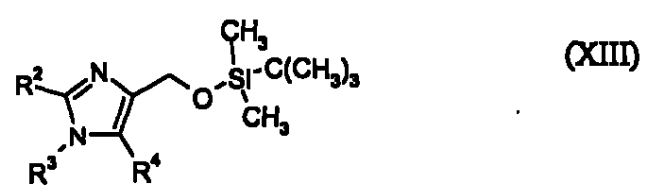
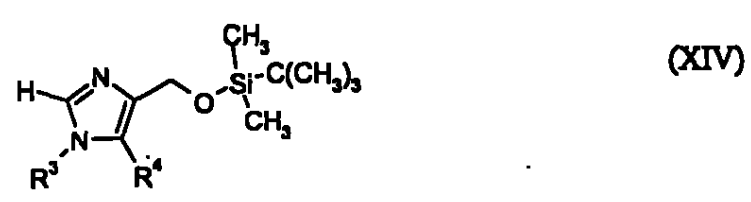


Los compuestos de fórmula XII pueden prepararse mediante la desprotección de un compuesto de fórmula XIII

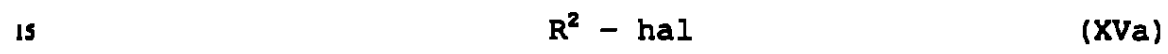


de acuerdo con los métodos conocidos por los expertos en la técnica.

Los compuestos de fórmula XIII pueden prepararse mediante la alquilación de un compuesto de fórmula XIV



con un agente alquilante de fórmula XVa



de acuerdo con los métodos conocidos por los expertos en la técnica.

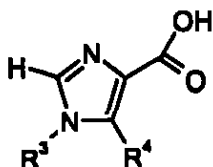
Los compuestos de partida de la fórmula XVa están disponibles comercialmente.

Los compuestos de fórmula XIV pueden prepararse tratando un compuesto de fórmula XV



con el cloruro de terc.-butil dimetil sililo de acuerdo con métodos ya conocidos por los expertos en la técnica.

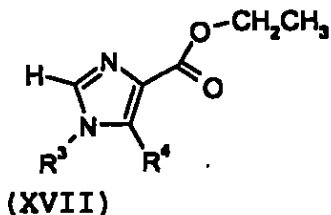
Los compuestos de fórmula XV pueden prepararse por tratamiento de un compuesto de fórmula XVI



(XVI)

con un agente reductor de acuerdo con los métodos ya conocidos por los expertos en la técnica.

Los compuestos de fórmula XVI pueden prepararse mediante la hidrólisis de un compuesto de fórmula XVII



(XVII)

de acuerdo con los métodos ya conocidos por los expertos en la técnica.

Los compuestos de fórmula XVII pueden prepararse mediante el tratamiento de un compuesto de fórmula XVIII



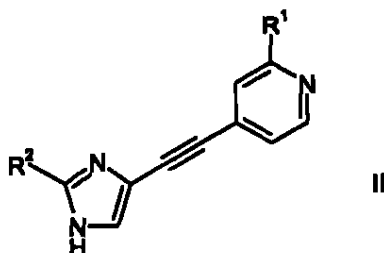
con p. ej., ortoformiato de trietilo, etilnitro acetato, ácido acético glacial y polvo de hierro, de acuerdo con métodos ya conocidos por los expertos en la técnica.

Los compuestos de fórmula XVIII están comercialmente disponibles.

Los compuestos de fórmula general IA, y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden también fabricarse mediante dos procedimientos generales, los cuales procedimientos están

descritos más adelante en el esquema 1 para compuestos en donde R^1 es cloro, R^2 es metilo y R^3 es 4-trifluormetil-pirimidin-2-ilo (ver ejemplo 3), y en el esquema 2 para compuestos en donde R^1 es cloro, R^2 es metilo y R^3 es 4-fluor-fenilo (ver ejemplo 1), pero los cuales procedimientos son aplicables para todos los compuestos de acuerdo con la fórmula I y IA, como se describe a continuación:

a) haciendo reaccionar un compuesto de fórmula

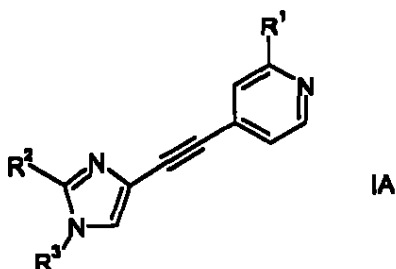


10

con un compuesto de fórmula R^3Z III

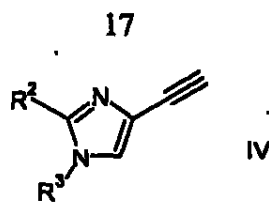
en donde R_3 tiene el significado como se ha definido más arriba y Z es halógeno ó $B(OH)_2$,

15 para dar un compuesto de fórmula

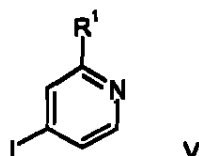


en donde R^1 , R^2 y R^3 son como se ha descrito más arriba, y hal es de preferencia cloro o flúor, o

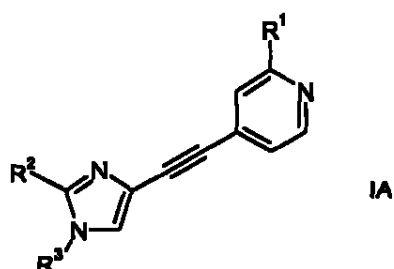
20 b) haciendo reaccionar un compuesto de fórmula



con un compuesto de fórmula



para dar un compuesto de fórmula

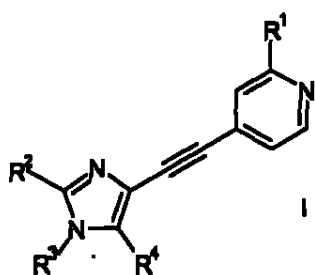


en donde R^1 , R^2 y R^3 son como se ha descrito más arriba, y si se desea, cuando R^4 es distinto de hidrógeno,

c) haciendo reaccionar el compuesto de fórmula IA con un compuesto de fórmula:



para dar un compuesto de fórmula



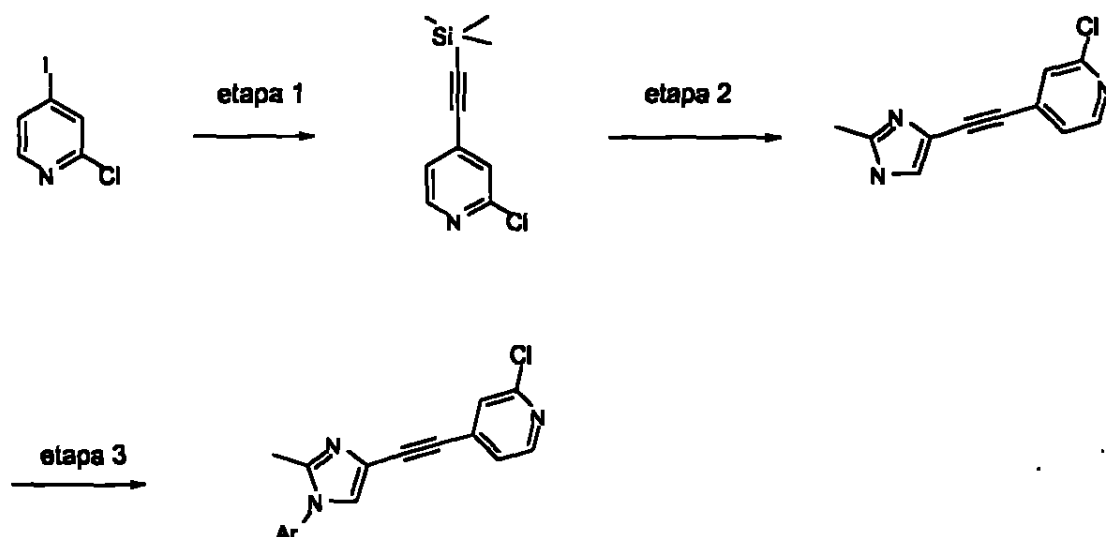
en donde R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son como se ha descrito más arriba, y si se desea,

convirtiendo los compuestos obtenidos en sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables.

El procedimiento 1 está resumido en el esquema 1.

Los materiales de partida son compuestos ya conocidos o pueden prepararse de acuerdo con los métodos ya conocidos en la técnica.

Esquema 1



Paso 1:

Se disuelve la 2-cloro-4-yodo-piridina en THF y trietilamina. A continuación se elimina el oxígeno de la solución. Se añaden la trifenilfosfina y el cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante aproximadamente 1 hora. Se añade yoduro de cobre (I) y trimetilsililacetileno. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante la noche, El producto deseado, la 2-cloro-4-trimetilsilaniletinil-piridina

78

se obtiene después del procesado convencional. Este material se emplea sin más purificación para el próximo paso.

Paso 2:

Solución 1: Se disuelven la 2-cloro-4-trimetilsilaniletinil-piridina y el 5-yodo-2-metil-1H-imidazol, (síntesis: M.D. Cliff, S.G. Pyne, *Synthesis* 1994, 681-682), en THF y DMF. A continuación, se elimina el oxígeno de la solución.

Solución 2: Se disuelven la trifenilfosfina, el cloruro de bis(trifenilfosfina)-paladio(II), el yoduro de cobre (I) y la trietilamina en THF. A continuación se elimina el oxígeno de la solución.

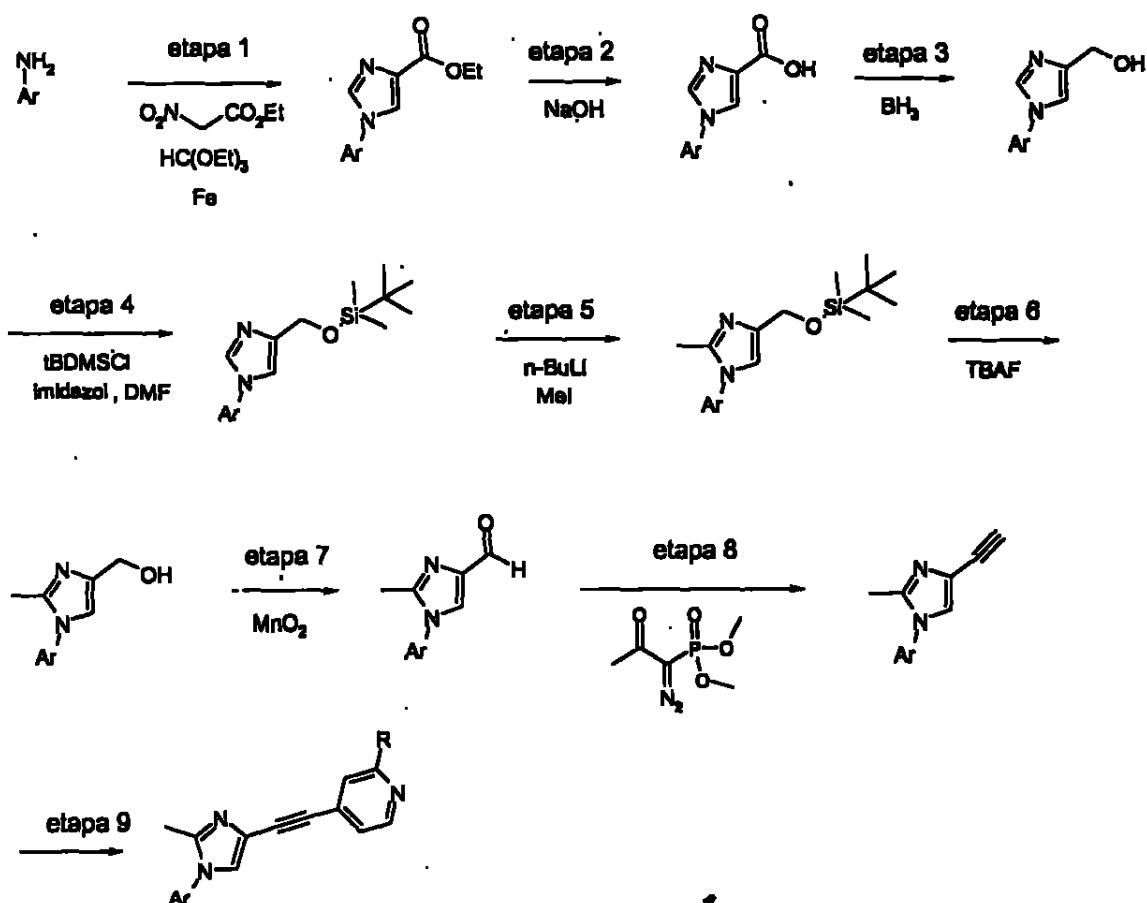
La solución 2 se calienta a 40°C y se añade la solución I gota a gota. La mezcla de reacción se calienta a aproximadamente 60°C y se añade solución de fluoruro de tetrabutilamonio gota a gota. A continuación, la reacción se agita a temperatura ambiente durante la noche. Se obtiene el producto deseado, la 2-cloro-4-(2-metil-1H-imidazol-4-iletinil)-piridina después del procesado convencional.

Paso 3:

La 2-cloro-4-(2-metil-1H-imidazol-4-iletinil)-piridina se disuelve en dimetilformamida. Se añade carbonato de potasio y 2-cloro-4-trifluormetil-pirimidina, y la mezcla de reacción se agita a aproximadamente 80°C durante la noche. Se obtiene la 2-[4-(2-cloro-piridin-4-iletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-4-trifluormetil-pirimidina.

El procedimiento 2 está resumido en el esquema 2.

Esquema 2



Paso 1:

Se mezcla la 4-fluoranilina a temperatura ambiente con ortoformiato de trietilo, nitroacetato de etilo y ácido acético glacial. La mezcla de reacción se calienta a reflujo con agitación mecánica durante aproximadamente 2 horas. Se añade más ortoformiato de trietilo y ácido acético glacial. Se añade

 10 de hierro en polvo en 3 porciones durante aproximadamente 8 horas mientras se mantiene la mezcla de reacción a reflujo. Se añade acetato de etilo y se continúa el reflujo. El producto crudo, el éster etílico del ácido 1-(4-fluor-fenil)-1H-