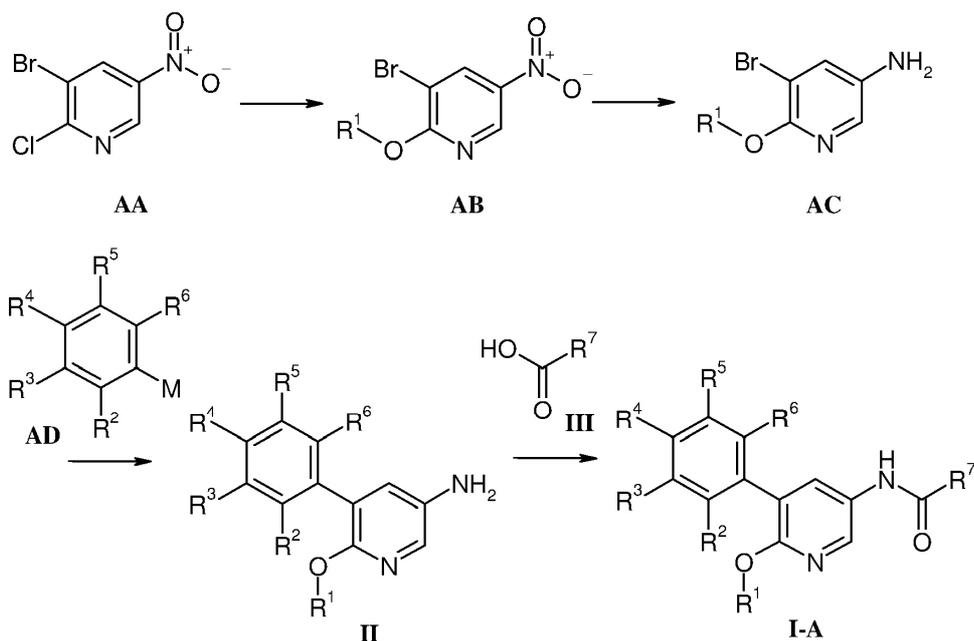
30

El compuesto AB puede prepararse a partir de AA mediante reacción con un alcohol primario o secundario R¹-OH convenientemente sustituido, en presencia de una base, por ejemplo hidruro sódico, con o sin un solvente inerte, por ejemplo dimetilformamida, a temperaturas de entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del solvente, preferentemente a temperatura ambiente.

35

El compuesto AC puede prepararse a partir de AB mediante reducción utilizando el amplio abanico de posibilidades conocidas de la técnica para la reducción del grupo nitro aromático. Un método de reducción conveniente es la utilización de cloruro estanoso en una mezcla de solventes adecuada, preferentemente en etanol con adición de ácido hidrocórico, a temperaturas de entre la temperatura ambiente y temperaturas elevadas, preferentemente a 25°C.

Esquema 1



El compuesto II puede prepararse a partir de AC mediante acoplamiento con un arilo convenientemente sustituido con una especie metal, de fórmula AD, particularmente un ácido arilborónico o éster de ácido arilborónico en presencia de un catalizador adecuado, en particular de un catalizador de paladio, y más particularmente mezclas de acetato de paladio (II)/trifenilfosfina o complejos de cloruro de paladio (II)-dppf (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno) y una base tal como trietilamina, carbonato sódico o fosfato potásico en un solvente inerte tal como dimetilformamida, tolueno, tetrahidrofurano, acetonitrilo y dimetoxietano.

- 5 Los compuestos de fórmula AD que contienen grupos funcionales perjudiciales para las reacciones de Suzuki catalizadas por paladio pueden, para el fin de llevar a cabo dicha reacción, protegerse con un grupo protector adecuado (P). Son grupos protectores de amina adecuados, por ejemplo, benciloxi-carbonilo (Z), t-butiloxycarbonilo (BOC), aunque son grupos protectores ácidos adecuados, por ejemplo, bencilo (Bn), benciloximetilo (BOM), metoxietoximetilo (MEM) o grupos alilo y grupos sililo tales como ésteres de trimetilsililo, trietilsililo y terc-butildimetilsililo (para más detalles ver T.W. Greene et al., Protective Groups in Organic Chemistry, John Wiley and Sons Inc., New York, 1999, 3a edición). Puede llevarse a cabo la eliminación de grupos protectores mediante métodos adecuados conocidos de la técnica.

- 20 El compuesto I-A puede prepararse a partir de II y el ácido correspondiente de fórmula III mediante reacciones formadoras adecuadas de enlace amida. Estas reacciones son conocidas de la técnica. Por ejemplo, pueden utilizarse reactivos de acoplamiento tales como N,N'-carbonildiimidazol (CDI), N,N'-diciclohexilcarbodiimida (DCC), hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI), 3-óxido de hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)-metilén]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio (HATU), 1-hidroxi-1,2,3-benzotriazol (HOBT), tetrafluoroborato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TBTU) o hexafluorofosfato de O-benzotriazol-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HBTU) para llevar a cabo dicha transformación. Un método conveniente es utilizar, por ejemplo, HBTU y una base, por ejemplo N-metilmorfolina, en un solvente inerte tal como, por ejemplo, dimetilformamida a temperatura ambiente.

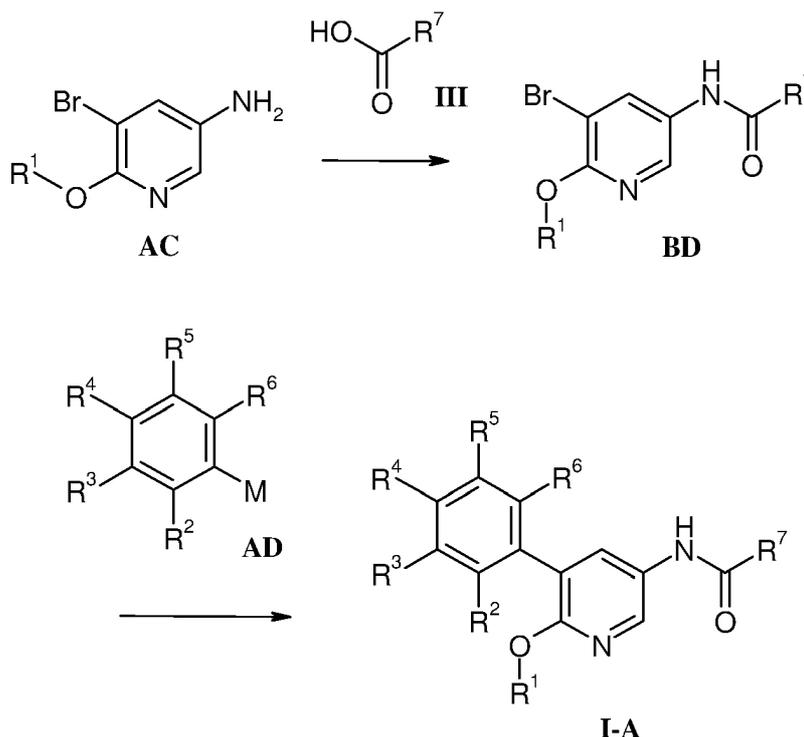
- 30 Siguiendo el procedimiento alternativo según el Esquema 2, puede utilizarse el compuesto AC como material de partida.

- 35 El compuesto BD puede prepararse a partir de AC y el ácido correspondiente de fórmula III mediante reacciones formadoras adecuadas de enlace amida. Estas reacciones son conocidas de la técnica. Por ejemplo, pueden utilizarse reactivos de acoplamiento tales como N,N'-carbonildiimidazol (CDI), N,N'-diciclohexilcarbodiimida (DCC), hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI), 3-óxido de hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)-metilén]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio (HATU), 1-hidroxi-1,2,3-benzotriazol (HOBT), tetrafluoroborato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TBTU) o hexafluorofosfato de O-benzotriazol-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HBTU) para llevar a cabo dicha transformación. Un método conveniente es utilizar, por ejemplo, HBTU y una base, por ejemplo N-metilmorfolina, en un solvente inerte tal como, por ejemplo,

dimetilformamida a temperatura ambiente.

- 5 El compuesto I-A puede prepararse a partir de BD mediante acoplamiento con un arilo convenientemente sustituido con una especie metal de fórmula AD, particularmente un ácido arilborónico o éster de ácido arilborónico en presencia de un catalizador adecuado, en particular un catalizador de paladio, y más particularmente mezclas de acetato de paladio (II)/trifenilfosfina o complejos de cloruro de paladio (II)-dppf (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno) y una base tal como trietilamina, carbonato sódico o fosfato potásico en un solvente inerte tal como dimetilformamida, tolueno, tetrahidrofurano, acetonitrilo y dimetoxietano.

Esquema 2



- 10 Los compuestos de fórmula AD que contienen grupos funcionales perjudiciales para las reacciones de Suzuki catalizadas por paladio pueden, para el fin de llevar a cabo dicha reacción, protegerse con un grupo protector adecuado (P). Son grupos protectores de amina adecuados, por ejemplo, benciloxi-carbonilo (Z), t-butiloxicarbonilo (BOC), aunque son grupos protectores ácidos adecuados, por ejemplo, bencilo (Bn), benciloximetilo (BOM), metoxietoximetilo (MEM) o grupos alilo y grupos siliilo tales como ésteres de trimetilsililo, trietilsililo y terc-butildimetilsililo (para más detalles ver T.W. Greene et al., Protective Groups in Organic Chemistry, John Wiley and Sons Inc., New York, 1999, 3a edición). Puede llevarse a cabo la eliminación de grupos protectores mediante métodos adecuados conocidos de la técnica.
- 20 Siguiendo el procedimiento según el Esquema 3, puede utilizarse el compuesto CA (3-bromo-5-cloro-2-fluoropiridina, CAN 884484-87-5) como material de partida. La CA se encuentra disponible comercialmente.

- 25 El compuesto CB puede prepararse a partir de CA mediante acoplamiento con un arilo convenientemente sustituido con una especie metal de fórmula AD, particularmente un ácido arilborónico o éster de ácido arilborónico en presencia de un catalizador adecuado, en particular de un catalizador de paladio, y más particularmente mezclas de acetato de paladio (II)/trifenilfosfina o complejos de cloruro de paladio (II)-dppf (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno) y una base tal como trietilamina, carbonato sódico o fosfato potásico en un solvente inerte tal como dimetilformamida, tolueno, tetrahidrofurano, acetonitrilo y dimetoxietano.

- 30 Los compuestos de fórmula AD que contienen grupos funcionales perjudiciales para las reacciones de Suzuki catalizadas por paladio pueden, para el fin de llevar a cabo dicha reacción, protegerse con un grupo protector adecuado (P). Son grupos protectores de amina adecuados, por ejemplo, benciloxi-carbonilo (Z), t-butiloxicarbonilo (BOC), aunque son grupos protectores ácidos adecuados, por ejemplo, bencilo (Bn), benciloximetilo (BOM),

metoxietoximetilo (MEM) o grupos alilo y grupos sililo tales como ésteres de trimetilsililo, trietilsililo y terc-butildimetilsililo (para más detalles ver T.W. Greene et al., Protective Groups in Organic Chemistry, John Wiley and Sons Inc., New York, 1999, 3a edición). Puede llevarse a cabo la eliminación de grupos protectores mediante métodos adecuados conocidos de la técnica.

5 El compuesto CC puede prepararse a partir de CB mediante reacción con un alcohol primario o secundario R^1-OH convenientemente sustituido, en presencia de una base, por ejemplo hidruro sódico, con o sin un solvente inerte, por ejemplo dimetilformamida, a temperaturas de entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del solvente, preferentemente a temperatura ambiente.

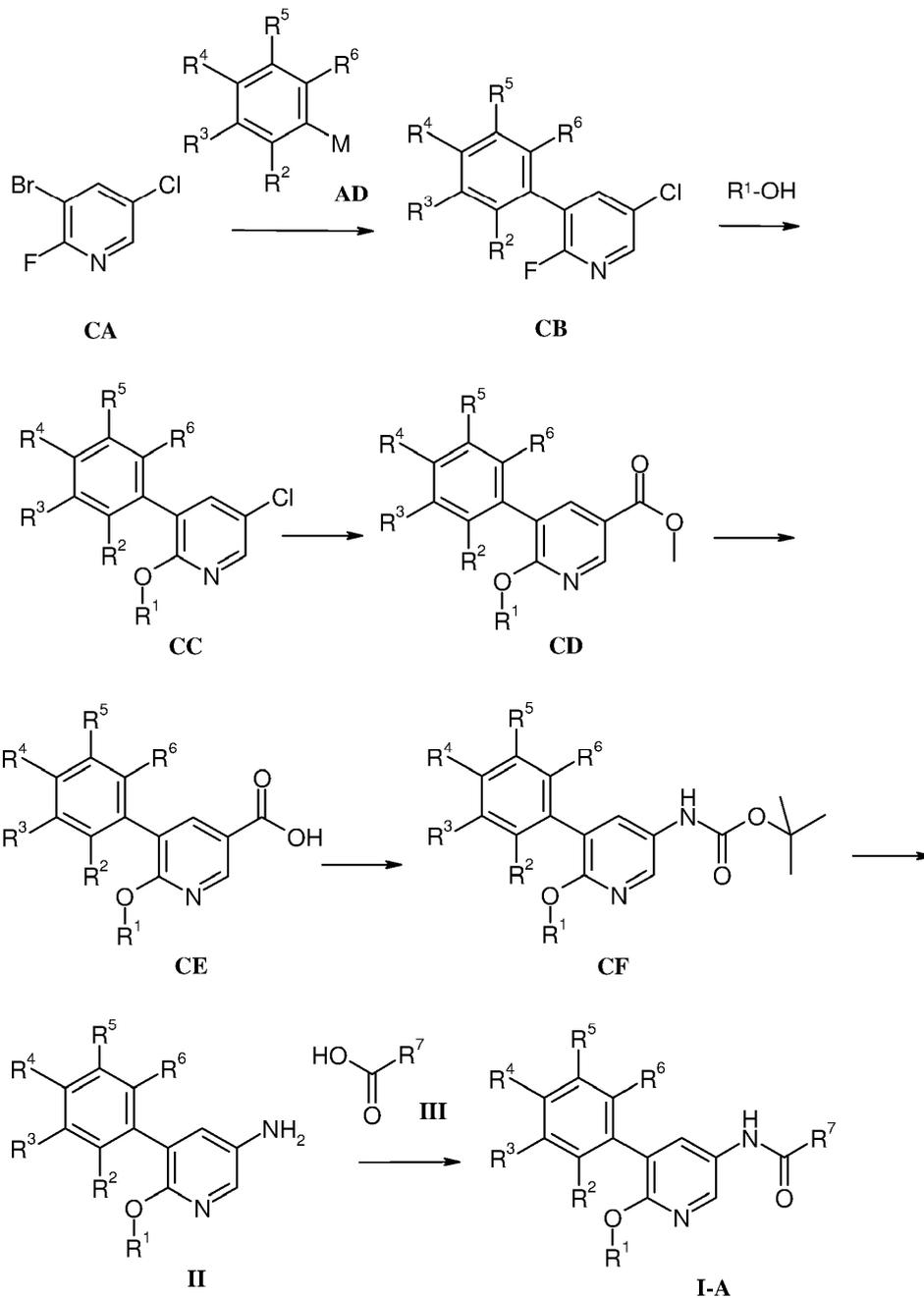
10 Los compuestos de fórmula general CD pueden obtenerse a partir de compuestos de fórmula general CC mediante la reacción catalizada por un metal de transición, más específicamente catalizada por paladio, preferentemente catalizada por cloruro de paladio (II)-dppf, con monóxido de carbono en un solvente adecuado tal como un alcohol primario, particularmente metanol, a presiones de monóxido de carbono de entre 1 y 200 bar, en particular de entre 1 y 70 bar, y temperaturas de entre 0°C y 150°C, particularmente de entre 1°C y 100°C.

15 La saponificación del éster resultante CD mediante métodos bien conocidos por el experto en la materia conduce a ácidos de fórmula general CE.

20 Los compuestos de fórmula general CF pueden obtenerse a partir de compuestos de fórmula general CE por medio de una reorganización de Curtius, preferentemente mediante tratamiento con azida de difenilfosforilo, particularmente trietilamina, en t-butanol en ebullición. Los carbamatos de fórmula general CF pueden desprotegerse mediante métodos bien conocidos de la técnica, rindiendo aminas de fórmula general II. Alternativamente, las aminas de fórmula general II pueden prepararse a partir de ácidos de fórmula general CE mediante la síntesis de la amida primaria correspondiente, seguido de una reorganización de Hoffmann.

25

Esquema 3



El compuesto I-A puede prepararse a partir de II y el ácido correspondiente de fórmula III mediante reacciones formadoras adecuadas de enlace amida. Estas reacciones son conocidas de la técnica. Por ejemplo, pueden utilizarse reactivos de acoplamiento tales como N,N'-carbonildiimidazol (CDI), N,N'-diclohexilcarbodiimida (DCC), hidrocloreuro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI), 3-óxido de hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)-metilén]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio (HATU), 1-hidroxi-1,2,3-benzotriazol (HOBT), tetrafluoroborato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TBTU) o hexafluorofosfato de O-benzotriazol-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HBTU) para llevar a cabo dicha transformación. Un método conveniente es utilizar, por ejemplo, HBTU y una base, por ejemplo N-metilmorfolina, en un solvente inerte tal como, por ejemplo, dimetilformamida a temperatura ambiente.

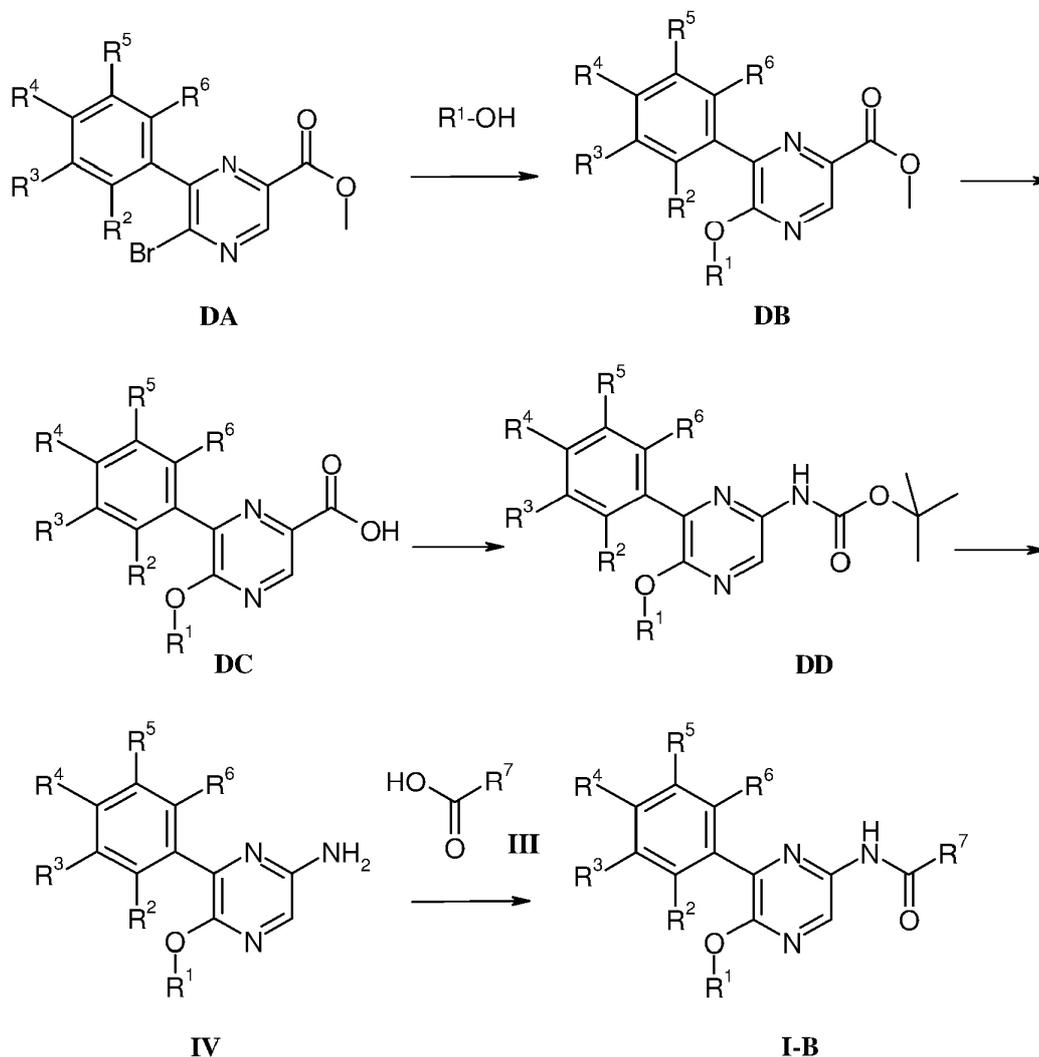
Siguiendo el procedimiento según el Esquema 4, pueden utilizarse compuestos de fórmula general DA (la síntesis de los cuales se ha descrito en, por ejemplo, las patentes WO n° 2008/040651 y n° 2008/040649) como materiales de partida para proporcionar compuestos de fórmula general I-B.

- 5 En particular, los compuestos de fórmula general DB pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula general DA mediante reacción con un alcohol primario o secundario R¹-OH convenientemente sustituido, en presencia de una base, por ejemplo carbonato de cesio, con o sin un solvente inerte, por ejemplo dimetilsulfóxido, a temperaturas de entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del solvente, preferentemente a temperatura ambiente.
- 10 La saponificación del éster resultante de fórmula general DB mediante métodos bien conocidos por el experto en la materia conduce a ácidos de fórmula general DC.

- 15 Los compuestos de fórmula general DD pueden obtenerse a partir de compuestos de fórmula general DC por medio de una reorganización de Curtius, preferentemente mediante tratamiento con azida de difenilfosforilo, particularmente trietilamina, en t-butanol en ebullición. Los carbamatos de fórmula general DD pueden desprotegerse mediante métodos bien conocidos de la técnica, rindiendo aminas de fórmula general IV. Alternativamente, las aminas de fórmula general IV pueden prepararse a partir de ácidos de fórmula general DC mediante la síntesis de la amida primaria correspondiente, seguido de una reorganización de Hoffmann.

- 20 Los compuestos de fórmula general I-B pueden prepararse a partir de IV y los ácidos correspondientes de fórmula III mediante reacciones adecuadas de formación de enlace amida. Estas reacciones son conocidas de la técnica. Por ejemplo, pueden utilizarse reactivos de acoplamiento tales como N,N'-carbonildiimidazol (CDI), N,N'-diciclohexilcarbodiimida (DCC), hidrocloreuro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI), 3-óxido de hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)-metilén]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio (HATU),
- 25 1-hidroxi-1,2,3-benzotriazol (HOBT), tetrafluoroborato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TBTU) o hexafluorofosfato de O-benzotriazol-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HBTU) para llevar a cabo dicha transformación. Un método conveniente es utilizar, por ejemplo, HBTU y una base, por ejemplo N-metilmorfolina, en un solvente inerte tal como, por ejemplo, dimetilformamida a temperatura ambiente.

Esquema 4



- 5 Los compuestos de fórmula general I-A o I-B pueden, en caso necesario, procesarse adicionalmente mediante métodos conocidos de la técnica, para obtener otros compuestos de la misma fórmula general. Lo anterior podría comportar, por ejemplo, la eliminación de grupos protectores mediante métodos conocidos de la técnica (para más detalles ver T.W. Greene et al., Protective Groups in Organic Chemistry, John Wiley and Sons Inc., New York, 1999, 3a edición), o transformaciones simples de grupos funcionales, por ejemplo la transformación de un grupo ceto en un grupo hidroximino o metoximino.
- 10 Tal como se ha indicado anteriormente, los compuestos de fórmula I de la presente invención o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden utilizarse como medicamentos para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades que pueden tratarse con agentes elevadores del colesterol-HDL. Son ejemplos de dichas enfermedades, la aterosclerosis, la enfermedad vascular periférica, la dislipemia, la hiperbetalipoproteinemia, la hipoalfalipoproteinemia, la hipercolesterolemia, la hipertrigliceridemia, la hipercolesterolemia familiar, las enfermedades cardiovasculares tales como la angina, la isquemia, la isquemia cardiaca, el ictus, el infarto de miocardio, el daño por reperfusión, la restenosis angioplástica, la hipertensión y las complicaciones vasculares de la diabetes, la obesidad o la endotoxemia. La utilización como medicamento para el tratamiento y/o prevención de la dislipemia, la aterosclerosis y las enfermedades cardiovasculares resulta de particular interés.
- 20 Por lo tanto, la invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula I tal se ha definido anteriormente o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un portador y/o adyuvante farmacéuticamente aceptable. Las composiciones farmacéuticas resultan útiles en el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades que pueden tratarse con agentes elevadores del colesterol-HDL.

De esta manera, la invención se refiere a una composición farmacéutica tal como se ha definido anteriormente, para la utilización en el tratamiento y/o la profilaxis de la aterosclerosis, la enfermedad vascular periférica, la dislipemia, la hiperbetalipoproteinemia, la hipoalfalipoproteinemia, la hipercolesterolemia, la hipertrigliceridemia, la hipercolesterolemia familiar, los trastornos cardiovasculares tales como la angina, la isquemia, la isquemia cardiaca, el ictus, el infarto miocárdico, el daño por reperfusión, la restenosis angioplástica, la hipertensión y las complicaciones vasculares de la diabetes, la obesidad o la endotoxemia.

La invención se refiere además a los compuestos de fórmula I o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos para la utilización como medicamentos. Más concretamente, la invención se refiere a compuestos de fórmula I o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos para la utilización como agentes elevadores del colesterol-HDL. De esta manera, la invención se refiere a compuestos de fórmula I o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos para la utilización en el tratamiento y/o la profilaxis de la aterosclerosis, la enfermedad vascular periférica, la dislipemia, la hiperbetalipoproteinemia, la hipoalfalipoproteinemia, la hipercolesterolemia, la hipertrigliceridemia, la hipercolesterolemia familiar, las enfermedades cardiovasculares tales como la angina, la isquemia, la isquemia cardiaca, el ictus, el infarto de miocardio, el daño por reperfusión, la restenosis angioplástica, la hipertensión y las complicaciones vasculares de la diabetes, la obesidad o la endotoxemia, en particular para la utilización en el tratamiento y/o la profilaxis de la dislipemia, la aterosclerosis y las enfermedades cardiovasculares.

Además, la invención se refiere a la utilización de compuestos de fórmula I tal como se ha definido anteriormente o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades que pueden tratarse con agentes elevadores de las HDL. Son ejemplos de dichas enfermedades, la aterosclerosis, la enfermedad vascular periférica, la dislipemia, la hiperbetalipoproteinemia, la hipoalfalipoproteinemia, la hipercolesterolemia, la hipertrigliceridemia, la hipercolesterolemia familiar, las enfermedades cardiovasculares tales como la angina, la isquemia, la isquemia cardiaca, el ictus, el infarto de miocardio, el daño por reperfusión, la restenosis angioplástica, la hipertensión y las complicaciones vasculares de la diabetes, la obesidad o la endotoxemia. La utilización de compuestos de fórmula I tal como se ha definido anteriormente o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos para la preparación de medicamentos destinados al tratamiento y/o la profilaxis de la dislipemia, la aterosclerosis y las enfermedades cardiovasculares resulta de particular interés.

Además, los agentes elevadores de las HDL de fórmula I resultan útiles en combinación o asociados a otro compuesto, seleccionando dicho compuesto de entre el grupo que consiste de un inhibidor de la HMG-CoA reductasa, un inhibidor de la proteína microsómica de transferencia de triglicéridos (MTP)/secreción de ApoB, un activador de PPAR, un inhibidor de la proteína de transferencia del éster de colesterol (CETP), un inhibidor de la recaptación de ácidos biliares, un inhibidor de la absorción de colesterol, un inhibidor de la síntesis de colesterol, un fibrato, niacina, una preparación que contienen niacina u otros agonistas de HM74a, una resina de intercambio iónico, un antioxidante, un inhibidor de ACAT o un secuestrador de ácidos biliares.

Por lo tanto, la invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula I tal como se ha definido anteriormente o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en combinación o asociado a un compuesto seleccionado de entre el grupo que consiste de un inhibidor de la HMG-CoA reductasa, un inhibidor de la proteína microsómica de transferencia de triglicéridos (MTP)/secreción de ApoB, un activador de PPAR, un inhibidor de la proteína de transferencia del éster de colesterol (CETP), un inhibidor de la recaptación de ácidos biliares, un inhibidor de la absorción de colesterol, un inhibidor de la síntesis de colesterol, un fibrato, niacina, una preparación que contienen niacina u otros agonistas de HM74a, una resina de intercambio iónico, un antioxidante, un inhibidor de ACAT o un secuestrador de ácidos biliares, así como un portador y/o adyuvante farmacéuticamente aceptable.

La invención se refiere además a compuestos de fórmula I tal como se ha definido anteriormente o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos en combinación o asociado a un compuesto seleccionado de entre el grupo que consiste de un inhibidor de la HMG-CoA reductasa, un inhibidor de la proteína microsómica de transferencia de triglicéridos (MTP)/secreción de ApoB, un activador de PPAR, un inhibidor de la proteína de transferencia del éster de colesterol (CETP), un inhibidor de la recaptación de ácidos biliares, un inhibidor de la absorción de colesterol, un inhibidor de la síntesis de colesterol, un fibrato, niacina, una preparación que contienen niacina u otros agonistas de HM74a, una resina de intercambio iónico, un antioxidante, un inhibidor de ACAT o un secuestrador de ácidos biliares, para la utilización en el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades tales como la aterosclerosis, la enfermedad vascular periférica, la dislipemia, la hiperbetalipoproteinemia, la hipoalfalipoproteinemia, la hipercolesterolemia, la hipertrigliceridemia, la hipercolesterolemia familiar, los trastornos cardiovasculares, la angina, la isquemia, la isquemia cardiaca, el ictus, el infarto de miocardio, el daño por reperfusión, la restenosis angioplástica, la hipertensión y las complicaciones vasculares de la diabetes, la obesidad o la endotoxemia

La invención se refiere además a un método para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades que pueden tratarse con agentes elevadores del colesterol-HDL, comprendiendo el método la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto según la fórmula I en combinación o asociado a una cantidad

5 terapéuticamente efectiva de un compuesto seleccionado de entre el grupo que consiste de un inhibidor de la HMG-CoA reductasa, un inhibidor de la proteína microsómica de transferencia de triglicéridos (MTP)/secreción de ApoB, un activador de PPAR, un inhibidor de la proteína de transferencia del éster de colesterol (CETP), un inhibidor de la recaptación de ácidos biliares, un inhibidor de la absorción de colesterol, un inhibidor de la síntesis de colesterol, un fibrato, niacina, una preparación que contienen niacina u otros agonistas de HM74a, una resina de intercambio iónico, un antioxidante, un inhibidor de ACAT o un secuestrador de ácidos biliares.

COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS

10 Los compuestos de fórmula I y/o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden utilizarse en forma de composiciones farmacéuticas para la administración entérica, parenteral o tópica. Pueden administrarse, por ejemplo, peroralmente, por ejemplo en forma de tabletas, tabletas recubiertas, grageas, cápsulas de gelatina dura y blanda, soluciones, emulsiones o suspensiones; oralmente, por ejemplo en forma de cavidades bucales; rectalmente, por ejemplo en forma de supositorios; parenteralmente, por ejemplo en forma de soluciones o suspensiones para inyección para la inyección intramuscular, intravenosa o subcutánea, o tópicamente, por ejemplo en forma de pomadas, cremas o aceites. La administración oral resulta de particular interés.

20 La producción de las composiciones farmacéuticas puede llevarse a cabo de una manera que resulte familiar para cualquier experto en la materia, combinando los compuestos indicados de fórmula I y/o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, opcionalmente en combinación con otras sustancias terapéuticamente valiosas, en una forma de administración galénica conjuntamente con materiales portadores sólidos o líquidos, inertes y terapéuticamente compatibles adecuados y, si se desea, los adyuvantes farmacéuticos habituales.

25 Los materiales portadores adecuados no sólo son materiales portadores inorgánicos, sino también materiales portadores orgánicos. De esta manera, por ejemplo, puede utilizarse la lactosa, el almidón de maíz o derivados de los mismos, talco, ácido esteárico o sales del mismo, a modo de materiales portadores para tabletas, tabletas recubiertas, grageas y cápsulas de gelatina dura. Son materiales portadores adecuados para las cápsulas de gelatina blanda, por ejemplo, aceites vegetales, ceras, grasas y polioles semisólidos y líquidos (dependiendo de la naturaleza del ingrediente activo, sin embargo, pueden no resultar necesarios portadores en el caso de las cápsulas de gelatina blanda). Son materiales portadores adecuados para la producción de soluciones y jarabes, por ejemplo, agua, polioles, sacarosa, azúcar invertido y similares. Son materiales portadores adecuados para soluciones para inyección, por ejemplo, agua, alcoholes, polioles, glicerol y aceites vegetales. Son materiales portadores adecuados para los supositorios, por ejemplo, los aceites naturales o endurecidos, ceras, grasas y polioles semilíquidos o líquidos. Son materiales portadores adecuados para preparaciones tópicas, glicéridos, glicéridos semisintéticos y sintéticos, aceites hidrogenados, ceras líquidas, parafinas líquidas, alcoholes grasos líquidos, esteroides, polietilenglicoles y derivados de celulosa.

40 Se someten a consideración como adyuvantes farmacéuticos los agentes habituales, estabilizadores, conservantes, humectantes y emulsionantes, mejoradores de la consistencia, mejoradores del sabor, sales para modificar la presión osmótica, sustancias tamponadoras, solubilizadores, colorantes y agentes enmascaradores y antioxidantes.

45 La cantidad terapéuticamente efectiva o dosis de los compuestos de fórmula I puede variar dentro de amplios límites dependiendo de la enfermedad que debe controlarse, la edad y la condición individual del paciente y el modo de administración y evidentemente se ajustará a los requisitos individuales en cada caso particular. Para los pacientes adultos, se considera una dosis diaria de aproximadamente 1 a 100 mg, especialmente de aproximadamente 1 a 50 mg. Dependiendo de la gravedad de la enfermedad y del perfil farmacocinético preciso, el compuesto podría administrarse con una o varias unidades de dosificación diarias, por ejemplo en 1 a 3 unidades de dosificación.

50 Las composiciones farmacéuticas convenientemente contienen aproximadamente 1 a 100 mg, preferentemente 5 a 50 mg, de un compuesto de fórmula I.

Los ejemplos siguientes C1 a C3 ilustran las composiciones típicas de la presente invención, aunque se proporcionan meramente a título representativo de la misma.

Ejemplo C1

Las tabletas recubiertas de película que contiene los ingredientes siguientes pueden fabricarse de un modo convencional:

5

<u>Ingredientes</u>	<u>En cada tableta</u>	
Núcleo:		
Compuesto de fórmula (I)	10,0 mg	200,0 mg
Celulosa microcristalina	23,5 mg	43,5 mg
Lactosa hidratada	60,0 mg	70,0 mg
Povidona K30	12,5 mg	15,0 mg
Glicolato de almidón sódico	12,5 mg	17,0 mg
Estearato de magnesio	1,5 mg	4,5 mg
(Peso de núcleo)	120,0 mg	350,0 mg
Capa de película:		
Hidroxipropilmetilcelulosa	3,5 mg	7,0 mg
Polietilenglicol 6000	0,8 mg	1,6 mg
Talco	1,3 mg	2,6 mg
Óxido de hierro (amarillo)	0,8 mg	1,6 mg
Dióxido de titanio	0,8 mg	1,6 mg

Se tamizó el ingrediente activo y se mezcló con celulosa microcristalina y la mezcla se granuló con una solución de polivinilpirrolidona en agua. A continuación, se mezcló el granulado con glicolato de almidón sódico y estearato de magnesio y se comprimió para proporcionar núcleos de 120 ó 350 mg, respectivamente. Se esmaltaron los núcleos con una solución/suspensión acuosa de la capa de película anteriormente indicada.

10

Ejemplo C2

Las cápsulas que contienen los ingredientes siguientes pueden fabricarse de un modo convencional:

15

<u>Ingredientes</u>	<u>En cada cápsula</u>
Compuesto de fórmula (I)	25,0 mg
Lactosa	150,0 mg
Almidón de maíz	20,0 mg
Talco	5,0 mg

Se tamizaron los componentes y se mezclaron y se utilizaron para rellenar cápsulas de tamaño 2.

Ejemplo C3

20

Las soluciones para inyección pueden presentar la composición siguiente:

Compuesto de fórmula (I)	3,0 mg
Polietilenglicol 400	150,0 mg
Ácido acético	c.s. para 5,0
Soluciones de agua para inyección	a.d. 1,0 ml

Se disolvió el ingrediente activo en una mezcla de polietilenglicol 400 y agua para inyección (parte). Se ajustó el pH a 5,0 mediante la adición de ácido acético. Se ajustó el volumen a 1,0 ml mediante la adición de la cantidad residual de agua. Se filtró la solución y se utilizó para rellenar viales utilizando el exceso de dosis apropiado, y se esterilizó.

25

ENSAYOS FARMACOLÓGICOS

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

Detección de la regulación positiva de la proteína ABCA1 en células

La capacidad de los compuestos de la invención de incrementar el nivel de la proteína ABCA1 se determinó en réplicas de cultivos de células de macrófago THP-1 en microplacas de 96 pocillos. Se sembraron células a una densidad inicial de 100.000 células/pocillo en 100 µl de medio y se diferenciaron en macrófagos adherentes con la adición de PMA

35

(100 nM) durante 68 horas en suero de feto bovino al 10%, 3 µl/l de b-mercaptoetanol y medio RPMI-1640. A continuación, las células se incubaron con medio RPMI-1640 que contenía FCS al 1%, LDL acetilado 25 µg/ml, durante 24 horas a 37°C. Tras la incubación con LDL acetilado, las células se lavaron dos veces con 50 µl de PBS y se incubaron con 100 µl de medio RPMI-1640 que contenía el compuesto de interés solubilizado en DMSO durante 24 horas adicionales. Se mantuvo la concentración final de DMSO en presencia de células al 0,5%. Se inició el ensayo de unión de ApoA-I con el análisis de imagen de alto contenido mediante la sustitución por medio fresco, RPMI sin rojo fenol y BSA al 0,2% que contenía ApoA-I marcado con AlexaFluor®647 durante 2 horas/37°C/5% de CO₂. A continuación, las células se fijaron con formaldehído al 4% en PBS (15 minutos, temperatura ambiente). A continuación, se tiñeron los núcleos con solución de Hoechst (PBS 3 µM) y el citoplasma con azul CellMask (2 µg/ml de PBS), 15 minutos, temperatura ambiente. Finalmente, las células teñidas se fijaron con una segunda ronda de tratamiento de formaldehído. Las células teñidas fijadas se lavaron y se mantuvieron en PBS a 4°C, pudiéndose leer inmediatamente o hasta un mes después de la preparación. Se demostró que la unión de ApoA-I en efecto reflejaba el nivel de ABCA1 en la célula a partir de la pérdida de señal al reducir artificialmente la expresión de ABCA1 mediante la transfección con ARNs interfirientes pequeños.

Se preparó la apolipoproteína A-I (20 nM) marcada con Alexa Fluor 647 de la manera siguiente: Se intercambio apolipoproteína A-I (ApoA-I) recombinante humana con un tampón de NaHCO₃ 0,02 M a pH 8,2 en una columna desaladora NAP (GE Healthcare) y se llevó a una concentración de 40 µM (1,13 mg/ml) mediante ajuste con el mismo tampón. Se marco fluorescentemente la ApoA-I mediante incubación con succinidil-éster de ácido carboxílico Alexa Fluor (Alexa Fluor 647, Invitrogen A-20006) a una proporción molar de 2:1 (Alexa a ApoA-I) durante 1 hora bajo agitación a temperatura ambiente. El marcaje no conjugado restante se eliminó mediante intercambio del tampón con NaHCO₃ 0,02 M a pH 8,2.

Se llevaron a cabo la obtención de imágenes y la recolección de datos en un lector de imágenes de microplaca confocal OPERA utilizando un objetivo de inmersión en agua 20x y un láser UV360 ó 405 para identificar los núcleos celulares y un láser 635 para identificar la ApoA-I fluorescente. Se capturaron ocho campos de visión de cada pocillo. La captura y análisis de imágenes se llevó a cabo con el software Acapella. Se substrajo la fluorescencia de fondo detectada en los pocillos de control sin ApoA-I.

Utilizando el programa XLfit3 (IB Business Solutions Ltd., Reino Unido), se utilizó el modelo 205 "Dose Response One Site" para calcular los valores de EC₅₀. Los compuestos de la presente invención incrementaron el nivel de la proteína ABCA1 en más de 45% a una concentración de 3 µM. Preferentemente, los compuestos mostraban valores de EC₅₀ comprendidos en el intervalo de entre 0,1 µM y 10 µM en el ensayo de detección de la proteína ABCA1. Todavía más preferentemente, los compuestos de la presente invención presentaban valores de EC₅₀ comprendidos en el intervalo de entre 0,1 µM y 3 µM.

Tabla 1 Eficacia de incremento de la proteína ABCA1

Ejemplo	% de incremento de ABCA1 a 3 µM	EC ₅₀ [µM]
1	>45% a 3 µM	
2		2,69
3		2,28
4	>45% a 3 µM	
5	>45% a 3 µM	
6	>45% a 3 µM	
7	>45% a 3 µM	
8		2,77
9	>45% a 3 µM	
10		6,51
11	>45% a 3 µM	
12	>45% a 3 µM	
13	>45% a 3 µM	
14	>45% a 3 µM	
15	>45% a 3 µM	
16		6,05
17		2,31
18	>45% a 3 µM	
19		1,39
20		6,4
21		1,37
22	>45% a 3 µM	

ES 2 591 131 T3

Ejemplo	% de incremento de ABCA1 a 3 μ M	EC ₅₀ [μ M]
23		0,72
24		2,31
25		2,65
26	>45% a 3 μ M	
27	>45% a 3 μ M	
28	>45% a 3 μ M	
29	>45% a 3 μ M	
30		3,86
31	>45% a 3 μ M	
32		1
33	>45% a 3 μ M	
34		2,4
35	>45% a 3 μ M	
36		0,51
37	>45% a 3 μ M	
38		2,91
39		2,23
40		3,31
41	>45% a 3 μ M	
42		8,54
43		5,95
44		1,26
45		1,03
46	>45% a 3 μ M	
47		1,36
48	>45% a 3 μ M	
49		0,3
50		1,5
51	>45% a 3 μ M	
52	>45% a 3 μ M	
53	>45% a 3 μ M	
54	>45% a 3 μ M	
55	>45% a 3 μ M	
56	>45% a 3 μ M	
57	>45% a 3 μ M	
58		2,2
59		3,9
60	>45% a 3 μ M	
61	>45% a 3 μ M	
62		2,39
63		0,68
64		1,08
65		0,27
66	>45% a 3 μ M	
67	>45% a 3 μ M	
68	>45% a 3 μ M	
69	>45% a 3 μ M	
70	>45% a 3 μ M	
71	>45% a 3 μ M	
72		0,78
73	>45% a 3 μ M	
74	>45% a 3 μ M	
75	>45% a 3 μ M	
76	>45% a 3 μ M	
77		0,72
78	>45% a 3 μ M	
79	>45% a 3 μ M	
80	>45% a 3 μ M	

Ejemplo	% de incremento de ABCA1 a 3 μ M	EC ₅₀ [μ M]
81		2,56
82	>45% a 3 μ M	
83	>45% a 3 μ M	
84	>45% a 3 μ M	
85	>45% a 3 μ M	
86	>45% a 3 μ M	
87	>45% a 3 μ M	
88	>45% a 3 μ M	
89		3,31

Ensayo de flujo de salida de colesterol

5 Se determinó la capacidad de los compuestos de la invención de estimular la salida de colesterol en réplicas de cultivos de células THP-1 en microplacas de 96 pocillos. Se sembraron en placa las células a una densidad inicial de 150.000 células/pocillo y se diferenciaron en macrófagos con la adición de PMA (100 ng/ml) durante 72 horas en suero de feto bovino al 10%, 3 μ l de beta-mercaptoetanol y medio RPMI-1640. Se lavaron una vez las células con RPMI-1640 y se cargaron con medio RPMI-1640 que contenía FCS al 2%, LDL acetilada 50 μ g/ml y 10 μ Ci/ml de colesterol-³H, durante 48 horas a 37°C. Tras cargar las células, se lavaron una vez con RPMI-1640 y se incubaron con el compuesto de interés de soluciones en DMSO durante 24 horas adicionales en medio RPMI-1640 que contenía 1 mg/ml de albúmina de suero bovino sin ácidos grasos (BSA). Tras la incubación, se lavaron las células una vez y se indujo el flujo de salida del colesterol mediante la adición de 10 μ g/ml de apolipoproteína AI en RPMI-1640 que contenía 1 mg/ml de BSA y en presencia del compuesto durante 6 horas adicionales. Tras la incubación, se determinó la radioactividad en los sobrenadantes y se expresó el flujo de salida de colesterol como porcentaje de estimulación respecto a las réplicas de cultivos tratados con únicamente DMSO. Se ajustaron las curvas sigmoidales utilizando el programa XLfit3 (ID Business Solutions Ltd., Reino Unido) y se determinaron los valores de EC₅₀.

15 Los compuestos de la presente invención mostraban valores de EC₅₀ comprendidos en el intervalo de entre 0,1 μ M y 3,0 μ M en el ensayo de flujo de salida de colesterol. Preferentemente, los compuestos de la presente invención presentaban valores de EC₅₀ comprendidos en el intervalo de entre 0,1 μ M y 1,5 M.

Afinidad de los receptores CB1 y CB2

25 Se determinó la afinidad de los compuestos de la invención para los receptores canabinoides utilizando preparaciones de membranas de células de riñón embrionario humano (HEK) en las que el receptor de CB1 humano se había transfectado transitoriamente utilizando un sistema de virus Semliki Forest conjuntamente con CP-55,940-³H como ligando radioactivo. Tras la incubación de una preparación de membranas celulares recién preparada con el ligando-³H, con o sin adición de compuestos de la invención, se llevó a cabo la separación del ligando unido y el ligando libre mediante filtración por filtros de fibra de vidrio. Se midió la radioactividad sobre el filtro mediante recuento de centelleo.

35 Se determinó la afinidad de los compuestos de la invención para los receptores canabinoides de CB2 utilizando preparaciones de membranas de células de riñón embrionario humano (HEK) en las que el receptor de CB2 humano se había transfectado transitoriamente utilizando un sistema de virus Semliki Forest conjuntamente con CP-55,940-³H como ligando radioactivo. Tras la incubación de una preparación de membranas celulares recién preparada con el ligando-³H, con o sin adición de compuestos de la invención, se llevó a cabo la separación del ligando unido y el ligando libre mediante filtración por filtros de fibra de vidrio. Se midió la radioactividad sobre el filtro mediante recuento de centelleo.

40 Se midió la capacidad de los compuestos de desplazar el ligando radioactivo CP-55,940-³H a una concentración de 10 μ M y se proporcionaron los valores como [% de inhibición a 10 μ M] tanto para el ensayo de receptor de CB1 como para el del receptor de CB2. Cuanto menor era el % de inhibición, menor era la probabilidad de efectos secundarios basados en la inhibición del receptor de CB1 o de CB2.

45 Los compuestos de la presente invención mostraban valores de inhibición inferiores al 50% en los ensayos de receptor de CB1 y de CB2 a una concentración de 10 μ M. Preferentemente, los compuestos de la presente invención mostraban valores de inhibición inferiores al 35% en los ensayos de receptor de CB1 y de CB2, y todavía más preferentemente inferiores al 20% en ambos ensayos.

Tabla 2: Afinidad de los receptores de CB1 y de CB2

Ejemplo	Afinidad para el receptor de CB1 [% de inhibición a 10 μ M]	Afinidad para el receptor de CB2 [% de inhibición a 10 μ M]
1	45	9,2
2	33	4,9
3	29	8,0
4	36	1,9
5	19	-5,4
6	47	11
7	13	1,2
8	52	15
9	24	9,6
10	36	28
11	25	-1,2
12	22	4
13	16	3
14	38	10
15	27	2
16	34	-1
17	16	-3
18	37	3
19	25	-10
20	34	9
21	29	1
22	45	8
23	12	-8
24	25	-1
25	25	-1
26	37	11
27	47	10
28	36	-6
29	41	19
30	27	-4
31	44	7
32	21	0,9
33	22	-2
34	31	10
35	18	-3
36	18	2
37	27	8
38	12	15
39	19	16
40	19	-5
41	31	8
42	23	6
43	31	6
44	15	14
45	11	13
46	40	-1
47	34	5
48	40	-2
49	39	-3
50	39	-1
51	48	6
52	34	6
53	21	0
54	21	10
55	35	4
56	35	0

Ejemplo	Afinidad para el receptor de CB1 [% de inhibición a 10 µM]	Afinidad para el receptor de CB2 [% de inhibición a 10 µM]
57	0	-18
58	3	-13
59	22	18
60	38	-2
61	17	12
62	-4	4
63	5	-1
64	9	2
65	19	5
66	30	5
67	33	9
68	26	4
69	35	18
70	49	15
71	41	4
72	25	-7
73	13	22
74	17	-7
75	31	5
76	1	5
77	33	16
78	25	26
79	29	13
80	16	14
81	21	5
82	29	37
83	27	-5
84	23	3
85	38	5
86	48	5
87	19	-15
88	41	16
89	35	5

Puede alcanzarse una demostración adicional de las actividades biológicas de los compuestos de la presente invención mediante los ensayos in vivo siguientes que son bien conocidos de la técnica.

5 Efectos sobre los niveles de lípidos en plasma en ratas magras alimentadas con alimento equilibrado comercial

Se determinaron los efectos de los compuestos de fórmula I sobre los niveles de lípidos en plasma en ratas Sprague-Dawley magras alimentadas con alimento equilibrado comercial, con compuestos administrados mediante sonda gástrica p.o. Tras una semana de aclimatación, se recogieron muestras de sangre de animales sometidos a ayuno de 4 horas para la determinación de los lípidos en plasma. A continuación, se asignaron los animales a grupos de tratamiento basándose en los niveles de colesterol-HDL. Los compuestos de fórmula I se administraron mediante sonda gástrica, una vez al día durante cinco días. Los animales de control recibieron únicamente vehículo. Se recogió sangre el día cinco de ratas sometidas a ayuno de 4 horas, 2 horas después de un tratamiento final, para el análisis de los lípidos en plasma. Se determinó el colesterol total, el colesterol-HDL y los triglicéridos a partir de la medición del colesterol total, el colesterol-HDL y los triglicéridos utilizando ensayos enzimáticos colorimétricos (Roche Diagnostic GmbH, Mannheim, Alemania). También se cuantificó el C-HDL utilizando cromatografía de exclusión por tamaño en una columna superpose-6 utilizando un sistema SMART (Pharmacia). Se calculó la distribución de las lipoproteínas suponiendo una distribución Gaussiana para cada pico, utilizando un procedimiento de ajuste de curvas no lineal de cuadrados mínimos para calcular el área bajo las curvas. También se determinó la concentración de compuesto en el plasma.

Efectos sobre los niveles de lípidos en plasma en ratas obesas alimentadas con una dieta rica en grasas

Se determinó la eficacia de los compuestos en la modulación de los niveles de lípidos en plasma también en ratas Sprague-Dawley macho obesas 28-29 días después de la administración de los compuestos. Las ratas Sprague-Dawley macho de 10 semanas de edad se alimentaron con una dieta rica en grasas durante 3 semanas. Se

distribuyeron las ratas obesas en grupos según los valores de BW y FI homogéneos evaluados una semana antes del inicio del tratamiento. Se administró el tratamiento en forma de mezcla de alimento. El día 29 se recogió sangre por la mañana bajo anestesia ligera (método retroorbital) bajo condiciones postprandiales, es decir, 4 horas después de retirar el alimento. Se separó el plasma de la sangre mediante centrifugación a baja velocidad y se extirparon los órganos seleccionados (por ejemplo hígado, tejido adiposo). Se determinó el colesterol total, el colesterol-HDL y los triglicéridos a partir de la medición del colesterol total, el colesterol-HDL y los triglicéridos utilizando ensayos enzimáticos colorimétricos (Roche Diagnostic GmbH, Mannheim, Alemania). También se cuantificó el C-HDL utilizando cromatografía de exclusión por tamaño en una columna superpose-6 utilizando un sistema SMART (Pharmacia). Se calculó la distribución de las lipoproteínas suponiendo una distribución Gaussiana para cada pico, utilizando un procedimiento de ajuste de curvas no lineal de cuadrados mínimos para calcular el área bajo las curvas. También se determinó la concentración de compuesto en el plasma.

Efectos sobre los niveles plasmáticos de lípidos en hámsters

Se determinó la eficacia de los compuestos en la modulación de los niveles plasmáticos de lípidos en hámsters tras 5 días de administración diaria de los compuestos. Se utilizaron hámsters macho de 6 a 8 semanas de edad en los estudios. Tras una semana de aclimatación, se recogieron muestras de sangre de animales sometidos a ayuno de 4 horas, para la determinación de los lípidos en plasma. A continuación, se asignaron los animales a grupos de tratamiento basándose en los niveles de colesterol-HDL. Los compuestos se administraron mediante sonda gástrica, una vez al día durante cinco días. Los animales de control recibieron únicamente vehículo. Se recogió sangre el día cinco de ratas sometidas a ayuno de 4 horas, 2 horas después de un tratamiento final, para el análisis de los lípidos en plasma. Se determinó el colesterol total, el colesterol-HDL, el colesterol-LDL y los triglicéridos utilizando ensayos enzimáticos colorimétricos (Roche Diagnostic GmbH, Mannheim, Alemania). También se cuantificaron los niveles de colesterol-HDL, colesterol-LDL y colesterol-VLDL utilizando cromatografía de exclusión por tamaño en una columna superpose-6 utilizando un sistema SMART (Pharmacia). Se calculó la distribución de las lipoproteínas suponiendo una distribución Gaussiana para cada pico, utilizando un procedimiento de ajuste de curvas no lineal de cuadrados mínimos para calcular el área bajo las curvas. También se determinó la concentración de compuesto en el plasma.

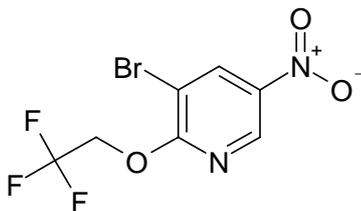
Efectos sobre los niveles plasmáticos de lípidos en hámsters alimentados con colesterol/grasas

Se determinó la eficacia de los compuestos en la modulación de los niveles plasmáticos de lípidos en hámsters tras 5 días de administración diaria de los compuestos. Se utilizaron hámsters macho de 6 a 8 semanas de edad en los estudios. Tras una semana de aclimatación, se recogieron muestras de sangre de animales sometidos a ayuno de 4 horas, para la determinación de los lípidos en plasma. A continuación, se asignaron los animales a grupos de tratamiento basándose en los niveles de colesterol-HDL. Los compuestos se administraron mediante sonda gástrica, una vez al día durante cinco días. Los animales de control recibieron únicamente vehículo. Se recogió sangre el día cinco de ratas sometidas a ayuno de 4 horas, 2 horas después de un tratamiento final, para el análisis de los lípidos en plasma. Se determinó el colesterol total, el colesterol-HDL, el colesterol-LDL y los triglicéridos utilizando ensayos enzimáticos colorimétricos (Roche Diagnostic GmbH, Mannheim, Alemania). También se determinó el colesterol-HDL tras la precipitación selectiva de HDL del plasma mediante procedimientos estándares.

Ejemplos

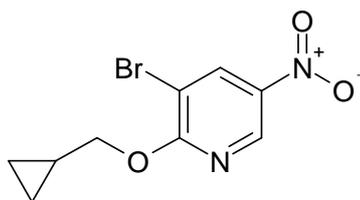
MS=espectrometría de masas; EI=ionización electrónica; ESI=electropulverización; los datos de RMN se informan en partes por millón (δ) respecto al tetrametilsilano interno y se refieren a la señal de estabilización del deuterio del solvente de muestras (d_6 -DMSO, a menos que se indique lo contrario); las constantes de acoplamiento (J) se proporcionan en Hertz; mp=punto de fusión; bp=punto de ebullición; HPLC=LC=cromatografía líquida de alto rendimiento; Rt=tiempo de retención, TLC=cromatografía en capa fina; RT=temperatura ambiente; DIPEA=diisopropiletilamina; DPPA=difeniléster azida de ácido fosfórico; TBTU=tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N'-tetrametiluronio; TEMPO=radical 1-oxilo de 2,2,6,6-tetra-metilpiperidina; DMF=dimetilformamida; DMSO=dimetilsulfóxido; THF=tetrahidrofurano; CAN=nº de registro CAS.

Preparación de intermediarios

Ejemplo A

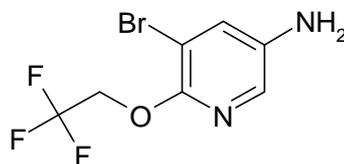
Preparación de 3-bromo-5-nitro-2-(2,2,2-trifluoro-etoxy)-piridina

5 Se añadió cuidadosamente hidruro sódico (3,2 g, 80,02 mmoles) en porciones pequeñas a 2,2,2-trifluoroetanol (n° de registro CAS 75-89-8) (60 ml) a 0°C bajo una atmósfera de nitrógeno y se agitó a 25°C durante 30 minutos. A continuación, se añadió 3-bromo-2-cloro-5-nitropiridina (n° de registro CAS 5470-17-7) (2 g, 8,42 mmoles) en trifluoroetanol y la mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 16 horas. Se evaporó el solvente al vacío y se introdujo el residuo en agua y se extrajo con acetato de etilo (3x120 ml). Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con agua y solución hipersalina, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron, obteniendo el residuo crudo (3 g). Se purificó el crudo mediante cromatografía de columna (acetato de etilo al 3%/hexano), proporcionando el producto deseado (2,4 g, 95%) en forma de líquido amarillo. EM (CL/EM): sin respuesta; la RMN proporcionaba datos concordantes de estructura: RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): □ 4,90 (m, 2H), 8,68 (d, 1H), 8,98 (d, 1H).

Ejemplo B

Preparación de 3-bromo-2-ciclopropilmetoxi-5-nitropiridina

20 A una solución de hidruro sódico (2,21 g, 55,34 mmoles) en DMF anhidro (20 ml) se añadió ciclopropilmetanol (n° de registro CAS 2516-33-8) (12,45 ml, 153,2 mmoles) bajo nitrógeno a 0°C y la mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 30 minutos. A continuación, se añadió 3-bromo-2-cloro-5-nitropiridina (n° de registro CAS 5470-17-7) (7,3 g, 30,74 mmoles) gota a gota a 0°C y se agitó durante dos horas a 25°C. Se añadió agua (60 ml) a la mezcla de reacción y se extrajo con acetato de etilo (3x100 ml). Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con agua y solución hipersalina, se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron bajo presión reducida, obteniendo el residuo crudo (12 g). El producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna (acetato de etilo al 2%/hexano), obteniendo el producto deseado (2,06 g, 32%) en forma de sólido amarillo pálido y se recuperaron 1,7 g de 3-bromo-2-cloro-5-nitropiridina no reaccionada. EM (CL/EM): sin respuesta; la RMN proporcionaba datos concordantes de estructura: RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 0,41 (m, 2H), 0,65 (m, 2H), 1,32 (m, 1H), 4,34 (d, 2H), 8,60 (d, 1H), 8,96 (d, 1H).

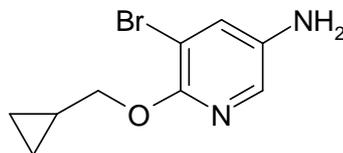
Ejemplo C

35 Preparación de 5-bromo-6-(2,2,2-trifluoro-etoxy)-piridín-3-ilamina

40 A una solución de 3-bromo-5-nitro-2-(2,2,2-trifluoro-etoxy)-piridina (2,4 g, 7,97 mmoles) en etanol (100 ml) se añadió HCl (0,3 ml) y cloruro estanoso (10,5 g, 55,81 mmoles) a 25°C y la mezcla de reacción se agitó durante 4 horas a 25°C. Tras consumir totalmente el material de partida (seguimiento mediante TLC), se evaporó el etanol bajo presión reducida, se diluyó con acetato de etilo y se neutralizó con solución acuosa de Na₂CO₃, y se filtró a través de un lecho de Celite. Se separó la capa orgánica y se extrajo adicionalmente la capa acuosa con acetato de etilo (2x120 ml). La capa orgánica agrupada se lavó con solución hipersalina, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó al vacío, obteniendo el compuesto deseado (2,1 g, 97%) en forma de líquido marrón. Lo anterior se utilizó sin modificación para la etapa

siguiente, sin purificación adicional. EM (CL/EM): sin respuesta; la RMN proporcionaba datos concordantes de estructura: RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 4,70 (m, 2H), 7,30 (d, 1H), 7,54 (d, 1H).

Ejemplo D



5

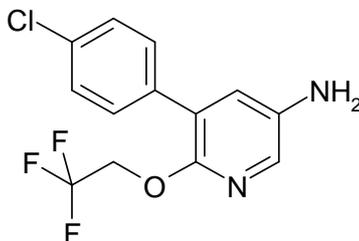
Preparación de 5-bromo-6-ciclopropilmetoxi-3-piridín-3-ilamina

10

A una solución de 3-bromo-2-ciclopropilmetoxi-5-nitropiridina (600 mg, 2,19 mmoles) en metanol (30 ml) se añadió agua (15 ml), polvos de cinc (1 g, 15,37 mmoles) y cloruro amónico (1,28 g, 24,09 mmoles) a 25°C, y la mezcla de reacción se agitó durante 45 minutos a 25°C. Tras consumir totalmente el material de partida (seguimiento mediante TLC), la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de Celite y se evaporó el filtrado bajo presión reducida, obteniendo el residuo crudo. El residuo se disolvió en diclorometano y se lavó con agua y solución hipersalina. La parte orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó, obteniendo el compuesto (507 mg, 95%). Se utilizó este compuesto en la etapa siguiente sin purificación adicional. EM (CL/EM): 244,0 (M+H).

15

Ejemplo E



20

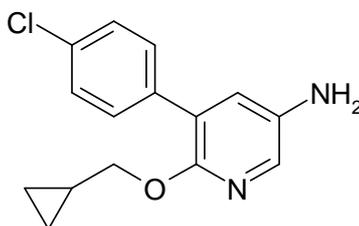
Preparación de 5-(4-cloro-fenil)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridín-3-ilamina

25

A una solución de 5-bromo-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridín-3-ilamina (2,1 g, 7,74 mmoles) en DME, etanol, agua (3:1:1) (50 ml) en un tubo sellado se añadió ácido 4-clorofenilborónico (nº de registro CAS 1679-18-1) (18,1 g, 11,62 mmoles) y fosfato potásico (4,9 g, 23,22 mmoles) y después la mezcla de reacción se purgó con nitrógeno durante 15 minutos. A continuación, se añadió Pd(dppf)₂Cl₂ (651 mg, 0,93 mmoles) a la mezcla de reacción y se calentó a 100°C durante 4 horas. La mezcla de reacción se separó mediante filtración y la torta de filtración se lavó con acetato de etilo (3x20 ml). Se lavó la capa orgánica con agua, solución hipersalina, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó al vacío, obteniendo el crudo (1,9 g). Se purificó el crudo mediante cromatografía de columna (acetato de etilo al -20%-25%/hexano), obteniendo el producto deseado (1,3 g, 56%) en forma de líquido marrón. EM (CL/EM): 303,0 (M+H).

30

Ejemplo F

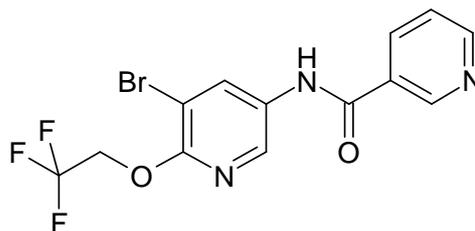


Preparación de 5-(4-cloro-fenil)-6-ciclopropilmetoxi-3-piridín-3-ilamina

35

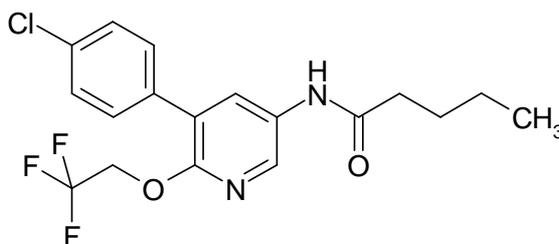
Se sintetizó el compuesto del título análogamente al Ejemplo E, utilizando 5-bromo-6-ciclopropilmetoxi-piridín-3-ilamina y ácido 4-clorofenilborónico (44%). EM (CL/EM): 275,2 (M+H).

40

Ejemplo G

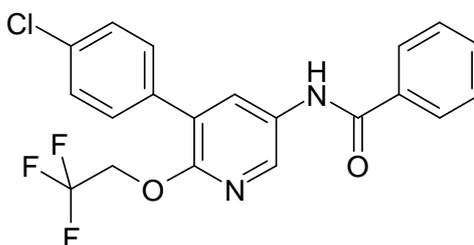
Preparación de N-[5-bromo-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridín-3-il]-nicotinamida

- 5 A una solución de ácido nicotínico (454 mg, 3,69 mmoles) en DMF (33 ml) se añadieron sucesivamente TBTU (1,18 g, 3,69 mmoles), N,N-diisopropiletilamina (3,16 ml, 18,4 mmoles) y 5-bromo-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridín-3-amina (1 g, 3,69 mmoles). La mezcla marrón se agitó durante 3 horas bajo argón a temperatura ambiente. Tras la evaporación del DMF, se dividió el aceite marrón entre el acetato de etilo (50 ml) y NaOH 1 M (30 ml). Las capas acuosas se retroextrajeron con acetato de etilo (1x50 ml). Las partes orgánicas se lavaron con agua (2x25 ml) y solución hipersalina (25 ml) y después se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron al vacío. El material crudo se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice, 40 g, acetato de etilo de 10% a 100% en heptano), para obtener el producto deseado en forma de un sólido blanco (580 mg, 42%); EM (EP): 376,1; 378,0 (M+H).

15 Ejemplo 1

Preparación de ácido [5-(4-clorofenil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)-piridín-3-il]-amida

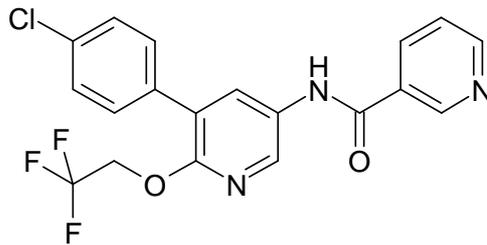
- 20 A una solución de 5-(4-clorofenil)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridín-3-ilamina (50 mg, 0,165 mmoles) y ácido valérico (36 mg, 0,247 mmoles) en DMF (5 ml) se añadieron N-metil-morfolina (51 mg, 0,5 mmoles) y HBTU (94 mg, 0,247 mmoles), y la mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a 25°C. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo (3x20 ml). La parte de acetato de etilo agrupada se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó, proporcionando el material crudo (60 mg). El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa, HPLC, obteniendo el producto deseado (30 mg, 47%) en forma de sólido blanco pegajoso. EM (CL/EM): 387,2 (M+H).

25 Ejemplo 2

Preparación de N-[5-(4-clorofenil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)-piridín-3-il]-benzamida

- 30 Se sintetizó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 1, utilizando 5-(4-clorofenil)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridín-3-ilamina y ácido benzoico como materiales de partida; EM (CL/EM): 407,2 (M+H).

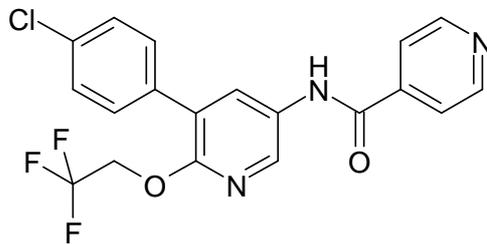
Ejemplo 3



Preparación de N-[5-(4-clorofenil)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridín-3-il]-nicotinamida

- 5 Se sintetizó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 1, utilizando 5-(4-clorofenil)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridín-3-ilamina y ácido nicotínico como materiales de partida; EM (CL/EM): 408,0 (M+H).

Ejemplo 4

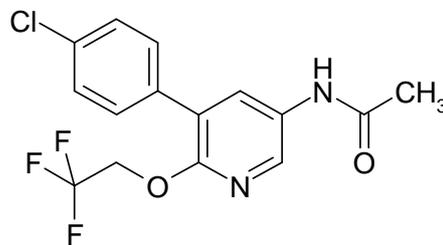


10

Preparación de N-[5-(4-clorofenil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)-piridín-3-il]-isonicotinamida

- 15 Se sintetizó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 1, utilizando 5-(4-clorofenil)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridín-3-ilamina y ácido isonicotínico como materiales de partida; EM (CL/EM): 408,0 (M+H).

Ejemplo 5

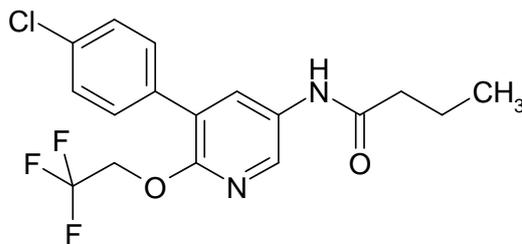


20

Preparación de N-[5-(4-clorofenil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)-piridín-3-il]-acetamida

- 25 Se sintetizó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 1, utilizando 5-(4-clorofenil)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridín-3-ilamina y ácido acético como materiales de partida; EM (CL/EM): 345,0 (M+H).

Ejemplo 6

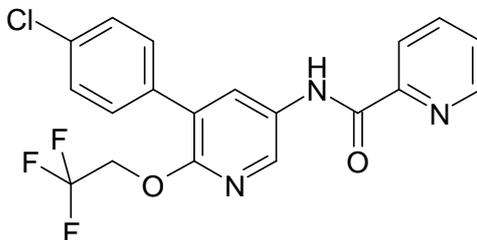


30

Preparación de N-[5-(4-clorofenil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)-piridín-3-il]-butiramida

Se sintetizó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 1, utilizando 5-(4-clorofenil)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridín-3-ilamina y ácido n-butírico como materiales de partida; EM (CL/EM): 373,2 (M+H).

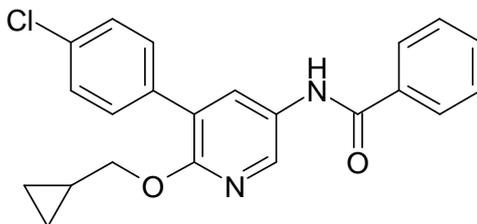
5 Ejemplo 7



Preparación de [5-(4-clorofenil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)-piridín-3-il]-amida de ácido piridín-2-carboxílico

10 Se sintetizó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 1, utilizando 5-(4-clorofenil)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridín-3-ilamina y ácido piridín-2-carboxílico como materiales de partida; EM (CL/EM): 408,0 (M+H).

Ejemplo 8

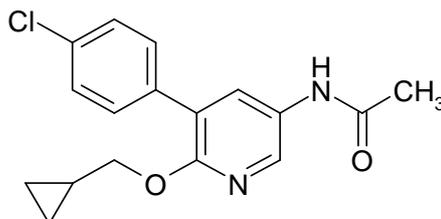


15

Preparación de N-[5-(4-clorofenil)-6-ciclopropilmetoxi-piridín-3-il]-benzamida

20 Se sintetizó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 1, utilizando 5-(4-clorofenil)-6-ciclopropilmetoxi-piridín-3-ilamina y ácido benzoico como materiales de partida; EM (CL/EM): 379,2 (M+H).

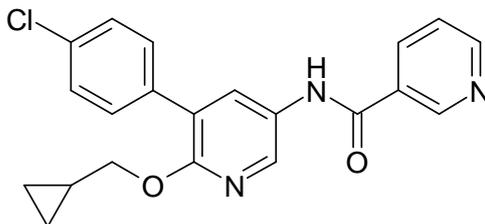
Ejemplo 9



25

Preparación de N-[5-(4-clorofenil)-6-ciclopropilmetoxi-piridín-3-il]-acetamida

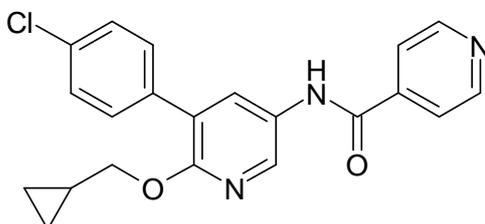
30 Se sintetizó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 1, utilizando 5-(4-clorofenil)-6-ciclopropilmetoxi-piridín-3-ilamina y ácido acético como materiales de partida; EM (CL/EM): 317,2 (M+H).

Ejemplo 10

5 Preparación de N-[5-(4-clorofenil)-6-ciclopropilmetoxi-piridín-3-il]-nicotinamida

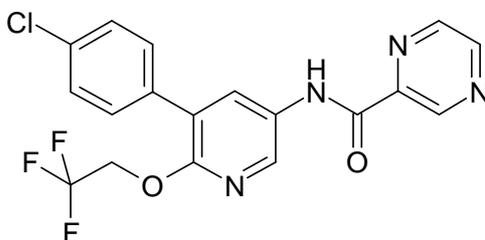
Se sintetizó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 1, utilizando 5-(4-clorofenil)-6-ciclopropilmetoxi-piridín-3-ilamina y ácido nicotínico como materiales de partida; EM (CL/EM): 380,2 (M+H).

10

Ejemplo 11

Preparación de N-[5-(4-clorofenil)-6-ciclopropilmetoxi-piridín-3-il]-isonicotinamida

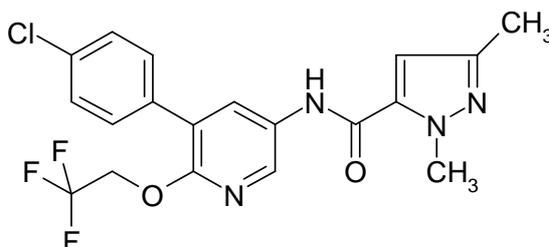
15 Se sintetizó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 1, utilizando 5-(4-clorofenil)-6-ciclopropilmetoxi-piridín-3-ilamina y ácido isonicotínico como materiales de partida; EM (CL/EM): 380,2 (M+H).

Ejemplo 12

20

Preparación de [5-(4-clorofenil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)-piridín-3-il]-amida de ácido pirazín-2-carboxílico

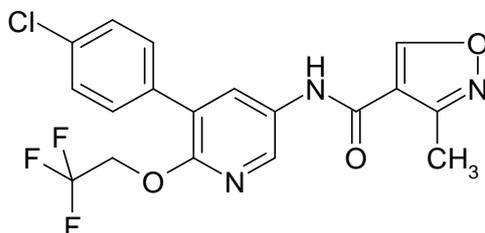
25 Se sintetizó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 1, utilizando 5-(4-clorofenil)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridín-3-ilamina y ácido 2-pirazincarboxílico como materiales de partida; EM (CL/EM): 409,6 (M+H).

Ejemplo 13

30 Preparación de [5-(4-clorofenil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)-piridín-3-il]-amida de ácido 2,5-dimetil-2H-pirazol-3-carboxílico

Se sintetizó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 1, utilizando 5-(4-clorofenil)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridín-3-ilamina y ácido 1,3-dimetil-1H-pirazol-5-carboxílico como materiales de partida; EM (CL/EM): 425,6 (M+H).

5 Ejemplo 14

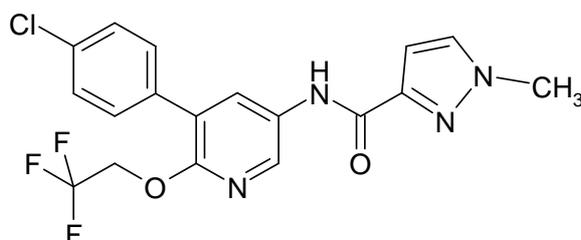


Preparación de [5-(4-clorofenil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)-piridín-3-il]-amida de ácido 3-metil-isoxazol-4-carboxílico

10 Se sintetizó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 1, utilizando 5-(4-clorofenil)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridín-3-ilamina y ácido 3-metil-4-isoxazolcarboxílico como materiales de partida; EM (CL/EM): 412,2 (M+H).

15 Ejemplo 15

15

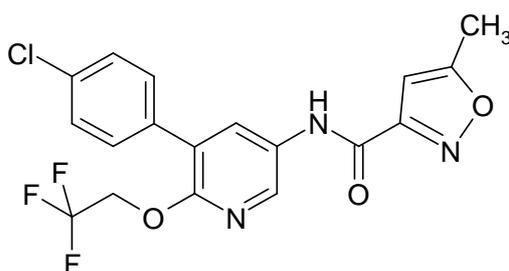


Preparación de [1-(4-clorofenil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)-piridín-3-il]-amida de ácido 5-metil-1H-pirazol-3-carboxílico

20 Se sintetizó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 1, utilizando 5-(4-clorofenil)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridín-3-ilamina y ácido 1-metil-1H-pirazol-3-carboxílico como materiales de partida; EM (CL/EM): 411,0 (M+H).

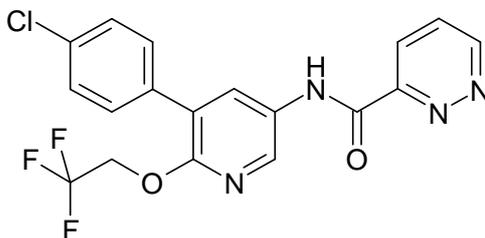
25 Ejemplo 16

25



Preparación de [5-(4-clorofenil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)-piridín-3-il]-amida de ácido 5-metil-3-isoxazolcarboxílico

30 Se sintetizó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 1, utilizando 5-(4-clorofenil)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridín-3-ilamina y ácido 5-metil-3-isoxazolcarboxílico como materiales de partida; EM (CL/EM): 412,2 (M+H).

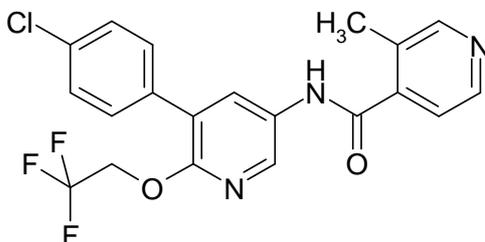
Ejemplo 17

5

Preparación de ácido [5-(4-clorofenil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)-piridín-3-il]-amida de ácido 3-piridazincarboxílico

Se sintetizó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 1, utilizando 5-(4-clorofenil)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridín-3-ilamina y ácido 3-piridazincarboxílico como materiales de partida; EM (CL/EM): 409,0 (M+H).

10

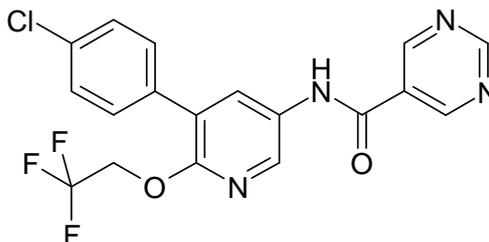
Ejemplo 18

15

Preparación de amida de ácido N-[5-(4-clorofenil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)-piridín-3-il]-3-metil-4-piridincarboxílico

Se sintetizó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 1, utilizando 5-(4-clorofenil)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridín-3-ilamina y ácido 3-metil-4-piridincarboxílico como materiales de partida; EM (CL/EM): 422,0 (M+H).

20

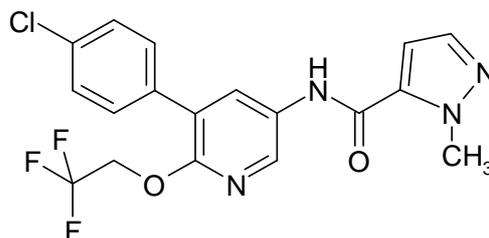
Ejemplo 19

25

Preparación de 5-[5-(4-clorofenil)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridín-3-il]-amida de ácido 4-pirimidincarboxílico

Se sintetizó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 1, utilizando 5-(4-clorofenil)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridín-3-ilamina y ácido 5-pirimidincarboxílico como materiales de partida; EM (CL/EM): 409,0 (M+H).

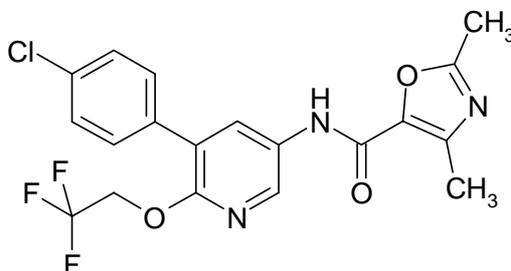
30

Ejemplo 20

5 Preparación de [5-(4-clorofenil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)-piridín-3-il]-amida de ácido 1-metil-1H-pirazol-5-carboxílico

Se sintetizó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 1, utilizando 5-(4-clorofenil)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridín-3-ilamina y ácido 1-metil-1H-pirazol-5-carboxílico como materiales de partida; EM (CL/EM): 409,2 (M-H).

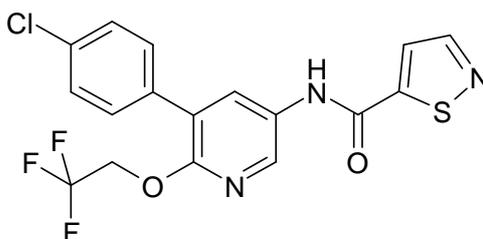
10

Ejemplo 21

15 Preparación de [5-(4-clorofenil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)-piridín-3-il]-amida de ácido 2,4-dimetil-5-oxazolcarboxílico

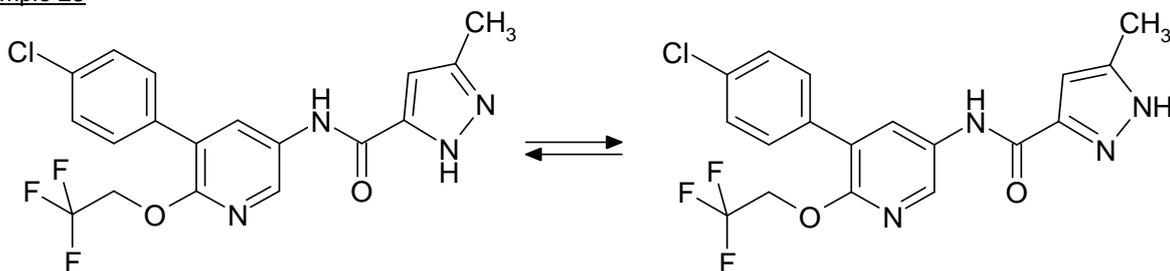
Se sintetizó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 1, utilizando 5-(4-clorofenil)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridín-3-ilamina y ácido 2,4-dimetil-5-oxazolcarboxílico como materiales de partida; EM (CL/EM): 426,2 (M+H).

20 Ejemplo 22



Preparación de [5-(4-clorofenil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)-piridín-3-il]-amida de ácido 5-isotiazolcarboxílico

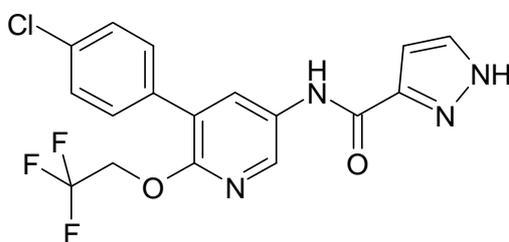
25 Se sintetizó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 1, utilizando 5-(4-clorofenil)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridín-3-ilamina y ácido 5-isotiazolcarboxílico como materiales de partida; EM (CL/EM): 414,0 (M+H).

Ejemplo 23

5 Preparación de [5-(4-clorofenil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)-piridín-3-il]-amida de ácido 5-metil-1H-pirazol-3-carboxílico

Se sintetizó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 1, utilizando 5-(4-clorofenil)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridín-3-ilamina y ácido 5-metil-1H-pirazol-3-carboxílico como materiales de partida; EM (CL/EM): 409,2 (M-H).

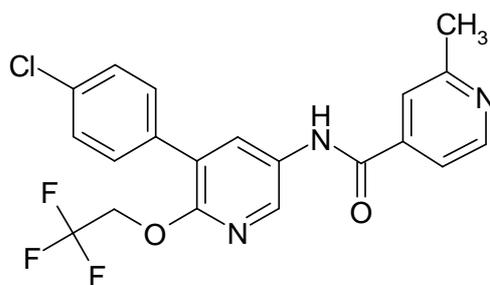
10

Ejemplo 24

15 Preparación de [5-(4-clorofenil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)-piridín-3-il]-amida de ácido 1H-pirazol-3-carboxílico

Se sintetizó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 1, utilizando 5-(4-clorofenil)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridín-3-ilamina y ácido 1H-pirazol-3-carboxílico como materiales de partida; EM (CL/EM): 395,2 (M-H).

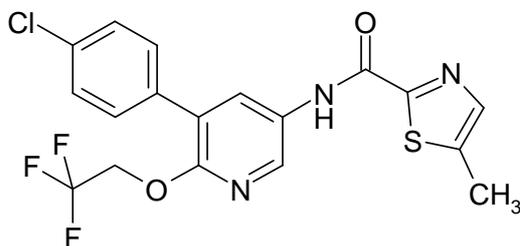
15

20 Ejemplo 25

25 Preparación de amida de ácido N-[5-(4-clorofenil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)-piridín-3-il]-2-metil-4-piridincarboxílico

Se sintetizó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 1, utilizando 5-(4-clorofenil)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridín-3-ilamina y ácido 2-metil-4-piridincarboxílico como materiales de partida; EM (CL/EM): 422,0 (M+H).

25

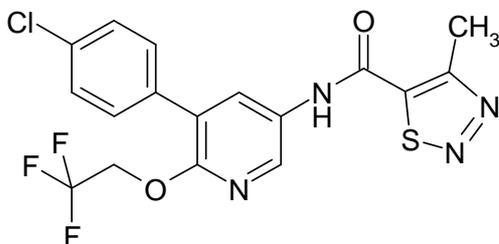
Ejemplo 26

5

Preparación de [5-(4-clorofenil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)-piridín-3-il]-amida de ácido 5-metil-2-tiazol-carboxílico

Se sintetizó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 1, utilizando 5-(4-clorofenil)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridín-3-ilamina y ácido 5-metil-2-tiazolcarboxílico como materiales de partida; EM (CL/EM): 428,2 (M+H).

10

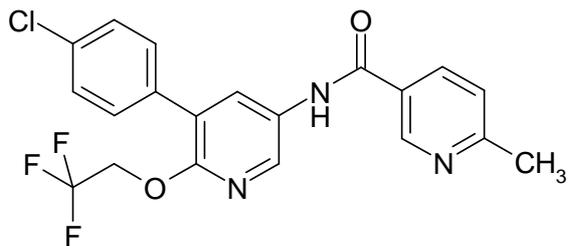
Ejemplo 27

15

Preparación de [5-(4-clorofenil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)-piridín-3-il]-amida de ácido 4-metil-1,2,3-tiadiazol-5-carboxílico

Se sintetizó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 1, utilizando 5-(4-clorofenil)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridín-3-ilamina y ácido 4-metil-1,2,3-tiadiazol-5-carboxílico como materiales de partida; EM (CL/EM): 429,2 (M+H).

20

Ejemplo 28

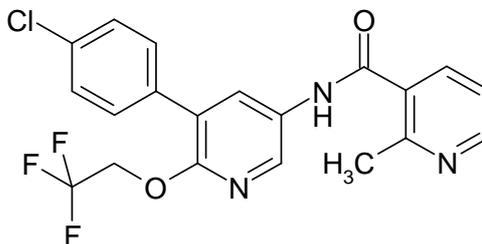
25

Preparación de amida de ácido N-[5-(4-clorofenil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)-piridín-3-il]-6-metil-3-piridincarboxílico

Se sintetizó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 1, utilizando 5-(4-clorofenil)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridín-3-ilamina y ácido 6-metil-3-piridincarboxílico como materiales de partida; EM (CL/EM): 420,4 (M-H).

30

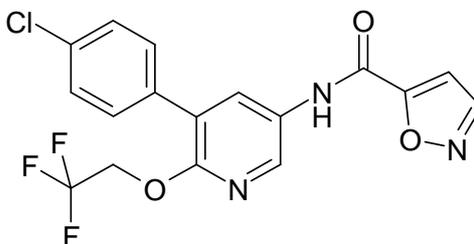
Ejemplo 29



5 Preparación de amida de ácido N-[5-(4-clorofenil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)-piridín-3-il]-2-metil-3-piridincarboxílico

10 Se sintetizó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 1, utilizando 5-(4-clorofenil)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridín-3-ilamina y ácido 2-metil-3-piridincarboxílico como materiales de partida; EM (CL/EM): 421,8 (M+H).

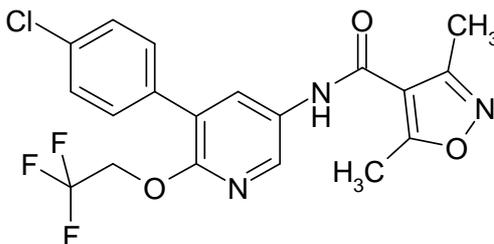
Ejemplo 30



15 Preparación de [5-(4-clorofenil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)-piridín-3-il]-amida de ácido 5-isoxazolcarboxílico

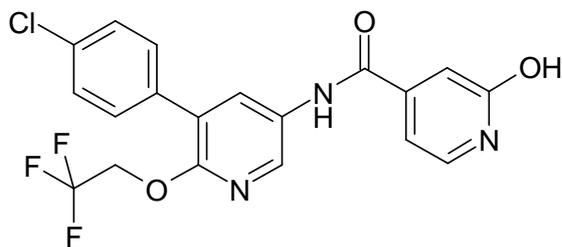
20 Se sintetizó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 1, utilizando 5-(4-clorofenil)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridín-3-ilamina y ácido 5-isotiazolcarboxílico como materiales de partida; EM (CL/EM): 398,0 (M+H).

Ejemplo 31



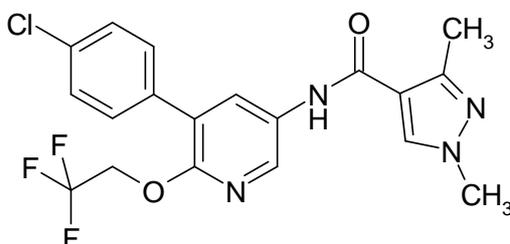
25 Preparación de [5-(4-clorofenil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)-piridín-3-il]-amida de ácido 3,5-dimetil-4-isoxazolcarboxílico

30 Se sintetizó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 1, utilizando 5-(4-clorofenil)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridín-3-ilamina y ácido 3,5-dimetil-4-isoxazolcarboxílico como materiales de partida; EM (CL/EM): 426,2 (M+H).

Ejemplo 32

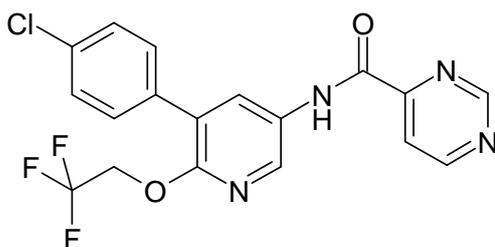
- 5 Preparación de amida de ácido
N-[5-(4-clorofenil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)-piridín-3-il]-1,2-dihidro-2-oxo-4-piridincarboxílico

10 Se sintetizó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 1, utilizando 5-(4-clorofenil)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridín-3-ilamina y ácido 1,2-dihidro-2-oxo-4-piridincarboxílico como materiales de partida; EM (CL/EM): 424,0 (M+H).

Ejemplo 33

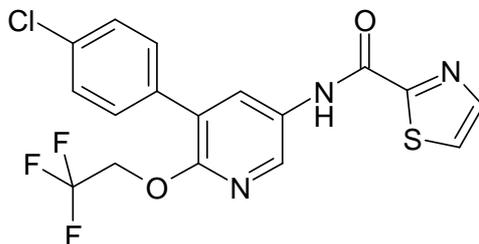
- 15 Preparación de [5-(4-clorofenil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)-piridín-3-il]-amida de ácido 1,3-dimetil-1H-pirazol-4-carboxílico

20 Se sintetizó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 1, utilizando 5-(4-clorofenil)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridín-3-ilamina y ácido 1,3-dimetil-1H-pirazol-4-carboxílico como materiales de partida; EM (CL/EM): 425,0 (M+H).

Ejemplo 34

- 25 Preparación de [5-(4-clorofenil)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridín-3-il]-amida de ácido 4-pirimidincarboxílico

30 Se sintetizó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 1, utilizando 5-(4-clorofenil)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridín-3-ilamina y ácido 4-pirimidincarboxílico como materiales de partida; EM (CL/EM): 409,0 (M+H).

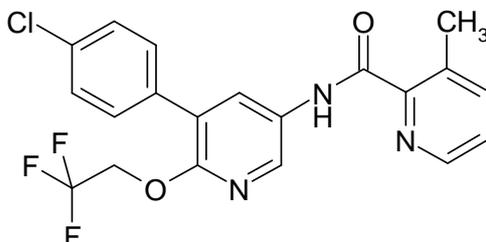
Ejemplo 35

5

Preparación de [5-(4-clorofenil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)-piridín-3-il]-amida de ácido 2-tiazolcarboxílico

Se sintetizó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 1, utilizando 5-(4-clorofenil)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridín-3-ilamina y ácido 2-tiazolcarboxílico como materiales de partida; EM (CL/EM): 414,0 (M+H).

10

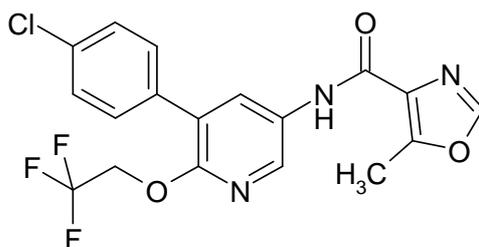
Ejemplo 36

15

Preparación de [5-(4-clorofenil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)-piridín-3-il]-amida de ácido 3-metil-2-piridincarboxílico

Se sintetizó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 1, utilizando 5-(4-clorofenil)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridín-3-ilamina y ácido 3-metil-2-piridincarboxílico como materiales de partida; EM (CL/EM): 422,0 (M+H).

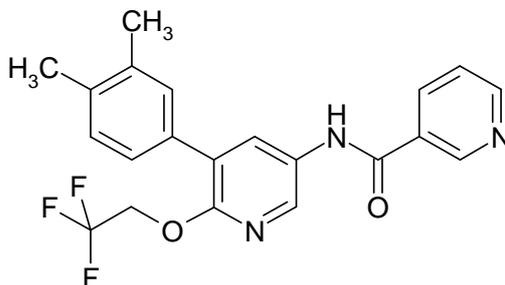
20

Ejemplo 37

25

Preparación de [5-(4-clorofenil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)-piridín-3-il]-amida de ácido 5-metil-4-oxazolcarboxílico

Se sintetizó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 1, utilizando 5-(4-clorofenil)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridín-3-ilamina y ácido 5-metil-4-oxazolcarboxílico como materiales de partida; EM (CL/EM): 412,2 (M+H).

Ejemplo 38

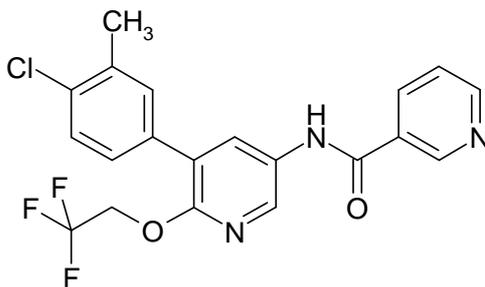
5

Preparación de N-(5-(3,4-dimetilfenil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridín-3-il)nicotinamida

En tubo sellado de 25 ml se combinó N-(5-bromo-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridín-3-il)nicotinamida (200 mg, 532 μ moles) con tolueno (11 ml). Bajo una atmósfera de argón, se añadieron ácido 3,4-dimetilbencenoborónico (160 mg, 1,06 mmoles), una solución acuosa de carbonato sódico (2 M, 0,53 ml) y Pd(dppf)₂Cl₂ (12 mg, 0,016 mmoles). Tras dos horas a 90°C, la suspensión rojo oscuro se enfrió hasta la temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (10 ml) y se lavó con agua (10 ml) y solución hipersalina (10 ml). La capa acuosa se reextrajo con acetato de etilo (15 ml). Las capas orgánicas se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron al vacío. La cristalización a partir de acetato de etilo/heptano (5 ml, 1/2) proporcionó un sólido blanco (96 mg); el filtrado se evaporó a sequedad y se purificó mediante cromatografía de columna (gel de sílice, 20 g, acetato de etilo 10% a 100% en heptano), obteniendo una segunda parte del producto deseado en forma de un sólido blanco (139 mg). Rendimiento global: 65%; EM (EP): 402,3 (M+H).

10

15

Ejemplo 39

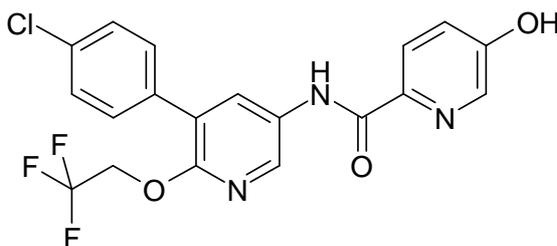
20

Preparación de N-(5-(4-cloro-3-metilfenil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridín-3-il)nicotinamida

En tubo sellado de 25 ml se combinó N-(5-bromo-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridín-3-il)nicotinamida (520 mg, 1,38 mmoles) con tolueno (20 ml). Bajo una atmósfera de argón, se añadieron ácido 4-cloro-3-metilfenilborónico (471 mg, 2,77 mmoles), una solución acuosa de carbonato sódico (2 M, 1,38 ml) y Pd(dppf)₂Cl₂ (30 mg, 0,041 mmoles). Tras dos horas a 90°C, la suspensión rojo oscuro se enfrió hasta la temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (10 ml) y se lavó con agua (10 ml) y solución hipersalina (10 ml). La capa acuosa se reextrajo con acetato de etilo (15 ml). Las capas orgánicas se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron al vacío. El material crudo (760 mg) se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice, 20 g, acetato de etilo de 20% a 100% en heptano), proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido marrón claro (575 mg, 98%); EM (EP): 422,8 (M+H).

25

30

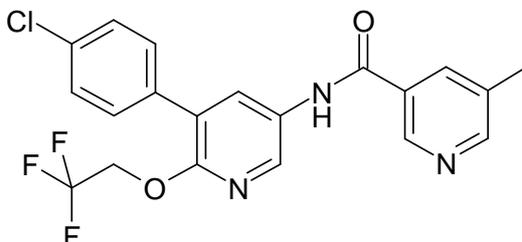
Ejemplo 40

35

Preparación de [5-(4-clorofenil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)-piridín-3-il]-amida de ácido 5-hidroxi-piridín-2-carboxílico

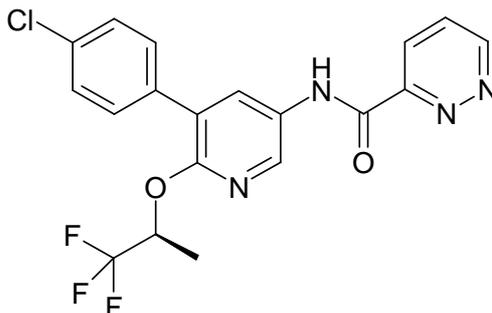
- 5 Se sintetizó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 1, utilizando 5-(4-clorofenil)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridín-3-ilamina y ácido 5-hidroxi-2-piridincarboxílico (CAN nº 150969-92-8) como materiales de partida; CL-EM (área del pico de UV/ESI): 96,3%; 422,0523 (M-H)⁻.

Ejemplo 41

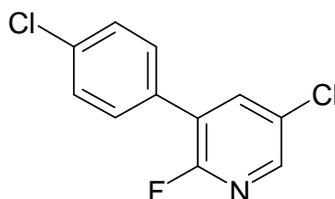


- 10 Preparación de N-(5-(4-clorofenil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridín-3-il)-5-metilnicotinamida
- 15 Se sintetizó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 1, utilizando 5-(4-clorofenil)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridín-3-ilamina y ácido 5-metil-3-piridincarboxílico (CAN nº 3222-49-9) como materiales de partida; EM (EP) 422,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 42

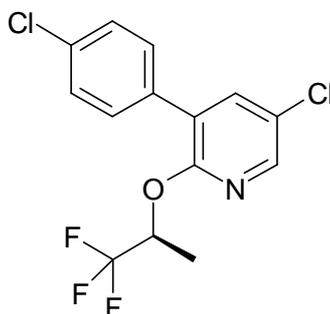


- 20 Preparación de (S)-N-(5-(4-clorofenil)-6-(1,1,1-trifluoropropán-2-iloxi)piridín-3-il)piridazín-3-carboxamida
a) 5-Cloro-3-(4-cloro-fenil)-2-fluoro-piridina



- 25 Una mezcla de 3-bromo-5-cloro-2-fluoro-piridina (CAN nº 884494-87-5; 2,0 g, 9,50 mmoles), ácido 4-clorofenilborónico (CAN nº 1679-18-1; 1,5 g, 9,50 mmoles); tetrakis(trifenilfosfina)-paladio (0,55 g, 0,48 mmoles) y carbonato potásico (2,6 g, 19 mmoles) en agua (50 ml) y THF (50 ml) se calentó a la temperatura de reflujo durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con acetato de etilo, se separaron las fases y la fase agua se extrajo con acetato de etilo. Se agruparon las fases orgánicas, se secaron con MgSO₄ y se eliminó el solvente al vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna (en gel de sílice con un gradiente de heptano a heptano: acetato de etilo=9: 1, rindiendo el producto del título (2,2 g, 95%) en forma de sólido blanco; MS (ESI): 241,0 (M)⁺.
- 30

b) 5-Cloro-3-(4-cloro-fenil)-2-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridina



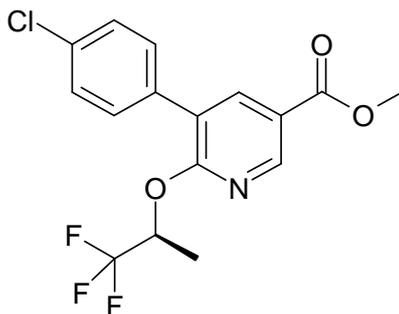
5

A una mezcla de 1,133 g de (S)-1,1,1-trifluoro-2-propanol en 10 ml de DMF seco, se añadieron 397 mg de hidruro sódico (60%) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La solución resultante se añadió gota a gota a temperatura ambiente a una solución de 2,185 g de 5-cloro-3-(4-cloro-fenil)-2-fluoro-piridina en 20 ml de DMF seco. A continuación, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla amarillo pálido resultante se dividió entre agua y acetato de etilo y se separaron las fases. La fase orgánica se secó sobre MgSO_4 y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice con un gradiente de heptano a heptano: acetato de etilo=9: 1, rindiendo 2,330 g (76,80%) del compuesto del título en forma de líquido incoloro; MS (ESI): 336,1 (M+H)⁺.

10

c) (S)- Metil-5-(4-clorofenil)-6-(1,1,1-trifluoropropán-2-iloxi)nicotinato

15

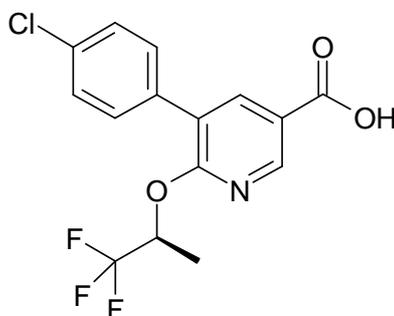


20

A una solución de 2,42 g de 5-cloro-3-(4-cloro-fenil)-2-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridina en 50 ml de metanol se añadieron 1,09 g de trietilamina y 0,484 g de $\text{PdCl}_2 \cdot \text{dppf} \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$. La mezcla se calentó a 150°C bajo una atmósfera de 70 bar de monóxido de carbono durante 20 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente. Se separaron los sólidos mediante filtración y se evaporó el licor madre y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice utilizando un gradiente de heptano a heptano: acetato de etilo 85: 15, rindiendo 0,862 g (33%) del compuesto del título en forma de un aceite amarillo pálido; MS (ESI): 359 (M⁺).

25

d) Ácido (S)-5-(4-clorofenil)-6-(1,1,1-trifluoropropán-2-iloxi)nicotínico

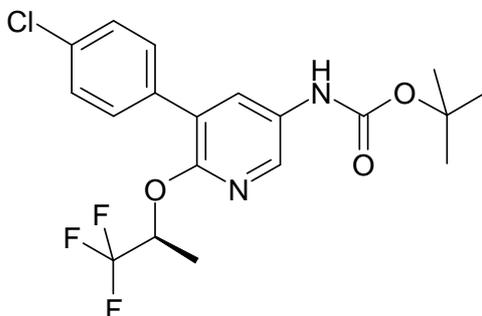


30

A una solución de 0,860 g de 5-(4-clorofenil)-6-(1,1,1-trifluoropropán-2-iloxi)nicotinato de (S)-metilo en 9 ml de tetrahidrofurano se añadieron 3 ml de una solución 1 M de hidróxido de litio en agua y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se evaporó el solvente y se acidificó el residuo mediante la adición de ácido hidrocórico 1

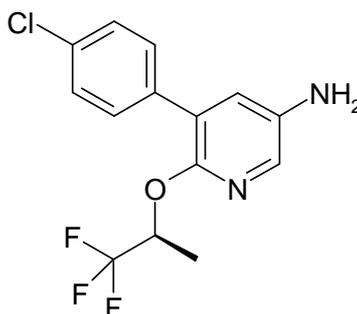
M hasta pH 2. Se añadió acetato de etilo y se separaron las fases. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ y se eliminó el solvente, rindiendo 830 mg (100%) del compuesto del título en forma de sólido amarillo pálido; MS (ESI): 344,1 (M-H)⁻.

- 5 e) terc-Butil éster de ácido [5-(4-cloro-fenil)-6-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridín-3-il]-carbámico



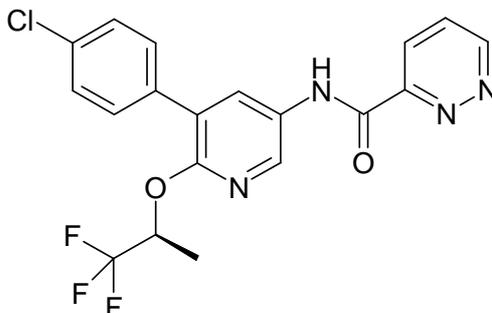
- 10 Se suspendió ácido (S)-5-(4-clorofenil)-6-(1,1,1-trifluoropropán-2-iloxi)nicotínico (0,300 g, 868 μmoles) en t-butanol (3,0 ml). Se añadieron DPPA (358 mg, 282 μl) y trietilamina (87,8 mg, 120 μl, 868 μmoles) y la mezcla de reacción se agitó a 100°C durante la noche. La mezcla se enfrió a la temperatura ambiente, se extrajo con acetato de etilo y solución de carbonato sódico, se secó la fase orgánica con MgSO₄ y se concentró al vacío. El material crudo se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice, 20 g, acetato de etilo 5% a 25% en heptano), proporcionando 0,36 g (99%) del compuesto del título en forma de sólido blanco; EM (EP): 417, 3 (M+H)⁺.

- 15 f) 5-(4-Cloro-fenil)-6-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridín-3-ilamina



- 20 Se añadió ácido trifluoroacético (2,74 g, 1,85 ml, 24,0 mmoles) a 5-(4-clorofenil)-6-(1,1,1-trifluoropropán-2-iloxi)piridín-3-ilcarbamato de (S)-terc-butilo (0,350 g, 840 μmoles). La solución amarilla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se evaporó el solvente. El residuo se dividió entre acetato de etilo y solución 1 M de Na₂CO₃; se secó la fase orgánica con MgSO₄ y se concentró al vacío. El material crudo se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice, 20 g, acetato de etilo 5% a 50% en heptano), proporcionando 0,22 g (82%) del compuesto del título en forma de aceite marrón pálido; EM (EP): 317,1, 3 (M+H)⁺.

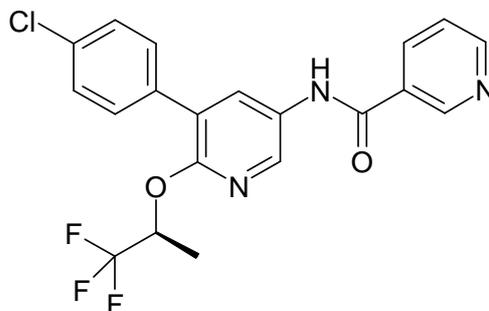
- 25 g) (S)-N-(5-(4-clorofenil)-6-(1,1,1-trifluoropropán-2-iloxi)piridín-3-il)piridazín-3-carboxamida



- 30 Se suspendió ácido piridazín-3-carboxílico (CAN n° 2164-61-6, 43,1 mg, 347 μmoles) en DMF (1,0 ml). Se añadieron

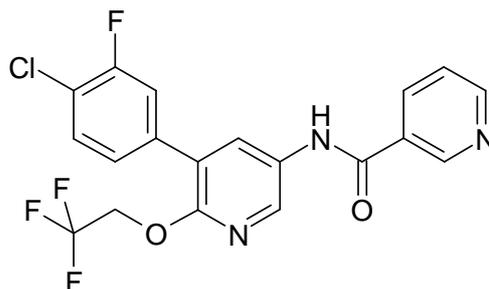
- 5 TBTU (112 mg, 347 μ moles), etildisopropilamina (102 mg, 131 μ l, 789 μ moles) y 5-(4-cloro-fenil)-6-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridín-3-ilamina (0,100 g, 316 μ moles) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se extrajo la mezcla de reacción con acetato de etilo y solución 1 M de ácido cítrico; se secó la fase orgánica con $MgSO_4$ y se concentró al vacío. El material crudo se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice, 10 g, acetato de etilo 10% a 50% en heptano), proporcionando 0,11 g (83%) del compuesto del título en forma de sólido blanco; EM (EP): 423,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 43



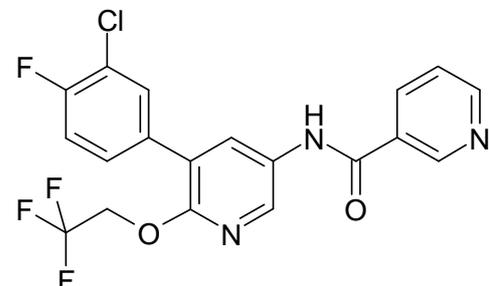
- 10 Preparación de (S)-N-(5-(4-clorofenil)-6-(1,1,1-trifluoropropán-2-iloxi)piridín-3-il)piridín-3-nicotinamida
- Se sintetizó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 42g, utilizando 5-(4-clorofenil)-6-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridín-3-ilamina (Ejemplo 42f) y ácido 3-piridíncarboxílico (CAN n° 59-67-6) como materiales de partida; EM (EP) 422,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 44



- 20 Preparación de N-(5-(4-cloro-3-fluorofenil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridín-3-il)nicotinamida
- Se sintetizó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 39, utilizando N-[5-bromo-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridín-3-il]-nicotinamida (Ejemplo G) y ácido B-(4-cloro-3-fluorofenil)-borónico (CAN n° 137504-86-0) como materiales de partida; CL-EM (área del pico de UV/ESI): 96,4%; 424,0482 (M-H)⁻.

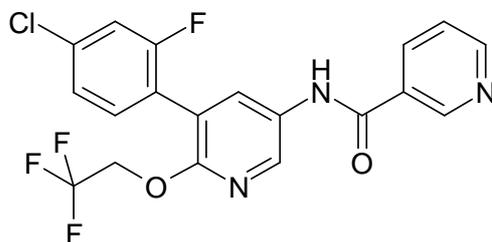
Ejemplo 45



- 30 Preparación de N-(5-(3-cloro-4-fluorofenil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridín-3-il)nicotinamida
- Se sintetizó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 39, utilizando N-[5-bromo-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridín-3-il]-nicotinamida (Ejemplo G) y ácido B-(3-cloro-4-fluorofenil)-borónico

(CAN nº 144432-85-9) como materiales de partida; CL-EM (área del pico de UV/ESI): 98,0%; 424,0483 (M-H)⁻.

Ejemplo 46



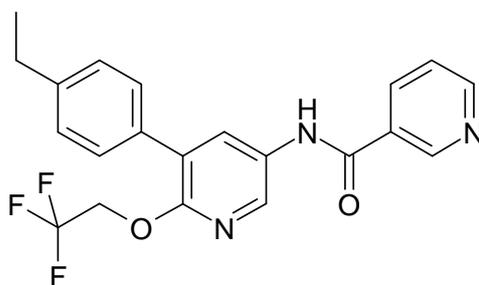
5

Preparación de N-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridín-3-il)nicotinamida

Se sintetizó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 39, utilizando N-[5-bromo-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridín-3-il]-nicotinamida (Ejemplo G) y ácido B-(4-cloro-2-fluorofenil)-borónico (CAN nº 160591-91-3) como materiales de partida; CL-EM (área del pico de UV/ESI): 97,2%; 424,0483 (M-H)⁻.

10

Ejemplo 47



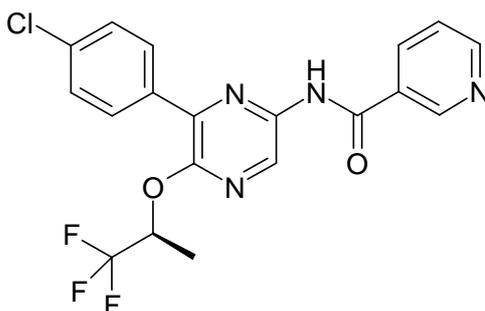
15

Preparación de N-(5-(4-etilfenil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridín-3-il)nicotinamida

Se sintetizó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 39, utilizando N-[5-bromo-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridín-3-il]-nicotinamida (Ejemplo G) y ácido B-(4-etilfenil)-borónico (CAN nº 63139-21-9) como materiales de partida; CL-EM (área del pico de UV/ESI): 100%; 402,1409 (M+H)⁺.

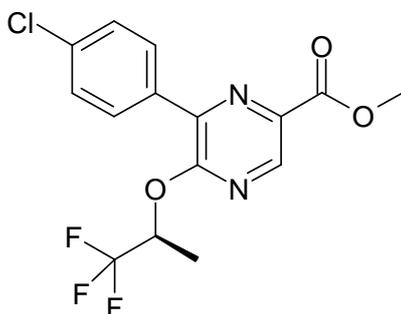
20

Ejemplo 48



Preparación de (S)-N-(6-(4-clorofenil)-5-(1,1,1-trifluoropropán-2-iloxi)pirazín-2-il)nicotinamida

a) Metil-éster de ácido 6-(4-Cloro-fenil)-5-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-pirazín-2-carboxílico

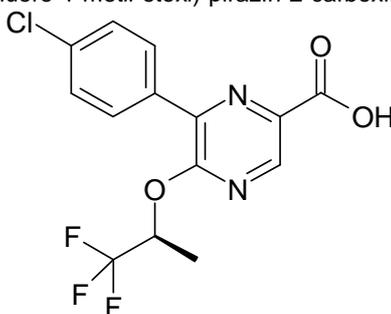


5

Se disolvió metil-éster de ácido 5-bromo-6-(4-clorofenil)-2-pirazincarboxílico (CAN nº 960247-79-4, 2,420 g, 7,39 mmoles) en DMSO seco (25 ml). Se añadieron carbonato de cesio (4,41 g, 8,13 mmoles) y (S)-1,1,1-trifluoropropán-2-ol (927 mg, 8,13 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se dividió entre agua y acetato de etilo; la fase orgánica se secó con MgSO₄ y se concentró al vacío. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice, 100g, acetato de etilo 10% a 50% en heptano), proporcionando 2,53 g (95%) del compuesto del título en forma de aceite amarillo; EM (EP): 361,1 (M+H)⁺.

10

b) Ácido 6-(4-cloro-fenil)-5-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-pirazín-2-carboxílico

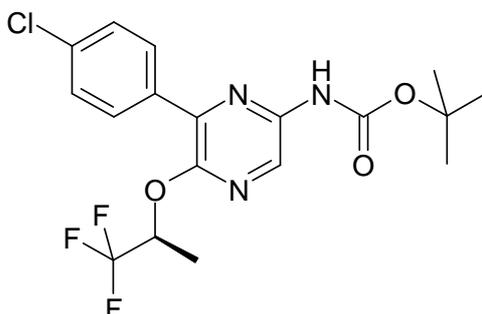


15

Se sintetizó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 42d, utilizando metil-éster de ácido 6-(4-cloro-fenil)-5-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-pirazín-2-carboxílico como material de partida; MS (ESI): 345,0 (M-H)⁻.

20

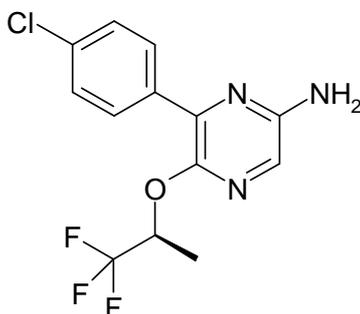
c) terc-Butil éster de ácido [6-(4-cloro-fenil)-5-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-pirazín-2-il]-carbámico



25

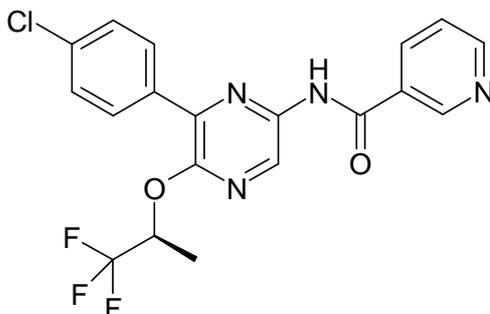
Se sintetizó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 42e, utilizando ácido 6-(4-cloro-fenil)-5-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-pirazín-2-carboxílico como material de partida; MS (ESI): 418,2 (M+H)⁺.

d) 6-(4-Cloro-fenil)-5-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-pirazín-2-ilamina



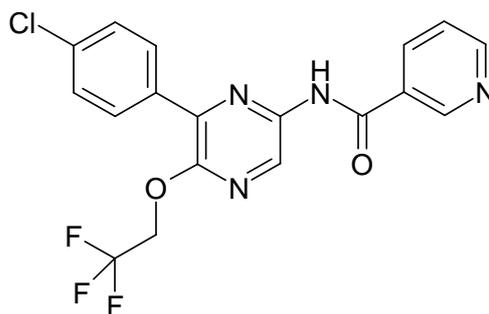
5 Se sintetizó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 42f, utilizando terc-butil éster de ácido [6-(4-cloro-fenil)-5-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-pirazín-2-carboxílico como material de partida; MS (ESI): 318,0 (M+H)⁺.

10 e) (S)-N-(6-(4-clorofenil)-5-(1,1,1-trifluoropropán-2-ilo)pirazín-2-il)nicotinamida



15 Se disolvió 6-(4-cloro-fenil)-5-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-pirazín-2-ilamina (0,100 g, 315 μmoles) en piridina seca (1,0 ml), hidrocloreto de cloruro de nicotinoilo (61,6 mg, 346 μmoles) y la suspensión se agitó a 140°C durante 10 minutos en el microondas. Se evaporó el solvente y se purificó el material crudo mediante cromatografía flash (gel de sílice, 10 g, 0% a 50% de CH₂Cl₂/MeOH/NH₃ 9/1/0,1), proporcionando 0,121 g (91%) del compuesto del título en forma de sólido blanco; CL-EM (área del pico de UV/ESI), 100%, 423,0821 (M+H)⁺.

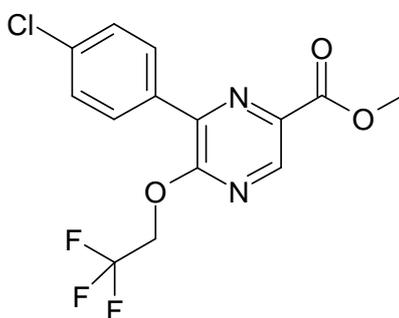
Ejemplo 49



Preparación de N-(6-(4-clorofenil)-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirazín-2-il)nicotinamida

5

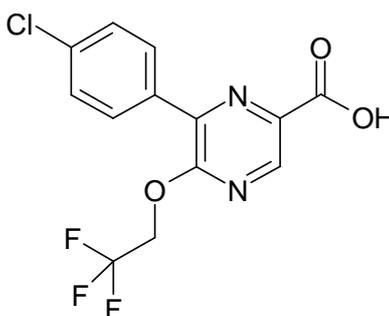
a) Metil-éster de ácido 6-(4-cloro-fenil)-5-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-pirazín-2-carboxílico



10 Se sintetizó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 48a, utilizando metil-éster de ácido 5-bromo-6-(4-clorofenil)-2-pirazincarboxílico (CAN nº 960247-79-4) y 2,2,2-trifluoroetanol como materiales de partida; EM (EP): 347,1 (M+H)⁺.

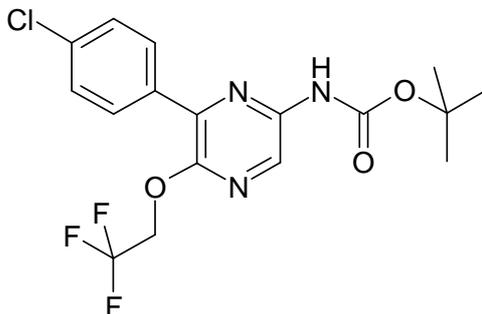
15

b) Ácido 6-(4-cloro-fenil)-5-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-pirazín-2-carboxílico



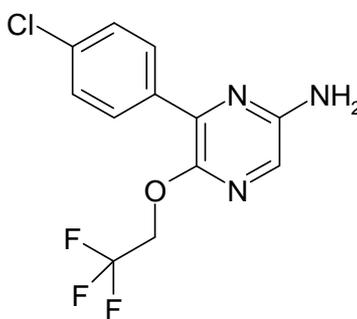
Se sintetizó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 42d, utilizando metil-éster de ácido 6-(4-cloro-fenil)-5-((S)-2,2,2-trifluoro-etoxi)-pirazín-2-carboxílico como material de partida; MS (ESI): 331,1 (M-H)⁻.

c) terc-Butil éster de ácido [6-(4-cloro-fenil)-5-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-pirazín-2-il]-carbámico



5 Se sintetizó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 42e, utilizando ácido 6-(4-cloro-fenil)-5-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-pirazín-2-carboxílico como material de partida; MS (ESI): 404,3 (M+H)⁺.

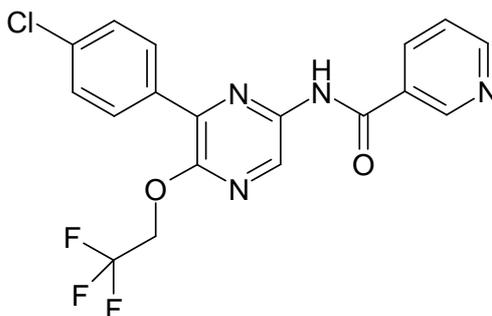
d) 6-(4-Cloro-fenil)-5-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-pirazín-2-ilamina



10

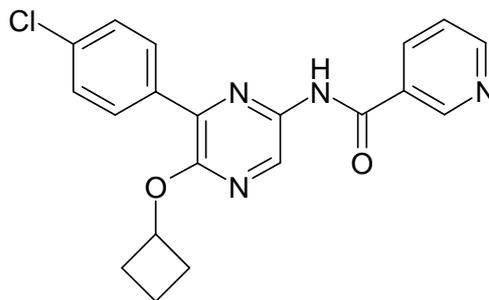
Se sintetizó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 42f, utilizando terc-butil éster de ácido [6-(4-cloro-fenil)-5-((S)-2,2,2-trifluoro-etoxi)-pirazín-2-il]-carbámico como material de partida; MS (ESI): 304,0 (M+H)⁺.

15 e) N-(6-(4-Clorofenil)-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirazín-2-il)nicotinamida



20 Se sintetizó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 48e, utilizando 6-(4-cloro-fenil)-5-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-pirazín-2-ilamina (Ejemplo 49d) e hidrocloreto de cloruro de nicotinoilo como materiales de partida; CL-EM (área del pico de UV/ESI): 95,7%, 407,0532 (M-H)⁺.

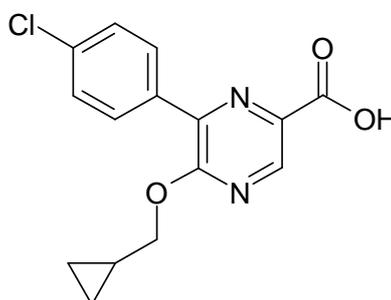
Ejemplo 50



Preparación de N-(6-(4-clorofenil)-5-(2,2,2-ciclobutoxipirazín-2-il)nicotinamida

5

a) Ácido 6-(4-cloro-fenil)-5-ciclopropilmetoxi-pirazín-2-carboxílico

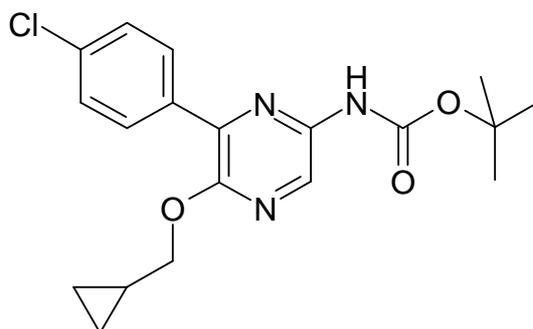


10

Se diluyó ciclopropilmetanol (1,54 g, 1,73 ml, 21,3 mmoles) en DMF seco (15 ml); se añadió hidruro sódico (512 mg, 21,3 mmoles) en porciones y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. La solución resultante se añadió lentamente a 5°C a una solución de ácido 5-bromo-6-(4-clorofenil)pirazín-2-carboxílico (CAN nº 960247-80-7; 3,040 g, 9,7 mmoles) en DMF seco (15 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos; se añadió agua y la mezcla se acidificó con solución 1 M de HCl hasta pH 2. La mezcla se extrajo con acetato de etilo; se agruparon las fases orgánicas, se secaron con MgSO_4 y se concentraron al vacío. El producto crudo todavía no contenía material de partida y se disolvió nuevamente en 15 ml de DMF; se añadió una solución de ciclopropilmetanol (1,05 g, 1,18 ml, 14,5 mmoles) e hidruro sódico (582 mg, 14,5 mmoles) en 15 ml de DMF y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadió agua y la mezcla de reacción se acidificó con solución 1 M de HCl hasta pH 2; el producto precipitado proporcionó 2,55 g (86%) del compuesto del título en forma de sólido amarillo pálido; MS (ESI): 303,2 (M-H)⁻.

20

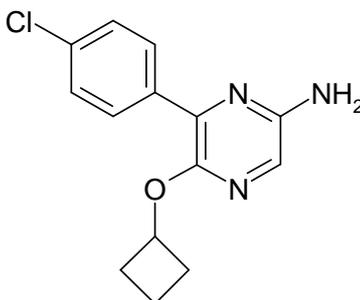
b) terc-Butil éster de ácido [6-(4-cloro-fenil)-5-ciclopropilmetoxi-pirazín-2-il]-carbámico



25

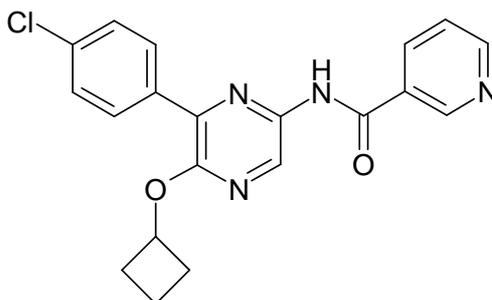
Se sintetizó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 42e, utilizando ácido 6-(4-cloro-fenil)-5-ciclopropilmetoxi-pirazín-2-carboxílico (Ejemplo 50a) como material de partida; MS (ESI): 376,3 (M+H)⁺.

c) 6-(4-Cloro-fenil)-5-ciclobutoxi-pirazín-2-ilamina



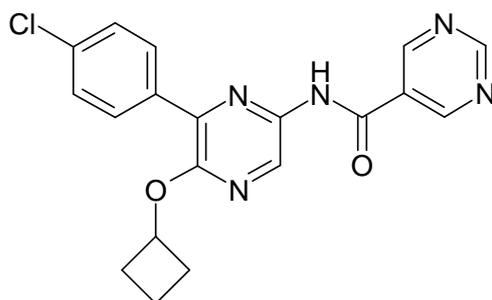
5 Se añadió TFA (14,8 g, 10 ml, 130 mmoles) a terc-butil éster de ácido
 [6-(4-cloro-fenil)-5-ciclopropilmetoxi-pirazín-2-il]-carbámico (Ejemplo 50b, 1,365 g, 3,63 mmoles). La solución amarilla
 resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se evaporó el solvente y el residuo se dividió entre acetato
 10 de etilo y solución 1 M de Na₂CO₃; se agruparon las fases orgánicas, se secaron con MgSO₄ y se concentraron al
 vacío. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice, 100g, acetato de etilo 10% a 50% en
 heptano; después acetato de etilo/metanol 9/1), proporcionando 0,133 g (13%) del compuesto del título (mediante
 reorganización) en forma de aceite amarillo; EM (EP): 276,1 (M+H)⁺.

d) N-(6-(4-Clorofenil)-5-ciclobutoxipirazín-2-il)nicotinamida



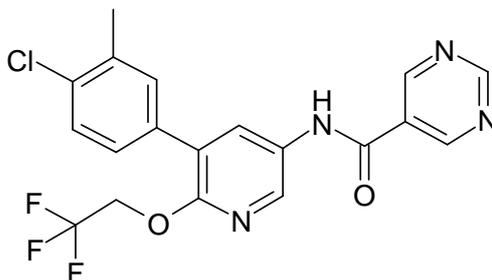
15 Se sintetizó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 48e, utilizando
 6-(4-cloro-fenil)-5-ciclobutoxi-pirazín-2-ilamina (Ejemplo 50c) e hidrocloreto de cloruro de nicotinoilo como materiales
 20 de partida; CL-EM (área del pico de UV/ESI): 97,4%, 381,1096 (M+H)⁺.

Ejemplo 51



Preparación de N-(6-(4-clorofenil)-5-ciclobutoxipirazín-2-il)pirimidín-5-carboxamida

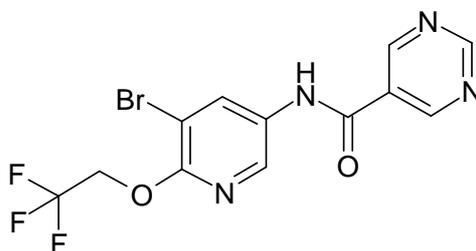
25 Se sintetizó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 42g, utilizando
 6-(4-cloro-fenil)-5-ciclobutoxi-pirazín-2-ilamina (Ejemplo 50c) y ácido 5-pirimidincarboxílico (CAN nº 4595-61-3) como
 materiales de partida; CL-EM (área del pico de UV/ESI): 96,3%, 482,1073 (M+H)⁺.

Ejemplo 52

Preparación de N-(5-(4-cloro-3-metilfenil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridín-3-il)pirimidín-5-carboxamida

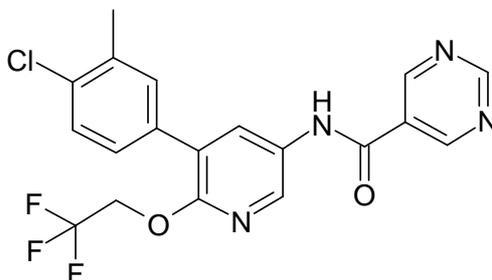
5

a) [5-Bromo-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)-piridín-3-il]-amida de ácido pirimidín-5-carboxílico



10 Se sintetizó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 42g, utilizando 5-bromo-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridín-3-ilamina (Ejemplo D) y ácido 5-pirimidincarboxílico (CAN nº 4595-61-3) como materiales de partida; EM (EP) 375,2 (M-H)⁻.

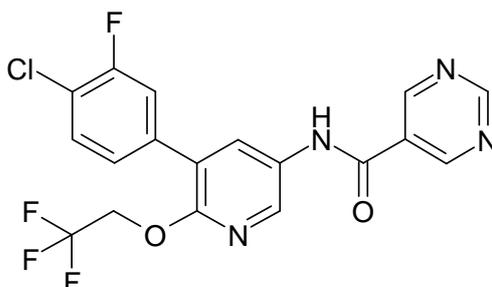
b) N-(5-(4-Cloro-3-metilfenil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridín-3-il)pirimidín-5-carboxamida



15

Se sintetizó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 39, utilizando [5-bromo-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridín-3-il]-amida de ácido pirimidín-5-carboxílico (Ejemplo 52a) y ácido B-(4-cloro-3-metilfenil)-borónico (CAN nº 161950-10-3) como materiales de partida; CL-EM (área del pico de UV/ESI): 100%; 421,0698 (M-H)⁻.

20

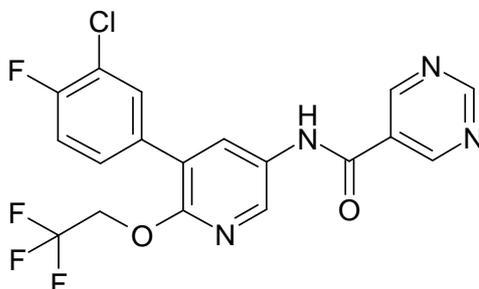
Ejemplo 53

Preparación de N-(5-(4-cloro-3-fluorofenil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridín-3-il)pirimidín-5-carboxamida

25

Se sintetizó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 39, utilizando [5-bromo-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridín-3-il]-amida de ácido pirimidín-5-carboxílico (Ejemplo 52a) y ácido B-(4-cloro-3-fluorofenil)-borónico (CAN nº 137504-86-0) como materiales de partida; CL-EM (área del pico de UV/ESI): 97,7%; 425,0448 (M-H)⁻.

5

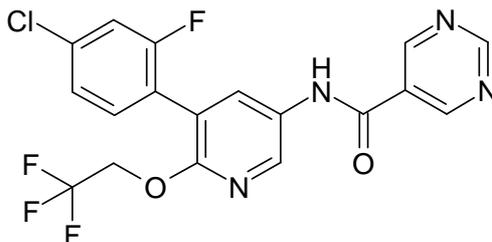
Ejemplo 54

Preparación de N-(5-(3-cloro-4-fluorofenil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridín-3-il)pirimidín-5-carboxamida

10

Se sintetizó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 39, utilizando [5-bromo-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridín-3-il]-amida de ácido pirimidín-5-carboxílico (Ejemplo 52a) y ácido B-(3-cloro-4-fluorofenil)-borónico (CAN nº 144432-85-9) como materiales de partida; CL-EM (área del pico de UV/ESI): 93,5%; 425,0449 (M-H)⁻.

15

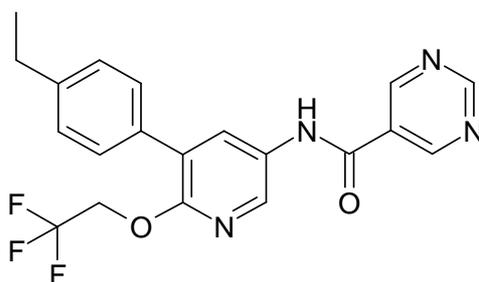
Ejemplo 55

Preparación de N-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridín-3-il)pirimidín-5-carboxamida

20

Se sintetizó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 39, utilizando [5-bromo-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridín-3-il]-amida de ácido pirimidín-5-carboxílico (Ejemplo 52a) y ácido B-(4-cloro-2-fluorofenil)-borónico (CAN nº 160591-91-3) como materiales de partida; CL-EM (área del pico de UV/ESI): 92,2%; 425,0446 (M-H)⁻.

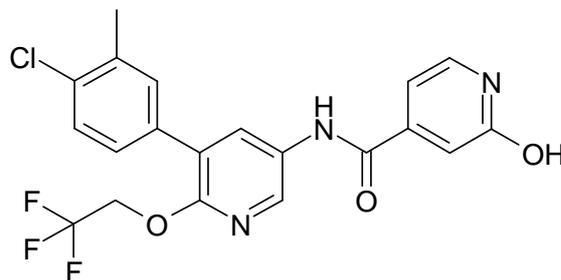
25

Ejemplo 56

Preparación de N-(5-(4-etilfenil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridín-3-il)pirimidín-5-carboxamida

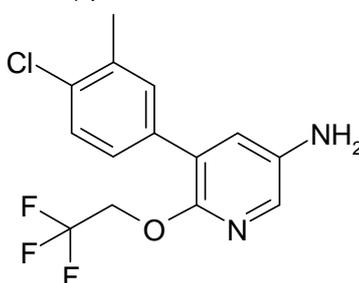
30

Se sintetizó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 39, utilizando [5-bromo-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridín-3-il]-amida de ácido pirimidín-5-carboxílico (Ejemplo 52a) y ácido B-(4-etilfenil)-borónico (CAN nº 63139-21-9) como materiales de partida; CL-EM (área del pico de UV/ESI): 100%; 403,1384 (M+H)⁺.

Ejemplo 57

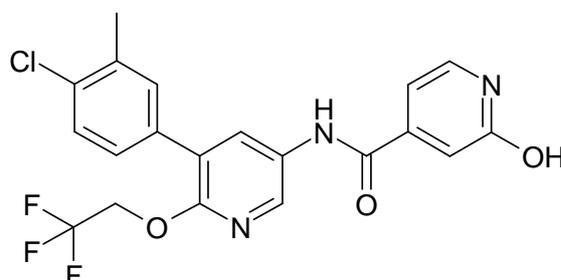
5 Preparación de N-(5-(4-cloro-3-metilfenil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridín-3-il)-2-hidroxiisonicotinamida

a) 5-(4-Cloro-3-metil-fenil)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridín-3-ilamina



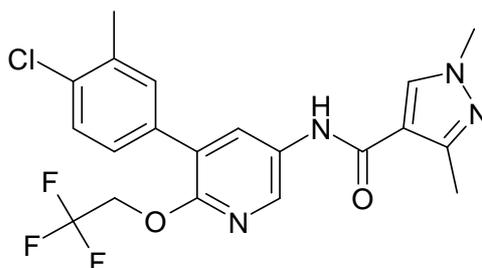
10 Se sintetizó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 39, utilizando 5-bromo-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridín-3-ilamina (Ejemplo D) y ácido B-(4-cloro-3-metilfenil)-borónico (CAN n° 161950-10-3) como materiales de partida; EM (EP) 317,0 (M+H)⁺.

b) N-(5-(4-cloro-3-metilfenil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridín-3-il)-2-hidroxiisonicotinamida



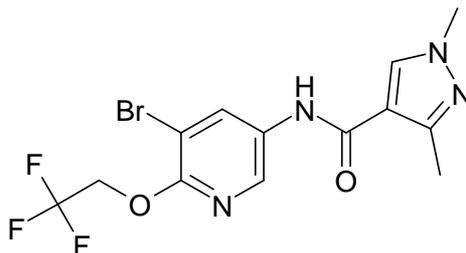
15 Se sintetizó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 1, utilizando 5-(4-clorofenil)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridín-3-ilamina y ácido 1,2-hidroxi-2-piridincarboxílico (CAN n° 150969-72-0) como materiales de partida; CL-EM (área del pico de UV/ESI): 100%; 436,0689 (M-H)⁻.

20

Ejemplo 58

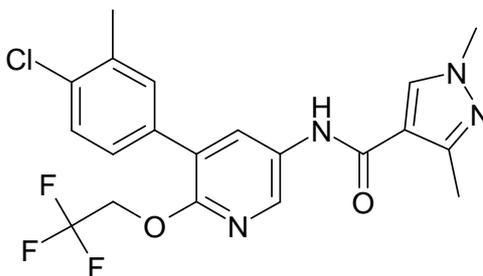
Preparación de N-(5-(4-cloro-3-metilfenil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridín-3-il)-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-carboxamida

a) [5-Bromo-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)-piridín-3-il]-amida de ácido 1,3-dimetil-1H-pirazol-4-carboxílico



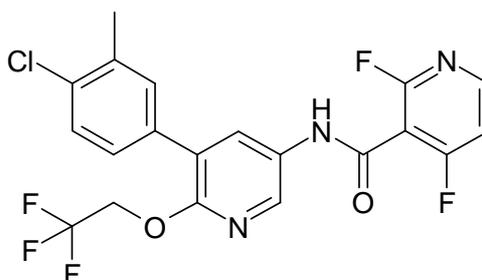
5 Se sintetizó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 42g, utilizando 5-bromo-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridín-3-ilamina (Ejemplo D) y ácido 1,3-dimetil-1H-pirazol-4-carboxílico (CAN nº 78703-53-4) como materiales de partida; CL-EM (área de pico de UV/ESI): 100%, 393,0063 (M-H)⁻.

10 b) N-(5-(4-Cloro-3-metilfenil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridín-3-il)-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-carboxamida



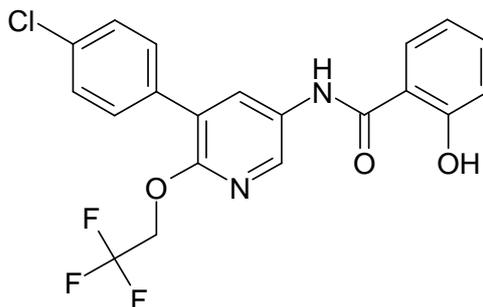
15 Se sintetizó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 39, utilizando [5-bromo-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridín-3-il]-amida de ácido pirazol-4-carboxílico (Ejemplo 58 a) y ácido B-(4-cloro-3-metilfenil)-borónico (CAN nº 161950-10-3) como materiales de partida; CL-EM (área del pico de UV/ESI): 96,1%; 439,1154 (M+H)⁺.

Ejemplo 59



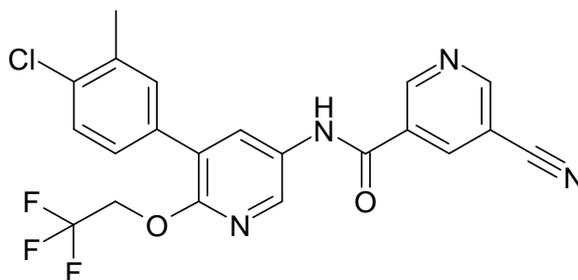
20 Preparación de N-(5-(4-cloro-3-metilfenil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridín-3-il)-2,4-difluoronicotinamida

25 Se sintetizó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 42g, utilizando 5-(4-cloro-3-metil-fenil)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridín-3-ilamina (Ejemplo 57a) y ácido 2,4-difluoro-3-piridincarboxílico (CAN nº 849937-90-2) como materiales de partida; EM (EP): 458,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 60

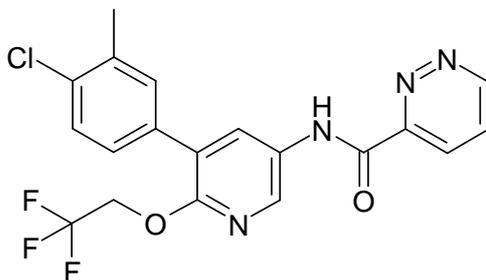
Preparación de N-(5-(4-clorofenil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridín-3-il)-2-hidroxi-benzamida

- 5 Se sintetizó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 42g, utilizando 5-(4-clorofenil)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridín-3-ilamina (Ejemplo E) y ácido 2-hidroxi-2-benzoico (CAN nº 69-72-7) como materiales de partida; CL-EM (área del pico de UV/ESI): 97,7%; 421,5080 (M-H).

10 Ejemplo 61

Preparación de N-(5-(4-cloro-3-metilfenil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridín-3-il)-5-cianonicotinamida

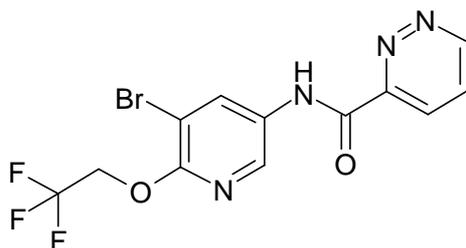
- 15 Se sintetizó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 42g, utilizando 5-(4-cloro-3-metil-fenil)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridín-3-ilamina (Ejemplo 57a) y ácido 5-ciano-3-piridincarbóxico (CAN nº 887579-62-6) como materiales de partida; CL-EM (área del pico de UV/ESI): 98,7%; 445,0693 (M-H).

Ejemplo 62

Preparación de N-(5-(4-cloro-3-metilfenil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridín-3-il)piridazín-3-carboxamida

5

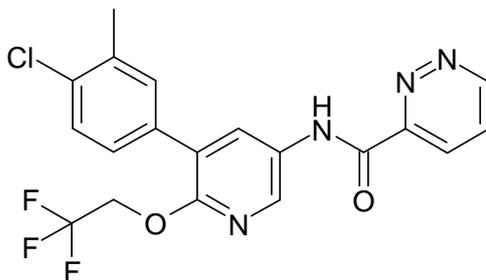
a) [5-Bromo-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)-piridín-3-il]-amida de ácido piridazín-3-carboxílico



Se sintetizó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 42g, utilizando 5-bromo-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridín-3-ilamina (Ejemplo D) y ácido 3-piridazincarboxílico (CAN nº 2164-61-6) como materiales de partida; EM (EP) 375,2 (M-H)⁻.

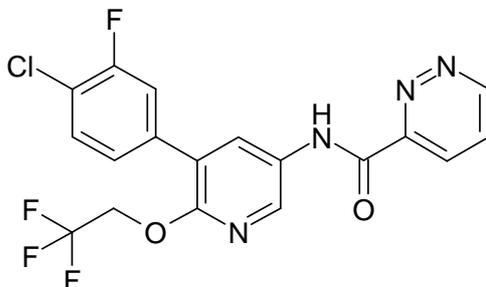
10

b) N-(5-(4-Cloro-3-metilfenil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridín-3-il)piridazín-3-carboxamida



15

Se sintetizó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 39, utilizando [5-bromo-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridín-3-il]-amida (Ejemplo 62a) de ácido B-(4-cloro-3-metilfenil)-borónico (CAN nº 161950-10-3) como materiales de partida; CL-EM (área del pico de UV/ESI): 94,2%; 423,0828 (M+H)⁺.

20 Ejemplo 63

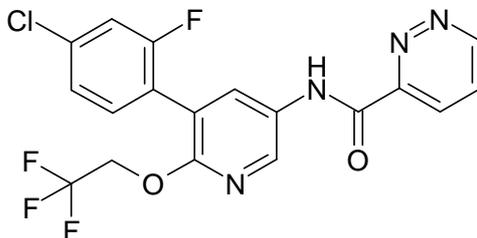
Preparación de N-(5-(4-cloro-3-fluorofenil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridín-3-il)piridazín-3-carboxamida

Se sintetizó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 39, utilizando

25

[5-bromo-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridín-3-il]-amida de ácido piridazín-3-carboxílico (Ejemplo 62a) y ácido B-(4-cloro-3-fluorofenil)-borónico (CAN nº 137504-86-0) como materiales de partida; CL-EM (área del pico de UV/ESI): 100%; 425,0438 (M-H)⁻.

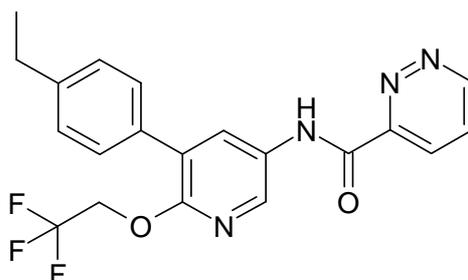
5 Ejemplo 64



Preparación de N-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridín-3-il)piridazín-3-carboxamida

10 Se sintetizó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 39, utilizando [5-bromo-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridín-3-il]-amida de ácido piridazín-3-carboxílico (Ejemplo 62a) de ácido B-(4-cloro-2-fluorofenil)-borónico (CAN nº 160591-91-2) como materiales de partida; CL-EM (área del pico de UV/ESI): 98,7%; 427,0587 (M+H)⁺.

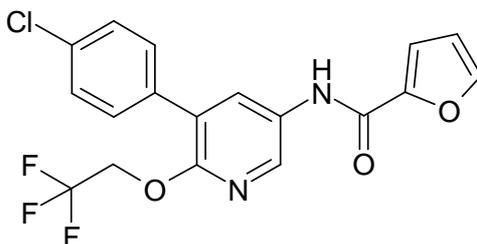
15 Ejemplo 65



Preparación de N-(5-(4-etilfenil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridín-3-il)piridazín-3-carboxamida

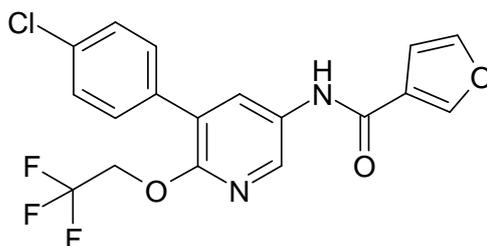
20 Se sintetizó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 39, utilizando [5-bromo-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridín-3-il]-amida de ácido piridazín-3-carboxílico (Ejemplo 62a) y ácido B-(4-etilfenil)-borónico (CAN nº 63139-21-9) como materiales de partida; CL-EM (área del pico de UV/ESI): 98,9%; 403,1386 (M+H)⁺.

25 Ejemplo 66



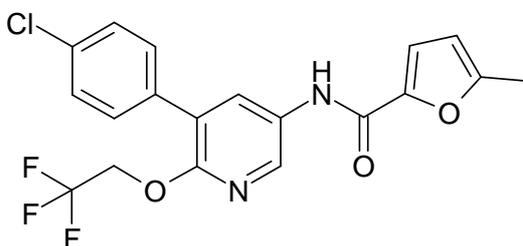
Preparación de N-(5-(4-clorofenil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridín-3-il)furán-2-carboxamida

30 Se sintetizó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 42g, utilizando 5-(4-clorofenil)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridín-3-ilamina (Ejemplo E) y ácido 2-furancarboxílico (CAN nº 88-14-2) como materiales de partida; CL-EM (área del pico de UV/ESI): 98,0%; 397,0566 (M-H)⁻.

Ejemplo 67

Preparación de N-(5-(4-clorofenil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridín-3-il)furán-3-carboxamida

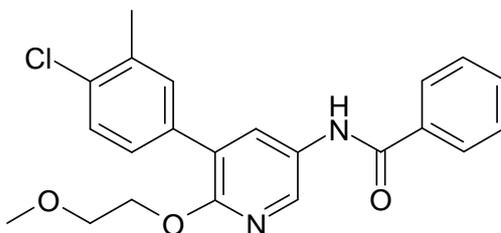
- 5 Se sintetizó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 42g, utilizando 5-(4-clorofenil)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridín-3-ilamina (Ejemplo E) y ácido 3-furancarboxílico (CAN nº 488-93-7) como materiales de partida; CL-EM (área del pico de UV/ESI): 98,2%; 395,0414 (M-H).

Ejemplo 68

10

Preparación de N-(5-(4-clorofenil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridín-3-il)-5-metilfurán-2-carboxamida

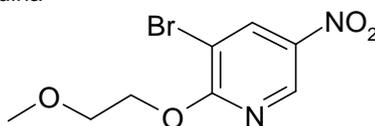
- 15 Se sintetizó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 42g, utilizando 5-(4-clorofenil)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridín-3-ilamina (Ejemplo E) y ácido 5-metil-2-furancarboxílico (CAN nº 1917-15-3) como materiales de partida; CL-EM (área del pico de UV/ESI): 98,0%; 409,574 (M-H).

Ejemplo 69

20

Preparación de N-(5-(4-cloro-3-metilfenil)-6-(2-metoxietoxi)piridín-3-il)benzamida

a) 3-Bromo-2-(2-metoxi-etoxi)-5-nitro-piridina

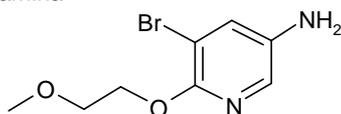


25

30

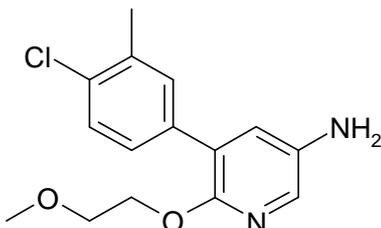
A una solución de 2-metoxietanol (8,81 g, 9,13 ml, 116 mmoles) en THF anhidro (150 ml) se añadió hidruro sódico (4,63 g, 116 mmoles) bajo nitrógeno a 5°C o a una temperatura inferior y la mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 1 hora. A continuación, se añadió 3-bromo-2-cloro-5-nitropiridina (CAN nº 5470-17-7) (25 g, 105 mmoles) gota a gota a 25°C y se agitó a 25°C durante 1 hora. Se añadió agua helada (150 ml) a la mezcla de reacción y se extrajo con acetato de etilo (500 ml). Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con agua y solución hipersalina, se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron bajo presión reducida, obteniendo el residuo crudo (25,7 g). Se purificó el producto mediante cromatografía de columna (acetato de etilo al 15%/hexano), proporcionando el producto deseado (21,6 g, 74%) en forma de líquido amarillo pálido; GC/MS (FID/EI): 100%, 276,0 (M)⁺.

b) 5-Bromo-6-(2-metoxi-etoxi)-3-piridín-3-ilamina



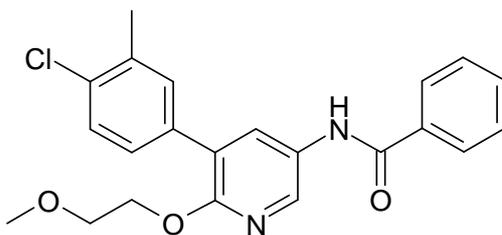
5 Se sintetizó el compuesto del título análogamente al Ejemplo C, utilizando 3-bromo-2-(2-metoxi-etoxi)-5-nitro-piridina (Ejemplo 69a) como material de partida; CL-EM (área del pico de UV/ESI): 100%, 247,0084 (M+H)⁺.

c) 5-(4-Cloro-3-metil-fenil)-6-(2-metoxi-etoxi)-piridín-3-ilamina



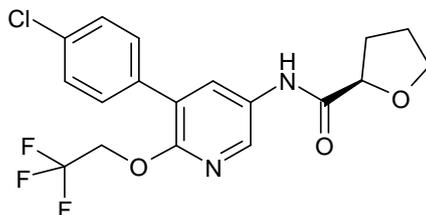
10 Se sintetizó el compuesto del título análogamente al Ejemplo E, utilizando 5-bromo-6-(2-metoxi-etoxi)-piridín-3-ilamina (Ejemplo 69b) y ácido B-(4-cloro-3-metilfenil)-borónico (CAN n° 161950-10-3) como materiales de partida; GC/MS (FID/EI): 100%, 292 (M)⁺.

15 d) N-(5-(4-cloro-3-metilfenil)-6-(2-metoxietoxi)piridín-3-il)benzamida



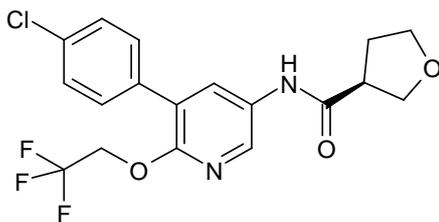
20 Se sintetizó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 42g, utilizando 5-(4-cloro-3-metil-fenil)-6-(2-metoxi-etoxi)-piridín-3-ilamina (Ejemplo 69c) y ácido benzoico como materiales de partida; CL-EM (área del pico de UV/ESI): 100%; 397,1307 (M+H)⁺.

Ejemplo 70



25 Preparación de (RS)-N-(5-(4-clorofenil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridín-3-il)tetrahydrofurán-2-carboxamida

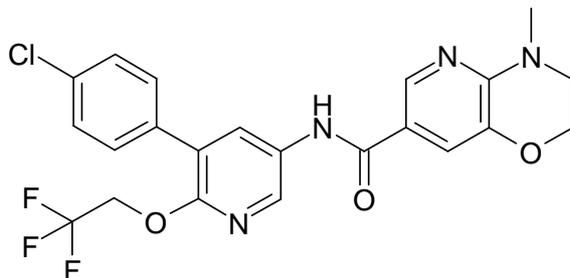
30 Se sintetizó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 42g, utilizando 5-(4-clorofenil)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridín-3-ilamina (Ejemplo E) y ácido tetrahydro-2-furancarboxílico (CAN n° 16874-33-2) como materiales de partida; los enantiómeros se separaron mediante HPLC quiral (ChiralPak AD, etanol al 30%/n-heptano (-) se aisló el enantiómero (-); CL-EM (área del pico de UV/ESI): 100%; 401,0868 (M+H)⁺; $\alpha_D^{20}(\text{MeOH}) = -16.8^\circ$

Ejemplo 71

Preparación de (SR)-N-(5-(4-clorofenil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridín-3-il)tetrahidrofuran-3-carboxamida

- 5 Se sintetizó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 42g, utilizando 5-(4-clorofenil)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridín-3-ilamina (Ejemplo E) y ácido tetrahydro-3-furancarboxílico (CAN n° 89364-31-8) como materiales de partida; los enantiómeros se separaron mediante HPLC quiral (ChiralPak AD, etanol al 30%/n-heptano (-) se aisló el enantiómero (+); CL-EM (área del pico de UV/ESI): 98,1%; 401,0869 (M+H)⁺; $\alpha_D^{20}(\text{MeOH}) = +10.1^\circ$

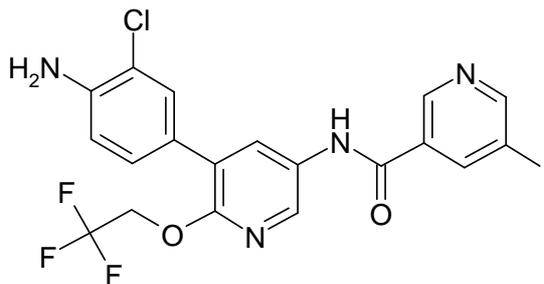
10

Ejemplo 72

Preparación de N-(5-(4-clorofenil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridín-3-il)-4-metil-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazín-7-carboxamida

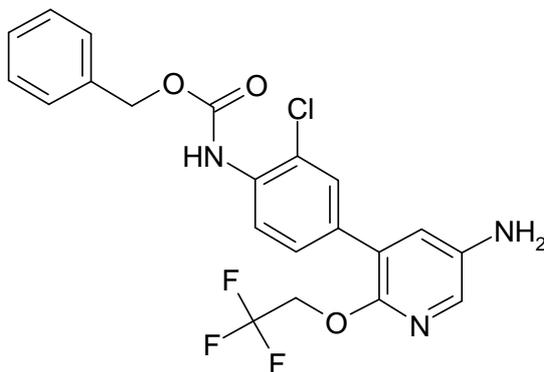
- 15 Se sintetizó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 42g, utilizando 5-(4-clorofenil)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridín-3-ilamina (Ejemplo E) y ácido 3,4-dihidro-4-metil-2H-pirido[3,2-b]-1,4-oxazín-7-carboxílico (CAN n° 915707-58-3) como materiales de partida; EM (EP) 479,2 (M+H)⁺.

20

Ejemplo 73

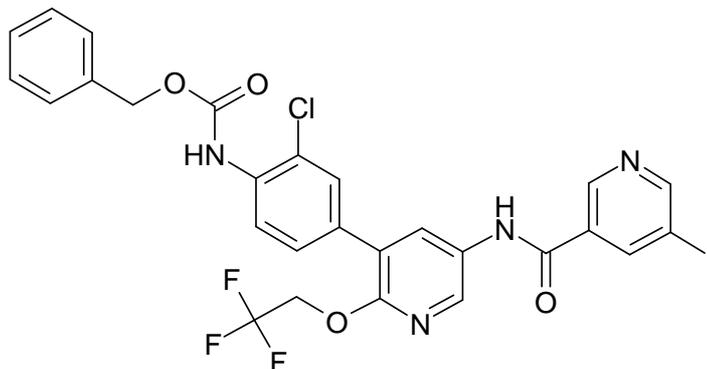
Preparación de N-(5-(4-amino-3-clorofenil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridín-3-il)-5-yodonicotinamida

a) Bencil-éster de ácido {4-[5-amino-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridín-3-il]-2-cloro-fenil}-carbámico



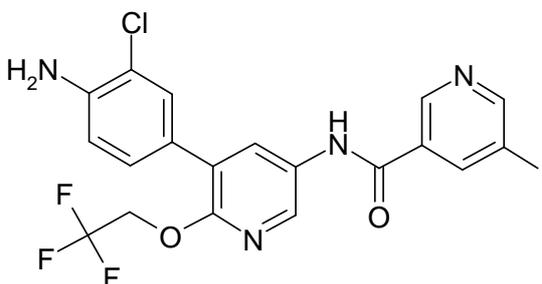
5 Se sintetizó el compuesto del título análogamente al Ejemplo E, utilizando 5-bromo-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridín-3-ilamina (Ejemplo C) y fenilmetil-éster de ácido N-[2-cloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolán-2-il)fenil]-carbámico (CAN nº 1218791-42-4) como materiales de partida; EM (EP) 452,1 (M+H)⁺.

b) Bencil-éster de ácido
{2-cloro-4-[5-[(5-yodo-piridín-3-carbonil)-amino]-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridín-3-il]-fenil}-carbámico

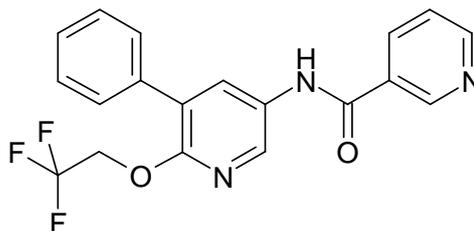


10 Se sintetizó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 42g, utilizando bencil-éster de ácido {4-[5-amino-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridín-3-il]-2-cloro-fenil}-carbámico (Ejemplo 73a) y ácido 5-yodo-3-piridincarboxílico (CAN nº 15366-65-1) como materiales de partida; CL-EM (área del pico de UV/ESI): 68,6%; 683,4 (M+H)⁺.

15 c) N-(5-(4-amino-3-clorofenil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridín-3-il)-5-yodonicotinamida

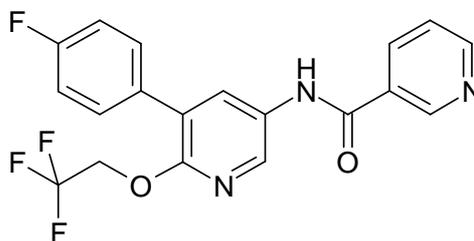


20 Se agrupó bencil-éster de ácido {2-cloro-4-[5-[(5-yodo-piridín-3-carbonil)-amino]-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridín-3-il]-fenil}-carbámico (87 mg, 127 µmoles), bajo enfriamiento, con ácido trifluoroacético (3 ml), proporcionando una solución marrón. La mezcla de reacción se calentó hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 72 horas. La mezcla de reacción cruda se concentró al vacío, se vertió en 50 ml de acetato de etilo y se extrajo con NaOH 1 M (1x25 ml). La capa acuosa se lavo
25 con acetato de etilo (1x50 ml). Las capas orgánicas se agruparon, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. El material crudo se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice, 29 g, 0% a 40% de EtOAc en heptano), proporcionando el compuesto del título (59 mg, 84%); CL-EM (área del pico de UV/ESI): 98,1%; 548,9795 (M+H)⁺.

Ejemplo 74

Preparación de N-(5-fenil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridín-3-il)nicotinamida

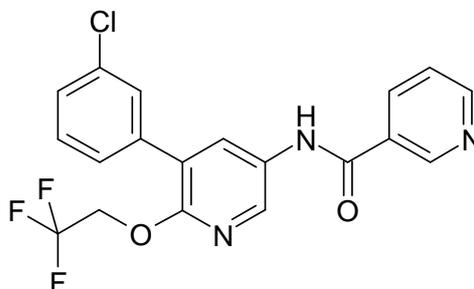
- 5 Se sintetizó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 39, utilizando N-[5-bromo-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridín-3-il]-nicotinamida (Ejemplo G) y ácido B-fenil-borónico (CAN nº 98-80-6) como materiales de partida; CL-EM (área del pico de UV/ESI): 100%; 374,1107 (M+H)⁺.

Ejemplo 75

10

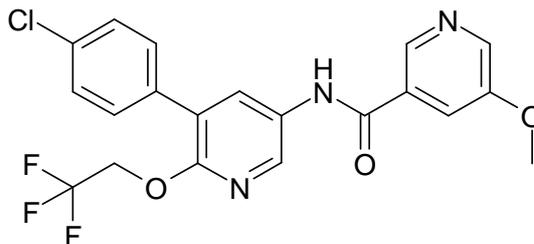
Preparación de N-(5-(4-fluorofenil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridín-3-il)nicotinamida

- 15 Se sintetizó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 39, utilizando N-[5-bromo-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridín-3-il]-nicotinamida (Ejemplo G) y ácido B-(4-fluorofenil)-borónico (CAN nº 1765-93-1) como materiales de partida; CL-EM (área del pico de UV/ESI): 100%; 392,1005 (M+H)⁺.

Ejemplo 76

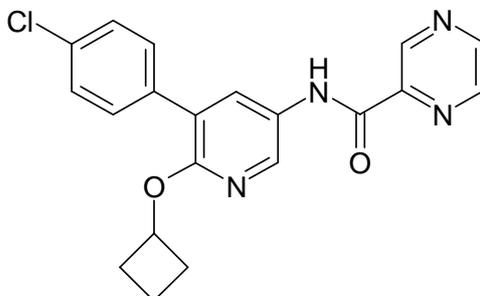
- 20 Preparación de N-(5-(3-clorofenil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridín-3-il)nicotinamida

- 25 Se sintetizó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 39, utilizando N-[5-bromo-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridín-3-il]-nicotinamida (Ejemplo G) y ácido B-(3-clorofenil)-borónico (CAN nº 63503-60-6) como materiales de partida; CL-EM (área del pico de UV/ESI): 100%; 408,0719 (M+H)⁺.

Ejemplo 77

Preparación de N-(5-(4-clorofenil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridín-3-il)-5-metoxinicotinamida

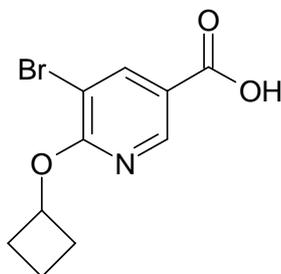
Se sintetizó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 42g, utilizando 5-(4-clorofenil)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridín-3-ilamina (Ejemplo E) y ácido 5-metoxi-3-piridíncarboxílico (CAN nº 20826-03-3) como materiales de partida; CL-EM (área del pico de UV/ESI): 97,8%; 438,0812 (M+H)⁺.

Ejemplo 78

Preparación de N-(5-(4-clorofenil)-6-ciclobutoxipiridín-3-il)pirazín-2-carboxamida

10

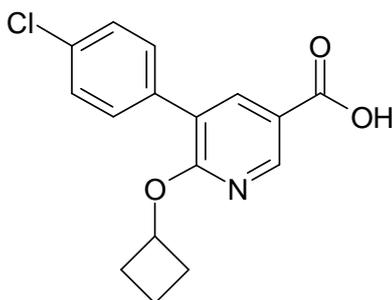
a) Ácido 5-bromo-6-ciclobutoxi-nicotínico



Se disolvió ácido 5-bromo-6-cloronicotínico (CAN nº 29241-62-1; 3 g, 12,7 mmoles) en DMSO (30 ml); se añadieron ciclobutanol (1,19 g, 1,29 ml, 16,5 mmoles) e hidróxido potásico (polvos) (2,14 g, 38,1 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. Se añadió más ciclobutanol (0,5 ml) y KOH (1 g) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 días adicionales. Se añadió agua (30 ml) y la mezcla se acidificó (enfriamiento) con 5 ml de HCl al 37% en agua (pH=2). La suspensión se filtró y se lavó con agua. La torta se secó al vacío, obteniendo el compuesto del título (3,1 g, 88,7%) en forma de sólido blanco; MS (ESI): 270,2 (M-H)⁻.

20

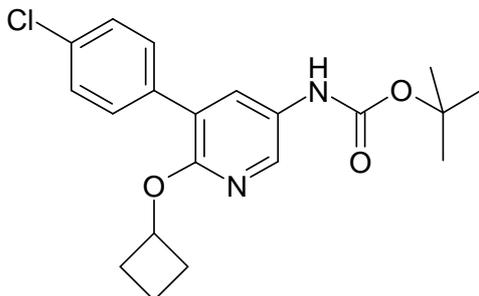
b) Ácido 5-(4-cloro-fenil)-6-ciclobutoxi-nicotínico



Se suspendieron en THF (38 ml) y agua (38 ml) ácido 5-bromo-6-ciclobutoxi-nicotínico (Ejemplo 78a; 1,531 g, 5,63 mmoles), ácido 4-clorofenilborónico (968 mg, 6,19 mmoles), carbonato potásico (1,56 g, 11,3 mmoles) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (325 mg, 281 μmoles). La mezcla de reacción se agitó a la temperatura de reflujo (100°C) durante el fin de semana. Se eliminó el THF y se dividió el residuo entre agua (pH=2) y acetato de etilo; se agruparon las fases orgánicas, se secaron con MgSO₄ y se concentraron al vacío, obteniendo el compuesto del título (cuant.) en forma de sólido blanquecino; MS (ESI): 302,2 (M-H)⁻.

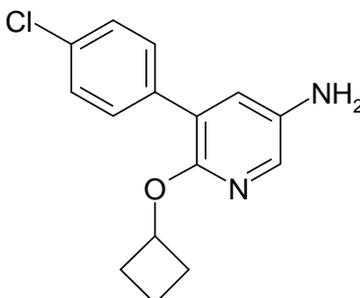
25

c) terc-Butil éster de ácido [5-(4-cloro-fenil)-6-ciclobutoxi-piridín-3-il]-carbámico



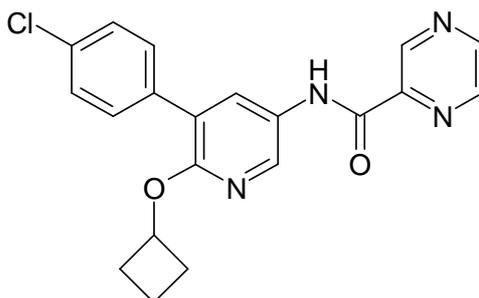
5 Se sintetizó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 42e, utilizando ácido 5-(4-cloro-fenil)-6-ciclobutoxi-nicotínico (Ejemplo 78b) como material de partida; CL-EM (área del pico de UV/ESI): 92,9%, 375,1456 (M+H)⁺.

d) 5-(4-Cloro-fenil)-6-ciclobutoxi-piridín-3-ilamina

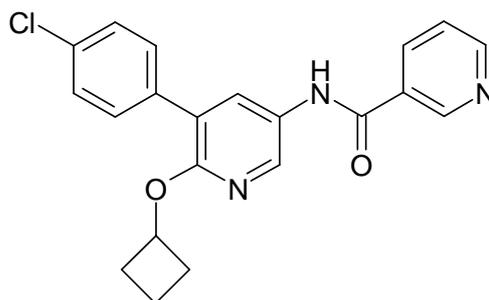


10 Se disolvió terc-butil-éster de ácido [5-(4-cloro-fenil)-6-ciclobutoxi-piridín-3-il]-carbámico (1,042 g, 2,78 mmoles) en HCl 4 M en dioxano (10,4 ml, 41,7 mmoles). La mezcla de reacción era una solución amarillo pálido y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se dividió entre acetato de etilo y solución 1 M de Na₂CO₃. Las fases orgánicas se agruparon, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron al vacío. El material crudo se purificó mediante
15 cromatografía flash (gel de sílice, 100g, acetato de etilo 5% a 75% en heptano), proporcionando 0,358g (46,9%) del compuesto del título en forma de aceite rojo pálido; CL-EM (área de pico de UV/ESI): 94,3%, 275,0950, 3 (M+H)⁺.

e) N-(5-(4-Clorofenil)-6-ciclobutoxipiridín-3-il)pirazín-2-carboxamida

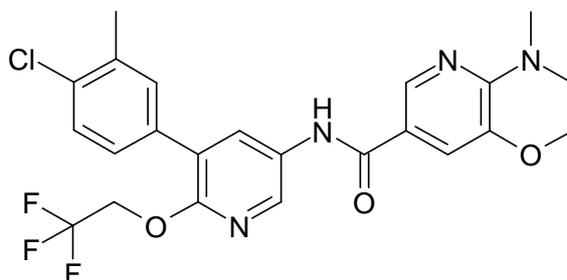


20 Se sintetizó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 42g, utilizando 5-(4-clorofenil)-6-ciclobutoxi-piridín-3-ilamina (Ejemplo 78d) y ácido 2-pirazincarboxílico (CAN nº 98-97-5) como materiales de partida; EM (EP) 381,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 79

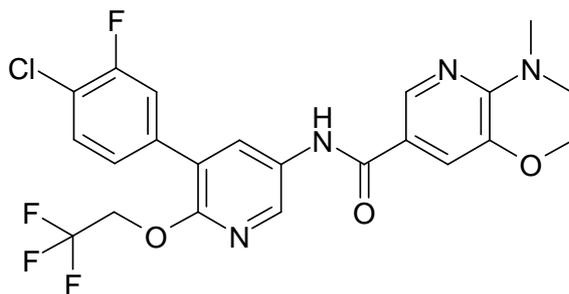
Preparación de N-(5-(4-clorofenil)-6-ciclobutoxipiridín-3-il)nicotinamida

- 5 Se sintetizó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 48e, utilizando 5-(4-clorofenil)-6-ciclobutoxi-piridín-3-ilamina (Ejemplo 78d) e hidrocloreto de cloruro de nicotinoilo como materiales de partida; EM (EP): 380,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 80

- 10 Preparación de N-(5-(4-clorofenil-3-metilfenil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridín-3-il)-4-metil-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazín-7-carboxamida
- 15 Se sintetizó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 42g, utilizando 5-(4-cloro-3-metil-fenil)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridín-3-ilamina (Ejemplo 57a) y ácido 3,4-difluoro-4-metil-2H-pirido[3,2-b]-1,4-oxazín-7-carboxílico (CAN nº 915707-58-3) como materiales de partida; EM (EP): 493,1 (M+H)⁺.

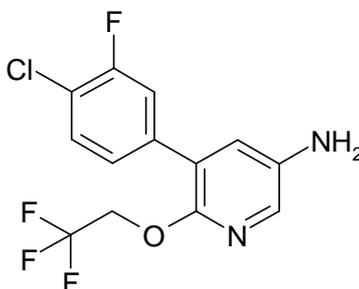
Ejemplo 81



Preparación de
N-(5-(4-cloro-3-fluorofenil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridín-3-il)-4-metil-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazín-7-carboxamida

5

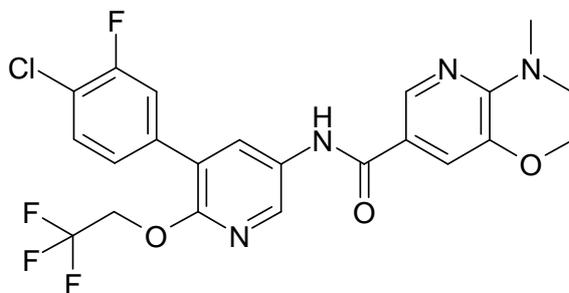
a) 5-(4-Cloro-3-fluoro-fenil)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridín-3-ilamina



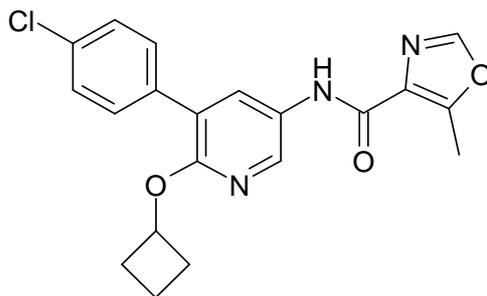
10

Se sintetizó el compuesto del título análogamente al Ejemplo E, utilizando 5-bromo-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)piridín-3-ilamina (Ejemplo C) y ácido B-(4-cloro-3-fluorofenil)-borónico (CAN nº 137504-86-0) como materiales de partida; EM (EP) 379,3 (M+OAc)⁺.

15 b) N-(5-(4-Cloro-3-fluorofenil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridín-3-il)-4-metil-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazín-7-carboxamida

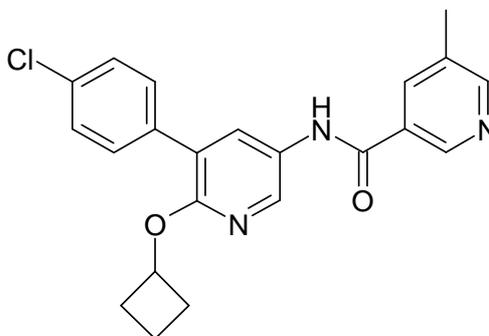


20 Se sintetizó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 42g, utilizando 5-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridín-3-ilamina (Ejemplo 81a) y ácido 3,4-difluoro-4-metil-2H-pirido[3,2-b]-1,4-oxazín-7-carboxílico (CAN nº 915707-58-3) como materiales de partida; EM (EP): 497,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 82

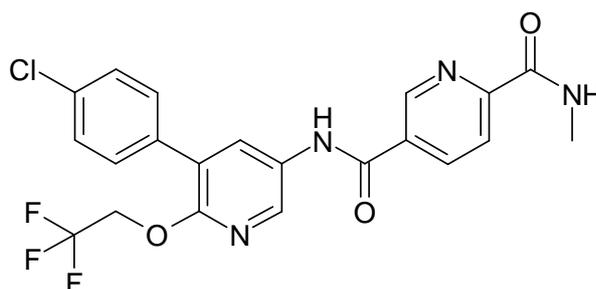
Preparación de [5-(4-clorofenil)-6-ciclobutoxi-piridín-3-il]-amida de ácido 5-metil-oxazol-4-carboxílico

- 5 Se sintetizó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 42 g, utilizando 5-(4-cloro-fenil)-6-ciclobutoxi-piridín-3-ilamina (Ejemplo 78d) y ácido 5-metil-4-oxazolcarboxílico (CAN n° 103879-58-9) como materiales de partida; CL-EM (área del pico de UV/ESI): 100%, 384,1102 (M+H)⁺.

10 Ejemplo 83

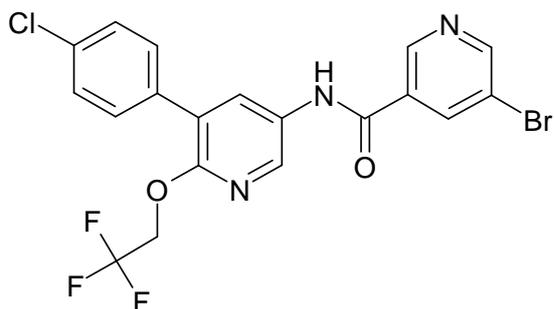
Preparación de N-[5-(4-clorofenil)-6-ciclobutoxi-piridín-3-il]-5-metil-nicotinamida

- 15 Se sintetizó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 42g, utilizando 5-(4-cloro-3-fenil)-6-ciclobutoxi-piridín-3-ilamina (Ejemplo 78d) y ácido 5-metil-3-piridincarboxílico (CAN n° 40473-04-9) como materiales de partida; EM (EP) 394,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 84

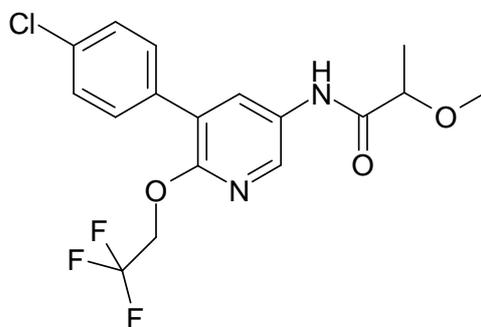
- 20 Preparación de N5-(5-(4-clorofenil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridín-3-il)-N2-metilpiridín-2,5-dicarboxamida

- 25 Se sintetizó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 42g, utilizando 5-(4-cloro-3-fenil)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridín-3-ilamina (Ejemplo E) y ácido 6-[(metilamino)-carbonil]-3-piridincarboxílico (CAN n° 170464-32-1) como materiales de partida; EM (EP): 465,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 85

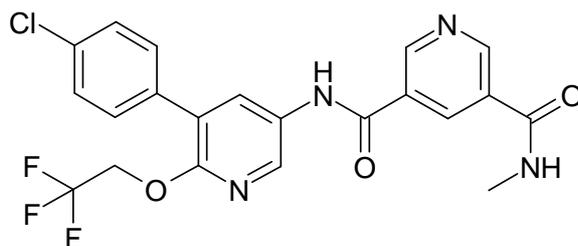
Preparación de 5-bromo-N-(5-(4-clorofenil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridín-3-il)nicotinamida

- 5 Se sintetizó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 42g, utilizando 5-(4-clorofenil)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridín-3-ilamina (Ejemplo E) y ácido 5-bromo-3-piridincarboxílico (CAN nº 20826-04-4) como materiales de partida; CL-EM (área del pico de UV/ESI): 92,7%; 485,9662 (M-H).

10 Ejemplo 86

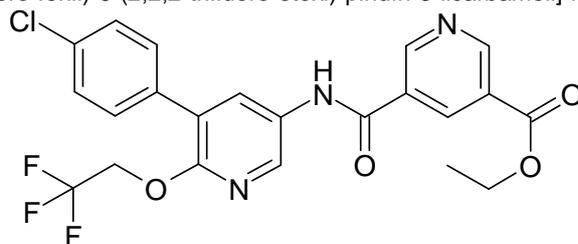
Preparación de N-(5-(4-clorofenil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridín-3-il)-2-metoxi-propanamida

- 15 Se sintetizó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 42g, utilizando 5-(4-cloro-fenil)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridín-3-ilamina (Ejemplo E) y ácido 2-metoxipropanoico (CAN nº 4324-37-2) como materiales de partida; EM (EP): 389,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 87

- 20 Preparación de N3-(5-(4-clorofenil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridín-3-il)-N5-metilpiridín-3,5-dicarboxamida

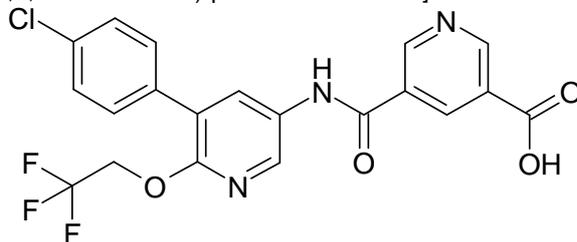
a) Etil-éster de ácido 5-[5-(4-cloro-fenil)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridín-3-ilcarbamoyl]-nicotínico



- 25 Se sintetizó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 42g, utilizando

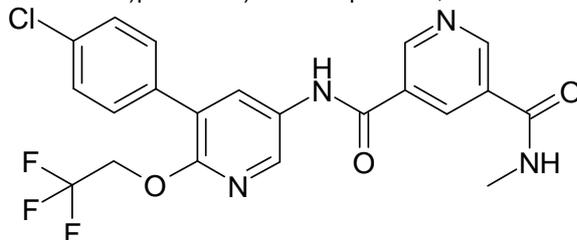
5-(4-cloro-fenil)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridín-3-ilamina (Ejemplo E) y 3-etil-éster de ácido 3,5-piridincarboxílico (CAN n° 84254-37-5) como materiales de partida; EM (EP): 480,1 (M+H)⁺.

b) Ácido 5-[5-(4-cloro-fenil)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridín-3-ilcarbamoil]-nicotínico



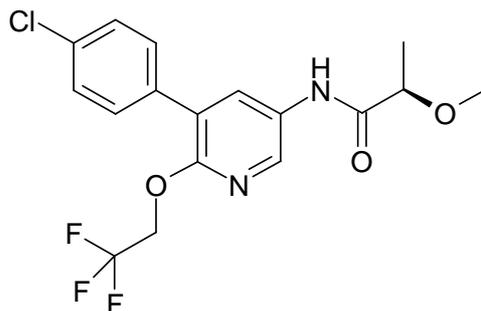
5 Se combinó etil-éster de ácido 5-[5-(4-cloro-fenil)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridín-3-ilcarbamoil]-nicotínico (510 mg, 1,06 mmoles) con THF (25 ml), metanol (5 ml) y agua (5 ml), proporcionando una suspensión amarillo pálido. La mezcla de reacción se agitó durante 4 horas y se concentró al vacío. La mezcla de reacción se vertió en 100 ml de acetato de etilo y se extrajo con HCl 1 M (1x25 ml) y solución hipersalina (1x25 ml). Las fases de la capa acuosa se extrajeron con acetato de etilo (1x50 ml). Las capas orgánicas se agruparon, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. El material crudo se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice, 40 g, acetato de etilo 0% a 100% en heptano), proporcionando 0,17 g (48,7%) del compuesto del título en forma de sólido blanco; EM (EP): 450,0 (M-H).

c) N3-(5-(4-clorofenil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridín-3-il)-N5-metilpiridín-3,5-dicarboxamida



15 Se disolvieron en DMF (3 ml) ácido 5-[5-(4-cloro-fenil)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridín-3-ilcarbamoil]-nicotínico (120 mg, 260 μmoles) e hidrocloreto de metilamina (140 mg, 2,6 mmoles). Se añadieron TBTU (125 mg, 390 μmoles) y DIPEA (672 mg, 908 μl, 5,2 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. La mezcla de reacción cruda se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice, 10 g, 0% a 100% de acetato de etilo en heptano), proporcionando 34 mg (28%) del compuesto del título en forma de sólido blanco; CL-EM (área del pico de UV/ESI) 99,5%, 465,0928 (M+H)⁺.

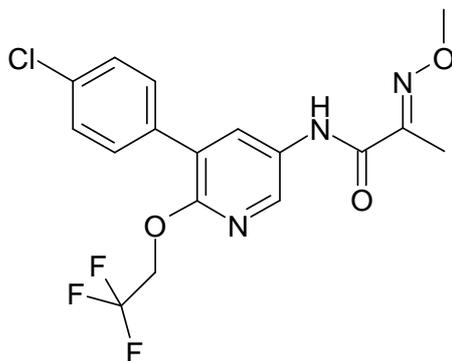
Ejemplo 88



25 Preparación de (+)-N-(5-(4-clorofenil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridín-3-il)-2-metoxipropanamida

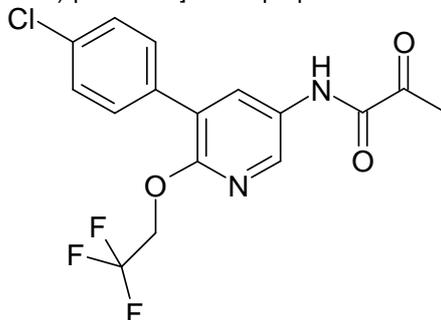
30 Se sintetizó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 42g, utilizando 5-(4-clorofenil)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridín-3-ilamina (Ejemplo E) y ácido 2-metoxi-propanoico (CAN n° 4324-37-2) como materiales de partida; los enantiómeros se separaron mediante HPLC quiral (ChiralPak AD, etanol al 10%/n-heptano (-); se aisló el enantiómero (+); CL-EM (área del pico de UV/ESI): 100%; 389,0874 (M+H)⁺; $\alpha_D^{20}(\text{MeOH}) = +37,5^\circ$

Ejemplo 89



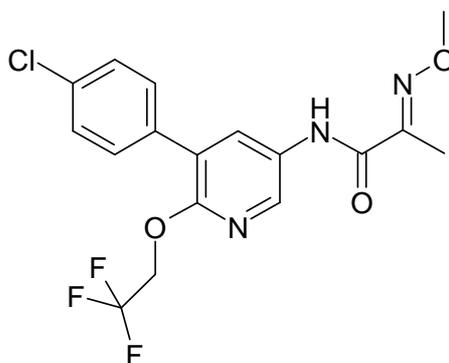
Preparación de (E)-N-(5-(4-clorofenil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridín-3-il)-2-(metoxiimino)propanamida

- 5 a) N-[5-(4-Clorofenil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)-piridín-3-il]-2-oxo-propionamida



Se sintetizó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 42g, utilizando 5-(4-cloro-fenil)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridín-3-ilamina (Ejemplo E) y ácido 2-oxo-propanoico (127-17-3) como materiales de partida; EM (EP): 373,0 (M+H)⁺.

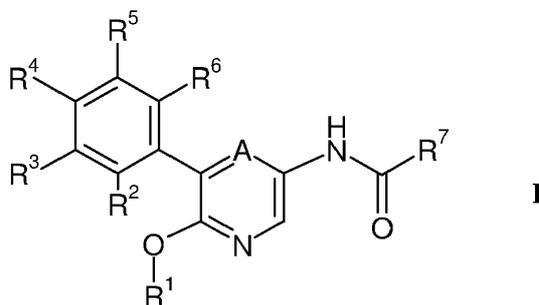
- 10 b) (E)-N-(5-(4-clorofenil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridín-3-il)-2-(metoxiimino)propanamida



- 15 Se disolvió N-[5-(4-Clorofenil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)-piridín-3-il]-2-oxo-propionamida (0,063 g, 169 μ moles) en metanol (1,00 ml). Se añadió hidrocloreto de o-metil-hidroxilamina (70,6 mg, 845 μ moles) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se evaporó el solvente y se dividió el residuo entre agua y acetato de etilo; la fase orgánica se secó con MgSO₄ y se concentró al vacío, proporcionando 67 mg (89%) del compuesto del título en forma de sólido blanco; CL-EM (área del pico de UV/ESI): 99,0%, 402,0825 (M+H)⁺.

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de fórmula:



5 en la que:
 A se selecciona de entre CH o N,
 R¹ se selecciona de entre el grupo que consiste de alquilo C₁₋₇,
 cicloalquilo C₃₋₇,
 cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₇,
 10 hidroxi-alquilo C₁₋₇,
 alcoxi C₁₋₇-alquilo C₁₋₇,
 halógeno-alquilo C₁₋₇,
 carbamoil-alquilo C₁₋₇,
 15 alquil C₁₋₇-carbonilamino-alquilo C₁₋₇,
 fenil-alquilo C₁₋₇,
 heterociclil-alquilo C₁₋₇ en el que el grupo heterociclilo se encuentra no sustituido o sustituido con oxo,
 heteroaril-alquilo C₁₋₇ en el que el grupo heteroarilo se encuentra no sustituido o mono- o di-sustituido con
 alquilo C₁₋₇, y
 fenilo que se encuentra no sustituido o mono- o di-sustituido con halógeno,
 20 R² y R⁶ son, independientemente uno de otro, hidrógeno o halógeno,
 R³ y R⁵, independientemente uno de otro, se seleccionan de entre el grupo que consiste de hidrógeno,
 alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇, halógeno, halógeno-alquilo C₁₋₇, halógeno-alcoxi C₁₋₇ y ciano,
 R⁴ se selecciona de entre el grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇, halógeno,
 25 halógeno-alquilo C₁₋₇, halógeno-alcoxi C₁₋₇ amino, azido y ciano,
 R⁷ se selecciona de entre el grupo que consiste de alquilo C₁₋₇,
 hidroxi-alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇-alquilo C₁₋₇,
 hidroximino-alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇-imino-alquilo C₁₋₇,
 cicloalquilo C₃₋₇, encontrándose dicho cicloalquilo no sustituido o sustituido con hidroxil, heterociclilo
 30 inferior, fenilo, encontrándose dicho fenilo no sustituido o sustituido con uno o dos grupos seleccionados
 de entre el grupo que consiste de alquilo C₁₋₇, hidroxil, alcoxi C₁₋₇, ciano, alquil C₁₋₇-aminocarbonilo y
 halógeno, y
 heteroarilo, encontrándose dicho heteroarilo no sustituido o sustituido con uno o dos grupos
 seleccionados de entre el grupo que consiste de alquilo C₁₋₇, hidroxil, alcoxi C₁₋₇, ciano, alquil
 35 C₁₋₇-aminocarbonilo y halógeno,
 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

2. Compuestos de fórmula I según la reivindicación 1, en el que R¹ es cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₇ o halógeno-alquilo C₁₋₇.

40 3. Compuestos de fórmula I según la reivindicación 1 o 2, en el que R¹ es halógeno-alquilo C₁₋₇.

4. Compuestos de fórmula I según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en los que R² y R⁶ son hidrógenos.

45 5. Compuestos de fórmula I según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en los que R³ y R⁵ son hidrógenos o alquilos C₁₋₇.

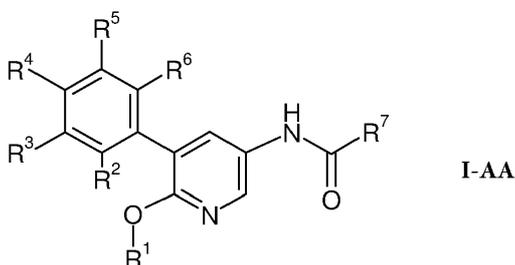
6. Compuestos de fórmula I según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en los que R⁴ es alquilo C₁₋₇ o halógeno.

7. Compuesto de fórmula I según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en los que R⁴ es halógeno.

50 8. Compuestos de fórmula I según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en los que R⁷ es fenilo, encontrándose dicho fenilo no sustituido o sustituido con uno o dos grupos seleccionados de entre el grupo que consiste de alquilo

C₁₋₇, hidroxilo, ciano, alquil C₁₋₇-aminocarbonilo y halógeno, o heteroarilo, encontrándose dicho heteroarilo no sustituido o sustituido con uno o dos grupos seleccionados de entre el grupo que consiste de alquilo C₁₋₇, hidroxilo, ciano, alquil C₁₋₇-aminocarbonilo y halógeno.

- 5 9. Compuestos de fórmula I según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en los que R⁷ es heteroarilo, encontrándose dicho heteroarilo no sustituido o sustituido con uno o dos grupos seleccionados de entre el grupo que consiste de alquilo C₁₋₇, hidroxilo, ciano, alquil C₁₋₇-aminocarbonilo y halógeno.
- 10 10. Compuestos de fórmula I según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en los que heteroarilo se selecciona de entre el grupo que consiste de furanilo, oxazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, [1,2,3]tiadiazolilo, piridilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidinilo y 3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazinilo, encontrándose dicho heteroarilo no sustituido o sustituido con uno o dos grupos seleccionados de entre el grupo que consiste de alquilo C₁₋₇, hidroxilo, ciano, alquil C₁₋₇-aminocarbonilo y halógeno.
- 15 11. Compuesto de fórmula I según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que A es CH.
12. Compuestos de fórmula I según la reivindicación 1 que presentan al fórmula:



- 20 en la que:
R¹ se selecciona de entre el grupo que consiste de alquilo C₁₋₇,
cicloalquilo C₃₋₇,
cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₇,
hidroxilo-alquilo C₁₋₇,
alcoxi C₁₋₇-alquilo C₁₋₇,
25 halógeno-alquilo C₁₋₇,
carbamoilo-alquilo C₁₋₇,
alquil C₁₋₇-carbonilamino-alquilo C₁₋₇,
fenil-alquilo C₁₋₇,
heterociclil-alquilo C₁₋₇ en el que el grupo heterociclilo se encuentra no sustituido o sustituido con oxo,
30 heteroaril-alquilo C₁₋₇ en el que el grupo heteroarilo se encuentra no sustituido o mono- o di-sustituido con alquilo C₁₋₇, y
fenilo que se encuentra no sustituido o mono- o di-sustituido con halógeno,
R² y R⁶ son, independientemente uno de otro, hidrógeno o halógeno,
R³ y R⁵, independientemente uno de otro, se seleccionan de entre el grupo que consiste de hidrógeno,
35 alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇, halógeno, halógeno-alquilo C₁₋₇, halógeno-alcoxi C₁₋₇ y ciano,
R⁴ se selecciona de entre el grupo que consiste de hidrógeno, alcoxi C₁₋₇, halógeno, halógeno-alquilo C₁₋₇,
halógeno-alcoxi C₁₋₇ amino, azido y ciano,
R⁷ se selecciona de entre el grupo que consiste de alquilo C₁₋₇, hidroxilo-alquilo C₁₋₇, cicloalquilo C₃₋₇,
40 encontrándose dicho cicloalquilo no sustituido o sustituido con hidroxilo, heterociclilo inferior, fenilo,
encontrándose dicho fenilo no sustituido o sustituido con uno o dos grupos seleccionados de entre el grupo que consiste de alquilo C₁₋₇, hidroxilo y halógeno, y
heteroarilo, encontrándose dicho heteroarilo no sustituido o sustituido con uno o dos grupos
seleccionados de entre el grupo que consiste de alquilo C₁₋₇, hidroxilo, ciano y halógeno,
45 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.
13. Compuestos de fórmula I según la reivindicación 1, seleccionados de entre el grupo que consiste de:
[5-(4-cloro-fenil)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridín-3-il]-amida de ácido pentanoico,
N-[5-(4-cloro-fenil)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridín-3-il]-benzamida,
N-[5-(4-cloro-fenil)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridín-3-il]-nicotinamida,
50 N-[5-(4-cloro-fenil)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridín-3-il]-isonicotinamida,
N-[5-(4-cloro-fenil)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridín-3-il]-acetamida,
N-[5-(4-cloro-fenil)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridín-3-il]-butiramida,
[5-(4-cloro-fenil)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridín-3-il]-amida de ácido piridín-2-carboxílico,

N-[5-(4-cloro-fenil)-6-ciclopropilmetoxi-piridín-3-il]-benzamida,
 N-[5-(4-cloro-fenil)-6-ciclopropilmetoxi-piridín-3-il]-acetamida,
 N-[5-(4-cloro-fenil)-6-ciclopropilmetoxi-piridín-3-il]-nicotinamida,
 N-[5-(4-cloro-fenil)-6-ciclopropilmetoxi-piridín-3-il]-isonicotinamida,
 5 [5-(4-cloro-fenil)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridín-3-il]-amidapirazín-2-carboxílico,
 [5-(4-cloro-fenil)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridín-3-il]-amida de ácido 2,5-dimetil-2*H*-pirazol3-carboxílico,
 [5-(4-cloro-fenil)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridín-3-il]-amida de ácido 3-metil-isoxazol-4-carboxílico,
 [5-(4-cloro-fenil)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridín-3-il]-amida de ácido 1-metil-1*H*-pirazol3-carboxílico,
 [5-(4-cloro-fenil)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridín-3-il]-amida de ácido 5-metil-isoxazol-3-carboxílico,
 10 [5-(4-cloro-fenil)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridín-3-il]-amida de ácido piridazín-3-carboxílico,
 N-[5-(4-cloro-fenil)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridín-3-il]-3-metil-isonicotinamida,
 [5-(4-cloro-fenil)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridín-3-il]-amida de ácido pirimidín-5-carboxílico,
 [5-(4-cloro-fenil)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridín-3-il]-amida de ácido 2-metil-2*H*-pirazol3-carboxílico,
 15 [5-(4-cloro-fenil)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridín-3-il]-amida de ácido 2,4-dimetil-oxazol-5-carboxílico,
 [5-(4-cloro-fenil)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridín-3-il]-amida de ácido isotiazol-5-carboxílico,
 [5-(4-cloro-fenil)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridín-3-il]-amida de ácido 5-metil-2*H*-pirazol3-carboxílico,
 [5-(4-cloro-fenil)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridín-3-il]-amida de ácido 1*H*-pirazol3-carboxílico,
 N-[5-(4-cloro-fenil)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridín-3-il]-2-metil-isonicotinamida,
 20 [5-(4-cloro-fenil)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridín-3-il]-amida de ácido 5-metil-tiazol-2-carboxílico,
 [5-(4-cloro-fenil)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridín-3-il]-amida de ácido 4-metil-[1,2,3]tiadiazol-5-carboxílico,
 N-[5-(4-cloro-fenil)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridín-3-il]-6-metil-nicotinamida,
 N-[5-(4-cloro-fenil)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridín-3-il]-2-metil-nicotinamida,
 [5-(4-cloro-fenil)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridín-3-il]-amida de ácido isoxazol-5-carboxílico,
 25 [5-(4-cloro-fenil)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridín-3-il]-amida de ácido 3,5-dimetil-isoxazol-4-carboxílico,
 N-[5-(4-cloro-fenil)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridín-3-il]-2-hidroxi-isonicotinamida,
 [5-(4-cloro-fenil)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridín-3-il]-amida de ácido 1,3-dimetil-1*H*-pirazol-4-carboxílico,
 [5-(4-cloro-fenil)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridín-3-il]-amida de ácido pirimidín-4-carboxílico,
 [5-(4-cloro-fenil)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridín-3-il]-amida de ácido tiazol-2-carboxílico,
 30 [5-(4-cloro-fenil)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridín-3-il]-amida de ácido 3-metil-piridín-2-carboxílico,
 [5-(4-cloro-fenil)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridín-3-il]-amida de ácido 5-metil-oxazol-4-carboxílico,
 N-(5-(3,4-dimetilfenil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridín-3-il)-nicotinamida,
 N-(5-(4-cloro-3-metilfenil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridín-3-il)-nicotinamida,
 [5-(4-cloro-fenil)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridín-3-il]-amida de ácido 5-hidroxi-piridín-2-carboxílico,
 35 N-(5-(4-clorofenil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridín-3-il)-5-metilnicotinamida,
 (S)-N-(5-(4-clorofenil)-6-(1,1,1-trifluoropropán-2-ilo)piridín-3-il)piridazín-3-carboxamida,
 (S)-N-(5-(4-clorofenil)-6-(1,1,1-trifluoropropán-2-ilo)piridín-3-il)nicotinamida,
 N-(5-(4-cloro-3-fluorofenil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridín-3-il)nicotinamida,
 N-(5-(3-cloro-4-fluorofenil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridín-3-il)nicotinamida,
 N-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridín-3-il)nicotinamida,
 40 N-(5-(4-etilfenil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridín-3-il)nicotinamida,
 (S)-N-(6-(4-clorofenil)-5-(1,1,1-trifluoropropán-2-ilo)pirazín-2-il)nicotinamida,
 N-(6-(4-clorofenil)-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirazín-2-il)nicotinamida,
 N-(6-(4-clorofenil)-5-ciclobutoxipirazín-2-il)nicotinamida,
 N-(6-(4-clorofenil)-5-ciclobutoxipirazín-2-il)pirimidín-5-carboxamida,
 45 N-(5-(4-cloro-3-metilfenil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridín-3-il)pirimidín-5-carboxamida,
 N-(5-(4-cloro-3-fluorofenil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridín-3-il)pirimidín-5-carboxamida,
 N-(5-(3-cloro-4-fluorofenil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridín-3-il)pirimidín-5-carboxamida,
 N-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridín-3-il)pirimidín-5-carboxamida,
 N-(5-(4-etilfenil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridín-3-il)pirimidín-5-carboxamida,
 50 N-(5-(4-cloro-3-metilfenil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridín-3-il)-2-hidroxiisonicotinamida,
 N-(5-(4-cloro-3-metilfenil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridín-3-il)-1,3-dimetil-1*H*-pirazol4-carboxamida,
 N-(5-(4-cloro-3-metilfenil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridín-3-il)-2,4-difluoronicotinamida,
 N-(5-(4-clorofenil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridín-3-il)-2-hidroxibenzamida,
 N-(5-(4-cloro-3-metilfenil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridín-3-il)-5-cianonicotinamida,
 55 N-(5-(4-cloro-3-metilfenil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridín-3-il)piridazín-3-carboxamida,
 N-(5-(4-cloro-3-fluorofenil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridín-3-il)piridazín-3-carboxamida,
 N-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridín-3-il)piridazín-3-carboxamida,
 N-(5-(4-etilfenil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridín-3-il)piridazín-3-carboxamida,
 N-(5-(4-clorofenil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridín-3-il)furan-2-carboxamida,
 60 N-(5-(4-clorofenil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridín-3-il)furan-3-carboxamida,
 N-(5-(4-clorofenil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridín-3-il)-5-metilfuran-2-carboxamida,
 N-(5-(4-cloro-3-metilfenil)-6-(2-metoxietoxi)piridín-3-il)benzamida,
 (R)-N-(5-(4-clorofenil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridín-3-il)tetrahidrofuran-2-carboxamida,

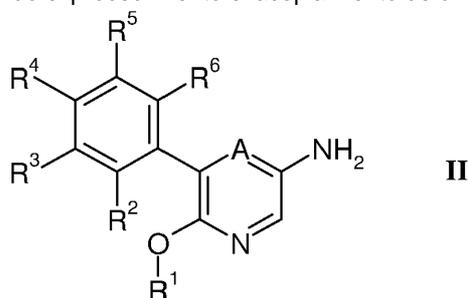
- (S)-*N*-(5-(4-clorofenil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridín-3-il)tetrahidrofuran-3-carboxamida,
N-(5-(4-clorofenil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridín-3-il)-4-metil-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b] [1,4]
 oxazín-7-carboxamida,
 5 *N*-(5-(4-amino-3-clorofenil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridín-3-il)-5-iodonicotinamida,
N-(5-fenil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridín-3-il)nicotinamida,
N-(5-(4-fluorofenil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridín-3-il)nicotinamida,
N-(5-(3-clorofenil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridín-3-il)nicotinamida,
N-(5-(4-clorofenil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridín-3-il)-5-metoxinicotinamida,
 10 *N*-(5-(4-clorofenil)-6-ciclobutoxipiridín-3-il)pirazín-2-carboxamida,
N-(5-(4-clorofenil)-6-ciclobutoxipiridín-3-il)nicotinamida,
N-(5-(4-cloro-3-metilfenil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridín-3-il)-4-metil-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]
 oxazín-7-carboxamida,
N-(5-(4-cloro-3-fluorofenil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridín-3-il)-4-metil-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]
 oxazín-7-carboxamida,
 15 [5-(4-cloro-fenil)-6-ciclobutoxi-piridín-3-il]-amida de ácido 5-metil-oxazol-4-carboxílico,
N[5-(4-cloro-fenil)-6-ciclobutoxi-piridín-3-il]-5-metil-nicotinamida,
*N*5-(5-(4-clorofenil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)pylidin-3-il)-*N*2-metilpiridín-2,5-dicarboxamida,
 5-bromo-*N*-(5-(4-clorofenil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridín-3-il)nicotinamida,
N-(5-(4-clorofenil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridín-3-il)-2-metoxipropanamida,
 20 *N*3-(5-(4-clorofenil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridín-3-il)-*N*5-metilpiridín-3,5-dicarboxamida,
 (R)-*N*-(5-(4-clorofenil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridín-3-il)-2-metoxipropanamida,
 (E)-*N*-(5-(4-clorofenil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridín-3-il)-2-(metoxiimino)propanamida,
 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.
- 25 14. Compuestos de fórmula I según la reivindicación 1, seleccionados de entre el grupo que consiste de:
N[5-(4-cloro-fenil)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridín-3-il]-nicotinamida,
N[5-(4-cloro-fenil)-6-ciclopropilmetoxi-piridín-3-il]-nicotinamida,
 30 [5-(4-cloro-fenil)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridín-3-il]-amida de ácido 3-metil-isoxazol-4-carboxílico,
 [5-(4-cloro-fenil)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridín-3-il]-amida de ácido piridazín-3-carboxílico,
 [5-(4-cloro-fenil)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridín-3-il]-amida de ácido 1,3-dimetil-1*H*-pirazol-4-carboxílico,
 [5-(4-cloro-fenil)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridín-3-il]-amida de ácido 5-metil-oxazol-4-carboxílico,
N-(5-(4-cloro-3-metilfenil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridín-3-il)-nicotinamida,
N[5-(4-cloro-fenil)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridín-3-il]-nicotinamida,
 35 *N*[5-(4-cloro-fenil)-6-ciclopropilmetoxi-piridín-3-il]-nicotinamida,
 [5-(4-cloro-fenil)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridín-3-il]-amida de ácido 3-metil-isoxazol-4-carboxílico,
 [5-(4-cloro-fenil)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridín-3-il]-amida de ácido piridazín-3-carboxílico,
 [5-(4-cloro-fenil)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridín-3-il]-amida de ácido 1,3-dimetil-1*H*-pirazol-4-carboxílico,
 [5-(4-cloro-fenil)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridín-3-il]-amida de ácido 5-metil-oxazol-4-carboxílico,
 40 *N*-(5-(4-cloro-3-metilfenil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridín-3-il)-nicotinamida,
N-(5-(4-cloro-3-fluorofenil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridín-3-il)nicotinamida,
 (S)-*N*-(6-(4-clorofenil)-5-(1,1,1-trifluoropropán-2-iloxi)pirazín-2-il)nicotinamida,
N-(6-(4-clorofenil)-5-ciclobutoxipirazín-2-il)pirimidín-5-carboxamida,
N-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridín-3-il)pirimidín-5-carboxamida,
 45 *N*-(5-(4-clorofenil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridín-3-il)-2-hidroxibenzamida,
N-(5-(4-cloro-3-metilfenil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridín-3-il)-5-cianonicotinamida,
N-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridín-3-il)piridazín-3-carboxamida,
N-(5-(4-clorofenil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridín-3-il)-5-metilfuran-2-carboxamida,
N-(5-(4-clorofenil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridín-3-il)-4-metil-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazín-7-carboxa
 mida,
 50 *N*-(5-(4-clorofenil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridín-3-il)-5-metoxinicotinamida, y
N-(5-(4-clorofenil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridín-3-il)-2-metoxipropanamida,
 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.
- 55 15. Composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula I según cualquiera de las
 reivindicaciones 1 a 14 y un portador y/o adyuvante farmacéuticamente aceptable.
- 60 16. Composiciones farmacéuticas según la reivindicación 15 para la utilización en el tratamiento y/o la profilaxis de
 enfermedades que pueden tratarse con agentes elevadores del colesterol-HDL, en particular la aterosclerosis, la
 enfermedad vascular periférica, la dislipemia, la hiperbetalipoproteinemia, la hipoalfalipoproteinemia, la
 hipercolesterolemia, la hipertrigliceridemia, la hipercolesterolemia familiar, los trastornos cardiovasculares, la angina,
 la isquemia, la isquemia cardiaca, el ictus, el infarto miocárdico, el daño por reperfusión, la restenosis angioplástica, la
 hipertensión y las complicaciones vasculares de la diabetes, la obesidad o la endotoxemia.

17. Compuestos de fórmula I según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 para la utilización como medicamento.

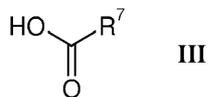
5 18. Compuestos de fórmula I según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 para la utilización en el tratamiento y/o la profilaxis de la aterosclerosis, la enfermedad vascular periférica, la dislipemia, la hiperbetalipoproteinemia, la hipoalfalipoproteinemia, la hipercolesterolemia, la hipertrigliceridemia, la hipercolesterolemia familiar, los trastornos cardiovasculares, la angina, la isquemia, la isquemia cardíaca, el ictus, el infarto miocárdico, el daño por reperfusión, la restenosis angioplástica, la hipertensión y las complicaciones vasculares de la diabetes, la obesidad o la endotoxemia.

10 19. Utilización de compuestos de fórmula I según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 para la preparación de medicamentos destinados al tratamiento y/o a la profilaxis de la aterosclerosis, la enfermedad vascular periférica, la dislipemia, la hiperbetalipoproteinemia, la hipoalfalipoproteinemia, la hipercolesterolemia, la hipertrigliceridemia, la hipercolesterolemia familiar, los trastornos cardiovasculares, la angina, la isquemia, la isquemia cardíaca, el ictus, el infarto miocárdico, el daño por reperfusión, la restenosis angioplástica, la hipertensión y las complicaciones vasculares de la diabetes, la obesidad o la endotoxemia, en particular al tratamiento y/o a la profilaxis de la dislipemia, la aterosclerosis y las enfermedades cardiovasculares.

20. Procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula I según se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, comprendiendo el procedimiento el acoplamiento de un compuesto de fórmula:



20 en la que R¹ a R⁶ son tal como se define en la reivindicación 1, con un ácido de fórmula:



25 en la que R⁷ es tal como se define en la reivindicación 1, con ayuda de un agente de acoplamiento bajo condiciones básicas, y, si se desea, convertir el compuesto resultante de fórmula I en una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.