

ex



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

06.32493

21. EXPEDIENTE N°

54. TÍTULO

"DERIVADOS DE PIRAZOLO- E IMIDAZO-PIRIMIDINA"

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

C07D 487/04, A61K31/519, A61P25/00

71. SOLICITANTE

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG

DOMICILIO

BASILEA, SUIZA

74. REPRESENTANTE LEGAL

ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. 53.215

22. BOGOTÁ, D.C.

3.277.006

OK

PETITORIO



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
 Ref: 05-032483-00000-0000 Fax: 2005-04-03 18:18:17
 Dep. 2020 NUECREACIONES
 Tiro: 11 PATENTENYI Eno 379 FASENACIONALI
 Act 411 PRESENTACION Folios: 224

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

03-05-2006

①

SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención

☐ Patente de Modelo de Utilidad

☐ Capítulo I.

☒ Capítulo II.

②

SOLICITANTE (71)

Nombre: F. HOFFMANN-LA ROCHE AG

Dirección: Grenzacherstrasse 124 CH-4070 Basilea, Suiza.

Nacionalidad o Domicilio: Basilea, Suiza

Lugar de Constitución: Suiza.

Teléfono: 3284270 Fax: 8069701

E-mail: jlcco@lloredacamacho.com

IDENTIFICACION

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual _____

Número _____

③

REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: ALICIA LLOREDA RICAURTE

Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5º, Bogotá, Colombia

Teléfono: 3284270 Fax: 8069701

E-mail: jlcco@lloredacamacho.com

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual _____

Número 39.690.713 TP 53.215

④

INVENTOR(ES) (72)

Nombre: WICHMANN Juergen y WOLTERING Thomas Johannes.

Dirección: Im Wolfischbuehl 32, D-79585 Steinen y Riedlstrasse 13, D-79576 Weil am Rhein, Alemania.

Nacionalidad o Domicilio: Alemania.

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2004/010807

Fecha: 27/09/04

Publicación Internacional No. WO 2005/040171 A1

Fecha: 08/05/05

⑥

Título (54)

"DERIVADOS DE PIRAZOLO- E IMIDAZO-PIRIMIDINA"

⑦

Clasificación Internacional (51) C07D 487/04, A61C 31/519, A61P 25/00

⑧

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

EP

(32) Fecha

03/10/03

(31) Número de Solicitud

03078075.3

⑨

Comprobante de Pago No. 06 - 20.836

Fecha: 15/03/06

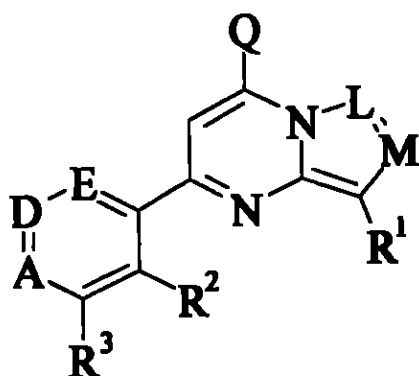
10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Documento de Representación Legal.
- ☒ Documento de cesión de los inventores
- ☐ Declaraciones
- ☐ Copia de la solicitud Internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud Internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones)
- ☒ Copia del reporte preliminar Internacional sobre patentabilidad.
- ☒ Traducción del reporte preliminar Internacional sobre patentabilidad.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredita la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☒ Arte Final 12X12.
- ☐ De ser el caso, Información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros: Reporte de Búsqueda Internacional con su traducción, Publicación con su traducción, Capítulo reivindicatorio originalmente presentado en Fase Internacional con su traducción y Anexo explicativo de modificaciones a las reivindicaciones.

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente

NOMBRE: ALICIA LLOBEDARICAURTE

FIRMA:

G.C. 39.690/76 Usqueñ T.M. 54215

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 20,836
FECHA : MARZO 15 DE 2006

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rut: 08-032403-00000-0000 Fax: 2008-04-03 10:10:12
Dep. 2020 NUECREACIONES
Tr: 11 PATENTEYI Eps 379 FASENACIONALI
Act 411 PRESENTACION Folio: 224

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	36588902	15/03/2006	5,504,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	463,000.00
	TOTAL :	\$ 463,000.00

SOM: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores **ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ** para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se está presentando con esta solicitud. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.



ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. No. 53.215

4

TRADUCCION OFICIAL No.

de un documento escrito en Inglés, el cual para su identificación se sella con el sello de la traductora, lo mismo que la presente.-

Traducción de la apostilla en inglés que se encuentra a continuación de la legalización de las firmas de los señores Klausner y Strebel, representantes legales de F. Hoffmann-La Roche, que aparecen en un documento de Poder, escrito en español e inglés, conferido a ALICIA LLORED A y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, expedida en idioma inglés por el notario Peter Kuster, bajo el No. 2004/20, el 17-08-2004, en Basilea, Suiza.

AUTENTICACION OFICIAL

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: Suiza

Este documento público

2. Ha sido firmado por el Lic. iur. Peter Kuster

3. Actuando en calidad de notario público

4. Lleva el sello del mencionado notario

Certificado

5. en Basel (Basilea)

6. el 18 de agosto 2004

7. por la Cancillería de Estado del Cantón de Basel-Stadt

8. bajo el No 8835/13376

9. Sello

10. Firma

Cancillería de Estado

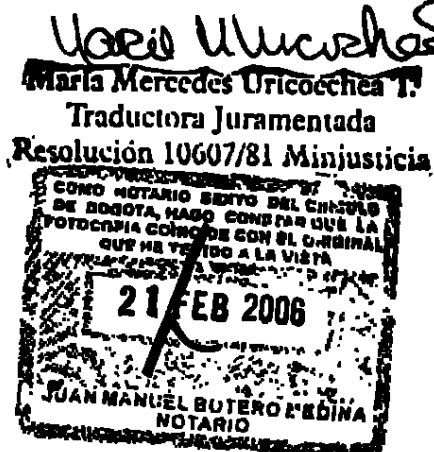
Fdo.: firma ilegible

de la ciudad de Basel (Basilea)

Ruedi Eggs

ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA, de la cual se deja copia en los archivos de estas oficinas para su confrontación.

Bogotá, 2 de septiembre 2004



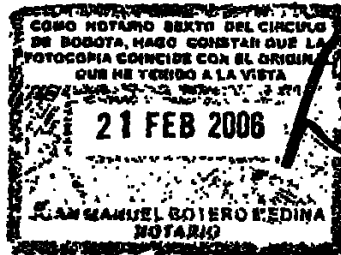
NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

258651

258651
JCS
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

258651
Pena Uncochea
Cuya firma aparece en el
documento desempeña
las funciones indicadas



5

Los abajo firmados, F.HOFFMANN-LA ROCHE AG, una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes de Suiza.

con domicilio en 4070 Basilea, Suiza

nombramos por el presente a ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No. 5-83, piso 6o., nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al parágrafo 1o. del artículo 543 del decreto 410 de 1971.

Los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, o los apoderados que cualquiera de ellos designe, quedan especialmente facultados para representarnos ante las autoridades colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en todos los trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo efecto les facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado; elevar solicitudes, declaraciones, reclamos, recursos y presentar desistimientos; formular descripciones, enmiendas, limitar el alcance de las solicitudes, presentar oposiciones y apelaciones; instaurar cancelaciones, renunciar total o parcialmente a los registros, abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores, dando el descargo respectivo; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeran conducentes al resguardo de nuestros intereses; y en caso de producirse oposición, pasando los antecedentes a los tribunales, quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, percibir y apelar, con todas las demás facultades que resulten necesarias, y por el presente declaramos desde ahora válido y bueno cuanto dichos representantes y/o los apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro beneficio.

Asimismo, facultamos a los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro.

Dado y firmado

The undersigned, F.HOFFMANN-LA ROCHE AG, a corporation organized and existing under the laws of Switzerland.

domiciled at 4070 Basel, Switzerland

hereby appoint, ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, of Bogotá, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents, so as to comply with paragraph 1o. of article 543 of decree 410 of 1971.

Doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, or the agents by any one of them appointed, are especially empowered to represent us before the administrative, judicial or police authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to industrial property, for which purpose we authorize them to take before the said authorities all the necessary steps for the said end; to file petitions, declarations, claims, recourses and withdrawals, to draw up specifications; to file amendments, to limit the scope of applications, file oppositions; file cancellations total or partially waive registrations, to pay all installments and effect all other payments prescribed by law; to receive proper receipts, to comply with all other requirements and, in short, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests; and in case of opposition, where the proceedings be passed over to the courts, we authorize said agents to act on our behalf, as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to make arrangements, to submit to arbitrators, to desist, to collect, to appeal and, in short, with all such further powers as may be required and we hereby declare from now on as valid and good all that said representatives and/or the agents by any one of them appointed may do for our benefit.

21 FEB 2006

JUAN MANUEL BOTERO CORDA
NOTARIO

We also authorize doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, to apply for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them conferred in our name, before the Office of Industrial Property.

Given and signed this 11th day of August 2008.

F. Hoffmann-La Roche AG

Fridolin Klausner
Holder of procuration

Denise Strebel
Mandatory

5

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

6

Suiza
Basilea

{ss

Hoy 17 de Agosto de 2004, compareció Fridolin Klausner y Denise Strebel a quien conozco y a quien me consta que firmó el anterior documento, y quien juradamente juramentado declaró y dijo que él es titular del poder/mandatario

de F.HOFFMANN-LA ROCHE AG, la compañía nombrada en el documento que antecede, una sociedad debidamente organizada y existente conforme a las leyes de Suiza, domiciliada en la ciudad de Basilea, Suiza, legalmente constituida para un periodo de duración que aún no ha terminado, que ejerce su objeto social; conforme a las leyes de Suiza; que el declarante está autorizado por dicha Compañía para conferir este poder; que el sello estampado por él al pie de tal poder, en nombre y en representación de la expresada Compañía, es el sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se confiere este instrumento está comprendido dentro del de la sociedad.

El suscrito Notario ha visto los Estatutos de Incorporación firmados en Suiza, ciudad de Basilea, con fecha 19 JUNIO 1997, y certifica que de conformidad con la legislación de dicho País, la anterior declaración juramentada es prueba suficiente de que los hechos sobre que ella versa son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe.

Notary Public (Notario Público).

Switzerland
Basel

{ss

On this 17th day of August 2004 personally Fridolin Klausner and Denise Strebel came both Swiss citizens and Swiss residents, to me known, and known to me to be the person who signed the foregoing instrument, who being by me duly sworn did depose and say that he is the Holder of

Procuration/Mandatory of F.HOFFMANN-LA ROCHE AG, the company named within, a Corporation organized and existing under the laws of the Switzerland, domiciled at the City of Basel, legally constituted for a period of tenure not yet expired, which exercises its corporate purposes according to the laws of Switzerland; that the deponent is authorized by said Company to confer this power of attorney; that the seal affixed hereunto by the deponent in the name and on behalf of said Corporation is the corporate seal thereof; and that the purpose for which this Instrument is granted is included within the corporate purposes of the Company.

The undersigned Notary Public has seen the articles of Incorporation of said Corporation executed at Suiza, ciudad de Basel, under date of 19th day of June 1997, and hereby certifies that under the laws of said Country the foregoing acknowledgment is sufficient proof that the facts therein contained are true, which he attests.

Basel, this 17-08-2004 (seventeenth day of two thousand and four)

D. P. Kuster
Notar

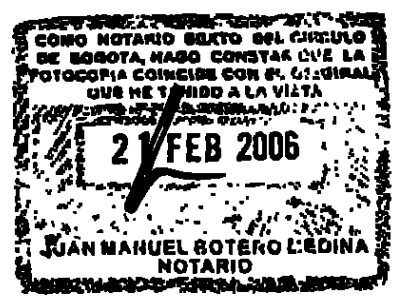
17.08.2004

2 Fr.

Dr. PETER KUSTER

Allg. Prot. - 14 No. 20

Dr. Peter Kuster
Advokat und Notar
Peterskirchplatz 12
Postfach
CH-4001 Basel



6

OFFICIAL AUTHENTICATION
(Hague Convention of October 5th, 1961)

1. Country: Switzerland (Schweiz / Suisse)

This official document

2. is signed by *P. Viret*

3. in his/her function as *Att. Avocat*

4. and certified by the seal of the *Commune*

Certified. **18. Aug. 2004**

5. in Basel (Bâle)

6. on

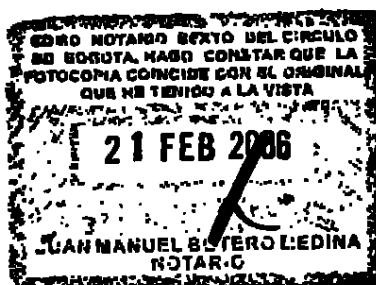
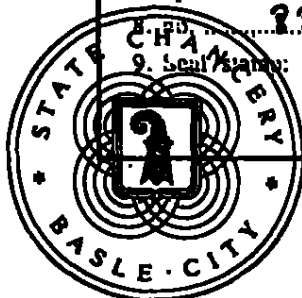
7. by the State Chancery of the Canton of Basel-Stadt

2835 / 13 276

9. Seal/Stamp:

10. Signature: *R*

..... *Robert Egg*



folio 8 para publicar, folios 9 y 10 para
TARJETERO. 2006-07-07.

Expediente No		06032493	No de Folio
Item		No de unidades	
1	CD		
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIODICO		
6	DISQUETES		
7	SOBRE DE MANILA		
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA		
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO	I	✓
10	OTROS:		

Observaciones: *ante final*

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES PCT REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

(PCT Artículo 18 y Reglas 43 y 44)

Registro de referencia del solicitante o agente Caso 22228	PARA FUTURAS ACCIONES ver Notificación o Transmisión del Reporte de Búsqueda Internacional (Forma PCT/ISA/220) así como, donde aplique, el ítem 5 a continuación.	
Solicitud internacional No. PCT/EP2004/010807	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 27/09/2004	Fecha de Prioridad (Primera) (día/mes/año) 03/10/2003
Solicitante F. HOFFMANN-LA ROCHE AG		

Este Reporte de Búsqueda Internacional ha sido preparado por esta Autoridad de Búsqueda Internacional y es transmitido al solicitante Según el Artículo 18. Una copia será transmitida a la Oficina Internacional.

Este Reporte de Búsqueda Internacional consta de un total de 7 hojas.

☒ También está acompañado de una copia de cada documento técnico anterior citado en este reporte.

1. Bases del reporte

a. Respecto al lenguaje, la búsqueda internacional se llevó a cabo según la solicitud internacional en el lenguaje en el cual se presentó, a menos que se indique de otro modo en este ítem.

☐ la búsqueda internacional se llevó a cabo según la traducción de la solicitud internacional proporcionada a esta Autoridad (Regla 23.1(b)).

b. ☐ Respecto a una secuencia de ácido nucleótico y/o amino revelado en la solicitud internacional, ver Recuadro No. I.

2. ☐ Ciertas reivindicaciones no pudieron localizarse (Ver Recuadro II).

3. ☐ Falta unidad de invención (ver Recuadro III).

4. Respecto al título.

☒ El texto es aprobado según lo presenta el solicitante.

☐ Esta Autoridad ha establecido que el texto se lee así:

5. Respecto al resumen.

☒ El texto es aprobado según lo presenta el solicitante.

☐ Esta Autoridad ha establecido el texto de acuerdo con la Norma 38.2(b), según aparece en el Recuadro III. El solicitante puede, un mes después de la fecha de haber enviado por correo este reporte de búsqueda internacional, presentar comentarios a esta Autoridad.

6. Respecto a los dibujos.

a. la figura de los dibujos que se publicará con el resumen es la Figura No. _____

☐ como lo sugirió el solicitante.

☐ como lo sugirió esta Autoridad, porque el solicitante no sugirió una figura.

☐ como lo sugirió esta Autoridad, porque esta figura caracteriza mejor a la invención.

b. ☐ ninguna de las figuras será publicada con el resumen.

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/EP2004/010807

A. CLASIFICACION DE MATERIA IPC 7 C07D487/04 A61K31/519 A61P25/00 Según la Clasificación de Patentes Internacional (CPI) o según la clasificación nacional y la CPI		
B. CAMPOS BUSCADOS Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de símbolos de clasificación) IPC 7 C07D A61K A61P Documentación buscada fuera de documentación mínima hasta donde dichos documentos se incluyan en los campos buscados Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, donde sea práctico, buscar términos usados) EPO-Interno, Dato WPI, MEDLINE, BIOSIS, EMBASE, Dato BEILSTEIN, Dato CHEM ABS		
C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES		
Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
A	EP 0 891 978 A (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG) 20 de Enero de 1999 (1999-01-20) página 2, líneas 32-54; reivindicaciones 1, 10, 11	1-31
A	WO 97/29109 A (JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.; NEUROCRINE BIOSCIENCES INC; CHEN, CHEN; WEB) 14 de Agosto de 1997 (1997-08-14) página 12, líneas 29-35; reivindicación 1	1-31
A	US 2003/139426 A1 (WILDE RICHARD G ET AL) 24 de Julio de 2003 (2003-07-24) reivindicaciones 1, 11	1-31
A	WO 03/048132 A (MERCK SHARP & DOHME LIMITED; BETTATI, MICHELA; CHAMBERS, MARK, STUART) 12 de Junio de 2003 (2003-06-12) página 4, línea 31 – página 5, línea 5, reivindicaciones 1, 7-10 ----- - / ---	1-31
☒ en el recuadro c se enumeran más documentos. ☒ En el anexo se enumeran miembros de la familia de patentes.		
* Categorías especiales de documentos citados: 'A' documento que define el estado general de la técnica el cual no se considera de relevancia particular 'E' documento anterior pero publicado en o después de la fecha de presentación internacional 'L' documento que puede arrojar dudas sobre reivindicaciones de prioridad o que se cita para establecer la fecha de publicación de otra citación u otra razón especial (según se especifica) 'O' documento que se refiere a una revelación oral, uso, exhibición u otros medios 'P' documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada		'T' documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o fecha de prioridad y que no está en conflicto con la solicitud pero citado para entender el principio o teoría que sustenta la invención 'X' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se toma solo 'Y' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se combina con uno o más documentos, siendo dicha combinación obvia para una persona experta en la técnica '&' documento miembro de la misma familia de patentes
Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional 4 de Febrero de 2005		Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional 24/02/2005
Nombre y dirección del correo de ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk Tel. No. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax No. (+31-70) 340-3016		Funcionario autorizado vanVoorst tot Voorst, M

10

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/EP 2004/010807

C. (Continuación) DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citeción de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
P.X	DATABASE CHEMCATS 'ONLINE! CHEMICAL ABSTRACT SERVICE. COLUMBUS. OHIO, US, RETRIEVED FROM STN; XP002316354 Números de Ordenes: BAS 5427390, UZI/1026294, UZI/1026001, UZI/1029781, AH-487/41941194, UZI/1029382, UZI/1043285, UZI/1031658, UZI/1272071, UZI/1040153, UZI/1030578, UZI/1039252, A3357/0142497, UZI/1031807, UZI/1031878, BAS 5427391, & "Interchim Intermeditates", 17 de Septiembre de 2004 (2004-09-17), INTERCHIM, MONTLUCON, CEDEX, 03103 Francia	1-6, 8-11, 13-20

13

INFORMACION ADICIONAL CONTINUACION DE PCT/ISA/210

Continuación de la Casilla II.2

Reivindicaciones Nos. 32

La reivindicación 32 no cumple con los requerimientos del Artículo 6 PCT, ya que la materia objeto para la cual se busca protección no está claramente definida, y la Regla 6.2(a) PCT.

Se atrae la atención del solicitante al hecho de que las reivindicaciones relacionadas con invenciones respecto de las cuales no se ha establecido ningún reporte de búsqueda internacional no tienen que ser el objeto de un examen preliminar internacional (Regla 66.1(e) PCT). Se le notifica al solicitante que la política de la EPO al actuar como una Autoridad de Examen Preliminar Internacional normalmente es no llevar a cabo un examen preliminar sobre asuntos que no se han buscado. Este es el caso prescindiendo de si las reivindicaciones se han enmendado después del recibo del reporte de búsqueda o durante un procedimiento del Capítulo II. Si la solicitud procede a la fase regional ante la EPO, se le recuerda al solicitante que puede llevarse a cabo una búsqueda durante el examen ante la EPO (ver Lineamiento C-VI, 8.5 de la EPO), si los problemas que llevaron a la declaración del Artículo 17(2) se superan.

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/EP 2004/010807

Casilla II Observaciones donde ciertas reivindicaciones fueron inescrutables (Continuación del Item 1 de la primera hoja)

Este reporte de búsqueda internacional no ha sido establecido respecto a ciertas reivindicaciones bajo el Artículo 17(2)(a) por las siguientes razones:

- 1. ☐ Reivindicaciones Nos.:
porque se relacionan con un asunto que no es necesario que esta Autoridad busque, a saber:

- 2. ☒ Reivindicaciones Nos.: 32
porque se relacionan con partes de la solicitud internacional que no cumplen con los requisitos prescritos hasta tal grado que no se puede llevar a cabo una búsqueda internacional significativa, específicamente:
ver INFORMACION ADICIONAL hoja PCT/ISA/210

- 3. ☐ Reivindicaciones Nos.:
porque son reivindicaciones dependientes y no están diseñadas de acuerdo con la segunda y tercera oración de la Regla 6.4(a).

Casilla III Observaciones donde falta unidad de invención (Continuación del Item 3 de la primera hoja)

Esta Autoridad de Búsqueda Internacional encontró invenciones múltiples en esta solicitud internacional, así:

- 1. ☐ Puesto que todos los derechos de búsqueda adicionales requeridos fueron pagados oportunamente por el solicitante, este informe de búsqueda internacional cubre todas las reivindicaciones investigables.

- 2. ☐ Puesto que todas las reivindicaciones investigables pudieron investigarse sin esfuerzo que justifique derechos adicionales, esta Autoridad no solicitó pago de derechos adicionales.

- 3. ☐ Puesto que sólo algunos de los derechos de búsqueda adicionales fueron pagados oportunamente por el solicitante, este informe de búsqueda internacional cubre únicamente aquellas reivindicaciones para las cuales se pagaron derechos, específicamente las reivindicaciones Nos.:

- 4. ☐ El solicitante no pagó oportunamente los derechos de búsqueda adicionales requeridos. Por consiguiente, este informe de búsqueda internacional se restringe a la primera invención mencionada en las reivindicaciones; está cubierto por las reivindicaciones Nos.:

- Comentario sobre Protesta
- ☐ Los derechos de búsqueda adicionales estuvieron acompañados por la protesta del solicitante.
 - ☐ El pago de los derechos de búsqueda adicionales no estuvo acompañado por una protesta.

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL
Informe sobre miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No.
PCT/EP2004/010807

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
EP 0891978	A	20-01-1999	EF 0891978 A2
			SI 891978 T1
			AT 214704 T
			AU 738207 B2
			AU 7730298 A
			BR 9802482 A
			CA 2243234 A1
			CN 1206010 A , C
			CZ 9802239 A3
			DE 69804273 D1
			DE 69804273 T2
			DK 891978 T3
			ES 2172840 T3
			HK 1018439 A1
			HR 980399 A1
			HU 9801587 A2
			ID 21824 A
			IL 125358 A
			JP 3100573 B2
			JP 11071380 A
			NO 983244 A
			NZ 330938 A
			PL 327532 A1
			PT 891978 T
			RU 2197493 C2
			TR 9801367 A2
			TW 523518 B
			US 5958931 A
			ZA 9806250 A
WO 9729109	A	14-08-1997	AU 713673 B2
			AU 1599197 A
			BE 102349 A
			BR 9707391 A
			CA 2233285 A1
			CN 1205009 A
			CZ 9802445 A3
			DE 880523 T1
			EA 980394 A1
			EE 9800124 A
			NO 9729109 A1
			EP 0880523 A1
			ES 2168237 T1
			HU 9900575 A2
			ID 15905 A
			JP 3356291 B2
			JP 2000503661 T
			JP 2002121194 A
			NO 981357 A
			NZ 330119 A
			PL 327284 A1
			SK 106398 A3
			TR 9800792 T2
			TW 449599 B
			US 2003125341 A1
			US 2004127483 A1
			ZA 9700989 A

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL
Informe sobre miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No.
PCT/EP2004/010807

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación		Miembro(s) de la familia de patentes		Fecha de publicación
US 2003139426	A1	24-07-2003	AU	4203500 A	25-10-2000
			WO	0059908 A2	12-10-2000

WO 03048132	A	12-06-2003	AU	2002343110 A1	17-06-2003
			CA	2469293 A1	12-06-2003
			EP	1451161 A1	01-09-2004
			WO	03048132 A1	12-06-2003

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference Case 22228	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, Item 5 below.	
International application No. PCT/EP2004/010807	International filing date (day/month/year) 27/09/2004	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 03/10/2003
Applicant F. HOFFMANN-LA ROCHE AG		

This International Search Report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This International Search Report consists of a total of 7 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

- a. With regard to the language, the international search was carried out on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.

☐ The international search was carried out on the basis of a translation of the international application furnished to this Authority (Rule 23.1(b)).

- b. ☐ With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☐ Certain claims were found unsearchable (See Box II).

3. ☐ Unity of invention is lacking (see Box III).

4. With regard to the title,

☒ the text is approved as submitted by the applicant.

☐ the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the abstract,

☒ the text is approved as submitted by the applicant.

☐ the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6. With regard to the drawings,

- a. the figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No. _____

☐ as suggested by the applicant.

☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure.

☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention.

- b. ☐ none of the figures is to be published with the abstract.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2004/010807

16

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 C07D487/04 A61K31/519 A61P25/00		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 C07D A61K A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, MEDLINE, BIOSIS, EMBASE, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP-0 891 978 A (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG) 20 January 1999 (1999-01-20) page 2, lines 32-54; claims 1,10,11	1-31
A	WO 97/29109 A (JANSSEN PHARMACEUTICA N.V; NEUROCRINE BIOSCIENCES INC; CHEN, CHEN; WEB) 14 August 1997 (1997-08-14) page 12, lines 29-35; claim 1	1-31
A	US 2003/139426 A1 (WILDE RICHARD G ET AL) 24 July 2003 (2003-07-24) claims 1,11	1-31
A	WO 03/048132 A (MERCK SHARP & DOHME LIMITED; BETTATI, MICHELA; CHAMBERS, MARK, STUART;) 12 June 2003 (2003-06-12) page 4, line 31 - page 5, line 5; claims 1,7-10	1-31
-/-		
☒ Further documents are listed in the continuation of box C. ☒ Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents:		
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance		
"E" earlier document but published on or after the international filing date		
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)		
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means		
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention		
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone		
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.		
"&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 4 February 2005		Date of mailing of the international search report 24/02/2005
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax (+31-70) 340-3016		Authorized officer vanVoorst tot Voorst, M

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 2004)

page 1 of 2

19

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2004/010807

17

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	DATABASE CHEMCATS 'ONLINE! CHEMICAL ABSTRACT SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US, RETRIEVED FROM STN; XP002316354 Order Numbers: BAS 5427390, UZI/1026294, UZI/1026001, UZI/1029781, AH-487/41941194, UZI/1029382, UZI/1043285, UZI/1031658, UZI/1272071, UZI/1040153, UZI/1030578, UZI/1039252, A3357/0142497, UZI/1031807, UZI/1031878, BAS 5427391, & "Interchim Intermediates", 17 September 2004 (2004-09-17), INTERCHIM, MONTLUCON, CEDEX, 03103 FRANCE	1-6, 8-11, 13-20

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box II.2

Claims Nos.: 32

Claim 32 does not meet the requirements of Article 6 PCT, as the subject-matter for which protection is sought is not clearly defined, and Rule 6.2(a) PCT.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure. If the application proceeds into the regional phase before the EPO, the applicant is reminded that a search may be carried out during examination before the EPO (see EPO Guideline C-VI, 8.5), should the problems which led to the Article 17(2) declaration be overcome.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2004/010807

19

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☒ Claims Nos.: 32
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/EP2004/010807

20

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0891978	A	20-01-1999	EP 0891978 A2	20-01-1999
			SI 891978 T1	30-06-2002
			AT 214704 T	15-04-2002
			AU 738207 B2	13-09-2001
			AU 7730298 A	28-01-1999
			BR 9802482 A	14-03-2000
			CA 2243234 A1	18-01-1999
			CN 1206010 A ,C	27-01-1999
			CZ 9802239 A3	17-02-1999
			DE 69804273 D1	25-04-2002
			DE 69804273 T2	31-10-2002
			DK 891978 T3	01-07-2002
			ES 2172840 T3	01-10-2002
			HK 1018439 A1	18-10-2002
			HR 980398 A1	30-04-1999
			HU 9801587 A2	29-11-1999
			ID 21824 A	29-07-1999
			IL 125358 A	12-09-2002
			JP 3100573 B2	16-10-2000
			JP 11071380 A	16-03-1999
			NO 983244 A	19-01-1999
			NZ 330988 A	29-03-1999
			PL 327532 A1	01-02-1999
			PT 891978 T	31-07-2002
			RU 2197493 C2	27-01-2003
			TR 9801367 A2	22-02-1999
			TW 523518 B	11-03-2003
			US 5958931 A	28-09-1999
			ZA 9806250 A	22-01-1999
WO 9729109	A	14-08-1997	AU 713673 B2	09-12-1999
			AU 1599197 A	28-08-1997
			BG 102349 A	26-02-1999
			BR 9707391 A	20-07-1999
			CA 2233285 A1	14-08-1997
			CN 1205009 A	13-01-1999
			CZ 9802445 A3	14-10-1998
			DE 880523 T1	04-07-2002
			EA 980394 A1	29-10-1998
			EE 9800124 A	15-10-1998
			WO 9729109 A1	14-08-1997
			EP 0880523 A1	02-12-1998
			ES 2168237 T1	16-06-2002
			HU 9900575 A2	28-06-1999
			ID 15905 A	14-08-1997
			JP 3356291 B2	16-12-2002
			JP 2000503661 T	28-03-2000
			JP 2002121194 A	23-04-2002
			NO 981357 A	03-08-1998
			NZ 330119 A	28-02-2000
			PL 327284 A1	07-12-1998
			SK 106398 A3	02-12-1998
			TR 9800792 T2	21-07-1998
			TW 449599 B	11-08-2001
			US 2003125341 A1	03-07-2003
			US 2004127483 A1	01-07-2004
			ZA 9700989 A	06-08-1998

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2004/010807

21

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)		Publication date
US 2003139426	A1	24-07-2003	AU	4203500 A	23-10-2000
			WO	0059908 A2	12-10-2000
WO 03048132	A	12-06-2003	AU	2002343110 A1	17-06-2003
			CA	2468893 A1	12-06-2003
			EP	1451161 A1	01-09-2004
			WO	03048132 A1	12-06-2003

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación

6 de Mayo de 2005 (06.05.2005)

(10) Número de Publicación Internacional

PCT

WO 2005/040171 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes⁷: C07D 487/04
A61K 31/519, A61P 25/00

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/EP2004/010807

(22) Fecha de Registro Internacional: 27 de Septiembre de 2004
(27.09.2004)

(25) Idioma de registro: INGLES

(26) Idioma de Publicación: INGLES

(30) Información de Prioridad:
03078075.3 3 de Octubre 2003 (03.10.2003) EP

(71) Solicitante: (para todos los estados designados excepto
Estado Unidos): F. HOFFMANN-LA ROCHE AG
[CH/CH]: Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basel (CH).

(72) Inventores: e

(75) Inventores/solicitantes (para los EU únicamente):
WICHMANN, Juergen [DE/DE]; Birkenweg 25, 79585
Steinen (DE). WOLTERING, Thomas, Johannes
[DE/DE]; Riedlstrasse 13, 79576 Weil am Rhein (DE).

(74) Agente: BRAUN, Axel; Grenzacherstrasse 124, CH-4070
Basel (CH).

(81) Estados Designados (salvo que de otro modo indicado
para cada clase de la protección nacional disponible): AE,
AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY,
BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC,
EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL,
IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU,
LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO,
NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK,
SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC,
VN, YU, ZA, ZM, ZW.

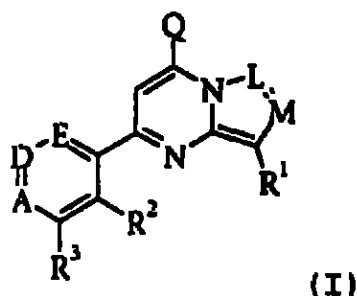
(84) Estados Designados (salvo que de otro modo indicado
para cada clase de la protección regional disponible):
ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL,
SZ, TZ, UG, ZM, ZW), euroasiática (AM, AZ, BY, KG,
KZ, MD, RU, TJ, TM) europeo (AT, BE, BG, CH, CY, CZ,
DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC,
NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR) OAPI (BF, BJ, CF, CG,
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publicado:

- con reporte de búsqueda internacional
- antes de la expiración del límite de tiempo para
modificar las reivindicaciones y ser publicada de
nuevo en el caso de recibo de modificaciones

Para los códigos de dos letras y otras abreviaturas,
refiérase a "Las Notas Guías sobre Códigos y Abreviaturas"
que aparecen al comienzo de cada edición regular de la
Gaceta PCT.

(54) Título: "DERIVADOS DE PIRAZOLO- E IMIDAZO-PIRIMIDINA"



(57) Resumen: La presente invención se refiere a nuevos
derivados de pirazolo- e imidazo-pirimidina de la fórmula
(I) en la que A, D, E, L, M, Q, R¹, R² y R³ tiene los
significados definidos en la descripción y en las
reivindicaciones y a procesos para su obtención, a
composiciones farmacéuticas que contienen dichos
derivados y a su utilización en la prevención y tratamiento
de enfermedades.

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
6 May 2005 (06.05.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/040171 A1

(51) International Patent Classification⁷: C07D 487/04,
A61K 31/519, A61P 25/00

(21) International Application Number:
PCT/EP2004/010807

(22) International Filing Date:
27 September 2004 (27.09.2004)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
03078075.3 3 October 2003 (03.10.2003) EP

(71) Applicant (for all designated States except US): F. HOFF-
MANN-ROCHE AG [CH/CH]; Grenzacherstrasse 124,
CH-4070 Basel (CH).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): WICHMANN,
Juergen [DE/DE]; Birkenweg 25, 79585 Steinen (DE).
WOLTERING, Thomas, Johannes [DE/DE]; Riedlis-
trasse 13, 79576 Weil am Rhein (DE).

(74) Agent: BRAUN, Axel; Grenzacherstrasse 124, CH-4070
Basel (CH).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN,
CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,
GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD,
MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG,
PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM,
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM,
ZW.

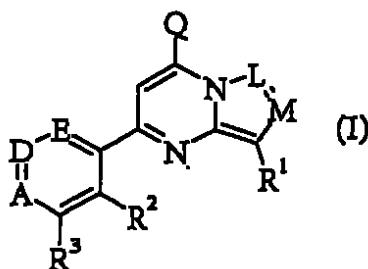
(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI,
SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

- with international search report
- before the expiration of the time limit for amending the
claims and to be republished in the event of receipt of
amendments

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: PYRAZOLO AND IMIDAZO-PYRIMIDINE DERIVATIVES



(57) Abstract: The present invention relates to novel pyrazolo- and imidazo-pyrimi-
dine derivatives of formula (I) wherein A, D, E, L, M, Q, R¹, R² and R³ are as defined in
the description and claims and to processes for their preparation, pharmaceutical com-
positions containing said derivatives and their use in the prevention and treatment of
diseases.

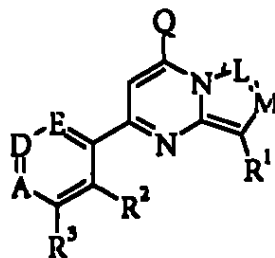
WO 2005/040171 A1

**CAPITULO REIVINDICATORIO COMO FUE
ORIGINALMENTE PRESENTADO EN FASE
INTERNACIONAL JUNTO CON SU
TRADUCCION**

25

Reivindicaciones

1. Un compuesto de la fórmula I



(I)

en la que

- 5 A es $=C(R^4)-$,
D es $=C(R^5)-$,
E es $=C(R^6)-$,
o uno de A, D y E es $=N-$,
L es $=N-$ o $=C(H)-$,
10 M es $=C(R^7)-$, cuando L es $=N-$; o M es $=N-$, cuando L es $=C(H)-$,
Q es CF_3 o CHF_2 ,
 R^1 es $-CN$, piridinilo sin sustituir, piridinilo sustituido por alquilo C_1-C_4 o por alcohol C_1-C_4 o es el correspondiente N-óxido de piridina,
15 R^2 es hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_4 o cicloalquilo C_3-C_6 ,
 R^3 es hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_4 o cicloalquilo C_3-C_6 ,
 R^4 es hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_4 sin sustituir o alquilo C_1-C_4 sustituido por flúor, alcoxi C_1-C_4 sin sustituir o alcoxi C_1-C_4 sustituido por flúor, cicloalquilo C_3-C_6 sin sustituir o cicloalquilo C_3-C_6 sustituido por flúor,
20 R^5 es hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_4 sin sustituir o alquilo C_1-C_4 sustituido por flúor, cicloalquilo C_3-C_6 sin sustituir o cicloalquilo C_3-C_6 sustituido por flúor,

28

26

R^6 es hidrógeno o halógeno, y

R^7 es hidrógeno, alquilo C_1-C_4 sin sustituir o alquilo C_1-C_4 sustituido por CN, cicloalquilo C_3-C_6 sin sustituir o cicloalquilo C_3-C_6 sustituido por CN,

5 con la condición de que cuando A es $=C(R^4)-$, D es $=C(H)-$, E es $=C(H)-$, L es $=N-$, R^1 es $-CN$, R^2 es hidrógeno, R^3 es hidrógeno, y (a) M es $=C(H)-$, R^4 no es hidrógeno, cloro o metoxi; o (b) M es $=C(CH_3)-$, R^4 no es hidrógeno, y sus sales de adición farmacéuticamente aceptables.

10 2. El compuesto según la reivindicación 1 en la que:

A es $=C(R^4)-$,

D es $=C(R^5)-$,

E es $=C(R^6)-$,

o uno de A, D y E es $=N-$,

15 L es $=N-$ o $=C(H)-$,

M es $=C(R^7)-$, cuando L es $=N-$; o M es $=N-$, cuando L es $=C(H)-$,

Q es CF_3 ,

R^1 es $-CN$, piridinilo sin sustituir, piridinilo sustituido
20 por alquilo C_1-C_4 o el correspondiente N-óxido de piridina,

R^2 es hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_4 o cicloalquilo C_3-C_6 ,

R^3 es hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_4 o cicloalquilo C_3-C_6 ,

R^4 es hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_4 sin sustituir o

25 alquilo C_1-C_4 sustituido por flúor, alcoxi C_1-C_4 sin sustituir o alcoxi C_1-C_4 sustituido por flúor, cicloalquilo C_3-C_6 sin sustituir o cicloalquilo C_3-C_6 sustituido por flúor,

29

27
R⁵ es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₄ sin sustituir o alquilo C₁-C₄ sustituido por flúor, cicloalquilo C₃-C₆ sin sustituir o cicloalquilo C₃-C₆ sustituido por flúor,

R⁶ es hidrógeno o halógeno, y

5 R⁷ es hidrógeno, alquilo C₁-C₄ sin sustituir o alquilo C₁-C₄ sustituido por CN, cicloalquilo C₃-C₆ sin sustituir o cicloalquilo C₃-C₆ sustituido por CN,

con la condición de que cuando A es =C(R⁴)-, D es =C(H)-, E es =C(H)-, L es =N-, R¹ es -CN, R² es hidrógeno, R³ es
10 hidrógeno, y (a) M es =C(H)-, R⁴ no es hidrógeno, cloro o metoxi; o (b) M es =C(CH₃)-, R⁴ no es hidrógeno, y sus sales de adición farmacéuticamente aceptables.

3. El compuesto según la reivindicación 1, en el que A es =C(R⁴)-, en la que R⁴ es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₄
15 sin sustituir o alquilo C₁-C₄ sustituido por flúor, alcoxi C₁-C₄ sin sustituir o alcoxi C₁-C₄ sustituido por flúor, cicloalquilo C₃-C₆ sin sustituir o cicloalquilo C₃-C₆ sustituido por flúor.

4. El compuesto según la reivindicación 1, en el que D
20 es =C(R⁵)-, en la que R⁵ es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₄ sin sustituir o alquilo C₁-C₄ sustituido por flúor, cicloalquilo C₃-C₆ sin sustituir o cicloalquilo C₃-C₆ sustituido por flúor.

5. El compuesto según la reivindicación 1, en el que E
25 es =C(R⁶)-, en la que R⁶ es hidrógeno o halógeno.

6. El compuesto según la reivindicación 1, en el que L es =N-.

7. El compuesto según la reivindicación 1, en el que L

es $=C(H)-$.

8. El compuesto según la reivindicación 1, en el que M es $=C(R^7)-$, en la que R^7 es hidrógeno, alquilo C_1-C_4 sin sustituir o alquilo C_1-C_4 sustituido por CN, cicloalquilo C_3-C_6 sin sustituir o cicloalquilo C_3-C_6 sustituido por CN.

9. El compuesto según la reivindicación 1, en el que R^7 es hidrógeno.

10. El compuesto según la reivindicación 8, en el que R^7 es alquilo C_1-C_4 sin sustituir o alquilo C_1-C_4 sustituido por CN.

11. El compuesto según la reivindicación 1, en el que R^1 es $-CN$.

12. El compuesto según la reivindicación 1, en el que R^1 es piridinilo sin sustituir, piridinilo sustituido por alquilo C_1-C_4 o el correspondiente N-óxido de piridina.

13. El compuesto según la reivindicación 1, en el que A es $=C(R^4)-$, en la que R^4 es hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_4 sin sustituir o alquilo C_1-C_4 sustituido por flúor, alcoxi C_1-C_4 sin sustituir o alcoxi C_1-C_4 sustituido por flúor, cicloalquilo C_3-C_6 sin sustituir o cicloalquilo C_3-C_6 sustituido por flúor, D es $=C(R^5)-$, en la que R^5 es hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_4 sin sustituir o alquilo C_1-C_4 sustituido por flúor, cicloalquilo C_3-C_6 sin sustituir o cicloalquilo C_3-C_6 sustituido por flúor,

E es $=C(R^6)-$, en la que R^6 es hidrógeno o halógeno,

L es $=N-$ o $=C(H)-$,

M es $=C(R^7)-$, en la que R^7 es hidrógeno, alquilo C_1-C_4 sin

sustituir o alquilo C₁-C₄ sustituido por CN, cicloalquilo C₃-C₆ sin sustituir o cicloalquilo C₃-C₆ sustituido por CN, cuando L es =N-; o M es =N-, cuando L es =C(H)-, R¹ es -CN, piridinilo sin sustituir, piridinilo sustituido por alquilo C₁-C₄, o el correspondiente N-óxido de piridina, R² es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₄ o cicloalquilo C₃-C₆, R³ es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₄ o cicloalquilo C₃-C₆, con la condición de que cuando A es =C(R⁴)-, D es =C(H)-, E es =C(H)-, L es =N-, R¹ es -CN, R² es hidrógeno, R³ es hidrógeno, y (a) M es =C(H)-, R⁴ no es hidrógeno, cloro ni metoxi; o (b) M es =C(CH₃)-, R⁴ no es hidrógeno.

14. El compuesto según la reivindicación 1, en el que A es =C(R⁴)-, en la que R⁴ es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₄ sin sustituir o alquilo C₁-C₄ sustituido por flúor, alcoxi C₁-C₄ sin sustituir o alcoxi C₁-C₄ sustituido por flúor, cicloalquilo C₃-C₆ sin sustituir o cicloalquilo C₃-C₆ sustituido por flúor, D es =C(R⁵)-, en la que R⁵ es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₄ sin sustituir o alquilo C₁-C₄ sustituido por flúor, cicloalquilo C₃-C₆ sin sustituir o cicloalquilo C₃-C₆ sustituido por flúor, E es =C(R⁶)-, en la que R⁶ es hidrógeno o halógeno, L es =N-, M es =C(R⁷)-, en la que R⁷ es hidrógeno, alquilo C₁-C₄ sin sustituir o alquilo C₁-C₄ sustituido por CN, cicloalquilo C₃-C₆ sin sustituir o cicloalquilo C₃-C₆ sustituido por CN, R¹ es -CN, piridinilo sin sustituir, piridinilo sustituido

por alquilo C₁-C₄, o el correspondiente N-óxido de piridina,

R² es hidrógeno, halógeno o alquilo C₁-C₄,

R³ es hidrógeno, halógeno o alquilo C₁-C₄,

- 5 con la condición de que cuando A es =C(R⁴)-, D es =C(H)-, E es =C(H)-, L es =N-, R¹ es -CN, R² es hidrógeno, R³ es hidrógeno, y (a) M es =C(H)-, R⁴ no es hidrógeno, cloro ni metoxi; o (b) M es =C(CH₃)-, R⁴ no es hidrógeno.

15. El compuesto según la reivindicación 1, en el que

- 10 A es =C(R⁴)-, en la que R⁴ es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₄ sin sustituir o alquilo C₁-C₄ sustituido por flúor, alcoxi C₁-C₄ sin sustituir o alcoxi C₁-C₄ sustituido por flúor, cicloalquilo C₃-C₆ sin sustituir o cicloalquilo C₃-C₆ sustituido por flúor,

- 15 D es =C(R⁵)-, en la que R⁵ es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₄ sin sustituir o alquilo C₁-C₄ sustituido por flúor, cicloalquilo C₃-C₆ sin sustituir o cicloalquilo C₃-C₆ sustituido por flúor,

E es =C(R⁶)-, en la que R⁶ es hidrógeno o halógeno,

- 20 L es =N-,

M es =C(R⁷)-, en la que R⁷ es hidrógeno, alquilo C₁-C₄ sin sustituir o alquilo C₁-C₄ sustituido por CN, cicloalquilo C₃-C₆ sin sustituir o cicloalquilo C₃-C₆ sustituido por flúor,

- 25 R¹ es -CN,

R² es hidrógeno, halógeno o alquilo C₁-C₄,

R³ es hidrógeno, halógeno o alquilo C₁-C₄,

con la condición de que cuando A es =C(R⁴)-, D es =C(H)-, E

es $=C(H)-$, L es $=N-$, R^1 es $-CN$, R^2 es hidrógeno, R^3 es hidrógeno, y (a) M es $=C(H)-$, R^4 no es hidrógeno, cloro ni metoxi; o (b) M es $=C(CH_3)-$, R^4 no es hidrógeno.

16. El compuesto según la reivindicación 1, en el que
- 5 A es $=C(R^4)-$, en la que R^4 es hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_4 sin sustituir o alquilo C_1-C_4 sustituido por flúor, alcoxi C_1-C_4 sin sustituir o alcoxi C_1-C_4 sustituido por flúor,
- D es $=C(R^5)-$, en la que R^5 es hidrógeno, halógeno, alquilo
- 10 C_1-C_4 sin sustituir o alquilo C_1-C_4 sustituido por flúor,
- E es $=C(R^6)-$, en la que R^6 es hidrógeno o halógeno,
- L es $=N-$,
- M es $=C(R^7)-$, en la que R^7 es hidrógeno, alquilo C_1-C_4 sin sustituir o alquilo C_1-C_4 sustituido por CN,
- 15 R^1 es $-CN$, y
- R^2 y R^3 son hidrógeno,
- con la condición de que cuando A es $=C(R^4)-$, D es $=C(H)-$, E es $=C(H)-$, L es $=N-$, R^1 es $-CN$, R^2 es hidrógeno, R^3 es hidrógeno, y M es $=C(H)-$, R^4 no es hidrógeno, cloro ni metoxi.

- 20 17. El compuesto según la reivindicación 1, en el que
- A es $=C(R^4)-$, en la que R^4 es hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_4 sin sustituir o alquilo C_1-C_4 sustituido por flúor, alcoxi C_1-C_4 sin sustituir o alcoxi C_1-C_4 sustituido por flúor,
- 25 D es $=C(R^5)-$, en la que R^5 es hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_4 sin sustituir o alquilo C_1-C_4 sustituido por flúor,
- E es $=C(R^6)-$, en la que R^6 es hidrógeno o halógeno,
- L es $=N-$,

32

M es $=C(R^7)-$, en la que R^7 es hidrógeno,
R¹ es -CN, y
R² y R³ son hidrógeno,
con la condición de que cuando A es $=C(R^4)-$, D es $=C(H)-$, E
5 es $=C(H)-$, L es =N-, R¹ es -CN, R² es hidrógeno, R³ es hidró-
geno, y M es $=C(H)-$, R⁴ no es hidrógeno, cloro ni metoxi.

18. El compuesto según la reivindicación 1, en el que
A es $=C(R^4)-$, en la que R⁴ es hidrógeno, halógeno, alquilo
C₁-C₄ sin sustituir o alquilo C₁-C₄ sustituido por flúor,
10 alcoxi C₁-C₄ sin sustituir o alcoxi C₁-C₄ sustituido por
flúor,

D es $=C(R^5)-$, en la que R⁵ es hidrógeno, halógeno, alquilo
C₁-C₄ sin sustituir o alquilo C₁-C₄ sustituido por flúor,
E es $=C(R^6)-$, en la que R⁶ es hidrógeno,

15 L es =N-,
M es $=C(R^7)-$, en la que R⁷ es hidrógeno,
R¹ es -CN, y
R² y R³ son hidrógeno,

con la condición de que cuando A es $=C(R^4)-$, D es $=C(H)-$, E
20 es $=C(H)-$, L es =N-, R¹ es -CN, R² es hidrógeno, R³ es hidró-
geno, y M es $=C(H)-$, R⁴ no es hidrógeno, cloro ni metoxi.

19. El compuesto según la reivindicación 1, en el que
A es $=C(R^4)-$, en la que R⁴ es hidrógeno, Cl, F, metilo o
trifluormetilo, o 2-trifluoretoksi,
25 D es $=C(R^5)-$, en la que R⁵ es hidrógeno, Cl, F, metilo o
trifluormetilo,
E es $=C(R^6)-$, en la que R⁶ es hidrógeno,
L es =N-,

M es $=C(R^7)-$, en la que R^7 es hidrógeno,

R^1 es $-CN$ y

R^2 y R^3 son hidrógeno,

con la condición de que cuando A es $=C(R^4)-$, D es $=C(H)-$, E
5 es $=C(H)-$, L es $=N-$, R^1 es $-CN$, R^2 es hidrógeno, R^3 es hidrógeno, y M es $=C(H)-$, R^4 no es hidrógeno, cloro ni metoxi.

20. El compuesto según la reivindicación 1, en el que
A es $=C(R^4)-$, en la que R^4 es hidrógeno, halógeno, alquilo
C₁-C₄ sin sustituir o alquilo C₁-C₄ sustituido por flúor,
10 alcoxi C₁-C₄ sin sustituir o alcoxi C₁-C₄ sustituido por flúor,

D es $=C(R^5)-$, en la que R^5 es hidrógeno, halógeno, alquilo
C₁-C₄ sin sustituir o alquilo C₁-C₄ sustituido por flúor,

E es $=C(R^6)-$, en la que R^6 es hidrógeno o halógeno,

15 L es $=N-$,

M es $=C(R^7)-$, en la que R^7 es alquilo C₁-C₄ sin sustituir o
alquilo C₁-C₄ sustituido por CN,

R^1 es $-CN$ y

R^2 y R^3 son hidrógeno,

20 con la condición de que cuando A es $=C(R^4)-$, D es $=C(H)-$, E
es $=C(H)-$, L es $=N-$, R^1 es $-CN$, R^2 es hidrógeno, R^3 es
hidrógeno, y M es $=C(CH_3)-$, R^4 no es hidrógeno.

21. El compuesto según la reivindicación 1, en el que
A es $=C(R^4)-$, en la que R^4 es hidrógeno, halógeno, alquilo
25 C₁-C₄ sin sustituir o alquilo C₁-C₄ sustituido por flúor,
alcoxi C₁-C₄ sin sustituir o alcoxi C₁-C₄ sustituido por flúor,

D es $=C(R^5)-$, en la que R^5 es hidrógeno, halógeno, alquilo

- C₁-C₄ sin sustituir o alquilo C₁-C₄ sustituido por flúor,
E es =C(R⁶)-, en la que R⁶ es hidrógeno o halógeno,
L es =N-,
M es =C(R⁷)-, en la que R⁷ es hidrógeno, alquilo C₁-C₄ sin
5 sustituir o alquilo C₁-C₄ sustituido por CN,
R¹ es piridinilo sin sustituir, piridinilo sustituido por
alquilo C₁-C₄, o el correspondiente N-óxido de piridina,
R² es hidrógeno, halógeno o alquilo C₁-C₄ y
R³ es hidrógeno, halógeno o alquilo C₁-C₄.
- 10 22. El compuesto según la reivindicación 1, en el que
A es =C(R⁴)-, en la que R⁴ es hidrógeno, halógeno, alquilo
C₁-C₄ sin sustituir o alquilo C₁-C₄ sustituido por flúor,
alcoxi C₁-C₄ sin sustituir o alcoxi C₁-C₄ sustituido por
flúor,
15 D es =C(R⁵)-, en la que R⁵ es hidrógeno, halógeno, alquilo
C₁-C₄ sin sustituir o alquilo C₁-C₄ sustituido por flúor,
E es =C(R⁶)-, en la que R⁶ es hidrógeno o halógeno,
L es =N-,
M es =C(R⁷)-, en la que R⁷ es hidrógeno,
20 R¹ es piridinilo sin sustituir, piridinilo sustituido por
alquilo C₁-C₄, o el correspondiente N-óxido de piridina,
R² y R³ son hidrógeno.

23. El compuesto según la reivindicación 1, en el que
A es =C(R⁴)-, en la que R⁴ es hidrógeno, halógeno, alquilo
25 C₁-C₄ sustituido por flúor, alcoxi C₁-C₄,
D es =C(R⁵)-, en la que R⁵ es hidrógeno, halógeno, alquilo
C₁-C₄ sin sustituir o alquilo C₁-C₄ sustituido por flúor,
E es =C(R⁶)-, en la que R⁶ es hidrógeno o halógeno,

- L es =N-,
M es =C(R⁷)-, en la que R⁷ es hidrógeno,
R¹ es piridin-4-ilo sin sustituir o piridin-4-ilo sustituido
por alquilo C₁-C₄,
5 R² y R³ son hidrógeno.

24. El compuesto según la reivindicación 1, en el que
A es =C(R⁴)-, en la que R⁴ es alquilo C₁-C₄ sustituido por
flúor,
D es =C(R⁵)-, en la que R⁵ es hidrógeno, halógeno, alquilo
10 C₁-C₄ sin sustituir o alquilo C₁-C₄ sustituido por flúor,
E es =C(R⁶)-, en la que R⁶ es hidrógeno,
L es =N-,
M es =C(R⁷)-, en la que R⁷ es hidrógeno,
R¹ es piridin-4-ilo sin sustituir o piridin-4-ilo sustituido
15 por alquilo C₁-C₄,
R² y R³ son hidrógeno.

25. El compuesto según la reivindicación 1, en el que
A es =C(R⁴)-, en la que R⁴ es hidrógeno, halógeno, alquilo
C₁-C₄ sin sustituir o alquilo C₁-C₄ sustituido por flúor,
20 alcoxi C₁-C₄ sin sustituir o alcoxi C₁-C₄ sustituido por
flúor,
D es =C(R⁵)-, en la que R⁵ es hidrógeno, halógeno, alquilo
C₁-C₄ sin sustituir o alquilo C₁-C₄ sustituido por flúor,
E es =C(R⁶)-, en la que R⁶ es hidrógeno o halógeno,
25 L es =C(H)-,
M es =N-,
R¹ es -CN, piridinilo sin sustituir, piridinilo sustituido
por alquilo C₁-C₄, o el correspondiente N-óxido de piri-

dina,

R^2 es hidrógeno, halógeno o alquilo C_1-C_4 , y

R^3 es hidrógeno, halógeno o alquilo C_1-C_4 .

26. Un proceso para la obtención de un compuesto de la
5 fórmula I reivindicado en la reivindicación 1, que consiste
en hacer reaccionar un compuesto de la fórmula II



en la que

A es $=C(R^4)-$, en la que R^4 es hidrógeno, halógeno, alquilo
10 C_1-C_4 sin sustituir o alquilo C_1-C_4 sustituido por flúor,
alcoxi C_1-C_4 sin sustituir o alcoxi C_1-C_4 sustituido por
flúor, cicloalquilo C_3-C_6 sin sustituir o cicloalquilo C_3-C_6
sustituido por flúor,

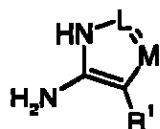
D es $=C(R^5)-$, en la que R^5 es hidrógeno, halógeno, alquilo
15 C_1-C_4 sin sustituir o alquilo C_1-C_4 sustituido por flúor,
cicloalquilo C_3-C_6 sin sustituir o cicloalquilo C_3-C_6
sustituido por flúor,

E es $=C(R^6)-$, en la que R^6 es hidrógeno o halógeno,
o uno de A, D y E es $=N-$,

20 R^2 es hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_4 o cicloalquilo C_3-C_6

y

R^3 es hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_4 o cicloalquilo C_3-C_6 ,
con un compuesto de la fórmula III



(III)

en la que

L es =N- o =C(H)-,

M es =C(R⁷)-, cuando L es =N-; o M es =N-, cuando L es
5 =C(H)-,

R¹ es -CN, piridinilo sin sustituir, piridinilo sustituido
por alquilo C₁-C₄ o el correspondiente N-óxido de piridina
y

R⁷ es hidrógeno, alquilo C₁-C₄ sin sustituir o alquilo C₁-C₄
10 sustituido por CN, cicloalquilo C₃-C₆ sin sustituir o ci-
cloalquilo C₃-C₆ sustituido por CN.

27. El compuesto según la reivindicación 1 para el uso
como antagonista del receptor de glutamato metabotrópico.

28. Una composición farmacéutica que contiene el com-
15 puesto según la reivindicación 1 como principio activo junto
con un excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable.

29. Una composición farmacéutica para el tratamiento o
prevención de una enfermedad o estado patológico en el que
desempeña un papel o está implicada la activación del recep-
20 tor de glutamato metabotrópico, dicha composición contiene el
compuesto según la reivindicación 1 y un excipiente.

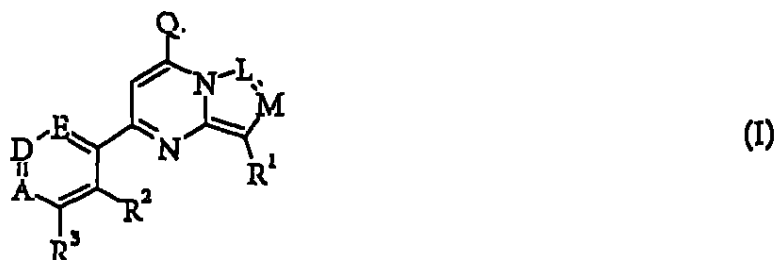
30. Uso del compuesto según la reivindicación 1 para la
fabricación de un medicamento destinado al tratamiento o
prevención de una enfermedad o estado patológico en la que
25 desempeña un papel o interviene la activación del receptor de
glutamato metabotrópico.

31. Uso según la reivindicación 30 en el que la enfermedad se elige entre el grupo formado por los trastornos neurológicos agudos y/o crónicos, incluidos la psicosis, la esquizofrenia, la enfermedad de Alzheimer, los trastornos cognitivos y los déficits de memoria, por ejemplo, el desequilibrio cognitivo moderado, la disminución cognitiva asociada a la edad, la demencia vascular, la enfermedad de Parkinson, los desequilibrios de memoria asociados con la depresión o la ansiedad, el síndrome de Down, la apoplejía, la lesión cerebral traumática y el trastorno del déficit de atención, la función cerebral restringida por las operaciones de "bypass" o trasplantes, el riesgo sanguíneo pobre del cerebro, las lesiones de la médula espinal, las lesiones craneanas, la hipoxia provocada por el embarazo, el paro cardíaco y la hipoglucemia, el dolor agudo y crónico, la corea de Huntington, la esclerosis lateral amiotrófica (ALS), la demencia provocada por el SIDA, las lesiones oculares, la retinopatía, el parkinsonismo idiopático o el parkinsonismo provocado por medicamentos, así como los estados patológicos que conducen a funciones deficientes en glutamato, por ejemplo espasmos musculares, convulsiones, migraña, incontinencia urinaria, adicción a la nicotina, episodios psicóticos, adicción a los opiáceos, ansiedad, vómitos, discinesia y depresión.

32. La invención descrita anteriormente.

Claims

1. A compound of formula I



wherein

- 5 A is =C(R⁴)-,
 D is =C(R⁵)-,
 E is =C(R⁶)-,
 or one of A, D and E is =N-,
 L is =N- or =C(H)-,
 10 M is =C(R⁷)-, when L is =N-, or M is =N-, when L is =C(H)-,
 Q is CF₃ or CHF₂,
 R¹ is -CN, unsubstituted pyridinyl, pyridinyl substituted by (C₁-C₄)-alkyl or by (C₁-C₄)-alkanol, or is the corresponding pyridine-N-oxide,
 R² is hydrogen, halogen, (C₁-C₄)-alkyl or (C₃-C₆)-cycloalkyl,
 15 R³ is hydrogen, halogen, (C₁-C₄)-alkyl or (C₃-C₆)-cycloalkyl,
 R⁴ is hydrogen, halogen, unsubstituted (C₁-C₄)-alkyl or (C₁-C₄)-alkyl substituted by fluorine, unsubstituted (C₁-C₄)-alkoxy or (C₁-C₄)-alkoxy substituted by fluorine, unsubstituted (C₃-C₆)-cycloalkyl or (C₃-C₆)-cycloalkyl substituted by fluorine,
 R⁵ is hydrogen, halogen, unsubstituted (C₁-C₄)-alkyl or (C₁-C₄)-alkyl substituted by fluorine, unsubstituted (C₃-C₆)-cycloalkyl or (C₃-C₆)-cycloalkyl substituted by fluorine,
 20 R⁶ is hydrogen or halogen, and
 R⁷ is hydrogen, unsubstituted (C₁-C₄)-alkyl or (C₁-C₄)-alkyl substituted by CN, unsubstituted (C₃-C₆)-cycloalkyl or (C₃-C₆)-cycloalkyl substituted by CN,
 25 with the proviso that when A is =C(R⁴)-, D is =C(H)-, E is =C(H)-, L is =N-, R¹ is -CN, R² is hydrogen, R³ is hydrogen, and (a) M is =C(H)-, R⁴ is not hydrogen, chloro or methoxy, or (b) M is =C(CH₃)-, R⁴ is not hydrogen, and their pharmaceutically acceptable addition salts.

2. The compound according to claim 1 wherein:

- A is $=C(R^4)-$,
 D is $=C(R^5)-$,
 E is $=C(R^6)-$,
 or one of A, D and E is $=N-$,
- 5 L is $=N-$ or $=C(H)-$,
 M is $=C(R^7)-$, when L is $=N-$, or M is $=N-$, when L is $=C(H)-$,
 Q is CF_3 ,
 R^1 is $-CN$, unsubstituted pyridinyl, pyridinyl substituted by (C_1-C_4) -alkyl or the corresponding pyridine-N-oxide,
- 10 R^2 is hydrogen, halogen, (C_1-C_4) -alkyl or (C_3-C_6) -cycloalkyl,
 R^3 is hydrogen, halogen, (C_1-C_4) -alkyl or (C_3-C_6) -cycloalkyl,
 R^4 is hydrogen, halogen, unsubstituted (C_1-C_4) -alkyl or (C_1-C_4) -alkyl substituted by fluorine, unsubstituted (C_1-C_4) -alkoxy or (C_1-C_4) -alkoxy substituted by fluorine, unsubstituted (C_3-C_6) -cycloalkyl or (C_3-C_6) -cycloalkyl substituted by fluorine,
- 15 R^5 is hydrogen, halogen, unsubstituted (C_1-C_4) -alkyl or (C_1-C_4) -alkyl substituted by fluorine, unsubstituted (C_3-C_6) -cycloalkyl or (C_3-C_6) -cycloalkyl substituted by fluorine,
 R^6 is hydrogen or halogen, and
 R^7 is hydrogen, unsubstituted (C_1-C_4) -alkyl or (C_1-C_4) -alkyl substituted by CN,
- 20 unsubstituted (C_3-C_6) -cycloalkyl or (C_3-C_6) -cycloalkyl substituted by CN,
 with the proviso that when A is $=C(R^4)-$, D is $=C(H)-$, E is $=C(H)-$, L is $=N-$, R^1 is $-CN$, R^2 is hydrogen, R^3 is hydrogen, and (a) M is $=C(H)-$, R^4 is not hydrogen, chloro or methoxy; or (b) M is $=C(CH_3)-$, R^4 is not hydrogen,
 and their pharmaceutically acceptable addition salts.
- 25 3. The compound according to claim 1 wherein A is $=C(R^4)-$, wherein R^4 is hydrogen, halogen, unsubstituted (C_1-C_4) -alkyl or (C_1-C_4) -alkyl substituted by fluorine, unsubstituted (C_1-C_4) -alkoxy or (C_1-C_4) -alkoxy substituted by fluorine, unsubstituted (C_3-C_6) -cycloalkyl or (C_3-C_6) -cycloalkyl substituted by fluorine.
4. The compound according to claim 1 wherein D is $=C(R^5)-$, wherein R^5 is hydrogen,
- 30 halogen, unsubstituted (C_1-C_4) -alkyl or (C_1-C_4) -alkyl substituted by fluorine,
 unsubstituted (C_3-C_6) -cycloalkyl or (C_3-C_6) -cycloalkyl substituted by fluorine.
5. The compound according to claim 1 wherein E is $=C(R^6)-$, wherein R^6 is hydrogen or halogen.
6. The compound according to claim 1 wherein L is $=N-$.

7. The compound according to claim 1 wherein L is =C(H)-.
8. The compound according to claim 1 wherein M is =C(R⁷)-, wherein R⁷ is hydrogen, unsubstituted (C₁-C₄)-alkyl or (C₁-C₄)-alkyl substituted by CN, unsubstituted (C₃-C₆)-cycloalkyl or (C₃-C₆)-cycloalkyl substituted by CN.
- 5 9. The compound according to claim 8 wherein R⁷ is hydrogen.
10. The compound according to claim 8 wherein R⁷ is unsubstituted (C₁-C₄)-alkyl or (C₁-C₄)-alkyl substituted by CN.
11. The compound according to claim 1 wherein R¹ is -CN.
12. The compound according to claim 1 wherein R¹ is unsubstituted pyridinyl, pyridinyl
10 substituted by (C₁-C₄)-alkyl or the corresponding pyridine-N-oxide.
13. The compound according to claim 1 wherein
- A is =C(R⁴)-, wherein R⁴ is hydrogen, halogen, unsubstituted (C₁-C₄)-alkyl or (C₁-C₄)-alkyl substituted by fluorine, unsubstituted (C₁-C₄)-alkoxy or (C₁-C₄)-alkoxy substituted by fluorine, unsubstituted (C₃-C₆)-cycloalkyl or (C₃-C₆)-cycloalkyl
15 substituted by fluorine,
- D is =C(R⁵)-, wherein R⁵ is hydrogen, halogen, unsubstituted (C₁-C₄)-alkyl or (C₁-C₄)-alkyl substituted by fluorine, unsubstituted (C₃-C₆)-cycloalkyl or (C₃-C₆)-cycloalkyl substituted by fluorine,
- E is =C(R⁶)-, wherein R⁶ is hydrogen or halogen,
- 20 L is =N- or =C(H)-,
- M is =C(R⁷)-, wherein R⁷ is hydrogen, unsubstituted (C₁-C₄)-alkyl or (C₁-C₄)-alkyl substituted by CN, unsubstituted (C₃-C₆)-cycloalkyl or (C₃-C₆)-cycloalkyl substituted by CN, when L is =N-; or M is =N-, when L is =C(H)-,
- R¹ is -CN, unsubstituted pyridinyl, pyridinyl substituted by (C₁-C₄)-alkyl, or the
25 corresponding pyridine-N-oxide,
- R² is hydrogen, halogen, (C₁-C₄)-alkyl or (C₃-C₆)-cycloalkyl,
- R³ is hydrogen, halogen, (C₁-C₄)-alkyl or (C₃-C₆)-cycloalkyl,
- with the proviso that when A is =C(R⁴)-, D is =C(H)-, E is =C(H)-, L is =N-, R¹ is -CN, R² is hydrogen, R³ is hydrogen, and (a) M is =C(H)-, R⁴ is not hydrogen, chloro or
30 methoxy; or (b) M is =C(CH₃)-, R⁴ is not hydrogen.
14. The compound according to claim 1 wherein

- A is $=C(R^4)-$, wherein R^4 is hydrogen, halogen, unsubstituted (C_1-C_4) -alkyl or (C_1-C_4) -alkyl substituted by fluorine, unsubstituted (C_1-C_4) -alkoxy or (C_1-C_4) -alkoxy substituted by fluorine, unsubstituted (C_3-C_6) -cycloalkyl or (C_3-C_6) -cycloalkyl substituted by fluorine,
- 5 D is $=C(R^5)-$, wherein R^5 is hydrogen, halogen, unsubstituted (C_1-C_4) -alkyl or (C_1-C_4) -alkyl substituted by fluorine, unsubstituted (C_3-C_6) -cycloalkyl or (C_3-C_6) -cycloalkyl substituted by fluorine,
- E is $=C(R^6)-$, wherein R^6 is hydrogen or halogen,
- L is $=N-$,
- 10 M is $=C(R^7)-$, wherein R^7 is hydrogen, unsubstituted (C_1-C_4) -alkyl or (C_1-C_4) -alkyl substituted by CN, unsubstituted (C_3-C_6) -cycloalkyl or (C_3-C_6) -cycloalkyl substituted by CN,
- R^1 is $-CN$, unsubstituted pyridinyl, pyridinyl substituted (C_1-C_4) -alkyl, or the corresponding pyridine-N-oxide,
- 15 R^2 is hydrogen, halogen or (C_1-C_4) -alkyl
- R^3 is hydrogen, halogen or (C_1-C_4) -alkyl
- with the proviso that when A is $=C(R^4)-$, D is $=C(H)-$, E is $=C(H)-$, L is $=N-$, R^1 is $-CN$, R^2 is hydrogen, R^3 is hydrogen, and (a) M is $=C(H)-$, R^4 is not hydrogen, chloro or methoxy, or (b) M is $=C(CH_3)-$, R^4 is not hydrogen.
- 20 15. The compound according to claim 1 wherein
- A is $=C(R^4)-$, wherein R^4 is hydrogen, halogen, unsubstituted (C_1-C_4) -alkyl or (C_1-C_4) -alkyl substituted by fluorine, unsubstituted (C_1-C_4) -alkoxy or (C_1-C_4) -alkoxy substituted by fluorine, unsubstituted (C_3-C_6) -cycloalkyl or (C_3-C_6) -cycloalkyl substituted by fluorine,
- 25 D is $=C(R^5)-$, wherein R^5 is hydrogen, halogen, unsubstituted (C_1-C_4) -alkyl or (C_1-C_4) -alkyl substituted by fluorine, unsubstituted (C_3-C_6) -cycloalkyl or (C_3-C_6) -cycloalkyl substituted by fluorine,
- E is $=C(R^6)-$, wherein R^6 is hydrogen or halogen,
- L is $=N-$,
- 30 M is $=C(R^7)-$, wherein R^7 is hydrogen, unsubstituted (C_1-C_4) -alkyl or (C_1-C_4) -alkyl substituted by CN, unsubstituted (C_3-C_6) -cycloalkyl or (C_3-C_6) -cycloalkyl substituted by fluorine,
- R^1 is $-CN$,
- R^2 is hydrogen, halogen or (C_1-C_4) -alkyl
- 35 R^3 is hydrogen, halogen or (C_1-C_4) -alkyl

with the proviso that when A is $=C(R^4)-$, D is $=C(H)-$, E is $=C(H)-$, L is $=N-$, R^1 is $-CN$, R^2 is hydrogen, R^3 is hydrogen, and (a) M is $=C(H)-$, R^4 is not hydrogen, chloro or methoxy; or (b) M is $=C(CH_3)-$, R^4 is not hydrogen.

16. The compound according to claim 1 wherein

- 5 A is $=C(R^4)-$, wherein R^4 is hydrogen, halogen, unsubstituted (C_1-C_4) -alkyl or (C_1-C_4) -alkyl substituted by fluorine, unsubstituted (C_1-C_4) -alkoxy or (C_1-C_4) -alkoxy substituted by fluorine,
 D is $=C(R^5)-$, wherein R^5 is hydrogen, halogen, unsubstituted (C_1-C_4) -alkyl or (C_1-C_4) -alkyl substituted by fluorine
 10 E is $=C(R^6)-$, wherein R^6 is hydrogen or halogen
 L is $=N-$,
 M is $=C(R^7)-$, wherein R^7 is hydrogen, unsubstituted (C_1-C_4) -alkyl or (C_1-C_4) -alkyl substituted by CN,
 R^1 is $-CN$, and

- 15 R^2 and R^3 are hydrogen,

with the proviso that when A is $=C(R^4)-$, D is $=C(H)-$, E is $=C(H)-$, L is $=N-$, R^1 is $-CN$, R^2 is hydrogen, R^3 is hydrogen, and M is $=C(H)-$, R^4 is not hydrogen, chloro or methoxy.

17. The compound according to claim 1 wherein

- A is $=C(R^4)-$, wherein R^4 is hydrogen, halogen, unsubstituted (C_1-C_4) -alkyl or (C_1-C_4) -alkyl substituted by fluorine, unsubstituted (C_1-C_4) -alkoxy or (C_1-C_4) -alkoxy substituted by fluorine,
 20 D is $=C(R^5)-$, wherein R^5 is hydrogen, halogen, unsubstituted (C_1-C_4) -alkyl or (C_1-C_4) -alkyl substituted by fluorine
 E is $=C(R^6)-$, wherein R^6 is hydrogen or halogen
 25 L is $=N-$,
 M is $=C(R^7)-$, wherein R^7 is hydrogen,
 R^1 is $-CN$, and

R^2 and R^3 are hydrogen,

with the proviso that when A is $=C(R^4)-$, D is $=C(H)-$, E is $=C(H)-$, L is $=N-$, R^1 is $-CN$,

- 30 R^2 is hydrogen, R^3 is hydrogen, and M is $=C(H)-$, R^4 is not hydrogen, chloro or methoxy.

18. The compound according to claim 1 wherein

- A is $=C(R^4)-$, wherein R^4 is hydrogen, halogen, unsubstituted (C_1-C_4) -alkyl or (C_1-C_4) -alkyl substituted by fluorine, unsubstituted (C_1-C_4) -alkoxy or (C_1-C_4) -alkoxy substituted by fluorine,

44

- 92 -

- D is $=C(R^5)-$, wherein R^5 is hydrogen, halogen, unsubstituted (C_1-C_4) -alkyl or (C_1-C_4) -alkyl substituted by fluorine
- E is $=C(R^6)-$, wherein R^6 is hydrogen,
- L is $=N-$,
- 5 M is $=C(R^7)-$, wherein R^7 is hydrogen,
 R^1 is $-CN$, and
 R^2 and R^3 are hydrogen,
 with the proviso that when A is $=C(R^4)-$, D is $=C(H)-$, E is $=C(H)-$, L is $=N-$, R^1 is $-CN$, R^2 is hydrogen, R^3 is hydrogen, and M is $=C(H)-$, R^4 is not hydrogen, chloro or methoxy.
- 10 19. The compound according to claim 1 wherein
 A is $=C(R^4)-$, wherein R^4 is hydrogen, Cl, F, methyl or trifluoromethyl, or 2-trifluoroethoxy,
 D is $=C(R^5)-$, wherein R^5 is hydrogen, Cl, F, methyl or trifluoromethyl,
 E is $=C(R^6)-$, wherein R^6 is hydrogen,
- 15 L is $=N-$,
 M is $=C(R^7)-$, wherein R^7 is hydrogen,
 R^1 is $-CN$, and
 R^2 and R^3 are hydrogen,
 with the proviso that when A is $=C(R^4)-$, D is $=C(H)-$, E is $=C(H)-$, L is $=N-$, R^1 is $-CN$,
 20 R^2 is hydrogen, R^3 is hydrogen, and M is $=C(H)-$, R^4 is not hydrogen, chloro or methoxy.
20. The compound according to claim 1 wherein
 A is $=C(R^4)-$, wherein R^4 is hydrogen, halogen, unsubstituted (C_1-C_4) -alkyl or (C_1-C_4) -alkyl substituted by fluorine, unsubstituted (C_1-C_4) -alkoxy or (C_1-C_4) -alkoxy substituted by fluorine,
- 25 D is $=C(R^5)-$, wherein R^5 is hydrogen, halogen, unsubstituted (C_1-C_4) -alkyl or (C_1-C_4) -alkyl substituted by fluorine
 E is $=C(R^6)-$, wherein R^6 is hydrogen or halogen
 L is $=N-$,
 M is $=C(R^7)-$, wherein R^7 is unsubstituted (C_1-C_4) -alkyl or (C_1-C_4) -alkyl substituted by
- 30 CN,
 R^1 is $-CN$, and
 R^2 and R^3 are hydrogen,
 with the proviso that when A is $=C(R^4)-$, D is $=C(H)-$, E is $=C(H)-$, L is $=N-$, R^1 is $-CN$, R^2 is hydrogen, R^3 is hydrogen, and M is $=C(CH_3)-$, R^4 is not hydrogen.
- 35 21. The compound according to claim 1 wherein

48

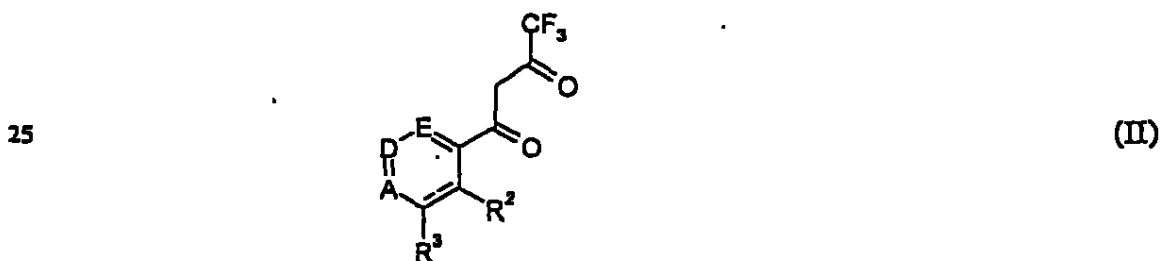
45

- A is $=C(R^4)-$, wherein R^4 is hydrogen, halogen, unsubstituted (C_1-C_4) -alkyl or (C_1-C_4) -alkyl substituted by fluorine, unsubstituted (C_1-C_4) -alkoxy or (C_1-C_4) -alkoxy substituted by fluorine,
- D is $=C(R^5)-$, wherein R^5 is hydrogen, halogen, unsubstituted (C_1-C_4) -alkyl or (C_1-C_4) -alkyl substituted by fluorine,
- 5 E is $=C(R^6)-$, wherein R^6 is hydrogen or halogen,
- L is $=N-$,
- M is $=C(R^7)-$, wherein R^7 is hydrogen, unsubstituted (C_1-C_4) -alkyl or (C_1-C_4) -alkyl substituted by CN
- 10 R^1 is unsubstituted pyridinyl, pyridinyl substituted by (C_1-C_4) -alkyl, or the corresponding pyridine-N-oxide,
- R^2 is hydrogen, halogen or (C_1-C_4) -alkyl, and
- R^3 is hydrogen, halogen or (C_1-C_4) -alkyl.
22. The compound according to claim 1 wherein
- 15 A is $=C(R^4)-$, wherein R^4 is hydrogen, halogen, unsubstituted (C_1-C_4) -alkyl or (C_1-C_4) -alkyl substituted by fluorine, unsubstituted (C_1-C_4) -alkoxy or (C_1-C_4) -alkoxy substituted by fluorine,
- D is $=C(R^5)-$, wherein R^5 is hydrogen, halogen, unsubstituted (C_1-C_4) -alkyl or (C_1-C_4) -alkyl substituted by fluorine,
- 20 E is $=C(R^6)-$, wherein R^6 is hydrogen or halogen,
- L is $=N-$,
- M is $=C(R^7)-$, wherein R^7 is hydrogen,
- R^1 is unsubstituted pyridinyl, pyridinyl substituted by (C_1-C_4) -alkyl, or the corresponding pyridine-N-oxide,
- 25 R^2 and R^3 are hydrogen.
23. The compound according to claim 1 wherein
- A is $=C(R^4)-$, wherein R^4 is hydrogen, halogen, (C_1-C_4) -alkyl substituted by fluorine, unsubstituted (C_1-C_4) -alkoxy,
- D is $=C(R^5)-$, wherein R^5 is hydrogen, halogen, unsubstituted (C_1-C_4) -alkyl or (C_1-C_4) -alkyl substituted by fluorine,
- 30 E is $=C(R^6)-$, wherein R^6 is hydrogen or halogen,
- L is $=N-$,
- M is $=C(R^7)-$, wherein R^7 is hydrogen,
- R^1 is unsubstituted pyridin-4-yl or pyridin-4-yl substituted by (C_1-C_4) -alkyl,
- 35 R^2 and R^3 are hydrogen.

46

24. The compound according to claim 1 wherein
- A is $=C(R^4)-$, wherein R^4 is (C_1-C_4) -alkyl substituted by fluorine,
 - D is $=C(R^5)-$, wherein R^5 is hydrogen, halogen, unsubstituted (C_1-C_4) -alkyl or (C_1-C_4) -alkyl substituted by fluorine,
 - 5 E is $=C(R^6)-$, wherein R^6 is hydrogen,
 - L is $=N-$,
 - M is $=C(R^7)-$, wherein R^7 is hydrogen,
 - R^1 is unsubstituted pyridin-4-yl or pyridin-4-yl substituted by (C_1-C_4) -alkyl,
 - R^2 and R^3 are hydrogen.
- 10 25. The compound according to claim 1 wherein
- A is $=C(R^4)-$, wherein R^4 is hydrogen, halogen, unsubstituted (C_1-C_4) -alkyl or (C_1-C_4) -alkyl substituted by fluorine, unsubstituted (C_1-C_4) -alkoxy or (C_1-C_4) -alkoxy substituted by fluorine,
 - D is $=C(R^5)-$, wherein R^5 is hydrogen, halogen, unsubstituted (C_1-C_4) -alkyl or (C_1-C_4) -alkyl substituted by fluorine,
 - 15 E is $=C(R^6)-$, wherein R^6 is hydrogen or halogen,
 - L is $=C(H)-$,
 - M is $=N-$,
 - R^1 is $-CN$, unsubstituted pyridinyl, pyridinyl substituted by (C_1-C_4) -alkyl, or the
 - 20 corresponding pyridine-N-oxide,
 - R^2 is hydrogen, halogen or (C_1-C_4) -alkyl, and
 - R^3 is hydrogen, halogen or (C_1-C_4) -alkyl.

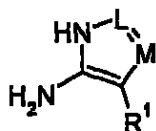
26. A process for the preparation of a compound of formula I as claimed in claim 1, comprising reacting a compound of formula II



wherein

- A is $=C(R^4)-$, wherein R^4 is hydrogen, halogen, unsubstituted (C_1-C_4) -alkyl or (C_1-C_4) -alkyl substituted by fluorine, unsubstituted (C_1-C_4) -alkoxy or (C_1-C_4) -alkoxy

- substituted by fluorine, unsubstituted (C₃-C₆)-cycloalkyl or (C₃-C₆)-cycloalkyl substituted by fluorine,
- D is =C(R⁵)-, wherein R⁵ is hydrogen, halogen, unsubstituted (C₁-C₄)-alkyl or (C₁-C₄)-alkyl substituted by fluorine, unsubstituted (C₃-C₆)-cycloalkyl or (C₃-C₆)-cycloalkyl substituted by fluorine,
- E is =C(R⁶)-, wherein R⁶ is hydrogen or halogen,
- or one of A, D and E is =N-,
- R² is hydrogen, halogen, (C₁-C₄)-alkyl or (C₃-C₆)-cycloalkyl, and
- R³ is hydrogen, halogen, (C₁-C₄)-alkyl or (C₃-C₆)-cycloalkyl,
- with a compound of formula III



(III)

wherein

- L is =N- or =C(H)-,
- M is =C(R⁷)-, when L is =N-, or M is =N-, when L is =C(H)-,
- R¹ is -CN, unsubstituted pyridinyl, pyridinyl substituted by (C₁-C₄)-alkyl or the corresponding pyridine-N-oxide, and
- R⁷ is hydrogen, unsubstituted (C₁-C₄)-alkyl or (C₁-C₄)-alkyl substituted by CN, unsubstituted (C₃-C₆)-cycloalkyl or (C₃-C₆)-cycloalkyl substituted by CN.
27. The compound according to claim 1 for use as a metabotropic glutamate receptor antagonist.
28. A pharmaceutical composition comprising the compound according to claim 1 as active ingredient together with a pharmaceutically acceptable diluent or carrier therefore.
29. A pharmaceutical composition for the treatment or prevention of a disease or condition in which metabotropic glutamate receptor activation plays a role or is implicated comprising the compound according to claim 1 and a carrier.
30. Use of the compound according to claim 1 for the manufacture of a medicament for the treatment or prevention of a disease or condition in which metabotropic glutamate receptor activation plays a role or is implicated.
31. Use according to claim 30 wherein the disease is selected from the group consisting of acute and/or chronic neurological disorders comprising psychosis, schizophrenia,

Alzheimer's disease, cognitive disorders and memory deficits comprising mild cognitive impairment, age-related cognitive decline, vascular dementia, Parkinson's disease, memory impairment associated with depression or anxiety, Down's syndrome, stroke, traumatic brain injury, and attention deficit disorder, restricted brain function caused by
5 bypass operations or transplants, poor blood supply to the brain, spinal cord injuries, head injuries, hypoxia caused by pregnancy, cardiac arrest and hypoglycaemia, acute and chronic pain, Huntington's chorea, amyotrophic lateral sclerosis (ALS), dementia caused by AIDS, eye injuries, retinopathy, idiopathic parkinsonism or parkinsonism caused by medicaments, muscle spasms, convulsions, migraine, urinary incontinence, nicotine
10 addiction, psychotic episodes, opiate addiction, anxiety, vomiting, dyskinesia and depression.

32. The invention as hereinbefore described.

44

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
PCT
REPORTE PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD
(Capítulo II del Tratado de Cooperación de Patentes)
(PCT Artículo 36 y Regla 70)

Registro de referencia del solicitante o agente Caso 22228	PARA FUTURAS ACCIONES Ver Forma PCT/IPEA/416	
Solicitud internacional No. PCT/EP2004/010807	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 27.09.2004	Fecha de prioridad (día/mes/año) 03.10.2003
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC C07D487/04, A61K31/519, A61P25/00		
Solicitante F. HOFFMANN LA ROCHE AG y sus col.		

1. Este reporte es el reporte de examen preliminar internacional, establecido por esta Autoridad Examinadora Preliminar Internacional bajo el Artículo 35 y transmitido al solicitante de conformidad con el Artículo 36. 2. Este REPORTE consta de un total de <u>6</u> hojas, incluyendo esta carátula. 3. Este reporte también es acompañado por ANEXOS, que comprenden: a. ☐ (enviado al solicitante y a la Oficina Internacional) un total de _ _ _ _ _ hojas, como sigue: ☐ hojas de la descripción, reivindicaciones y/o dibujos los cuales han sido modificados y son la base de este reporte y/o hojas que contienen rectificaciones autorizadas por esta Autoridad (ver Regla 70.16 y Sección 607 de las Instrucciones Administrativas). ☐ hojas que reemplazan hojas anteriores, pero las cuales esta Autoridad considera que contienen una modificación que va más allá de la revelación en la solicitud internacional como se presentó, como se indicó en el ítem 4 de la Casilla No. I y la Casilla Suplementaria. b. ☐ (enviado únicamente a la Oficina Internacional) un total de (indicar tipo y número de medio(s) electrónico(s)) _ _ , que contienen un listado de secuencias y/o tablas con ello, únicamente en una forma legible en computador, como se indicó en la Casilla Suplementaria Relacionada con el Listado de Secuencias (ver Sección 802 de las Instrucciones Administrativas).																	
4. Este reporte contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems: <table> <tr> <td>☒ Casilla No. I</td> <td>Bases del reporte</td> </tr> <tr> <td>☐ Casilla No. II</td> <td>Prioridad</td> </tr> <tr> <td>☒ Casilla No. III</td> <td>No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial</td> </tr> <tr> <td>☐ Casilla No. IV</td> <td>Falta de unidad de invención</td> </tr> <tr> <td>☒ Casilla No. V</td> <td>Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación</td> </tr> <tr> <td>☒ Casilla No. VI</td> <td>Ciertos documentos citados</td> </tr> <tr> <td>☒ Casilla No. VII</td> <td>Ciertos defectos en la solicitud internacional</td> </tr> <tr> <td>☐ Casilla No. VIII</td> <td>Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional</td> </tr> </table>		☒ Casilla No. I	Bases del reporte	☐ Casilla No. II	Prioridad	☒ Casilla No. III	No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial	☐ Casilla No. IV	Falta de unidad de invención	☒ Casilla No. V	Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación	☒ Casilla No. VI	Ciertos documentos citados	☒ Casilla No. VII	Ciertos defectos en la solicitud internacional	☐ Casilla No. VIII	Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional
☒ Casilla No. I	Bases del reporte																
☐ Casilla No. II	Prioridad																
☒ Casilla No. III	No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial																
☐ Casilla No. IV	Falta de unidad de invención																
☒ Casilla No. V	Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación																
☒ Casilla No. VI	Ciertos documentos citados																
☒ Casilla No. VII	Ciertos defectos en la solicitud internacional																
☐ Casilla No. VIII	Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional																
Fecha de presentación de la demanda 05.04.2005	Fecha de terminación de este reporte 24.08.2005																
Nombre y dirección de correo de la autoridad internacional de examen preliminar Oficina de Patentes Europea D-80298 Munich Tel. (+49-89) 2399-0, Tx: 523656 epmu d Fax: (+49-89) 2399-4465	Funcionario autorizado vanVoorst tot Voorst, M Teléfono No. +49 89 2399-																

Forma PCT/IPEA/409 (portada) (Enero 2004)

Casilla No. I Bases del reporte

1. Respecto al idioma, este reporte se basó en la solicitud internacional en el idioma en el cual fue presentada, a menos que se indique lo contrario según este ítem.

☐ Este reporte se basó en una traducción del idioma original al siguiente idioma, el cual es el idioma de una traducción suministrada para los propósitos de:

- ☐ búsqueda internacional (según la Regla 12.3. y 23.1 (b))
- ☐ publicación de la solicitud internacional (según la Regla 12.4)
- ☐ examen preliminar internacional (según las Reglas 55.2 y/o 55.3)

2. Respecto a los elementos de la solicitud internacional este Reporte se basó en (hojas reemplazadas que han sido suministradas a la oficina receptora en respuesta a una invitación según Artículo 14, son referidas en este reporte como "originalmente presentadas" y no son anexadas a este reporte):

Descripción, Páginas

1-86 como se presentaron originalmente

Reivindicaciones, No.

1-32 como se presentaron originalmente

☐ listado de secuencia y/o alguna tabla(s)-ver Casilla Suplementaria en relación al Listado de Secuencia

3. ☐ Las modificaciones resultaron en la cancelación de:

- ☐ la descripción, páginas
- ☐ las reivindicaciones, Nos.
- ☐ los dibujos, hojas/figuras
- ☐ listado de secuencia (*especificar*)
- ☐ cualquier tabla(s) relacionadas con la serie de listados (*especificar*)

4. ☐ Este reporte ha sido establecido como si (alguno de) los anexos corregidos a este reporte y numerado antes no ha sido hecho, desde que ellos han sido considerados a través de la presentación original, como esta indicado en la Casilla Suplementaria (Regla 70.2(c)).

- ☐ la descripción, páginas
- ☐ las reivindicaciones, Nos.
- ☐ los dibujos, hojas/figuras
- ☐ secuencia que enumera (*especificar*):
- ☐ alguna tabla(s) relatada al listado de secuencia (*especificar*):

* Si el ítem 4 aplica, algunas o todas aquellas hojas pueden ser marcadas "reemplazadas".

51

Casilla No. III No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial

1. Las cuestiones de si la invención reivindicada parece ser novedosa, involucrar nivel inventivo (ser no obvia) o ser industrialmente aplicable no han sido examinadas respecto a:

☐ toda la solicitud internacional

☒ las reivindicaciones Nos. 32

porque:

☐ dicha solicitud internacional, o dichas reivindicaciones Nos. se relacionan con la siguiente materia objeto las cuales no requieren examen preliminar internacional (*especificar*):

☐ la descripción, reivindicaciones o dibujos (*indique elementos particulares a continuación*) o dichas reivindicaciones Nos. son tan imprecisas que no pudo formarse una opinión significativa (*especifique*):

☐ las reivindicaciones o dichas reivindicaciones Nos. están sustentadas tan inadecuadamente por la descripción que no pudo formarse una opinión significativa.

☒ no se ha establecido un reporte de búsqueda internacional para dichas reivindicaciones Nos. 32

☐ el listado de secuencia de nucleótidos y/o aminoácidos no cumple con la norma proporcionada por el Anexo C de las Instrucciones Administrativas en que:

la forma escrita

☐ no ha sido suministrada

☐ no cumple con la norma

la forma legible en computador

☐ no ha sido suministrada

☐ no cumple con la norma

☐ las tablas relacionadas con el listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos, si únicamente en forma legible en computador, no cumple con los requerimientos técnicos proporcionados por el Anexo C-bis de las Instrucciones Administrativas.

☐ ver hoja separada para detalles adicionales.

54

Casilla No. V Afirmación razonada bajo el Artículo 35(2) respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación

1. Afirmación

Novedad (N)	Si : Reivindicaciones	1-31
	No: Reivindicaciones	
Nivel Inventivo (IS)	Si : Reivindicaciones	1-31
	No: Reivindicaciones	
Aplicabilidad Industrial (IA)	Si : Reivindicaciones	1-31
	No: Reivindicaciones	

2. Citaciones y explicaciones

ver hoja separada

Casilla No. VI Algunos documentos citados

- Algunos documentos publicados (Regla 70.10)
y/o
- Falta de relevantes escritos (Regla 70.9)
ver hoja separada

Casilla No. VIII Algunas defectos en la solicitud internacional

Las siguientes defectos se han notado en el contenido y la forma de la solicitud internacional:
ver hoja separada

AD SECCION III:

1. La reivindicación 32 ("reivindicación general") no ha sido buscada; en concordancia, esta reivindicación no es examinada bajo las disposiciones de la Regla 66.1(e) PCT.

AD SECCION V:

1. Los siguientes documentos citados en el Reporte de Búsqueda Internacional han sido considerados:

D1: EP-A-0 891 978 (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG) 20 de enero de 1999 (1999-01-20)

D2: WO 97/29109 A (JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.; NEUROCRINE BIOSCIENCES INC; CHEN, CHEN; WEB) 14 de agosto de 1997 (1997-08-14)

D3: US 2003/139426 A1 (WILDE RICHARD G ET AL) 24 de julio de 2003 (2003-07-24)

D4: WO 03/048132 A (MERCK SHARP & DOHME LIMITED; BETTATI, MICHELA; CHAMBERS, MARK, STUART) 12 de junio de 2003 (2003-06-12)

2. Considerando esta técnica anterior la materia objeto reivindicada parece novedosa, es decir, ciertas imidazo- y pirazolo[1,5-a]pirimidinas que muestran un patrón de sustitución específico.

D1 revela thiazolo[3,1-a]pirimidinas que muestran propiedades farmacológicas semejantes, D2 y D3 revelan pirazolo[1,5-a]pirimidinas, útiles como antagonistas del receptor CRF, que difieren de los presentes compuestos en la sustitución en la mitad pirimidina, y D4 revela i.a. imidazo[1,2-a]pirimidinas útiles como ligandos para los receptores GABA_A que contienen la subunidad alfa5. Por lo tanto, parece que la materia objeto de las reivindicaciones 1-31 cumple con los requerimientos del Artículo 33(2) PCT.

3. La técnica anterior más cercana comprende los compuestos revelados en D1 a D4.

El problema que había que solucionar era proporcionar derivados de pirazolo- e imidazolo-pirimidina útiles como antagonistas del receptor glutamato metabotrópico.

Considerando el perfil estructural y farmacológico de los compuestos de la técnica anterior se considera que este problema ha sido solucionado por los presentes compuestos de una manera inventiva, puesto que la persona versada no podría esperar que los derivados de pirazolo- e imidazolo-pirimidina según se han reivindicado mostrarían esta actividad según ha demostrado el Solicitante en las páginas 82/83 de la descripción.

54

Por lo tanto, parece que la materia objeto de conformidad con las reivindicaciones 1-31 cumple con los con los requerimientos del Artículo 33(3) PCT.

4. No han surgido objeciones respecto al Artículo 33(4) PCT para las reivindicaciones 1-31.

AD SECCION VI:

Ciertos documentos citados

DATABASE CHEMCATS [ONLINE] CHEMICAL ABSTRACT SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US, RETRIEVED FROM STN; XP002316354, & "INTERCHIM INTERMEDIATES", 17.09.04

Los documentos de prioridad pertenecientes a la presente solicitud no estaban disponibles en el momento de establecer esta opinión escrita. Por lo tanto, se basa en el supuesto de que todas las reivindicaciones disfrutaban derechos de prioridad desde la fecha de registro del documento de prioridad. Si después resulta que esto no es correcto, este documento citado en el Reporte de Búsqueda Internacional podría ser relevante para evaluar si las reivindicaciones 1-31 satisfacen los criterios expresados en el Artículo 33(1) PCT.

AD SECCION VII:

1. En una reivindicación para segundo uso médico (cf. reivindicación 30) se debe incluir la condición patológica a ser tratada -y no la función biológica o razón para la condición patológica.

57

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference Case 22228	FOR FURTHER ACTION See Form PCT/PEA/16	
International application No. PCT/EP2004/010807	International filing date (day/month/year) 27.09.2004	Priority date (day/month/year) 03.10.2003
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07D487/04, A61K31/519, A61P25/00		
Applicant F. HOFFMANN-LA ROCHE AG et al.		
1. This report is the International preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 38. 2. This REPORT consists of a total of 6 sheets, including this cover sheet. 3. This report is also accompanied by ANNEXES, comprising: a. ☐ sent to the applicant and to the International Bureau a total of sheets, as follows: ☐ sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis of this report and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority (see Rule 70.16 and Section 807 of the Administrative Instructions). ☐ sheets which supersede earlier sheets, but which this Authority considers contain an amendment that goes beyond the disclosure in the international application as filed, as indicated in item 4 of Box No. I and the Supplemental Box. b. ☐ (sent to the International Bureau only) a total of (indicate type and number of electronic carrier(s)) , containing a sequence listing and/or tables related thereto, in computer readable form only, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see Section 802 of the Administrative Instructions).		
4. This report contains indications relating to the following items: ☒ Box No. I Basis of the opinion ☐ Box No. II Priority ☒ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability ☐ Box No. IV Lack of unity of invention ☒ Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement ☒ Box No. VI Certain documents cited ☒ Box No. VII Certain defects in the international application ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application		
Date of submission of the demand 05.04.2005	Date of completion of this report 24.08.2005	
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523856 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Authorized Officer vanVoorst tot Voorst, M Telephone No. +49 89 2399- 	

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/EP2004/010807

56

Box No. 1 Basis of the report

1. With regard to the language, this report is based on the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.
- ☐ This report is based on translations from the original language into the following language, which is the language of a translation furnished for the purposes of:
- ☐ international search (under Rules 12.3 and 23.1(b))
 - ☐ publication of the international application (under Rule 12.4)
 - ☐ international preliminary examination (under Rules 55.2 and/or 55.3)
2. With regard to the elements* of the international application, this report is based on *(replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report)*:

Description, Pages

1-86 as originally filed

Claims, Numbers

1-32 as originally filed

- ☐ a sequence listing and/or any related table(s) - see Supplemental Box Relating to Sequence Listing
3. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:
- ☐ the description, pages
 - ☐ the claims, Nos.
 - ☐ the drawings, sheets/figs
 - ☐ the sequence listing *(specify)*:
 - ☐ any table(s) related to sequence listing *(specify)*:
4. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).
- ☐ the description, pages
 - ☐ the claims, Nos.
 - ☐ the drawings, sheets/figs
 - ☐ the sequence listing *(specify)*:
 - ☐ any table(s) related to sequence listing *(specify)*:

* If item 4 applies, some or all of these sheets may be marked "superseded."

59

58

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
N PATENTABILITY**

International application No.
PCT/EP2004/010807

Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	1-31
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	1-31
	No: Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-31
	No: Claims	

2. Citations and explanations (Rule 70.7):

see separate sheet

Box No. VI Certain documents cited

1. Certain published documents (Rule 70.10)

and /or

2. Non-written disclosures (Rule 70.9)

see separate sheet

Box No. VII Certain defects in the international application

The following defects in the form or contents of the international application have been noted:

see separate sheet

ANEXO EXPLICATIVO DE MODIFICACIONES A LAS REIVINDICACIONES

En ejercicio del derecho conferido por el Artículo 28 numeral 1 del Tratado de Cooperación en materia de Patentes PCT, atentamente me permito informar a ese Despacho que el capítulo reivindicatorio tal como fue presentado originalmente en Fase Internacional ha sido modificado.

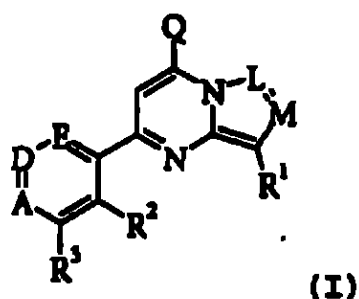
Las modificaciones realizadas se encuentran plenamente sustentadas en la descripción de la presente Invención y en este sentido, no configuran una ampliación del invento o de la divulgación contenida en la solicitud presentada.

62

DERIVADOS DE PIRAZOLO- E IMIDAZO-PIRIMIDINA

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

5 La presente invención se refiere a nuevos derivados de pirazolo- e imidazo-pirimidina de la fórmula 1

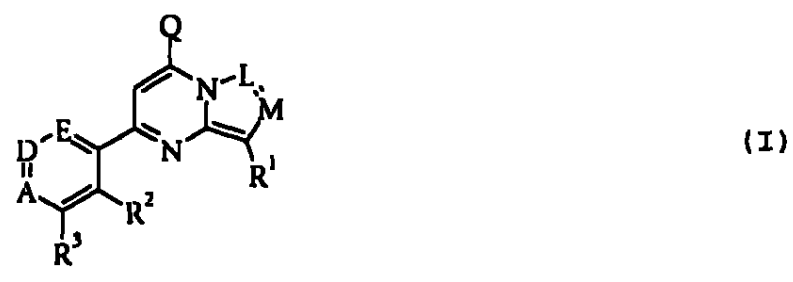


10 en la que A, D, E, L, M, Q, R¹, R² y R³ tiene los significados definidos en la descripción y en las reivindicaciones y a procesos para su obtención, a composiciones farmacéuticas que contienen dichos derivados y a su utilización en la prevención y tratamiento de
15 enfermedades.

65

La presente invención se refiere a nuevos derivados de pirazolo- e imidazo-pirimidina, a procesos para su obtención, a composiciones farmacéuticas que contienen dichos derivados y a su utilización en la prevención y tratamiento de enfermedades.

Más en particular, la presente invención se refiere a un compuesto de la fórmula I



en la que

- 10 A es =C(R⁴)-,
- D es =C(R⁵)-,
- E es =C(R⁶)-,
- o uno de A, D y E es =N-,
- L es =N- o =C(H)-,
- 15 M es =C(R⁷)-, cuando L es =N-; o M es =N-, cuando L es =C(H)-,
- Q es CF₃ o CHF₂,
- R¹ es -CN, piridinilo sin sustituir, piridinilo sustituido por alquilo C₁-C₄ o por alcohol C₁-C₄ o es el correspondiente N-óxido de piridina,
- 20 R² es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₄ o cicloalquilo C₃-C₆,
- R³ es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₄ o cicloalquilo C₃-C₆,
- R⁴ es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₄ sin sustituir o alquilo C₁-C₄ sustituido por flúor, alcoxi C₁-C₄ sin susti-

tuir o alcoxi C_1-C_4 sustituido por flúor, cicloalquilo C_3-C_6 sin sustituir o cicloalquilo C_3-C_6 sustituido por flúor, R^5 es hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_4 sin sustituir o alquilo C_1-C_4 sustituido por flúor, cicloalquilo C_3-C_6 sin sustituir o cicloalquilo C_3-C_6 sustituido por flúor, R^6 es hidrógeno o halógeno, y R^7 es hidrógeno, alquilo C_1-C_4 sin sustituir o alquilo C_1-C_4 sustituido por CN, cicloalquilo C_3-C_6 sin sustituir o cicloalquilo C_3-C_6 sustituido por CN, con la condición de que cuando A es $=C(R^4)-$, D es $=C(H)-$, E es $=C(H)-$, L es $=N-$, R^1 es $-CN$, R^2 es hidrógeno, R^3 es hidrógeno, y (a) M es $=C(H)-$, R^4 no es hidrógeno, cloro o metoxi; o (b) M es $=C(CH_3)-$, R^4 no es hidrógeno, y a sus sales de adición farmacéuticamente aceptables.

15 Son ejemplos de alquilo las cadenas carbonadas saturadas, lineales o ramificadas, que contienen de uno a 4 átomos de carbono, p.ej. metilo, etilo, y los isómeros del propilo y butilo, p.ej. isopropilo y tert-butilo. Los ejemplos de alquilo sustituido incluyen al CF_3 y CH_2CN . Un ejemplo de alcoxi es el etoxi, un ejemplo de etoxi sustituido es el OCH_2CF_3 . Los ejemplos de cicloalquilo incluyen al ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

25 Son ejemplos de piridinilo el piridin-2-ilo, piridin-3-ilo y piridin-4-ilo. Son ejemplos de piridinilo sustituido el metilpiridinilo, dimetilpiridinilo, hidroximetilpiridinilo y metiloxipiridinilo, p.ej. 2-metilpiridinilo, 2,6-dimetilpiridinilo, 2-hidroximetilpiridinilo y 2-metil-1-oxipiridinilo, p.ej. 2-metilpiridin-4-ilo, 2,6-dimetilpiridin-4-ilo, 2-hi-

67

droximetilpiridin-4-ilo y 2-metil-1-oxipiridin-4-ilo.

Son ejemplos de halógeno el cloro y el flúor.

A menos que se indique lo contrario, el término "alcohol" definido en esta descripción denota un resto alquilo que
5 tiene de 1 a 10 átomos de carbono, con preferencia de 1 a 6 y
con mayor preferencia de 1 a 4 átomos de carbono, ya
definidos antes, que está sustituido por uno, dos o tres
grupos hidroxilo, con preferencia por uno. Son ejemplos de
alcanoles el metanol, etanol, n-propan-2-ol, n-propan-3-ol,
10 isopropanol, i-butanol y los mencionados explícitamente en
los ejemplos de la presente solicitud.

El término "sal de adición farmacéuticamente aceptable"
indica cualquier sal derivada de un ácido o de una base,
inorgánicos u orgánicos. Los ejemplos incluyen las sales
15 clorhidrato, sulfato, fumarato, mesilato, fosfato, maleato y
tartrato. Dichas sales pueden obtenerse con arreglo a métodos
comunes y conocidos en general por cualquier persona experta
en la materia.

Están comprendidos por la fórmula I aquellos ejemplos
20 de la fórmula en la que:

A es $=C(R^4)-$,

D es $=C(R^5)-$,

E es $=C(R^6)-$,

o uno de A, D y E es $=N-$,

25 L es $=N-$ o $=C(H)-$,

M es $=C(R^7)-$, cuando L es $=N-$; o M es $=N-$, cuando L es
 $=C(H)-$,

Q es CF_3 ,

- R^1 es -CN, piridinilo sin sustituir, piridinilo sustituido por alquilo C_1-C_4 o el correspondiente N-óxido de piridina,
- R^2 es hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_4 o cicloalquilo C_3-C_6 ,
- 5 R^3 es hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_4 o cicloalquilo C_3-C_6 ,
- R^4 es hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_4 sin sustituir o alquilo C_1-C_4 sustituido por flúor, alcoxi C_1-C_4 sin sustituir o alcoxi C_1-C_4 sustituido por flúor, cicloalquilo C_3-C_6 sin sustituir o cicloalquilo C_3-C_6 sustituido por
- 10 flúor,
- R^5 es hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_4 sin sustituir o alquilo C_1-C_4 sustituido por flúor, cicloalquilo C_3-C_6 sin sustituir o cicloalquilo C_3-C_6 sustituido por flúor,
- R^6 es hidrógeno o halógeno, y
- 15 R^7 es hidrógeno, alquilo C_1-C_4 sin sustituir o alquilo C_1-C_4 sustituido por CN, cicloalquilo C_3-C_6 sin sustituir o cicloalquilo C_3-C_6 sustituido por CN,
- con la condición de que cuando A es $=C(R^4)-$, D es $=C(H)-$, E es $=C(H)-$, L es $=N-$, R^1 es -CN, R^2 es hidrógeno, R^3 es
- 20 hidrógeno, y (a) M es $=C(H)-$, R^4 no es hidrógeno, cloro o metoxi; o (b) M es $=C(CH_3)-$, R^4 no es hidrógeno,
- y sus sales de adición farmacéuticamente aceptables.

En una forma de ejecución, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que A es

25 $=C(R^4)-$, en la que R^4 es hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_4 sin sustituir o alquilo C_1-C_4 sustituido por flúor, alcoxi C_1-C_4 sin sustituir o alcoxi C_1-C_4 sustituido por flúor, cicloalquilo C_3-C_6 sin sustituir o cicloalquilo C_3-C_6 sustituido

por flúor. En otra forma de ejecución, la invención proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que A es $=C(R^4)-$, en la que R^4 es hidrógeno, Cl, F, CH_3 , CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 o OCH_2CF_3 . En otra forma de ejecución más, la invención
5 proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que A es $=C(R^4)-$, en la que R^4 es CF_3 .

En una forma de ejecución, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que D es $=C(R^5)-$, en la que R^5 es hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_4
10 sin sustituir o alquilo C_1-C_4 sustituido por flúor, cicloalquilo C_3-C_6 sin sustituir o cicloalquilo C_3-C_6 sustituido por flúor. En otra forma de ejecución, la invención proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que D es $=C(R^5)-$, en la que R^5 es hidrógeno, Cl, F, CH_3 o CF_3 . En otra
15 forma de ejecución más, la invención proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que D es $=C(R^5)-$, en la que R^5 es hidrógeno, F o CH_3 .

En una forma de ejecución, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que E es
20 $=C(R^6)-$, en la que R^6 es hidrógeno o halógeno. En otra forma de ejecución, la invención proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que E es $=C(R^6)-$, en la que R^6 es hidrógeno.

En una forma de ejecución, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que L es $=N-$.
25 En otra forma de ejecución, la invención proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que L es $=C(H)-$.

En una forma de ejecución, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que M es

=C(R⁷)-, en la que R⁷ es hidrógeno, alquilo C₁-C₄ sin
sustituir o alquilo C₁-C₄ sustituido por CN, cicloalquilo C₃-
C₆ sin sustituir o cicloalquilo C₃-C₆ sustituido por CN. En
otra forma de ejecución, la invención proporciona un
5 compuesto de la fórmula I, en la que M es =C(R⁷)-, en la que
R⁷ es hidrógeno. En otra forma de ejecución más, la invención
proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que M es
=C(R⁷)-, en la que R⁷ es alquilo C₁-C₄ sin sustituir o alquilo
C₁-C₄ sustituido por CN. En otra forma de ejecución, la
10 presente invención proporciona un compuesto de la fórmula I,
en la que M es =C(R⁷)-, en la que R⁷ es CH₃ o CH₂CN. En otra
forma de ejecución, la presente invención proporciona un
compuesto de la fórmula I, en la que M es =N-.

En una forma de ejecución, la presente invención pro-
15 porciona un compuesto de la fórmula I, en la que R¹ es -CN.
En otra forma de ejecución, la invención proporciona un
compuesto de la fórmula I, en la que R¹ es piridinilo sin
sustituir, piridinilo sustituido por alquilo C₁-C₄ o el co-
rrespondiente N-óxido de piridina. En otra forma de ejecución
20 más, la invención proporciona un compuesto de la fórmula I,
en la que R¹ es piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo,
metilpiridin-4-ilo, dimetilpiridin-4-ilo, hidroximetilpiri-
din-4-ilo o metiloxipiridin-4-ilo. En otra forma de ejecución
más, la invención proporciona un compuesto de la fórmula I,
25 en la que R¹ es piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, 2-metilpiridin-
4-ilo, 2,6-dimetilpiridin-4-ilo, 2-hidroximetilpiridin-4-ilo
o 2-metil-1-oxi-piridin-4-ilo. En otra forma de ejecución
más, la invención proporciona un compuesto de la fórmula I,

en la que R^1 es piridin-4-ilo, 2-metilpiridin-4-ilo o 2,6-dimetilpiridin-4-ilo.

En una forma de ejecución, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que R^2 es hidrógeno.

En una forma de ejecución, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que R^3 es hidrógeno.

En una forma de ejecución, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que

A es $=C(R^4)-$, en la que R^4 es hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_4 sin sustituir o alquilo C_1-C_4 sustituido por flúor, alcoxi C_1-C_4 sin sustituir o alcoxi C_1-C_4 sustituido por flúor, cicloalquilo C_3-C_6 sin sustituir o cicloalquilo C_3-C_6 sustituido por flúor,

D es $=C(R^5)-$, en la que R^5 es hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_4 sin sustituir o alquilo C_1-C_4 sustituido por flúor, cicloalquilo C_3-C_6 sin sustituir o cicloalquilo C_3-C_6 sustituido por flúor,

E es $=C(R^6)-$, en la que R^6 es hidrógeno o halógeno,

L es $=N-$ o $=C(H)-$,

M es $=C(R^7)-$, en la que R^7 es hidrógeno, alquilo C_1-C_4 sin sustituir o alquilo C_1-C_4 sustituido por CN, cicloalquilo C_3-C_6 sin sustituir o cicloalquilo C_3-C_6 sustituido por CN, cuando L es $=N-$; o M es $=N-$, cuando L es $=C(H)-$,

R^1 es $-CN$, piridinilo sin sustituir, piridinilo sustituido por alquilo C_1-C_4 , o el correspondiente N-óxido de piridina,

R^2 es hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_4 o cicloalquilo C_3-C_6 ,
 R^3 es hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_4 o cicloalquilo C_3-C_6 ,
 con la condición de que cuando A es $=C(R^4)-$, D es $=C(H)-$, E
 es $=C(H)-$, L es $=N-$, R^1 es $-CN$, R^2 es hidrógeno, R^3 es
 5 hidrógeno, y (a) M es $=C(H)-$, R^4 no es hidrógeno, cloro o
 metoxi; o (b) M es $=C(CH_3)-$, R^4 no es hidrógeno.

En otra forma de ejecución, la presente invención
 proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que

A es $=C(R^4)-$, en la que R^4 es hidrógeno, halógeno, alquilo
 10 C_1-C_4 sin sustituir o alquilo C_1-C_4 sustituido por flúor,
 alcoxi C_1-C_4 sin sustituir o alcoxi C_1-C_4 sustituido por
 flúor, cicloalquilo C_3-C_6 sin sustituir o cicloalquilo C_3-
 C_6 sustituido por flúor,

D es $=C(R^5)-$, en la que R^5 es hidrógeno, halógeno, alquilo
 15 C_1-C_4 sin sustituir o alquilo C_1-C_4 sustituido por flúor,
 cicloalquilo C_3-C_6 sin sustituir o cicloalquilo C_3-C_6 sus-
 tituido por flúor,

E es $=C(R^6)-$, en la que R^6 es hidrógeno o halógeno,

L es $=N-$,

20 M es $=C(R^7)-$, en la que R^7 es hidrógeno, alquilo C_1-C_4 sin
 sustituir o alquilo C_1-C_4 sustituido por CN, cicloalquilo
 C_3-C_6 sin sustituir o cicloalquilo C_3-C_6 sustituido por CN,
 R^1 es $-CN$, piridinilo sin sustituir, piridinilo sustituido
 por alquilo C_1-C_4 , o el correspondiente N-óxido de piri-
 25 dina,

R^2 es hidrógeno, halógeno o alquilo C_1-C_4 ,

R^3 es hidrógeno, halógeno o alquilo C_1-C_4 ,

con la condición de que cuando A es $=C(R^4)-$, D es $=C(H)-$, E

es $=C(H)-$, L es $=N-$, R^1 es $-CN$, R^2 es hidrógeno, R^3 es hidrógeno, y (a) M es $=C(H)-$, R^4 no es hidrógeno, cloro o metoxi; o (b) M es $=C(CH_3)-$, R^4 no es hidrógeno.

En otra forma de ejecución, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que

A es $=C(R^4)-$, en la que R^4 es hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_4 sin sustituir o alquilo C_1-C_4 sustituido por flúor, alcoxi C_1-C_4 sin sustituir o alcoxi C_1-C_4 sustituido por flúor, cicloalquilo C_3-C_6 sin sustituir o cicloalquilo C_3-C_6 sustituido por flúor,

D es $=C(R^5)-$, en la que R^5 es hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_4 sin sustituir o alquilo C_1-C_4 sustituido por flúor, cicloalquilo C_3-C_6 sin sustituir o cicloalquilo C_3-C_6 sustituido por flúor,

E es $=C(R^6)-$, en la que R^6 es hidrógeno o halógeno,

L es $=N-$,

M es $=C(R^7)-$, en la que R^7 es hidrógeno, alquilo C_1-C_4 sin sustituir o alquilo C_1-C_4 sustituido por CN, cicloalquilo C_3-C_6 sin sustituir o cicloalquilo C_3-C_6 sustituido por flúor,

R^1 es $-CN$,

R^2 es hidrógeno, halógeno o alquilo C_1-C_4 ,

R^3 es hidrógeno, halógeno o alquilo C_1-C_4 ,

con la condición de que cuando A es $=C(R^4)-$, D es $=C(H)-$, E es $=C(H)-$, L es $=N-$, R^1 es $-CN$, R^2 es hidrógeno, R^3 es hidrógeno, y (a) M es $=C(H)-$, R^4 no es hidrógeno, cloro o metoxi; o (b) M es $=C(CH_3)-$, R^4 no es hidrógeno.

En otra forma de ejecución, la presente invención proporciona

porciona un compuesto de la fórmula I, en la que

- A es $=C(R^4)-$, en la que R^4 es hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_4 sin sustituir o alquilo C_1-C_4 sustituido por flúor, alcoxí C_1-C_4 sin sustituir o alcoxí C_1-C_4 sustituido por flúor,
- 5 D es $=C(R^5)-$, en la que R^5 es hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_4 sin sustituir o alquilo C_1-C_4 sustituido por flúor,
- E es $=C(R^6)-$, en la que R^6 es hidrógeno o halógeno,
- L es $=N-$,
- 10 M es $=C(R^7)-$, en la que R^7 es hidrógeno, alquilo C_1-C_4 sin sustituir o alquilo C_1-C_4 sustituido por CN,
- R^1 es $-CN$, y
- R^2 y R^3 son hidrógeno,
- con la condición de que cuando A es $=C(R^4)-$, D es $=C(H)-$, E es $=C(H)-$, L es $=N-$, R^1 es $-CN$, R^2 es hidrógeno, R^3 es hidrógeno, y M es $=C(H)-$, R^4 no es hidrógeno, cloro o metoxi.

En otra forma de ejecución, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que

- A es $=C(R^4)-$, en la que R^4 es hidrógeno, halógeno, alquilo
- 20 C_1-C_4 sin sustituir o alquilo C_1-C_4 sustituido por flúor, alcoxí C_1-C_4 sin sustituir o alcoxí C_1-C_4 sustituido por flúor,
- D es $=C(R^5)-$, en la que R^5 es hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_4 sin sustituir o alquilo C_1-C_4 sustituido por flúor,
- 25 E es $=C(R^6)-$, en la que R^6 es hidrógeno o halógeno,
- L es $=N-$,
- M es $=C(R^7)-$, en la que R^7 es hidrógeno,
- R^1 es $-CN$, y

R^2 y R^3 son hidrógeno,

con la condición de que cuando A es $=C(R^4)-$, D es $=C(H)-$, E es $=C(H)-$, L es $=N-$, R^1 es $-CN$, R^2 es hidrógeno, R^3 es hidrógeno, y M es $=C(H)-$, R^4 no es hidrógeno, cloro o metoxi.

5 En otra forma de ejecución, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que

A es $=C(R^4)-$, en la que R^4 es hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_4 sin sustituir o alquilo C_1-C_4 sustituido por flúor, alcoxi C_1-C_4 sin sustituir o alcoxi C_1-C_4 sustituido por
10 flúor,

D es $=C(R^5)-$, en la que R^5 es hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_4 sin sustituir o alquilo C_1-C_4 sustituido por flúor,

E es $=C(R^6)-$, en la que R^6 es hidrógeno,

L es $=N-$,

15 M es $=C(R^7)-$, en la que R^7 es hidrógeno,

R^1 es $-CN$, y

R^2 y R^3 son hidrógeno,

con la condición de que cuando A es $=C(R^4)-$, D es $=C(H)-$, E es $=C(H)-$, L es $=N-$, R^1 es $-CN$, R^2 es hidrógeno, R^3 es hidró-
20 geno, y M es $=C(H)-$, R^4 no es hidrógeno, cloro o metoxi.

En otra forma de ejecución, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que

A es $=C(R^4)-$, en la que R^4 es hidrógeno, Cl, F, metilo o trifluormetilo, o 2-trifluoretoksi,

25 D es $=C(R^5)-$, en la que R^5 es hidrógeno, Cl, F, metilo o trifluormetilo,

E es $=C(R^6)-$, en la que R^6 es hidrógeno,

L es $=N-$,

M es $=C(R^7)-$, en la que R^7 es hidrógeno,

R^1 es $-CN$, y

R^2 y R^3 son hidrógeno,

con la condición de que cuando A es $=C(R^4)-$, D es $=C(H)-$, E
5 es $=C(H)-$, L es $=N-$, R^1 es $-CN$, R^2 es hidrógeno, R^3 es
hidrógeno, y M es $=C(H)-$, R^4 no es hidrógeno, cloro o metoxi.

En otra forma de ejecución, la presente invención pro-
porciona un compuesto de la fórmula I, en la que

A es $=C(R^4)-$, en la que R^4 es hidrógeno, halógeno, alquilo
10 C_1-C_4 sin sustituir o alquilo C_1-C_4 sustituido por flúor,
alcoxi C_1-C_4 sin sustituir o alcoxi C_1-C_4 sustituido por
flúor,

D es $=C(R^5)-$, en la que R^5 es hidrógeno, halógeno, alquilo
 C_1-C_4 sin sustituir o alquilo C_1-C_4 sustituido por flúor,

15 E es $=C(R^6)-$, en la que R^6 es hidrógeno o halógeno,

L es $=N-$,

M es $=C(R^7)-$, en la que R^7 es alquilo C_1-C_4 sin sustituir o
alquilo C_1-C_4 sustituido por CN,

R^1 es $-CN$, y

20 R^2 y R^3 son hidrógeno,

con la condición de que cuando A es $=C(R^4)-$, D es $=C(H)-$, E
es $=C(H)-$, L es $=N-$, R^1 es $-CN$, R^2 es hidrógeno, R^3 es
hidrógeno, y M es $=C(CH_3)-$, R^4 no es hidrógeno.

En otra forma de ejecución, la presente invención pro-
25 porciona un compuesto de la fórmula I, en la que

A es $=C(R^4)-$, en la que R^4 es hidrógeno, halógeno, alquilo
 C_1-C_4 sin sustituir o alquilo C_1-C_4 sustituido por flúor,
alcoxi C_1-C_4 sin sustituir o alcoxi C_1-C_4 sustituido por

flúor,

D es $=C(R^5)-$, en la que R^5 es hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_4 sin sustituir o alquilo C_1-C_4 sustituido por flúor,

E es $=C(R^6)-$, en la que R^6 es hidrógeno o halógeno,

5 L es $=N-$,

M es $=C(R^7)-$, en la que R^7 es hidrógeno, alquilo C_1-C_4 sin sustituir o alquilo C_1-C_4 sustituido por CN,

R^1 es piridinilo sin sustituir, piridinilo sustituido por alquilo C_1-C_4 , o el correspondiente N-óxido de piridina,

10 R^2 es hidrógeno, halógeno o alquilo C_1-C_4 y

R^3 es hidrógeno, halógeno o alquilo C_1-C_4 .

En otra forma de ejecución, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que

A es $=C(R^4)-$, en la que R^4 es hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_4 sin sustituir o alquilo C_1-C_4 sustituido por flúor,
15 alcoxi C_1-C_4 sin sustituir o alcoxi C_1-C_4 sustituido por flúor,

D es $=C(R^5)-$, en la que R^5 es hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_4 sin sustituir o alquilo C_1-C_4 sustituido por flúor,

20 E es $=C(R^6)-$, en la que R^6 es hidrógeno o halógeno,

L es $=N-$,

M es $=C(R^7)-$, en la que R^7 es hidrógeno,

R^1 es piridinilo sin sustituir, piridinilo sustituido por alquilo C_1-C_4 , o el correspondiente N-óxido de piridina,

25 R^2 y R^3 son hidrógeno.

En otra forma de ejecución, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que

A es $=C(R^4)-$, en la que R^4 es hidrógeno, halógeno, alquilo

C₁-C₄ sustituido por flúor, alcoxi C₁-C₄,

D es =C(R⁵)-, en la que R⁵ es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₄ sin sustituir o alquilo C₁-C₄ sustituido por flúor,

E es =C(R⁶)-, en la que R⁶ es hidrógeno o halógeno,

5 L es =N-,

M es =C(R⁷)-, en la que R⁷ es hidrógeno,

R¹ es piridin-4-ilo sin sustituir o piridin-4-ilo sustituido por alquilo C₁-C₄,

R² y R³ son hidrógeno.

10 En otra forma de ejecución, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que

A es =C(R⁴)-, en la que R⁴ es alquilo C₁-C₄ sustituido por flúor,

15 D es =C(R⁵)-, en la que R⁵ es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₄ sin sustituir o alquilo C₁-C₄ sustituido por flúor,

E es =C(R⁶)-, en la que R⁶ es hidrógeno,

L es =N-,

M es =C(R⁷)-, en la que R⁷ es hidrógeno,

20 R¹ es piridin-4-ilo sin sustituir o piridin-4-ilo sustituido por alquilo C₁-C₄,

R² y R³ son hidrógeno.

En otra forma de ejecución, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que

25 A es =C(R⁴)-, en la que R⁴ es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₄ sin sustituir o alquilo C₁-C₄ sustituido por flúor, alcoxi C₁-C₄ sin sustituir o alcoxi C₁-C₄ sustituido por flúor,

D es =C(R⁵)-, en la que R⁵ es hidrógeno, halógeno, alquilo

C₁-C₄ sin sustituir o alquilo C₁-C₄ sustituido por flúor,

E es =C(R⁶)-, en la que R⁶ es hidrógeno o halógeno,

L es =C(H)-,

M es =N-,

5 R¹ es -CN, piridinilo sin sustituir, piridinilo sustituido por alquilo C₁-C₄, o el correspondiente N-óxido de piridina,

R² es hidrógeno, halógeno o alquilo C₁-C₄, y

R³ es hidrógeno, halógeno o alquilo C₁-C₄.

10 En otra forma de ejecución, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que

A es =C(R⁴)-, en la que R⁴ es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₄ sin sustituir o alquilo C₁-C₄ sustituido por flúor, alcoxi C₁-C₄ sin sustituir o alcoxi C₁-C₄ sustituido por flúor,

15

D es =C(R⁵)-, en la que R⁵ es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₄ sin sustituir o alquilo C₁-C₄ sustituido por flúor,

E es =C(R⁶)-, en la que R⁶ es hidrógeno o halógeno,

L es =C(H)-,

20 M es =N-,

R¹ es -CN,

R² es hidrógeno, halógeno o alquilo C₁-C₄ y

R³ es hidrógeno, halógeno o alquilo C₁-C₄.

25 En otra forma de ejecución, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que

A es =C(R⁴)-, en la que R⁴ es hidrógeno o halógeno,

D es =C(R⁵)-, en la que R⁵ es hidrógeno,

E es =C(R⁶)-, en la que R⁶ es hidrógeno o halógeno,

L es =C(H)-,

M es =N-,

R¹ es -CN,

R² y R³ son hidrógeno.

- 5 En una forma de ejecución, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula I elegido entre
- 2-fenil-4-trifluormetil-imidazo[1,5-a]pirimidina-8-carbonitrilo,
- 2-(3-cloro-fenil)-4-trifluormetil-imidazo[1,5-a]pirimidina-8-carbonitrilo,
- 10 2-(4-trifluormetil-fenil)-4-trifluormetil-imidazo[1,5-a]pirimidina-8-carbonitrilo,
- 5-(4-trifluormetil-fenil)-7-trifluormetil-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbonitrilo,
- 15 5-(4-fluor-3-trifluormetil-fenil)-7-trifluormetil-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbonitrilo,
- 5-(3-cloro-4-fluor-fenil)-7-trifluormetil-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbonitrilo,
- 5-(4-cloro-3-metil-fenil)-7-trifluormetil-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbonitrilo,
- 20 5-(3,4-dicloro-fenil)-7-trifluormetil-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbonitrilo,
- 5-(4-cloro-3-metil-fenil)-7-trifluormetil-imidazo[1,5-a]pirimidina-8-carbonitrilo,
- 25 5-(3,4-dicloro-fenil)-7-trifluormetil-imidazo[1,5-a]pirimidina-8-carbonitrilo,
- 5-(4-cloro-fenil)-3-piridin-3-il-7-trifluormetil-pirazolo[1,5-a]pirimidina,

- 5-(4-cloro-fenil)-3-piridin-4-il-7-trifluormetil-pirazolo-
[1,5-a]pirimidina,
5-(4-cloro-3-metil-fenil)-3-piridin-4-il-7-trifluormetil-pi-
razolo[1,5-a]pirimidina,
5 5-(3-cloro-4-fluor-fenil)-3-piridin-3-il-7-trifluormetil-pi-
razolo[1,5-a]pirimidina,
5-(3-cloro-4-fluor-fenil)-3-piridin-4-il-7-trifluormetil-pi-
razolo[1,5-a]pirimidina,
5-(3,4-dicloro-fenil)-3-piridin-3-il-7-trifluormetil-pirazo-
10 lo[1,5-a]pirimidina,
5-(3,4-dicloro-fenil)-3-piridin-4-il-7-trifluormetil-pirazo-
lo[1,5-a]pirimidina,
5-(3-fluor-4-trifluormetil-fenil)-7-trifluormetil-imidazo-
[1,5-a]pirimidina-8-carbonitrilo,
15 5-(4-trifluormetil-fenil)-3-piridin-4-il-7-trifluormetil-pi-
razolo[1,5-a]pirimidina,
5-(3-trifluormetil-fenil)-3-piridin-4-il-7-trifluormetil-pi-
razolo[1,5-a]pirimidina,
5-(3-fluor-4-trifluormetil-fenil)-3-piridin-4-il-7-trifluor-
20 metil-pirazolo[1,5-a]pirimidina,
5-(4-cloro-fenil)-3-(2,6-dimetil-piridin-4-il)-7-trifluorme-
til-pirazolo[1,5-a]pirimidina,
5-(4-cloro-3-metil-fenil)-3-(2,6-dimetil-piridin-4-il)-7-
trifluormetil-pirazolo[1,5-a]pirimidina,
25 5-(3-cloro-4-fluor-fenil)-3-(2,6-dimetil-piridin-4-il)-7-
trifluormetil-pirazolo[1,5-a]pirimidina,
5-(3,4-dicloro-fenil)-3-(2,6-dimetil-piridin-4-il)-7-
trifluormetil-pirazolo[1,5-a]pirimidina,

- 5-(4-trifluormetil-fenil)-3-(2,6-dimetil-piridin-4-il)-7-trifluormetil-pirazolo[1,5-a]pirimidina,
5-(3-trifluormetil-fenil)-3-(2,6-dimetil-piridin-4-il)-7-trifluormetil-pirazolo[1,5-a]pirimidina,
5 5-(3-fluor-4-trifluormetil-fenil)-3-(2,6-dimetil-piridin-4-il)-7-trifluormetil-pirazolo[1,5-a]pirimidina,
5-(4-metil-3-trifluormetil-fenil)-3-(2,6-dimetil-piridin-4-il)-7-trifluormetil-pirazolo[1,5-a]pirimidina,
5-(4-cloro-fenil)-3-(2-metil-piridin-4-il)-7-trifluormetil-pirazolo[1,5-a]pirimidina,
10 5-(4-cloro-3-metil-fenil)-3-(2-metil-piridin-4-il)-7-trifluormetil-pirazolo[1,5-a]pirimidina,
5-(3-cloro-4-fluor-fenil)-3-(2-metil-piridin-4-il)-7-trifluormetil-pirazolo[1,5-a]pirimidina,
15 5-(3,4-dicloro-fenil)-3-(2-metil-piridin-4-il)-7-trifluormetil-pirazolo[1,5-a]pirimidina,
5-(4-trifluormetil-fenil)-3-(2-metil-piridin-4-il)-7-trifluormetil-pirazolo[1,5-a]pirimidina,
5-(3-trifluormetil-fenil)-3-(2-metil-piridin-4-il)-7-trifluormetil-pirazolo[1,5-a]pirimidina,
20 5-(3-fluor-4-trifluormetil-fenil)-3-(2-metil-piridin-4-il)-7-trifluormetil-pirazolo[1,5-a]pirimidina,
2-(4-metil-3-trifluormetil-fenil)-4-trifluormetil-imidazo[1,5-a]pirimidina-8-carbonitrilo,
25 5-(3-metil-4-trifluormetil-fenil)-3-piridin-4-il-7-trifluormetil-pirazolo[1,5-a]pirimidina,
5-(3-metil-4-trifluormetil-fenil)-3-(2,6-dimetil-piridin-4-il)-7-trifluormetil-pirazolo[1,5-a]pirimidina,

- 5- (3-metil-4-trifluormetil-fenil)-3-(2-metil-piridin-4-il)-7-trifluormetil-pirazolo[1,5-a]pirimidina,
2-(3-metil-4-trifluormetil-fenil)-4-trifluormetil-pirazolo-
[1,5-a]pirimidina-8-carbonitrilo,
5 2-(3-metil-4-trifluormetil-fenil)-4-trifluormetil-imidazo-
[1,5-a]pirimidina-8-carbonitrilo,
2-(4-trifluoretoxi-3-trifluormetil-fenil)-4-trifluormetil-pi-
razolo[1,5-a]pirimidina-8-carbonitrilo,
2-(4-trifluoretoxi-3-trifluormetil-fenil)-4-trifluormetil-
10 imidazo[1,5-a]pirimidina-8-carbonitrilo,
5-(4-etoxi-3-trifluormetil-fenil)-3-piridin-4-il-7-trifluor-
metil-pirazolo[1,5-a]pirimidina,
5-(4-trifluoretoxi-3-trifluormetil-fenil)-3-piridin-4-il-7-
trifluormetil-pirazolo[1,5-a]pirimidina,
15 5-(4-etoxi-3-trifluormetil-fenil)-3-(2-metil-piridin-4-il)-7-
trifluormetil-pirazolo[1,5-a]pirimidina,
5-(4-trifluoretoxi-3-trifluormetil-fenil)-3-(2-metil-piridin-
4-il)-7-trifluormetil-pirazolo[1,5-a]pirimidina,
5-(3-metil-4-trifluormetil-fenil)-3-(2-hidroximetil-piridin-
20 4-il)-7-trifluormetil-pirazolo[1,5-a]pirimidina,
5-(4-cloro-3-metil-fenil)-3-(2-metil-1-oxi-piridin-4-il)-7-
trifluormetil-pirazolo[1,5-a]pirimidina,
2-(4-cloro-3-metil-fenil)-8-piridin-3-il-4-trifluormetil-imid-
dazo[1,5-a]pirimidina,
25 2-(3-cloro-4-fluor-fenil)-8-piridin-3-il-4-trifluormetil-imid-
dazo[1,5-a]pirimidina,
2-(4-dicloro-fenil)-8-piridin-3-il-4-trifluormetil-imidazo-
[1,5-a]pirimidina,

- 8-piridin-3-il-4-trifluormetil-2-(4-trifluormetil-fenil)-imidazo[1,5-a]pirimidina,
2-(3-metil-4-trifluormetil-fenil)-8-piridin-3-il-4-trifluormetil-imidazo[1,5-a]pirimidina,
5 2-(4-cloro-3-metil-fenil)-8-piridin-4-il-4-trifluormetil-imidazo[1,5-a]pirimidina,
2-(3-cloro-4-fluor-fenil)-8-piridin-4-il-4-trifluormetil-imidazo[1,5-a]pirimidina,
2-(4-dicloro-fenil)-8-piridin-4-il-4-trifluormetil-imidazo-
10 [1,5-a]pirimidina,
8-piridin-4-il-4-trifluormetil-2-(3-trifluormetil-fenil)-imidazo[1,5-a]pirimidina,
8-piridin-4-il-4-trifluormetil-2-(4-trifluormetil-fenil)-imidazo[1,5-a]pirimidina,
15 2-(4-metil-3-trifluormetil-fenil)-8-piridin-4-il-4-trifluormetil-imidazo[1,5-a]pirimidina,
2-(4-etoxi-3-trifluormetil-fenil)-8-piridin-4-il-4-trifluormetil-imidazo[1,5-a]pirimidina,
8-piridin-4-il-2-[4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-3-trifluormetil-fenil]-4-trifluormetil-imidazo[1,5-a]pirimidina,
20 2-(3-metil-4-trifluormetil-fenil)-8-piridin-4-il-4-trifluormetil-imidazo[1,5-a]pirimidina,
2-(4-cloro-fenil)-8-(2-metil-piridin-4-il)-4-trifluormetil-imidazo[1,5-a]pirimidina,
25 2-(3-cloro-4-fluor-fenil)-8-(2-metil-piridin-4-il)-4-trifluormetil-imidazo[1,5-a]pirimidina,
2-(4-dicloro-fenil)-8-(2-metil-piridin-4-il)-4-trifluormetil-imidazo[1,5-a]pirimidina,

- 8-(2-metil-piridin-4-il)-4-trifluormetil-2-(4-trifluormetil-fenil)-imidazo[1,5-a]pirimidina,
2-(4-etoxi-3-trifluormetil-fenil)-8-(2-metil-piridin-4-il)-4-trifluormetil-imidazo[1,5-a]pirimidina,
5 8-(2-metil-piridin-4-il)-2-[4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-3-trifluormetil-fenil]-4-trifluormetil-imidazo[1,5-a]pirimidina,
2-(3-metil-4-trifluormetil-fenil)-8-(2-metil-piridin-4-il)-4-trifluormetil-imidazo[1,5-a]pirimidina,
10 {4-[5-(4-cloro-3-metil-fenil)-7-trifluormetil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]-piridin-2-il}-metanol,
{4-[5-(3,4-dicloro-fenil)-7-trifluormetil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]-piridin-2-il}-metanol,
5-(3-etoxi-4-trifluormetil-fenil)-3-piridin-4-il-7-trifluormetil-pirazolo[1,5-a]pirimidina,
15 5-(3-etoxi-4-trifluormetil-fenil)-3-(2-metil-piridin-4-il)-7-trifluormetil-pirazolo[1,5-a]pirimidina,
2-(3-etoxi-4-trifluormetil-fenil)-8-piridin-4-il-4-trifluormetil-imidazo[1,5-a]pirimidina,
20 3-piridin-4-il-5-[3-(2,2,2-trifluor-etoxi)-4-trifluormetil-fenil]-7-trifluormetil-pirazolo[1,5-a]pirimidina,
3-(2,6-dimetil-piridin-4-il)-5-[3-(2,2,2-trifluor-etoxi)-4-trifluormetil-fenil]-7-trifluormetil-pirazolo[1,5-a]pirimidina,
25 3-(2-metil-piridin-4-il)-5-[3-(2,2,2-trifluor-etoxi)-4-trifluormetil-fenil]-7-trifluormetil-pirazolo[1,5-a]pirimidina,
8-piridin-4-il-2-[3-(2,2,2-trifluor-etoxi)-4-trifluormetil-

- fenil]-4-trifluormetil-imidazo[1,5-a]pirimidina,
8-(2-metil-piridin-4-il)-2-[3-(2,2,2-trifluor-etoxi)-4-trifluormetil-fenil]-4-trifluormetil-imidazo[1,5-a]pirimidina,
5 5-(3,4-bis-trifluormetil-fenil)-3-piridin-4-il-7-trifluormetil-pirazolo[1,5-a]pirimidina,
5-(3,4-bis-trifluormetil-fenil)-3-(2-metil-piridin-4-il)-7-trifluormetil-pirazolo[1,5-a]pirimidina,
2-(3,4-bis-trifluormetil-fenil)-8-(2-metil-piridin-4-il)-4-trifluormetil-imidazo[1,5-a]pirimidina,
10 2-(4-bromo-fenil)-8-(2-metil-piridin-4-il)-4-trifluormetil-imidazo[1,5-a]pirimidina,
5-(4-bromo-fenil)-3-piridin-4-il-7-trifluormetil-pirazolo[1,5-a]pirimidina,
15 5-(4-bromo-fenil)-3-(2-metil-piridin-4-il)-7-trifluormetil-pirazolo[1,5-a]pirimidina,
7-difluormetil-3-piridin-4-il-5-(4-trifluormetil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina,
7-difluormetil-3-(2-metil-piridin-4-il)-5-(4-trifluormetil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina y
20 7-difluormetil-3-(2-metil-piridin-4-il)-5-(3-metil-4-trifluormetil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina.

En otra forma de ejecución, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula I elegido entre

- 25 5-(4-cloro-3-metil-fenil)-7-trifluormetil-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbonitrilo,
5-(4-cloro-fenil)-3-piridin-4-il-7-trifluormetil-pirazolo[1,5-a]pirimidina,

- 5-(4-cloro-3-metil-fenil)-3-piridin-4-il-7-trifluormetil-pi-
razolo[1,5-a]pirimidina,
5-(3-cloro-4-fluor-fenil)-3-piridin-4-il-7-trifluormetil-pi-
razolo[1,5-a]pirimidina,
5 5-(4-trifluormetil-fenil)-3-piridin-4-il-7-trifluormetil-pi-
razolo[1,5-a]pirimidina,
5-(3-trifluormetil-fenil)-3-piridin-4-il-7-trifluormetil-pi-
razolo[1,5-a]pirimidina,
5-(3-fluor-4-trifluormetil-fenil)-3-piridin-4-il-7-trifluor-
10 metil-pirazolo[1,5-a]pirimidina,
5-(4-cloro-3-metil-fenil)-3-(2,6-dimetil-piridin-4-il)-7-
trifluormetil-pirazolo[1,5-a]pirimidina,
5-(3,4-dicloro-fenil)-3-(2,6-dimetil-piridin-4-il)-7-
trifluormetil-pirazolo[1,5-a]pirimidina,
15 5-(3-fluor-4-trifluormetil-fenil)-3-(2,6-dimetil-piridin-4-
il)-7-trifluormetil-pirazolo[1,5-a]pirimidina,
5-(4-cloro-fenil)-3-(2-metil-piridin-4-il)-7-trifluormetil-
pirazolo[1,5-a]pirimidina,
5-(3,4-dicloro-fenil)-3-(2-metil-piridin-4-il)-7-trifluorme-
20 til-pirazolo[1,5-a]pirimidina,
5-(4-trifluormetil-fenil)-3-(2-metil-piridin-4-il)-7-
trifluormetil-pirazolo[1,5-a]pirimidina,
5-(3-trifluormetil-fenil)-3-(2-metil-piridin-4-il)-7-
trifluormetil-pirazolo[1,5-a]pirimidina,
25 5-(3-metil-4-trifluormetil-fenil)-3-piridin-4-il-7-trifluor-
metil-pirazolo[1,5-a]pirimidina,
5-(3-metil-4-trifluormetil-fenil)-3-(2,6-dimetil-piridin-4-
il)-7-trifluormetil-pirazolo[1,5-a]pirimidina,

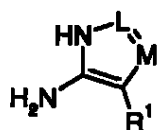
5-(3-metil-4-trifluormetil-fenil)-3-(2-metil-piridin-4-il)-7-trifluormetil-pirazolo[1,5-a]pirimidina y
5-(4-etoxi-3-trifluormetil-fenil)-3-piridin-4-il-7-trifluor-
metil-pirazolo[1,5-a]pirimidina.

- 5 La presente invención proporciona además un proceso de obtención de un compuesto de la fórmula I que consiste en hacer reaccionar un compuesto de la fórmula II



en la que

- 10 A es =C(R⁴)-, en la que R⁴ es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₄ sin sustituir o alquilo C₁-C₄ sustituido por flúor, alcoxi C₁-C₄ sin sustituir o alcoxi C₁-C₄ sustituido por flúor, cicloalquilo C₃-C₆ sin sustituir o cicloalquilo C₃-C₆ sustituido por flúor,
- 15 D es =C(R⁵)-, en la que R⁵ es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₄ sin sustituir o alquilo C₁-C₄ sustituido por flúor, cicloalquilo C₃-C₆ sin sustituir o cicloalquilo C₃-C₆ sustituido por flúor,
- E es =C(R⁶)-, en la que R⁶ es hidrógeno o halógeno,
- 20 o uno de A, D y E es =N-,
- R² es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₄ o cicloalquilo C₃-C₆,
- y
- R³ es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₄ o cicloalquilo C₃-C₆,
- con un compuesto de la fórmula III



(III)

en la que

L es =N- o =C(H)-,

M es =C(R⁷)-, cuando L es =N-; o M es =N-, cuando L es

5 =C(H)-,

R¹ es -CN, piridinilo sin sustituir, piridinilo sustituido por alquilo C₁-C₄ o el correspondiente N-óxido de piridina y

10 R⁷ es hidrógeno, alquilo C₁-C₄ sin sustituir o alquilo C₁-C₄ sustituido por CN, cicloalquilo C₃-C₆ sin sustituir o cicloalquilo C₃-C₆ sustituido por CN.

Los compuestos de partida de las fórmulas II y III son conocidos o pueden obtenerse a partir de los correspondientes compuestos conocidos.

15 La reacción puede tener lugar en presencia de un disolvente, p.ej. ácido acético, en condiciones, p.ej., de reflujo. La obtención de compuestos de la fórmula I se ilustra en los ejemplos siguientes.

Ejemplo S1: Obtención de 1-fenil-4,4,4-trifluor-
20 **butano-1,3-dionas (procedimiento general A)**

A una solución agitada de trifluoracetato de etilo (1,1 eq.) en éter de metilo y tert-butilo se le añade por goteo una solución 5,4 M de metanolato sódico en metanol y después una solución de un derivado de acetofenona (1,1 eq.) en éter
25 de metilo y tert-butilo. Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 20 h, se vierte sobre agua-

hielo, se acidifica con HCl 2N y se extrae con éter de dietilo (dos veces). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera (dos veces), se secan (MgSO₄) y se concentran por evaporación. Se usa el producto sin más purificación.

derivado de acetofenona	1-fenil-4,4,4-trifluor-butano-1,3-diona resultante	n°
3-cloro-acetofenona	1-(3-cloro-fenil)-4,4,4-trifluor-butano-1,3-diona	S1.1
4-metil-acetofenona	1-(4-metil-fenil)-4,4,4-trifluor-butano-1,3-diona	S1.2
2-cloro-acetofenona	1-(2-cloro-fenil)-4,4,4-trifluor-butano-1,3-diona	S1.3
2,4-dicloro-acetofenona	1-(2,4-dicloro-fenil)-4,4,4-trifluor-butano-1,3-diona	S1.4
3-metil-acetofenona	1-(3-metil-fenil)-4,4,4-trifluor-butano-1,3-diona	S1.5
3-trifluormetil-acetofenona	1-(3-trifluormetil-fenil)-4,4,4-trifluor-butano-1,3-diona	S1.6
4-trifluormetil-acetofenona	1-(4-trifluormetil-fenil)-4,4,4-trifluor-butano-1,3-diona	S1.7
3-fluor-acetofenona	1-(3-fluor-fenil)-4,4,4-trifluor-butano-1,3-diona	S1.8
4-fluor-acetofenona	1-(4-fluor-fenil)-4,4,4-trifluor-butano-1,3-diona	S1.9
2,4-difluor-acetofenona	1-(2,4-difluor-fenil)-4,4,4-trifluor-butano-1,3-diona	S1.10
2-fluor-acetofenona	1-(2-fluor-fenil)-4,4,4-trifluor-butano-1,3-diona	S1.11
3,4-difluor-acetofenona	1-(3,4-difluor-fenil)-4,4,4-trifluor-butano-1,3-diona	S1.12
4-fluor-3-	1-(4-fluor-3-trifluormetil-fenil)-	S1.13

derivado de acetofenona	1-fenil-4,4,4-trifluor-butano-1,3-diona resultante	n°
trifluormetil-acetofenona	4,4,4-trifluor-butano-1,3-diona	
3-cloro-4-fluor-acetofenona	1-(3-cloro-4-fluor-fenil)-4,4,4-trifluor-butano-1,3-diona	S1.14
4-cloro-3-metil-acetofenona	1-(4-cloro-3-metil-fenil)-4,4,4-trifluor-butano-1,3-diona	S1.15
3,4-dicloro-acetofenona	1-(3,4-dicloro-fenil)-4,4,4-trifluor-butano-1,3-diona	S1.16
4-cloro-acetofenona	1-(4-cloro-fenil)-4,4,4-trifluor-butano-1,3-diona	S1.17
3-fluor-4-trifluormetil-acetofenona	1-(3-fluor-4-trifluormetil-fenil)-4,4,4-trifluor-butano-1,3-diona	S1.18
3-metil-4-trifluormetil-acetofenona	1-(3-metil-4-trifluormetil-fenil)-4,4,4-trifluor-butano-1,3-diona	S1.19
4-trifluoretoksi-3-trifluormetil-acetofenona	1-(4-trifluoretoksi-3-trifluormetil-fenil)-4,4,4-trifluor-butano-1,3-diona	S1.20
4-metil-3-trifluormetil-acetofenona	1-(4-metil-3-trifluormetil-fenil)-4,4,4-trifluor-butano-1,3-diona	S1.21
4-etoxi-3-trifluormetil-acetofenona	1-(4-etoxi-3-trifluormetil-fenil)-4,4,4-trifluor-butano-1,3-diona	S1.22
acetofenona	1-fenil-4,4,4-trifluor-butano-1,3-diona	S1.23
4-metoxi-acetofenona	1-(4-metoxi-fenil)-4,4,4-trifluor-butano-1,3-diona	S1.24
2-metil-aceto-	1-(2-metil-fenil)-4,4,4-trifluor-	S1.25

derivado de acetofenona	1-fenil-4,4,4-trifluor-butano-1,3-diona resultante	n°
fenona	butano-1,3-diona	
3-etoxi-4-trifluormetil-acetofenona	1-(3-etoxi-4-trifluormetil-fenil)-4,4,4-trifluor-butano-1,3-diona	S1.26
3-(2,2,2-trifluoretoxi)-4-trifluormetil-acetofenona	1-[3-(2,2,2-trifluoretoxi)-4-trifluormetil-fenil]-4,4,4-trifluor-butano-1,3-diona	S1.27
3,4-bis-trifluormetil-acetofenona	1-(3,4-bis-trifluormetil-fenil)-4,4,4-trifluor-butano-1,3-diona	S1.28
4-bromo-acetofenona	1-(4-bromo-fenil)-4,4,4-trifluor-butano-1,3-diona	S1.29
4-metoxi-acetofenona	4,4-difluor-1-(4-metoxi-fenil)-butano-1,3-diona	S1.30

n°: número de compuesto de la 1-fenil-4,4,4-trifluor-butano-1,3-diona resultante

Ejemplo S2: Obtención de 1-piridinil-4,4,4-trifluor-butano-1,3-dionas (procedimiento general A)

5 A una solución agitada de trifluoracetato de etilo (1,1 eq.) en éter de metilo y tert-butilo se le añade por goteo una solución 5,4 M de metanolato sódico en metanol y después una solución de un derivado de acetilpiridina (1,1 eq.) en éter de metilo y tert-butilo. Se agita la mezcla reaccionante

10 a temperatura ambiente durante 20 h, se vierte sobre agua-hielo, se acidifica con HCl 2N y se extrae con éter de dietilo (dos veces). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua (20 ml), se reúnen las fases acuosas, se neutralizan

con una solución sat. de NaHCO₃ y se concentran por evaporación hasta sequedad. Se agita el sólido obtenido tres veces con una mezcla caliente de diclorometano/MeOH 9:1 y se filtra. Se reúnen las fases orgánicas, se secan (MgSO₄) y se concentran por evaporación. El producto en bruto puede seguir purificándose por cristalización.

derivado de acetilpiridina	1-fenil-4,4,4-trifluor-butano-1,3-diona resultante	n°
2-acetilpiridina	1-piridin-2-il-4,4,4-trifluor-butano-1,3-diona	S2.1
3-acetilpiridina	1-piridin-3-il-4,4,4-trifluor-butano-1,3-diona	S2.2
4-acetilpiridina	1-piridin-4-il-4,4,4-trifluor-butano-1,3-diona	S2.3

Ejemplo S3: Obtención de 3-amino-piridinil-pirazoles

Con arreglo a un procedimiento descrito en Bioorg. Med. Chem. Lett. 12 (2002) 3537 - 3541] se obtienen los siguientes 3-amino-piridinil-pirazoles partiendo de las piridinas apropiadas:

piridina	3-amino-piridinil-pirazol resultante [CAS N°]	n°
3-cianometil-piridina	3-amino-4-(3-piridinil)-pirazol [40545-68-2]	S3.1
4-cianometil-piridina	3-amino-4-(4-piridinil)-pirazol [216661-87-9]	S3.2
2-cianometil-piridina	3-amino-4-(2-piridinil)-pirazol [493038-87-2]	S3.3
4-cianometil-2,6-dimetil-piridina	3-amino-4-(2,6-dimetil-4-piridinil)-pirazol	S3.4

92

[130138-46-4]		
4-cianometil-2-metil-piridina [130138-46-4]	3-amino-4-(2-metil-4-piridinil)-pirazol	S3.5

nº: número de compuesto del 3-amino-piridinil-pirazol resultante

Ejemplo S4: Obtención de la 4-(2-metil-piridin-4-il)-2H-pirazol-3-ilamina

5 a) A una mezcla agitada de 4-hidroximetil-2-metil-piridina [CAS nº 105250-16-6] (3,37 g, 27,4 mmoles), cianuro potásico (3,56 g, 54,7 mmoles) y 18-corona-6 (0,72 g, 2,74 mmoles) en acetonitrilo (75 ml) se le añade por goteo a 15 - 20°C una solución de tributilfosfina (7,16 g, 30,1 mmoles) en
10 acetonitrilo (25 ml). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 25 h, se vierte sobre agua (100 ml) y se extrae con acetato de etilo (3 x 100 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua (3 x 100 ml), salmuera (100 ml), se secan (MgSO₄) y se concentran por evaporación.
15 Se sigue purificando el producto en bruto por cromatografía de columna a través de gel de sílice (acetato de etilo), obteniéndose la 4-cianometil-2-metil-piridina (2,26 g, 62%) en forma de aceite marrón.

 b) Se calienta en condiciones de reflujo una mezcla
20 agitada de 4-cianometil-2-metil-piridina (2,51 g, 19,0 mmoles) y dimetilacetal de la N,N-dimetilformamida (7,63 ml, 57,0 mmoles) durante 15 min, se concentra por evaporación y se purifica el producto en bruto por cromatografía de columna a través de gel de sílice (diclorometano/metanol/NH₄OH

95

80:10:1), obteniéndose 2,08 g de un sólido, que se cristaliza en éter de dietilo/hexano, obteniéndose el 3-dimetilamino-2-(2-metil-piridin-4-il)-acrilonitrilo (1,94 g, 55%) en forma de sólido marrón; p.f. 126°C.

5 c) A una solución agitada de 3-dimetilamino-2-(2-metil-piridin-4-il)-acrilonitrilo (1,8 g, 9,61 mmoles) en etanol (18 ml) se le añade a temperatura ambiente la hidrazina monohidratada (1,03 ml, 21,1 mmoles), se calienta la mezcla reaccionante a reflujo durante 16 h y se concentra por evapo-
10 ración. Se purifica por cromatografía de columna a través de gel de sílice (diclorometano/metanol/NH₄OH 80:10:1) y se cristaliza en éter de dietilo, obteniéndose la 4-(2-metil-piridin-4-il)-2H-pirazol-3-ilamina (0,6 g, 36%) en forma de sólido anaranjado. EM (ISP) 175,1 [(M+H)⁺]; p.f. 230°C.

15 **Ejemplo 85: Obtención de la 4-(2,6-dimetil-piridin-4-il)-2H-pirazol-3-ilamina**

 a) Se calienta en condiciones de reflujo una mezcla agitada de 4-cianometil-2,6-dimetil-piridina [CAS n° 130138-46-4] (2,20 g, 15,1 mmoles) y dimetilacetal de la N,N-
20 dimetilformamida (6,04 ml, 45,2 mmoles) durante 15 min, se concentra por evaporación y se purifica el producto en bruto por cromatografía de columna a través de gel de sílice (diclorometano/metanol/NH₄OH 80:10:1), obteniéndose 2,6 g de un sólido, que se cristaliza en éter de dietilo/hexano, obte-
25 niéndose el 3-dimetilamino-2-(2,6-dimetil-piridin-4-il)-acrilonitrilo (2,44 g, 81%) en forma de sólido marrón; p.f. 149°C.

 b) A una solución agitada de 3-dimetilamino-2-(2,6-

dimetil-piridin-4-il)-acrilonitrilo (2,2 g, 10,9 mmoles) en etanol (22 ml) se le añade a temperatura ambiente hidrazina monohidratada (1,17 ml, 24,1 mmoles), se calienta la mezcla reaccionante a reflujo durante 23 h y se concentra por evaporación. Se purifica por cromatografía de columna a través de gel de sílice (diclorometano/metanol/NH₄OH 80:10:1) y se cristaliza en éter de dietilo, obteniéndose la 4-(2,6-dimetil-piridin-4-il)-2H-pirazol-3-ilamina (0,8 g, 39%) en forma de sólido ligeramente marrón. EM (ISP) 189,3 [(M+H)⁺]; p.f. 222°C.

S6: Diclorhidrato del 2-amino-3-(3-piridinil)-1H-imidazol

a) A una solución agitada de ácido sulfúrico (14 ml, 95 - 97%) y HNO₃ (10 ml, fum.) se le añade a 0°C el 3-(3-piridinil)-1H-imidazol [CAS n° 51746-85-1, producto comercial] (4,25 g, 29,3 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 45 min y a 50°C durante 6 h y se vierte sobre agua-hielo (100 ml). Se añade NaHCO₃ sólido a la mezcla en agitación hasta que se alcanza un pH de 5-6, se recoge por filtración el producto precipitado y se lava con agua y hexano, obteniéndose el 2-nitro-3-(3-piridinil)-1H-imidazol (5,53 g, 99%) en forma de sólido blanco mate; p.f. 261°C.

b) Una solución agitada de 2-nitro-3-(3-piridinil)-1H-imidazol (5,14 g, 27,0 mmoles) en metanol (800 ml) se hidrogena a temperatura ambiente con níquel Raney (2,5 g) durante 4 h. Se separa el catalizador por filtración, se añade ácido clorhídrico 3N (30 ml) y se concentra la solución hasta 50

95

ml. Se añade éter de dietilo con agitación y se recoge por filtración el producto precipitado, obteniéndose el diclorhidrato del 2-amino-3-(3-piridinil)-1H-imidazol (5,39 g, 86%) en forma de sólido marrón. EM (ISP) 161,2 [(M+H)⁺]; p.f. 5 253°C.

S7: 2-Amino-3-(4-piridinil)-1H-imidazol

a) A una solución agitada de ácido sulfúrico (21 ml, 95 - 97%) y HNO₃ (15 ml, fum.) se le añade a 0°C el 3-(4-piridinil)-1H-imidazol [CAS n° 51746-87-3] (6,36 g, 43,8 mmoles).
10 Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 45 min, a 55°C durante 23 h y a 100°C durante 2 h y se vierte sobre agua-hielo (200 ml). A la mezcla agitada se le añade una solución de hidróxido sódico (32%) hasta alcanzar un pH de 5-6, se recoge por filtración el producto
15 precipitado y se lava con agua y hexano, obteniéndose el 2-nitro-3-(4-piridinil)-1H-imidazol (7,95 g, 95%) en forma de sólido ligeramente amarillo; p.f. 234°C.

b) Una solución agitada de 2-nitro-3-(4-piridinil)-1H-imidazol (1,19 g, 6,26 mmoles) en 7N metanol/NH₃ (25 ml) y
20 metanol (25 ml) se hidrogena a temperatura ambiente con níquel Raney (1 g) durante 4 h. Se separa el catalizador por filtración y se concentra la solución por evaporación. Se purifica el producto en bruto por cromatografía de columna a través de gel de sílice (diclorometano/metanol/NH₄OH
25 40:10:1), obteniéndose el 2-amino-3-(4-piridinil)-1H-imidazol (0,85 g, 85%) en forma de sólido verde. EM (ISP) 161,2 [(M+H)⁺]; p.f. 190°C.

S8: 2-Amino-3-(2-metil-4-piridinil)-1H-imidazol

a) A una suspensión agitada de 4-acetil-2-metil-piridina [CAS nº 2732-28-7] (9,7 g, 71,8 mmoles) en agua (115 ml) se le añade a temperatura ambiente clorhidrato de hidroxilamina (8,48 g, 122 mmoles) y se calienta la mezcla a 70°C. 5 A esta temperatura se le añade por goteo metanol (145 ml) durante un período de 15 min y después se le añade por goteo durante un período de 15 min una solución de acetato sódico trihidratado (25,4 g, 187 mmoles) en agua (115 ml). Se agita la mezcla reaccionante a 80°C durante 3,5 h, se le añade 10 salmuera (150 ml) y se extrae la solución con acetato de etilo (2 x 250 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera (150 ml), se secan (MgSO₄) y se concentran por evaporación. Se purifica el producto en bruto por cristalización en acetato de etilo/hexano, obteniéndose la 1-(2- 15 metil-piridin-4-il)-etanona-oxima (7,25 g, 67%) en forma de sólido blanco mate; p.f. 154°C.

b) A una solución agitada de 1-(2-metil-piridin-4-il)-etanona-oxima (7,14 g, 47,5 mmoles) en piridina (20 ml) se le añade a temperatura ambiente cloruro de tolueno-4-sulfonilo 20 (9,88 g, 51,8 mmoles), se agita la mezcla reaccionante durante 3 h, se vierte sobre agua-hielo (300 ml) y se recoge por filtración el sólido precipitado. Se añade hexano (100 ml), se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 1 h y se recoge el producto por filtración, obteniéndose la 1-(2- 25 metil-piridin-4-il)-(O-tolueno-4-sufonil)-etanona-oxima (11,1 g, 77%) en forma de sólido blanco; p.f. 91°C.

c) A una suspensión agitada de 1-(2-metil-piridin-4-il)-(O-tolueno-4-sufonil)-etanona-oxima (11,0 g, 36,1 mmoles)

en etanol (35 ml) se le añade una solución de etanolato potásico (5,03 g, 56,7 mmoles) en etanol (35 ml) y se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 17 h. Se recoge por filtración el sólido precipitado y se lava con 5 éter de dietilo (200 ml). Se reúnen los líquidos filtrados, se lavan con HCl 2N (2 x 80 ml, 1 x 40 ml), se reúnen las fases acuosas y se concentran por evaporación, obteniéndose el diclorhidrato de la 1-(2-metil-piridin-4-il)-2-amino-etanona en bruto (8,51 g, 99%), en forma de sólido ligeramente 10 marrón, que se utiliza sin más purificación.

d) A una solución agitada del diclorhidrato de la 1-(2-metil-piridin-4-il)-2-amino-etanona en bruto (8,50 g, 35,8 mmoles) en agua (60 ml) se le añade a temperatura ambiente tiocianato potásico (16,4 g, 168 mmoles) y se calienta la 15 mezcla reaccionante a reflujo durante 3 h y se mantiene a 0°C durante 2 h. Se recoge por filtración el sólido precipitado, se añade una solución saturada de bicarbonato sódico (100 ml) y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 2 h. Se recoge el producto por filtración, obteniéndose la 4-(2-metil-piridin-4-il)-1,3-dihidro-imidazol-2-tiona (5,44 g, 79%) 20 en forma de sólido ligeramente marrón; EM (ISP) 192,2 [(M+H)⁺].

e) A una solución agitada de HNO₃ (43,3 ml, 65%) y agua (130 ml) se le añade a 80°C en pequeñas porciones la 4-(2-metil-piridin-4-il)-1,3-dihidro-imidazol-2-tiona (5,20 g, 27,2 mmoles) y se mantiene la mezcla en las condiciones de reflujo durante 2 h. Se enfría la mezcla reaccionante (hielo) y se añade NaHCO₃ sólido para basificar la solución. Se añade 25

NaCl sólido y se extrae la solución con THF (3 x 200 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan (MgSO_4) y se concentran por evaporación, obteniéndose el 3-(2-metil-4-piridinil)-1H-imidazol (4,16 g, 96%) en forma de sólido amarillo; EM (ISP) 160,2 [(M+H)⁺].

f) A una solución agitada de ácido sulfúrico (14 ml, 95 - 97%) y HNO_3 (10 ml, fum.) se le añade a 0°C el 3-(2-metil-4-piridinil)-1H-imidazol (4,0 g, 25,1 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 50 min, a 100°C durante 2,5 h y a 110°C durante 10 h y se vierte sobre agua-hielo (70 ml). Se añade NaHCO_3 sólido a la mezcla reaccionante hasta alcanzar un pH de 5. Se extrae la solución con THF (4 x 200 ml), se reúnen las fases orgánicas, se secan (MgSO_4) y se concentran por evaporación, obteniéndose el 2-nitro-3-(2-metil-4-piridinil)-1H-imidazol (3,4 g, 66%) en forma de sólido ligeramente amarillo; EM (ISP) 205,2 [(M+H)⁺].

g) Se hidrogena una solución agitada de 2-nitro-3-(2-metil-4-piridinil)-1H-imidazol (3,40 g, 16,6 mmoles) en 7N metanol/ NH_3 (70 ml) y metanol (70 ml) a temperatura ambiente con níquel Raney (2,9 g) durante 2 h. Se separa el catalizador por filtración y se concentra la solución por evaporación. Se purifica el producto en bruto por cromatografía de columna a través de gel de sílice (diclorometano/metanol/ NH_4OH 40:10:1), obteniéndose el 2-amino-3-(2-metil-4-piridinil)-1H-imidazol (1,71 g, 59%) en forma de sólido verde. EM (ISP) 175,1 [(M+H)⁺]; p.f. 167°C.

Ejemplo 1: Obtención de fenil-7-trifluormetil-pirazolo-

[1,5-a]pirimidina-3-carbonitrilos y piridinil-7-trifluormetil-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbonitrilos (procedimiento general B)

Se calienta hasta las condiciones de reflujo durante 5 3,5 h una mezcla agitada del producto comercial 3-amino-4-ciano-pirazol (1 eq.) y una 1-fenil-4,4,4-trifluor-butano-1,3-diona o 1-piridin-2-il-4,4,4-trifluor-butano-1,3-diona (1 eq.), obtenida con arreglo al procedimiento general A, en ácido acético. Se concentra la mezcla reaccionante por eva- 10 poración y se aísla el producto por cromatografía de columna (heptano/acetato de etilo) y después se purifica por cristalización. Si el producto precipita durante la reacción, entonces puede aislarse por filtración y después se purifica por cristalización.

Ej.	diona	nombre del compuesto	EM (ISP) / p.f.
1.1	S1.1	5-(3-cloro-fenil)-7-trifluormetil-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbonitrilo	323,1 [(M+H) ⁺] p.f. 204°C
1.2	S1.2	5-(4-metil-fenil)-7-trifluormetil-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbonitrilo	303,1 [(M+H) ⁺] p.f. 121°C
1.3	S1.3	5-(2-cloro-fenil)-7-trifluormetil-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbonitrilo	323,1 [(M+H) ⁺] p.f. 169°C
1.4	S1.4	5-(2,4-dicloro-fenil)-7-trifluor-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbonitrilo	357,1 [(M+H) ⁺] p.f. 180°C
1.5	S1.5	5-(3-metil-fenil)-7-trifluormetil-	303,2

Ej.	diona	nombre del compuesto	EM (ISP) / p.f.
		pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbonitrilo	[(M+H) ⁺] p.f. 202°C
1.6	S1.6	5-(3-trifluormetil-fenil)-7-trifluormetil-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbonitrilo	357,0 [(M+H) ⁺] p.f. 192°C
1.7	S1.7	5-(4-trifluormetil-fenil)-7-trifluormetil-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbonitrilo	357,0 [(M+H) ⁺] p.f. 176°C
1.8	S1.8	5-(3-fluor-fenil)-7-trifluormetil-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbonitrilo	306,9 [(M+H) ⁺] p.f. 199°C
1.9	S1.9	5-(4-fluor-fenil)-7-trifluormetil-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbonitrilo	306,9 [(M+H) ⁺] p.f. 198°C
1.10	S1.10	5-(2,4-difluor-fenil)-7-trifluormetil-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbonitrilo	325,0 [(M+H) ⁺] p.f. 149°C
1.11	S1.11	5-(2-fluor-fenil)-7-trifluormetil-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbonitrilo	307,1 [(M+H) ⁺] p.f. 165°C
1.12	S1.12	5-(3,4-difluor-fenil)-7-trifluormetil-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbonitrilo	325,0 [(M+H) ⁺] p.f. 192°C
1.13	S1.13	5-(4-fluor-3-trifluormetil-fenil)-7-trifluormetil-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbonitrilo	375,0 [(M+H) ⁺] p.f. 204°C
1.14	S1.14	5-(3-cloro-4-fluor-fenil)-7-trifluormetil-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbonitrilo	341,0 [(M+H) ⁺] p.f. 190°C
1.15	S1.15	5-(4-cloro-3-metil-fenil)-7-	337,1

101

Ej.	diona	nombre del compuesto	EM (ISP) / p.f.
		trifluormetil-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbonitrilo	[(M+H) ⁺] p.f. 216°C
1.16	S1.16	5-(3,4-dicloro-fenil)-7-trifluor- metil-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3- carbonitrilo	356,9 [(M+H) ⁺] p.f. 206°C
1.17	S1.18	5-(3-fluor-4-trifluormetil-fenil)- 7-trifluormetil-pirazolo[1,5-a]pi- rimidina-3-carbonitrilo	375,0 [(M+H) ⁺] p.f. 184°C
1.18	S1.19	2-(3-metil-4-trifluormetil-fenil)- 4-trifluormetil-pirazolo[1,5-a]pi- rimidina-8-carbonitrilo	371,1 [(M+H) ⁺] p.f. 209°C
1.19	S1.20	2-(4-trifluoretoxi-3-trifluormetil- fenil)-4-trifluormetil-pirazolo- [1,5-a]pirimidina-8-carbonitrilo	453,0 [M ⁺] p.f. 215°C
1.20	S2.1	5-piridin-2-il-7-trifluormetil-pi- razolo[1,5-a]pirimidina-3-carboni- trilo	289,9 [(M+H) ⁺] p.f. 208°C
1.21	S2.2	5-piridin-3-il-7-trifluormetil-pi- razolo[1,5-a]pirimidina-3-carboni- trilo	290,2 [(M+H) ⁺] p.f. 193°C
1.22	S2.3	5-piridin-4-il-7-trifluormetil-pi- razolo[1,5-a]pirimidina-3-carboni- trilo	289,8 [(M+H) ⁺] p.f. 233°C

Ejemplo 1.1

**5-(3-cloro-fenil)-7-trifluormetil-pirazolo[1,5-a]piri-
midina-3-carbonitrilo**

Por reacción de la 1-(3-cloro-fenil)-4,4,4-trifluor-bu-
5 tano-1,3-diona (251 mg, 1,0 mmol), obtenida a partir del
producto comercial 3-cloro-acetofenona con arreglo al proce-

101

dimiento general A, y del 3-amino-4-ciano-pirazol (108 mg, 1,0 mmol) con arreglo al procedimiento general B, se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo (150 mg, 46%). EM (ISP) 323,1 [(M+H)⁺]; p.f. 204°C.

5 Ejemplo 1.2

5-(4-metil-fenil)-7-trifluormetil-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbonitrilo

Por reacción de la 1-(4-metil-fenil)-4,4,4-trifluor-bu-
tano-1,3-diona (230 mg, 1,0 mmol), obtenida a partir del
10 producto comercial 4-metil-acetofenona con arreglo al proce-
dimiento general A, y del 3-amino-4-ciano-pirazol (108 mg, 1,0 mmol) con arreglo al procedimiento general B, se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente ama-
rillo (151 mg, 50%). EM (ISP) 303,1 [(M+H)⁺]; p.f. 121°C.

15 Ejemplo 1.3

5-(2-cloro-fenil)-7-trifluormetil-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbonitrilo

Por reacción de la 1-(2-cloro-fenil)-4,4,4-trifluor-bu-
tano-1,3-diona (251 mg, 1,0 mmol), obtenida a partir del
20 producto comercial 2-cloro-acetofenona con arreglo al proce-
dimiento general A, y del 3-amino-4-ciano-pirazol (108 mg, 1,0 mmol) con arreglo al procedimiento general B, se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate (73 mg, 23%). EM (ISP) 323,1 [(M+H)⁺]; p.f. 169°C.

25 Ejemplo 1.4

**5-(2,4-dicloro-fenil)-7-trifluormetil-pirazolo[1,5-a]-
pirimidina-3-carbonitrilo**

Por reacción de la 1-(2,4-dicloro-fenil)-4,4,4-

trifluor-butano-1,3-diona (285 mg, 1,0 mmol), obtenida a partir del producto comercial 2,4-dicloro-acetofenona con arreglo al procedimiento general A, y del 3-amino-4-ciano-pirazol (108 mg, 1,0 mmol) con arreglo al procedimiento
5 general B, se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente marrón (63 mg, 18%). EM (ISP) 357,1 [(M+H)⁺]; p.f. 180°C.

Ejemplo 1.5

5-(3-metil-fenil)-7-trifluormetil-pirazolo[1,5-a]piri-
10 midina-3-carbonitrilo

Por reacción de la 1-(3-metil-fenil)-4,4,4-trifluor-butano-1,3-diona (230 mg, 1,0 mmol), obtenida a partir del producto comercial 3-metil-acetofenona con arreglo al procedimiento general A, y del 3-amino-4-ciano-pirazol (108 mg,
15 1,0 mmol) con arreglo al procedimiento general B, se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo (164 mg, 54%). EM (ISP) 303,2 [(M+H)⁺]; p.f. 202°C.

Ejemplo 1.6

5-(3-trifluormetil-fenil)-7-trifluormetil-pirazolo[1,5-
20 a]pirimidina-3-carbonitrilo

Por reacción de la 1-(3-trifluormetil-fenil)-4,4,4-trifluor-butano-1,3-diona (284 mg, 1,0 mmol), obtenida a partir del producto comercial 3-trifluormetil-acetofenona con arreglo al procedimiento general A, y del 3-amino-4-ciano-
25 pirazol (108 mg, 1,0 mmol) con arreglo al procedimiento general B, se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco (151 mg, 42%). EM (ISP) 357,0 [(M+H)⁺]; p.f. 192°C.

104

Ejemplo 1.7

5-(4-trifluormetil-fenil)-7-trifluormetil-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbonitrilo

Por reacción de la 1-(4-trifluormetil-fenil)-4,4,4-tri-
5 fluor-butano-1,3-diona (284 mg, 1,0 mmol), obtenida a partir
del producto comercial 4-trifluormetil-acetofenona con
arreglo al procedimiento general A, y del 3-amino-4-ciano-
pirazol (108 mg, 1,0 mmol) con arreglo al procedimiento gene-
ral B, se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido
10 blanco mate (137 mg, 38%). EM (ISP) 357,0 [(M+H)⁺]; p.f.
176°C.

Ejemplo 1.8

**5-(3-fluor-fenil)-7-trifluormetil-pirazolo[1,5-a]piri-
midina-3-carbonitrilo**

15 Por reacción de la 1-(3-fluor-fenil)-4,4,4-trifluor-bu-
tano-1,3-diona (234 mg, 1,0 mmol), obtenida a partir del pro-
ducto comercial 3-fluor-acetofenona con arreglo al procedi-
miento general A, y del 3-amino-4-ciano-pirazol (108 mg, 1,0
mmol) con arreglo al procedimiento general B, se obtiene el
20 compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo
(141 mg, 46%). EM (ISP) 306,9 [(M+H)⁺]; p.f. 199°C.

Ejemplo 1.9

**5-(4-fluor-fenil)-7-trifluormetil-pirazolo[1,5-a]piri-
midina-3-carbonitrilo**

25 Por reacción de la 1-(4-fluor-fenil)-4,4,4-trifluor-bu-
tano-1,3-diona (234 mg, 1,0 mmol), obtenida a partir del pro-
ducto comercial 4-fluor-acetofenona con arreglo al procedi-
miento general A, y del 3-amino-4-ciano-pirazol (108 mg, 1,0

107

105

mmol) con arreglo al procedimiento general B, se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo (118 mg, 39%). EM (ISP) 306,9 [(M+H)⁺]; p.f. 198°C.

Ejemplo 1.10

5 **5-(2,4-difluor-fenil)-7-trifluormetil-pirazolo[1,5-a]-
pirimidina-3-carbonitrilo**

Por reacción de la 1-(2,4-difluor-fenil)-4,4,4-tri-
fluor-butano-1,3-diona (252 mg, 1,0 mmol), obtenida a partir
del producto comercial 2,4-difluor-acetofenona con arreglo al
10 procedimiento general A, y del 3-amino-4-ciano-pirazol (108
mg, 1,0 mmol) con arreglo al procedimiento general B, se ob-
tiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente
amarillo (72 mg, 22%). EM (ISP) 325,0 [(M+H)⁺]; p.f. 149°C.

Ejemplo 1.11

15 **5-(2-fluor-fenil)-7-trifluormetil-pirazolo[1,5-a]piri-
midina-3-carbonitrilo**

Por reacción de la 1-(2-fluor-fenil)-4,4,4-trifluor-bu-
tano-1,3-diona (234 mg, 1,0 mmol), obtenida a partir del pro-
ducto comercial 2-fluor-acetofenona con arreglo al procedi-
20 miento general A, y del 3-amino-4-ciano-pirazol (108 mg, 1,0
mmol) con arreglo al procedimiento general B, se obtiene el
compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo
(83 mg, 27%). EM (ISP) 307,1 [(M+H)⁺]; p.f. 165°C.

Ejemplo 1.12

25 **5-(3,4-difluor-fenil)-7-trifluormetil-pirazolo[1,5-a]-
pirimidina-3-carbonitrilo**

Por reacción de la 1-(3,4-difluor-fenil)-4,4,4-tri-
fluor-butano-1,3-diona (252 mg, 1,0 mmol), obtenida a partir

108

del producto comercial 3,4-difluor-acetofenona con arreglo al procedimiento general A, y del 3-amino-4-ciano-pirazol (108 mg, 1,0 mmol) con arreglo al procedimiento general B, se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo (137 mg, 42%).

Ejemplo 1.13

5-(4-fluor-3-trifluormetil-fenil)-7-trifluormetil-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbonitrilo

Por reacción de la 1-(4-fluor-3-trifluormetil-fenil)-4,4,4-trifluor-butano-1,3-diona (302 mg, 1,0 mmol), obtenida a partir del producto comercial 4-fluor-3-trifluormetil-acetofenona con arreglo al procedimiento general A, y del 3-amino-4-ciano-pirazol (108 mg, 1,0 mmol) con arreglo al procedimiento general B, se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate (144 mg, 38%). EM (ISP) 375,0 [(M+H)⁺]; p.f. 204°C.

Ejemplo 1.14

5-(3-cloro-4-fluor-fenil)-7-trifluormetil-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbonitrilo

Por reacción de la 1-(3-cloro-4-fluor-fenil)-4,4,4-trifluor-butano-1,3-diona (269 mg, 1,0 mmol), obtenida a partir del producto comercial 3-cloro-4-fluor-acetofenona con arreglo al procedimiento general A, y del 3-amino-4-ciano-pirazol (108 mg, 1,0 mmol) con arreglo al procedimiento general B, se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate (109 mg, 32%). EM (ISP) 341,0 [(M+H)⁺]; p.f. 190°C.

Ejemplo 1.15

5-(4-cloro-3-metil-fenil)-7-trifluormetil-pirazolo[1,5-

alpirimidina-3-carbonitrilo

Por reacción de la 1-(4-cloro-3-metil-fenil)-4,4,4-tri-
fluor-butano-1,3-diona (264 mg, 1,0 mmol), obtenida a partir
del producto comercial 4-cloro-3-metil-acetofenona con arre-
5 glo al procedimiento general A, y del 3-amino-4-ciano-pirazol
(108 mg, 1,0 mmol) con arreglo al procedimiento general B, se
obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco
mate (128 mg, 38%). EM (ISP) 337,1 [(M+H)⁺]; p.f. 216°C.

Ejemplo 1.16

10 **5-(3,4-dicloro-fenil)-7-trifluormetil-pirazolo[1,5-a]-
pirimidina-3-carbonitrilo**

Por reacción de la 1-(3,4-dicloro-fenil)-4,4,4-tri-
fluor-butano-1,3-diona (285 mg, 1,0 mmol), obtenida a partir
del producto comercial 3,4-dicloro-acetofenona con arreglo al
15 procedimiento general A, y del 3-amino-4-ciano-pirazol (108
mg, 1,0 mmol) con arreglo al procedimiento general B, se ob-
tiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo
(140 mg, 39%). EM (ISP) 356,9 [(M+H)⁺]; p.f. 206°C.

Ejemplo 1.17

20 **5-(3-fluor-4-trifluormetil-fenil)-7-trifluormetil-pira-
zolo[1,5-a]pirimidina-3-carbonitrilo**

Por reacción de la 1-(3-fluor-4-trifluormetil-fenil)-
4,4,4-trifluor-butano-1,3-diona (302 mg, 1,0 mmol), obtenida
a partir del producto comercial 3-fluor-4-trifluormetil-ace-
25 tofenona con arreglo al procedimiento general A, y del 3-
amino-4-ciano-pirazol (108 mg, 1,0 mmol) con arreglo al pro-
cedimiento general B, se obtiene el compuesto epigrafiado en
forma de sólido blanco mate (139 mg, 37%). EM (ISP) 375,0

$[(M+H)^+]$; p.f. 184°C.

Ejemplo 1.18

2-(3-metil-4-trifluormetil-fenil)-4-trifluormetil-pirazolo[1,5-a]pirimidina-8-carbonitrilo

5 Por reacción de la 1-(3-metil-4-trifluormetil-fenil)-4,4,4-trifluor-butano-1,3-diona (224 mg, 0,75 mmoles), obtenida a partir de la 3-metil-4-trifluormetil-acetofenona (síntesis: ver la parte de los derivados de acetofenona) con arreglo al procedimiento general A, y del 3-amino-4-ciano-
10 pirazol (81 mg, 0,75 mmoles) con arreglo al procedimiento general B, se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate (142 mg, 51%). EM (ISP) 371,1 $[(M+H)^+]$; p.f. 209°C.

Ejemplo 1.19

15 **2-(4-trifluoretoksi-3-trifluormetil-fenil)-4-trifluormetil-pirazolo[1,5-a]pirimidina-8-carbonitrilo**

Por reacción de la 1-(4-trifluoretoksi-3-trifluormetil-fenil)-4,4,4-trifluor-butano-1,3-diona (382 mg, 1,0 mmol), obtenida a partir de la 4-trifluoretoksi-3-trifluormetil-acetofenona (síntesis: ver la parte de los derivados de acetofenona) con arreglo al procedimiento general A, y del 3-amino-4-ciano-pirazol (108 mg, 1,0 mmol) con arreglo al
20 procedimiento general B, se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate (226 mg, 50%). EM (ISP) 453,0
25 $[M^+]$; p.f. 215°C.

Ejemplo 1.20

5-piridin-2-il-7-trifluormetil-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbonitrilo

Por reacción de la 1-piridin-2-il-4,4,4-trifluor-butano-1,3-diona (217 mg, 1,0 mmol), obtenida a partir del producto comercial 2-acetilpiridina con arreglo al procedimiento general A, y del 3-amino-4-ciano-pirazol (108 mg, 1,0 mmol) con arreglo al procedimiento general B, se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente marrón (135 mg, 47%). EM (ISP) 289,9 [(M+H)⁺]; p.f. 208°C.

Ejemplo 1.21

5-piridin-3-il-7-trifluormetil-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbonitrilo

Por reacción de la 1-piridin-3-il-4,4,4-trifluor-butano-1,3-diona (217 mg, 1,0 mmol), obtenida a partir del producto comercial 3-acetilpiridina con arreglo al procedimiento general A, y del 3-amino-4-ciano-pirazol (108 mg, 1,0 mmol) con arreglo al procedimiento general B, se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate (45 mg, 16%). EM (ISP) 290,2 [(M+H)⁺]; p.f. 193°C.

Ejemplo 1.22

5-piridin-4-il-7-trifluormetil-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbonitrilo

Por reacción de la 1-piridin-4-il-4,4,4-trifluor-butano-1,3-diona (217 mg, 1,0 mmol), obtenida a partir del producto comercial 4-acetilpiridina con arreglo al procedimiento general A, y del 3-amino-4-ciano-pirazol (108 mg, 1,0 mmol) con arreglo al procedimiento general B, se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo (110 mg, 38%). EM (ISP) 289,8 [(M+H)⁺]; p.f. 233°C.

Ejemplo 2: Obtención de fenil-7-trifluormetil-pira-

zolo[1,5-a]pirimidina-3-carbonitrilos (procedimiento general B)

Se calienta en las condiciones de reflujo durante 3,5 h una mezcla agitada del producto comercial 3-amino-4-ciano-5-
5 metil-pirazol (1 eq.) y una 1-fenil-4,4,4-trifluor-butano-1,3-diona (1 eq.), obtenida con arreglo al procedimiento general A, en ácido acético. Se concentra la mezcla reaccionante por evaporación y se aísla el producto por cromatografía de columna (heptano/acetato de etilo) y después se
10 purifica por cristalización. Si el producto precipita durante la reacción, se puede aislar por filtración y después se purifica por cristalización.

Ej.	diona	nombre del compuesto	EM (ISP) / p.f.
2.1	S1.7	2-metil-5-(4-trifluormetil-fenil)-7-trifluormetil-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbonitrilo	371,1 [(M+H) ⁺] p.f. 184°C
2.2	S1.6	2-metil-5-(3-trifluormetil-fenil)-7-trifluormetil-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbonitrilo	371,1 [(M+H) ⁺] p.f. 215°C
2.3	S1.17	5-(4-cloro-fenil)-2-metil-7-trifluormetil-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbonitrilo	337,1 [(M+H) ⁺] p.f. 238°C
2.4	S1.14	5-(3-cloro-4-fluor-fenil)-2-metil-7-trifluormetil-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbonitrilo	355,0 [(M+H) ⁺] p.f. 196°C

Ejemplo 2.1

2-metil-5-(4-trifluormetil-fenil)-7-trifluormetil-pirazo-
15 **zolo[1,5-a]pirimidina-3-carbonitrilo**

Por reacción de la 1-(4-trifluormetil-fenil)-4,4,4-tri-
fluor-butano-1,3-diona (284 mg, 1,0 mmol), obtenida a partir
del producto comercial 4-trifluormetil-acetofenona con arre-
glo al procedimiento general A, y del producto comercial 3-
5 amino-4-ciano-5-metil-pirazol (122 mg, 1,0 mmol) con arreglo
al procedimiento general B, se obtiene el compuesto epigra-
fiado en forma de sólido ligeramente amarillo (234 mg, 63%).
EM (ISP) 371,1 [(M+H)⁺]; p.f. 184°C.

Ejemplo 2.2

10 **2-metil-5-(3-trifluormetil-fenil)-7-trifluormetil-pi-
razolo[1,5-a]pirimidina-3-carbonitrilo**

Por reacción de la 1-(3-trifluormetil-fenil)-4,4,4-tri-
fluor-butano-1,3-diona (284 mg, 1,0 mmol), obtenida a partir
del producto comercial 3-trifluormetil-acetofenona con arre-
15 glo al procedimiento general A, y del producto comercial 3-
amino-4-ciano-5-metil-pirazol (122 mg, 1,0 mmol) con arreglo
al procedimiento general B, se obtiene el compuesto epigra-
fiado en forma de sólido ligeramente amarillo (272 mg, 73%).
EM (ISP) 371,1 [(M+H)⁺]; p.f. 215°C.

20 **Ejemplo 2.3**

**5-(4-cloro-fenil)-2-metil-7-trifluormetil-pirazolo[1,5-
a]pirimidina-3-carbonitrilo**

Por reacción de la 1-(4-cloro-fenil)-4,4,4-trifluor-bu-
tano-1,3-diona (251 mg, 1,0 mmol), obtenida a partir del pro-
25 ducto comercial 4-cloro-acetofenona con arreglo al procedi-
miento general A, y del producto comercial 3-amino-4-ciano-5-
metil-pirazol (122 mg, 1,0 mmol) con arreglo al procedimiento
general B, se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de

sólido amarillo (222 mg, 66%). EM (ISP) 337,1 [(M+H)⁺]; p.f. 238°C.

Ejemplo 2.4

5 **5-(3-cloro-4-fluor-fenil)-2-metil-7-trifluormetil-pirazo-**
lo[1,5-a]pirimidina-3-carbonitrilo

Por reacción de la 1-(3-cloro-4-fluor-fenil)-4,4,4-tri-
fluor-butano-1,3-diona (269 mg, 1,0 mmol), obtenida a partir
del producto comercial 3-cloro-4-fluor-acetofenona con arre-
glo al procedimiento general A, y del producto comercial 3-
10 amino-4-ciano-5-metil-pirazol (122 mg, 1,0 mmol) con arreglo
al procedimiento general B, se obtiene el compuesto epigra-
fiado en forma de sólido ligeramente amarillo (243 mg, 69%).
EM (ISP) 355,0 [(M+H)⁺]; p.f. 196°C.

Ejemplo 3: Obtención de fenil-7-trifluormetil-pirazolo-
15 **[1,5-a]pirimidina-3-carbonitrilos (procedimiento general B)**

Se calienta en condiciones de reflujo durante 3,5 h una
mezcla agitada del producto comercial 3-amino-4-ciano-5-cia-
nometil-pirazol (1 eq.) y una 1-fenil-4,4,4-trifluor-butano-
1,3-diona (1 eq.), obtenida con arreglo al procedimiento
20 general A, en ácido acético. Se concentra la mezcla reaccio-
nante por evaporación y se aísla el producto por cromato-
grafía de columna (heptano/acetato de etilo) y después se
purifica por cristalización. Si el producto precipita durante
la reacción, entonces se puede aislar por filtración y
25 después se purifica por cristalización.

Ej.	diona	nombre del compuesto	EM (ISP) / p.f.
3.1	S1.14	5-(3-cloro-4-fluor-fenil)-2-ciano-	380,1

		metil-7-trifluormetil-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbonitrilo	[(M+H) ⁺] p.f. 185°C
3.2	81.15	5-(4-cloro-3-metil-fenil)-2-ciano-metil-7-trifluormetil-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbonitrilo	376,1 [(M+H) ⁺] p.f. 238°C

Ejemplo 3.1**5-(3-cloro-4-fluor-fenil)-2-cianometil-7-trifluormetil-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbonitrilo**

Por reacción de la 1-(3-cloro-4-fluor-fenil)-4,4,4-tri-
 5 fluor-butano-1,3-diona (269 mg, 1,0 mmol), obtenida a partir
 del producto comercial 3-cloro-4-fluor-acetofenona con
 arreglo al procedimiento general A, y del producto comercial
 3-amino-4-ciano-5-cianometil-pirazol (147 mg, 1,0 mmol) con
 arreglo al procedimiento general B, se obtiene el compuesto
 10 epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo (223 mg,
 59%). EM (ISP) 380,1 [(M+H)⁺]; p.f. 185°C.

Ejemplo 3.2**5-(4-cloro-3-metil-fenil)-2-cianometil-7-trifluormetil-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbonitrilo**

15 Por reacción de la 1-(4-cloro-3-metil-fenil)-4,4,4-tri-
 fluor-butano-1,3-diona (132 mg, 0,5 mmoles), obtenida a
 partir del producto comercial 4-cloro-3-metil-acetofenona con
 arreglo al procedimiento general A, y del producto comercial
 3-amino-4-ciano-5-cianometil-pirazol (74 mg, 0,5 mmoles) con
 20 arreglo al procedimiento general B, se obtiene el compuesto
 epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo (99 mg,
 53%). EM (ISP) 376,1 [(M+H)⁺]; p.f. 238°C.

Ejemplo 4: Obtención de 5-fenil-3-piridinil-7-trifluor-

metil-pirazolo[1,5-a]pirimidinas (procedimiento general B)

Se calienta en condiciones de reflujo durante 3,5 h una mezcla agitada de un 3-amino-4-piridinil-pirazol (1 eq.) y una 1-fenil-4,4,4-trifluor-butano-1,3-diona (1 eq.), obtenida con arreglo al procedimiento general A, en ácido acético. Se concentra la mezcla reaccionante por evaporación y se aísla el producto por cromatografía de columna (heptano/acetato de etilo) y después se purifica por cristalización. Si el producto precipita durante la reacción, entonces se puede aislar por filtración y después se purifica por cristalización.

Ej.	diona	pirazol	nombre del compuesto	EM (ISP) / p.f.
4.1	S1.17	S3.1	5-(4-cloro-fenil)-3-piridin-3-il-7-trifluormetil-pirazolo[1,5-a]pirimidina	375,3 [(M+H) ⁺] p.f. 188°C
4.2	S1.17	S3.2	5-(4-cloro-fenil)-3-piridin-4-il-7-trifluormetil-pirazolo[1,5-a]pirimidina	375,3 [(M+H) ⁺] p.f. 274°C
4.3	S1.15	S3.1	5-(4-cloro-3-metil-fenil)-3-piridin-3-il-7-trifluormetil-pirazolo[1,5-a]pirimidina	375,3 [(M+H) ⁺] p.f. 193°C
4.4	S1.15	S3.2	5-(4-cloro-3-metil-fenil)-3-piridin-4-il-7-trifluormetil-pirazolo[1,5-a]pirimidina	389,2 [(M+H) ⁺] p.f. 247°C
4.5	S1.15	S3.3	5-(4-cloro-3-metil-fenil)-3-piridin-2-il-7-trifluormetil-pirazolo[1,5-a]pirimidina	389,2 [(M+H) ⁺] p.f. 183°C

Ej.	diona	pira- zol	nombre del compuesto	EM (ISP) / p.f.
4.6	S1.14	S3.1	5-(3-cloro-4-fluor-fenil)-3-piridin-3-il-7-trifluormetil-pirazolo[1,5-a]pirimidina	393,1 [(M+H) ⁺] p.f. 190°C
4.7	S1.14	S3.2	5-(3-cloro-4-fluor-fenil)-3-piridin-4-il-7-trifluormetil-pirazolo[1,5-a]pirimidina	393,1 [(M+H) ⁺] p.f. 265°C
4.8	S1.14	S3.3	5-(3-cloro-4-fluor-fenil)-3-piridin-2-il-7-trifluormetil-pirazolo[1,5-a]pirimidina	393,1 [(M+H) ⁺] p.f. 197°C
4.9	S1.16	S3.1	5-(3,4-dicloro-fenil)-3-piridin-3-il-7-trifluormetil-pirazolo[1,5-a]pirimidina	409,1 [(M+H) ⁺] p.f. 224°C
4.10	S1.16	S3.2	5-(3,4-dicloro-fenil)-3-piridin-4-il-7-trifluormetil-pirazolo[1,5-a]pirimidina	409,2 [(M+H) ⁺] p.f. 260°C
4.11	S1.16	S3.3	5-(3,4-dicloro-fenil)-3-piridin-2-il-7-trifluormetil-pirazolo[1,5-a]pirimidina	409,2 [(M+H) ⁺] p.f. 188°C
4.12	S1.7	S3.3	5-(4-trifluormetil-fenil)-3-piridin-2-il-7-trifluormetil-pirazolo[1,5-a]pirimidina	409,2 [(M+H) ⁺] p.f. 202°C
4.13	S1.6	S3.1	5-(3-trifluormetil-fenil)-3-piridin-3-il-7-trifluormetil-pirazolo[1,5-a]pirimidina	409,2 [(M+H) ⁺] p.f. 171°C
4.14	S1.7	S3.1	5-(4-trifluormetil-fenil)-3-	409,2

Ej.	diona	pira- zol	nombre del compuesto	EM (ISP) / p.f.
			piridin-3-il-7-trifluorme- til-pirazolo[1,5-a]pirimi- dina	[(M+H) ⁺] p.f. 163°C
4.15	S1.7	S3.2	5-(4-trifluormetil-fenil)-3- piridin-4-il-7-trifluorme- til-pirazolo[1,5-a]pirimi- dina	409,2 [(M+H) ⁺] p.f. 261°C
4.16	S1.6	S3.2	5-(3-trifluormetil-fenil)-3- piridin-4-il-7-trifluorme- til-pirazolo[1,5-a]pirimi- dina	409,2 [(M+H) ⁺] p.f. 241°C
4.17	S1.18	S3.2	5-(3-fluor-4-trifluormetil- fenil)-3-piridin-4-il-7-tri- fluormetil-pirazolo[1,5-a]- pirimidina	427,0 [(M+H) ⁺] p.f. 262°C
4.18	S1.18	S3.1	5-(3-fluor-4-trifluormetil- fenil)-3-piridin-3-il-7-tri- fluormetil-pirazolo[1,5-a]- pirimidina	427,0 [(M+H) ⁺] p.f. 162°C
4.19	S1.17	S3.4	5-(4-cloro-fenil)-3-(2,6-di- metil-piridin-4-il)-7-tri- fluormetil-pirazolo[1,5-a]- pirimidina	403,2 [(M+H) ⁺] p.f. 256°C
4.20	S1.15	S3.4	5-(4-cloro-3-metil-fenil)-3- (2,6-dimetil-piridin-4-il)- 7-trifluormetil-pirazolo- [1,5-a]pirimidina	417,2 [(M+H) ⁺] p.f. 254°C
4.21	S1.14	S3.4	5-(3-cloro-4-fluor-fenil)-3- (2,6-dimetil-piridin-4-il)- 7-trifluormetil-pirazolo-	421,1 [(M+H) ⁺] p.f. 271°C

Ej.	diona	pira- zol	nombre del compuesto	EM (ISP) / p.f.
			[1,5-a]pirimidina	
4.22	S1.16	S3.4	5-(3,4-dicloro-fenil)-3-(2,6-dimetil-piridin-4-il)-7-trifluormetil-pirazolo-[1,5-a]pirimidina	437,1 [(M+H) ⁺] p.f. 281°C
4.23	S1.7	S3.4	5-(4-trifluormetil-fenil)-3-(2,6-dimetil-piridin-4-il)-7-trifluormetil-pirazolo-[1,5-a]pirimidina	437,2 [(M+H) ⁺] p.f. 257°C
4.24	S1.6	S3.4	5-(3-trifluormetil-fenil)-3-(2,6-dimetil-piridin-4-il)-7-trifluormetil-pirazolo-[1,5-a]pirimidina	437,2 [(M+H) ⁺] p.f. 236°C
4.25	S1.18	S3.4	5-(3-fluor-4-trifluormetil-fenil)-3-(2,6-dimetil-piridin-4-il)-7-trifluormetil-pirazolo[1,5-a]pirimidina	455,0 [(M+H) ⁺] p.f. 245°C
4.26	S1.21	S3.1	5-(4-metil-3-trifluormetil-fenil)-3-piridin-3-il-7-trifluormetil-pirazolo[1,5-a]pirimidina	423,2 [(M+H) ⁺] p.f. 182°C
4.27	S1.21	S3.2	5-(4-metil-3-trifluormetil-fenil)-3-piridin-4-il-7-trifluormetil-pirazolo[1,5-a]pirimidina	423,1 [(M+H) ⁺] p.f. 218°C
4.28	S1.21	S3.4	5-(4-metil-3-trifluormetil-fenil)-3-(2,6-dimetil-piridin-4-il)-7-trifluormetil-pirazolo[1,5-a]pirimidina	451,2 [(M+H) ⁺] p.f. 258°C
4.29	S1.17	S3.5	5-(4-cloro-fenil)-3-(2-me-	389,1

Ej.	diona	pira- zol	nombre del compuesto	EM (ISP) / p.f.
			til-piridin-4-il)-7-tri- fluormetil-pirazolo[1,5-a]- pirimidina	[(M+H) ⁺] p.f. 220°C
4.30	81.15	83.5	5-(4-cloro-3-metil-fenil)-3- (2-metil-piridin-4-il)-7- trifluormetil-pirazolo[1,5- a]pirimidina	403,5 [(M+H) ⁺] p.f. 240°C
4.31	81.14	83.5	5-(3-cloro-4-fluor-fenil)-3- (2-metil-piridin-4-il)-7- trifluormetil-pirazolo[1,5- a]pirimidina	407,3 [(M+H) ⁺] p.f. 292°C
4.32	81.16	83.5	5-(3,4-dicloro-fenil)-3-(2- metil-piridin-4-il)-7-tri- fluormetil-pirazolo[1,5-a]- pirimidina	423,0 [(M+H) ⁺] p.f. 275°C
4.33	81.7	83.5	5-(4-trifluormetil-fenil)-3- (2-metil-piridin-4-il)-7- trifluormetil-pirazolo[1,5- a]pirimidina	423,0 [(M+H) ⁺] p.f. 243°C
4.34	81.6	83.5	5-(3-trifluormetil-fenil)-3- (2-metil-piridin-4-il)-7- trifluormetil-pirazolo[1,5- a]pirimidina	423,3 [(M+H) ⁺] p.f. 232°C
4.35	81.18	83.5	5-(3-fluor-4-trifluormetil- fenil)-3-(2-metil-piridin-4- il)-7-trifluormetil-pirazo- lo[1,5-a]pirimidina	441,5 [(M+H) ⁺] p.f. 250°C
4.36	81.19	83.1	5-(3-metil-4-trifluormetil- fenil)-3-piridin-3-il-7-tri- fluormetil-pirazolo[1,5-a]-	423,3 [(M+H) ⁺] p.f. 177°C

Ej.	diona	pirazol	nombre del compuesto	EM (ISP) / p.f.
			pirimidina	
4.37	81.19	83.2	5-(3-metil-4-trifluormetil-fenil)-3-piridin-4-il-7-trifluormetil-pirazolo[1,5-a]-pirimidina	423,3 [(M+H) ⁺] p.f. 227°C
4.38	81.19	83.4	5-(3-metil-4-trifluormetil-fenil)-3-(2,6-dimetil-piridin-4-il)-7-trifluormetil-pirazolo[1,5-a]pirimidina	451,5 [(M+H) ⁺] p.f. 253°C
4.39	81.19	83.5	5-(3-metil-4-trifluormetil-fenil)-3-(2-metil-piridin-4-il)-7-trifluormetil-pirazolo[1,5-a]pirimidina	437,5 [(M+H) ⁺] p.f. 237°C
4.40	81.22	83.1	5-(4-etoxi-3-trifluormetil-fenil)-3-piridin-3-il-7-trifluormetil-pirazolo[1,5-a]-pirimidina	453,5 [(M+H) ⁺] p.f. 178°C
4.41	81.22	83.2	5-(4-etoxi-3-trifluormetil-fenil)-3-piridin-4-il-7-trifluormetil-pirazolo[1,5-a]-pirimidina	453,5 [(M+H) ⁺] p.f. 233°
4.42	81.20	83.1	5-(4-trifluoretoksi-3-trifluormetil-fenil)-3-piridin-3-il-7-trifluormetil-pirazolo[1,5-a]pirimidina	507,5 [(M+H) ⁺] p.f. 181°C
4.43	81.20	83.2	5-(4-trifluoretoksi-3-trifluormetil-fenil)-3-piridin-4-il-7-trifluormetil-pirazolo[1,5-a]pirimidina	507,5 [(M+H) ⁺] p.f. 247°C
4.44	81.22	83.5	5-(4-etoxi-3-trifluormetil-	467,2

Ej.	diona	pira- zol	nombre del compuesto	EM (ISP) / p.f.
			fenil)-3-(2-metil-piridin-4-il)-7-trifluormetil-pirazolo[1,5-a]pirimidina	[(M+H) ⁺] p.f. 250°C
4.45	81.20	83.4	5-(4-trifluoretoksi-3-trifluormetil-fenil)-3-(2,6-dimetil-piridin-4-il)-7-trifluormetil-pirazolo[1,5-a]pirimidina	535,5 [(M+H) ⁺] p.f. 229°C
4.46	81.20	83.5	5-(4-trifluoretoksi-3-trifluormetil-fenil)-3-(2-metil-piridin-4-il)-7-trifluormetil-pirazolo[1,5-a]pirimidina	521,5 [(M+H) ⁺] p.f. 210°C
4.47	81.26	83.2	5-(3-etoxi-4-trifluormetil-fenil)-3-piridin-4-il-7-trifluormetil-pirazolo[1,5-a]pirimidina	EM (ISP) 453,1 [(M+H) ⁺] p.f. 251°C
4.48	81.26	83.4	3-(2,6-dimetil-piridin-4-il)-5-(3-etoxi-4-trifluormetil-fenil)-7-trifluormetil-pirazolo[1,5-a]pirimidina	EM (ISP) 481,4 [(M+H) ⁺] p.f. 257°C
4.49	81.26	83.5	5-(3-etoxi-4-trifluormetil-fenil)-3-(2-metil-piridin-4-il)-7-trifluormetil-pirazolo[1,5-a]pirimidina	EM (ISP) 467,4 [(M+H) ⁺] p.f. 226°C
4.50	81.27	83.2	3-piridin-4-il-5-[3-(2,2,2-trifluor-etoxi)-4-trifluormetil-fenil]-7-trifluormetil-pirazolo[1,5-a]pirimi-	EM (ISP) 507,4 [(M+H) ⁺] p.f. 251°C

Ej.	diona	pira- zol	nombre del compuesto	EM (ISP) / p.f.
			dina	
4.51	81.27	83.4	3-(2,6-dimetil-piridin-4-il)-5-[3-(2,2,2-trifluor-etoxi)-4-trifluormetil-fenil]-7-trifluormetil-pirazolo[1,5-a]pirimidina	EM (ISP) 535,4 [(M+H) ⁺] p.f. 245°C
4.52	81.27	83.5	3-(2-metil-piridin-4-il)-5-[3-(2,2,2-trifluor-etoxi)-4-trifluormetil-fenil]-7-trifluormetil-pirazolo[1,5-a]pirimidina	EM (ISP) 521,4 [(M+H) ⁺] p.f. 201°C.
4.53	81.28	83.2	5-(3,4-bis-trifluormetil-fenil)-3-piridin-4-il-7-trifluormetil-pirazolo[1,5-a]pirimidina. Sólido amarillo.	EM (ISP) 477,2 [(M+H) ⁺] p.f. 209°C
4.54	81.28	83.5	5-(3,4-bis-trifluormetil-fenil)-3-(2-metil-piridin-4-il)-7-trifluormetil-pirazolo[1,5-a]pirimidina	EM (ISP) 491,3 [(M+H) ⁺] p.f. 223°C
4.55	81.29	83.2	5-(4-bromo-fenil)-3-piridin-4-il-7-trifluormetil-pirazolo[1,5-a]pirimidina	EM (ISP) 421,2 [(M+H) ⁺] p.f. 289°C
4.56	81.29	83.5	5-(4-bromo-fenil)-3-(2-metil-piridin-4-il)-7-trifluormetil-pirazolo[1,5-a]pirimidina	EM (ISP) 433,3 [(M+H) ⁺] p.f. 226°C
4.57	81.29	83.4	5-(4-bromo-fenil)-3-(2,6-dimetil-piridin-4-il)-7-trifluormetil-pirazolo[1,5-a]	EM (ISP) 447,2 [(M+H) ⁺]

122

Ej.	diona	pira- zol	nombre del compuesto	EM (ISP) / p.f.
			pirimidina	p.f. 258°C
4.58	81.30	83.2	5-(4-metoxi-fenil)-3-piridin-4-il-7-trifluormetil-pirazolo[1,5-a]pirimidina	EM (ISP) 371,2 [(M+H) ⁺] p.f. 244°C.

Ejemplo 4.1

5-(4-cloro-fenil)-3-piridin-3-il-7-trifluormetil-pirazolo[1,5-a]pirimidina

Por reacción de la 1-(4-cloro-fenil)-4,4,4-trifluor-bu-
5 tano-1,3-diona (251 mg, 1,0 mmol), obtenida a partir del
producto comercial 4-cloro-acetofenona con arreglo al proce-
dimiento general A, y del 3-amino-4-(3-piridinil)-pirazol
[CAS n° 40545-68-2; obtenido a partir de la 3-cianometil-
piridina por el método descrito en Bioorg. Med. Chem. Lett.
10 12 (2002) 3537 - 3541] (160 mg, 1,0 mmol) con arreglo al
procedimiento general B, se obtiene el compuesto epigrafiado
en forma de sólido amarillo (306 mg, 82%). EM (ISP) 375,3
[(M+H)⁺]; p.f. 188°C.

Ejemplo 4.2

5-(4-cloro-fenil)-3-piridin-4-il-7-trifluormetil-pirazolo[1,5-a]pirimidina

Por reacción de la 1-(4-cloro-fenil)-4,4,4-trifluor-bu-
tano-1,3-diona (125 mg, 0,5 mmoles), obtenida a partir del
producto comercial 4-cloro-acetofenona con arreglo al proce-
20 dimiento general A, y del 3-amino-4-(4-piridinil)-pirazol
[CAS n° 216661-87-9; obtenido a partir de la 4-cianometil-

125

piridina por el método descrito en Bioorg. Med. Chem. Lett. 12 (2002) 3537 - 3541] (80 mg, 0,5 mmoles) con arreglo al procedimiento general B, se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo (135 mg, 72%). EM (ISP) 375,3 [(M+H)⁺]; p.f. 274°C.

Ejemplo 4.3

5-(4-cloro-3-metil-fenil)-3-piridin-3-il-7-trifluormetil-pirazolo[1,5-a]pirimidina

Por reacción de la 1-(4-cloro-3-metil-fenil)-4,4,4-trifluor-butano-1,3-diona (265 mg, 1,0 mmol), obtenida a partir del producto comercial 4-cloro-3-metil-acetofenona con arreglo al procedimiento general A, y del 3-amino-4-(3-piridinil)-pirazol [CAS n° 40545-68-2; obtenido a partir de la 3-cianometil-piridina por el método descrito en Bioorg. Med. Chem. Lett. 12 (2002) 3537 - 3541] (160 mg, 1,0 mmol) con arreglo al procedimiento general B, se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo (274 mg, 70%). EM (ISP) 375,3 [(M+H)⁺]; p.f. 193°C.

Ejemplo 4.4

5-(4-cloro-3-metil-fenil)-3-piridin-4-il-7-trifluormetil-pirazolo[1,5-a]pirimidina

Por reacción de la 1-(4-cloro-3-metil-fenil)-4,4,4-trifluor-butano-1,3-diona (132 mg, 0,5 mmoles), obtenida a partir del producto comercial 4-cloro-3-metil-acetofenona con arreglo al procedimiento general A, y del 3-amino-4-(4-piridinil)-pirazol [CAS n° 216661-87-9; obtenido a partir de la 4-cianometil-piridina por el método descrito en Bioorg. Med. Chem. Lett. 12 (2002) 3537 - 3541] (80 mg, 0,5 mmoles) con

arreglo al procedimiento general B, se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo (145 mg, 75%). EM (ISP) 389,2 [(M+H)⁺]; p.f. 247°C.

Ejemplo 4.5

5 **5-(4-cloro-3-metil-fenil)-3-piridin-2-il-7-trifluorme-
til-pirazolo[1,5-a]pirimidina**

Por reacción de la 1-(4-cloro-3-metil-fenil)-4,4,4-tri-
fluor-butano-1,3-diona (265 mg, 1,0 mmol), obtenida a partir
del producto comercial 4-cloro-3-metil-acetofenona con arre-
10 glo al procedimiento general A, y del 3-amino-4-(2-piridi-
nil)-pirazol [CAS n° 493038-87-2; obtenido a partir de la 2-
cianometil-piridina por el método descrito en Bioorg. Med.
Chem. Lett. 12 (2002) 3537 - 3541] (160 mg, 1,0 mmol) con
arreglo al procedimiento general B, se obtiene el compuesto
15 epigrafiado en forma de sólido amarillo (270 mg, 69%). EM
(ISP) 389,2 [(M+H)⁺]; p.f. 183°C.

Ejemplo 4.6

**5-(3-cloro-4-fluor-fenil)-3-piridin-3-il-7-trifluorme-
til-pirazolo[1,5-a]pirimidina**

20 Por reacción de la 1-(3-cloro-4-fluor-fenil)-4,4,4-tri-
fluor-butano-1,3-diona (269 mg, 1,0 mmol), obtenida a partir
del producto comercial 3-cloro-4-fluor-acetofenona con arre-
glo al procedimiento general A, y del 3-amino-4-(3-piri-
dinil)-pirazol [CAS n° 40545-68-2; obtenido a partir de la 3-
25 cianometil-piridina por el método descrito en Bioorg. Med.
Chem. Lett. 12 (2002) 3537 - 3541] (160 mg, 1,0 mmol) con
arreglo al procedimiento general B, se obtiene el compuesto
epigrafiado en forma de sólido amarillo (270 mg, 69%). EM

125

(ISP) 393,1 [(M+H)⁺]; p.f. 190°C.

Ejemplo 4.7

5-(3-cloro-4-fluor-fenil)-3-piridin-4-il-7-trifluormetil-pirazolo[1,5-a]pirimidina

5 Por reacción de la 1-(3-cloro-4-fluor-fenil)-4,4,4-trifluor-butano-1,3-diona (134 mg, 0,5 mmoles), obtenida a partir del producto comercial 3-cloro-4-fluor-acetofenona con arreglo al procedimiento general A, y del 3-amino-4-(4-piridinil)-pirazol [CAS n° 216661-87-9; obtenido a partir de la
10 4-cianometil-piridina por el método descrito en Bioorg. Med. Chem. Lett. 12 (2002) 3537 - 3541] (80 mg, 0,5 mmoles) con arreglo al procedimiento general B, se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo (82 mg, 42%). EM (ISP) 393,1 [(M+H)⁺]; p.f. 265°C.

15 **Ejemplo 4.8**

5-(3-cloro-4-fluor-fenil)-3-piridin-2-il-7-trifluormetil-pirazolo[1,5-a]pirimidina

Por reacción de la 1-(3-cloro-4-fluor-fenil)-4,4,4-trifluor-butano-1,3-diona (269 mg, 1,0 mmol), obtenida a partir
20 del producto comercial 3-cloro-4-fluor-acetofenona con arreglo al procedimiento general A, y del 3-amino-4-(2-piridinil)-pirazol [CAS n° 493038-87-2; obtenido a partir de la 2-cianometil-piridina por el método descrito en Bioorg. Med. Chem. Lett. 12 (2002) 3537 - 3541] (160 mg, 1,0 mmol) con
25 arreglo al procedimiento general B, se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo (279 mg, 71%). EM (ISP) 393,1 [(M+H)⁺]; p.f. 197°C.

128

Ejemplo 4.9

5-(3,4-dicloro-fenil)-3-piridin-3-il-7-trifluormetil-pirazolo[1,5-a]pirimidina

Por reacción de la 1-(3,4-dicloro-fenil)-4,4,4-tri-
5 fluor-butano-1,3-diona (285 mg, 1,0 mmol), obtenida a partir
del producto comercial 3,4-dicloro-acetofenona con arreglo al
procedimiento general A, y del 3-amino-4-(3-piridinil)-pira-
zol [CAS n° 40545-68-2; obtenido a partir de la 3-cianometil-
piridina por el método descrito en Bioorg. Med. Chem. Lett.
10 12 (2002) 3537 - 3541] (160 mg, 1,0 mmol) con arreglo al pro-
cedimiento general B, se obtiene el compuesto epigrafiado en
forma de sólido ligeramente amarillo (274 mg, 67%). EM (ISP)
409,1 [(M+H)⁺]; p.f. 224°C.

Ejemplo 4.10

15 **5-(3,4-dicloro-fenil)-3-piridin-4-il-7-trifluormetil-pirazolo[1,5-a]pirimidina**

Por reacción de la 1-(3,4-dicloro-fenil)-4,4,4-tri-
fluor-butano-1,3-diona (285 mg, 1,0 mmol), obtenida a partir
del producto comercial 3,4-dicloro-acetofenona con arreglo al
20 procedimiento general A, y del 3-amino-4-(4-piridinil)-pira-
zol [CAS n° 216661-87-9; obtenido a partir de la 4-ciano-
metil-piridina por el método descrito en Bioorg. Med. Chem.
Lett. 12 (2002) 3537 - 3541] (160 mg, 1,0 mmol) con arreglo
al procedimiento general B, se obtiene el compuesto epigra-
25 fiado en forma de sólido amarillo (94 mg, 46%). EM (ISP)
409,2 [(M+H)⁺]; p.f. 260°C.

Ejemplo 4.11

5-(3,4-dicloro-fenil)-3-piridin-2-il-7-trifluormetil-

pirazolo[1,5-a]pirimidina

Por reacción de la 1-(3,4-dicloro-fenil)-4,4,4-tri-
fluor-butano-1,3-diona (285 mg, 1,0 mmol), obtenida a partir
del producto comercial 3,4-dicloro-acetofenona con arreglo al
5 procedimiento general A, y del 3-amino-4-(2-piridinil)-pira-
zol [CAS n° 493038-87-2; obtenido a partir de la 2-ciano-
metil-piridina por el método descrito en Bioorg. Med. Chem.
Lett. 12 (2002) 3537 - 3541] (160 mg, 1,0 mmol) con arreglo
al procedimiento general B, se obtiene el compuesto epigra-
10 fiado en forma de sólido amarillo (223 mg, 55%). EM (ISP)
409,2 [(M+H)⁺]; p.f. 188°C.

Ejemplo 4.12**5-(4-trifluormetil-fenil)-3-piridin-2-il-7-trifluorme-
til-pirazolo[1,5-a]pirimidina**

15 Por reacción de la 1-(4-trifluormetil-fenil)-4,4,4-tri-
fluor-butano-1,3-diona (142 mg, 0,5 mmoles), obtenida a par-
tir del producto comercial 3,4-dicloro-acetofenona con arre-
glo al procedimiento general A, y del 3-amino-4-(2-piridi-
nil)-pirazol [CAS n° 493038-87-2; obtenido a partir de la 2-
20 cianometil-piridina por el método descrito en Bioorg. Med.
Chem. Lett. 12 (2002) 3537 - 3541] (80 mg, 0,5 mmoles) con
arreglo al procedimiento general B, se obtiene el compuesto
epigrafiado en forma de sólido amarillo (145 mg, 71%). EM
(ISP) 409,2 [(M+H)⁺]; p.f. 202°C.

25 Ejemplo 4.13**5-(3-trifluormetil-fenil)-3-piridin-3-il-7-trifluorme-
til-pirazolo[1,5-a]pirimidina**

Por reacción de la 1-(3-trifluormetil-fenil)-4,4,4-tri-

fluor-butano-1,3-diona (142 mg, 0,5 mmoles), obtenida a partir del producto comercial 3-trifluormetil-acetofenona con arreglo al procedimiento general A, y del 3-amino-4-(3-piridinil)-pirazol [CAS n° 40545-68-2; obtenido a partir de la 3-cianometil-piridina por el método descrito en Bioorg. Med. Chem. Lett. 12 (2002) 3537 - 3541] (80 mg, 0,5 mmoles) con arreglo al procedimiento general B, se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo (126 mg, 62%). EM (ISP) 409,2 [(M+H)⁺]; p.f. 171°C.

10 Ejemplo 4.14

5-(4-trifluormetil-fenil)-3-piridin-3-il-7-trifluormetil-pirazolo[1,5-a]pirimidina

Por reacción de la 1-(4-trifluormetil-fenil)-4,4,4-trifluor-butano-1,3-diona (142 mg, 0,5 mmoles), obtenida a partir del producto comercial 4-trifluormetil-acetofenona con arreglo al procedimiento general A, y del 3-amino-4-(3-piridinil)-pirazol [CAS n° 40545-68-2; obtenido a partir de la 3-cianometil-piridina por el método descrito en Bioorg. Med. Chem. Lett. 12 (2002) 3537 - 3541] (80 mg, 0,5 mmoles) con arreglo al procedimiento general B, se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo (142 mg, 70%). EM (ISP) 409,2 [(M+H)⁺]; p.f. 163°C.

Ejemplo 4.15

25 5-(4-trifluormetil-fenil)-3-piridin-4-il-7-trifluormetil-pirazolo[1,5-a]pirimidina

Por reacción de la 1-(4-trifluormetil-fenil)-4,4,4-trifluor-butano-1,3-diona (142 mg, 0,5 mmoles), obtenida a partir del producto comercial 4-trifluormetil-acetofenona con

arreglo al procedimiento general A, y del 3-amino-4-(4-piridinil)-pirazol [CAS n° 216661-87-9; obtenido a partir de la 4-cianometil-piridina por el método descrito en Bioorg. Med. Chem. Lett. 12 (2002) 3537 - 3541] (80 mg, 0,5 mmoles) con
5 arreglo al procedimiento general B, se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo (93 mg, 46%). EM (ISP) 409,2 [(M+H)⁺]; p.f. 261°C.

Ejemplo 4.16

5-(3-trifluormetil-fenil)-3-piridin-4-il-7-trifluormetil-pirazolo[1,5-a]pirimidina
10

Por reacción de la 1-(3-trifluormetil-fenil)-4,4,4-trifluor-butano-1,3-diona (142 mg, 0,5 mmoles), obtenida a partir del producto comercial 3-trifluormetil-acetofenona con arreglo al procedimiento general A, y del 3-amino-4-(4-piridinil)-pirazol [CAS n° 216661-87-9; obtenido a partir de la 4-cianometil-piridina por el método descrito en Bioorg. Med. Chem. Lett. 12 (2002) 3537 - 3541] (80 mg, 0,5 mmoles) con
15 arreglo al procedimiento general B, se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo (95 mg, 47%). EM (ISP) 409,2 [(M+H)⁺]; p.f. 241°C.
20

Ejemplo 4.17

5-(3-fluor-4-trifluormetil-fenil)-3-piridin-4-il-7-trifluormetil-pirazolo[1,5-a]pirimidina

Por reacción de la 1-(3-fluor-4-trifluormetil-fenil)-4,4,4-trifluor-butano-1,3-diona (151 mg, 0,5 mmoles), obtenida a partir del producto comercial 3-fluor-4-trifluormetil-acetofenona con arreglo al procedimiento general A, y del 3-amino-4-(4-piridinil)-pirazol [CAS n° 216661-87-9; obtenido a
25

partir de la 4-cianometil-piridina por el método descrito en Bioorg. Med. Chem. Lett. 12 (2002) 3537 - 3541] (80 mg, 0,5 mmoles) con arreglo al procedimiento general B, se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo (92 mg, 5 43%). EM (ISP) 427,0 [(M+H)⁺]; p.f. 262°C.

Ejemplo 4.18

**5-(3-fluor-4-trifluormetil-fenil)-3-piridin-3-il-7-tri-
fluormetil-pirazolo[1,5-a]pirimidina**

Por reacción de la 1-(3-fluor-4-trifluormetil-fenil)-
10 4,4,4-trifluor-butano-1,3-diona (151 mg, 0,5 mmoles),
obtenida a partir del producto comercial 3-fluor-4-trifluor-
metil-acetofenona con arreglo al procedimiento general A, y
del 3-amino-4-(3-piridinil)-pirazol [CAS n° 40545-68-2; obte-
nido a partir de la 3-cianometil-piridina por el método
15 descrito en Bioorg. Med. Chem. Lett. 12 (2002) 3537 - 3541]
(80 mg, 0,5 mmoles) con arreglo al procedimiento general B,
se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido
amarillo (135 mg, 63%). EM (ISP) 427,0 [(M+H)⁺]; p.f. 162°C.

Ejemplo 4.19

20 **5-(4-cloro-fenil)-3-(2,6-dimetil-piridin-4-il)-7-tri-
fluormetil-pirazolo[1,5-a]pirimidina**

Por reacción de la 1-(4-cloro-fenil)-4,4,4-trifluor-bu-
tano-1,3-diona (125 mg, 0,5 mmoles), obtenida a partir del
producto comercial 4-cloro-acetofenona con arreglo al proce-
25 dimiento general A, y del 3-amino-4-(2,6-dimetil-4-piridi-
nil)-pirazol [obtenido a partir de la 4-cianometil-2,6-dime-
til-piridina, CAS n° 130138-46-4, ver la parte de la síntesis
de los derivados de amino-pirazol] (94 mg, 0,5 mmoles) con

131

arreglo al procedimiento general B, se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo (95 mg, 47%). EM (ISP) 403,2 [(M+H)⁺]; p.f. 256°C.

Ejemplo 4.20

5 5-(4-cloro-3-metil-fenil)-3-(2,6-dimetil-piridin-4-il)-
7-trifluormetil-pirazolo[1,5-a]pirimidina

Por reacción de la 1-(4-cloro-3-metil-fenil)-4,4,4-tri-
fluor-butano-1,3-diona (132 mg, 0,5 mmoles), obtenida a
partir del producto comercial 4-cloro-3-metil-acetofenona con
10 arreglo al procedimiento general A, y del 3-amino-4-(2,6-
dimetil-4-piridinil)-pirazol [obtenido a partir de la 4-
cianometil-2,6-dimetil-piridina, ver la parte de la síntesis
de los derivados de amino-pirazol] (94 mg, 0,5 mmoles) con
arreglo al procedimiento general B, se obtiene el compuesto
15 epigrafiado en forma de sólido amarillo (95 mg, 46%). EM
(ISP) 417,2 [(M+H)⁺]; p.f. 254°C.

Ejemplo 4.21

20 5-(3-cloro-4-fluor-fenil)-3-(2,6-dimetil-piridin-4-il)-
7-trifluormetil-pirazolo[1,5-a]pirimidina

Por reacción de la 1-(3-cloro-4-fluor-fenil)-4,4,4-tri-
fluor-butano-1,3-diona (134 mg, 0,5 mmoles), obtenida a
partir del producto comercial 3-cloro-4-fluor-acetofenona con
arreglo al procedimiento general A, y del 3-amino-4-(2,6-
dimetil-4-piridinil)-pirazol [obtenido a partir de la 4-
25 cianometil-2,6-dimetil-piridina, CAS n° 130138-46-4, ver la
parte de la síntesis de los derivados de amino-pirazol] (94
mg, 0,5 mmoles) con arreglo al procedimiento general B, se
obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo

131

(97 mg, 46%). EM (ISP) 421,1 [(M+H)⁺]; p.f. 271°C.

Ejemplo 4.22

5-(3,4-dicloro-fenil)-3-(2,6-dimetil-piridin-4-il)-7-trifluormetil-pirazolo[1,5-a]pirimidina

5 Por reacción de la 1-(3,4-dicloro-fenil)-4,4,4-tri-
fluor-butano-1,3-diona (143 mg, 0,5 mmoles), obtenida a par-
tir del producto comercial 3,4-dicloro-acetofenona con arre-
glo al procedimiento general A, y del 3-amino-4-(2,6-dimetil-
4-piridinil)-pirazol [obtenido a partir de la 4-cianometil-
10 2,6-dimetil-piridina, CAS n° 130138-46-4, ver la parte de la
síntesis de los derivados de amino-pirazol] (94 mg, 0,5
mmoles) con arreglo al procedimiento general B, se obtiene el
compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo (106 mg,
48%). EM (ISP) 437,1 [(M+H)⁺]; p.f. 281°C.

15 **Ejemplo 4.23**

5-(4-trifluormetil-fenil)-3-(2,6-dimetil-piridin-4-il)-7-trifluormetil-pirazolo[1,5-a]pirimidina

Por reacción de la 1-(4-trifluormetil-fenil)-4,4,4-tri-
fluor-butano-1,3-diona (142 mg, 0,5 mmoles), obtenida a
20 partir del producto comercial 4-trifluormetil-acetofenona con
arreglo al procedimiento general A, y del 3-amino-4-(2,6-di-
metil-4-piridinil)-pirazol [obtenido a partir de la 4-ciano-
metil-2,6-dimetil-piridina, CAS n° 130138-46-4, ver la parte
de la síntesis de los derivados de amino-pirazol] (94 mg, 0,5
25 mmoles) con arreglo al procedimiento general B, se obtiene el
compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo (102 mg,
47%). EM (ISP) 437,2 [(M+H)⁺]; p.f. 257°C.

Ejemplo 4.24

5-(3-trifluormetil-fenil)-3-(2,6-dimetil-piridin-4-il)-7-trifluormetil-pirazolo[1,5-a]pirimidina

Por reacción de la 1-(3-trifluormetil-fenil)-4,4,4-tri-
5 fluor-butano-1,3-diona (142 mg, 0,5 mmoles), obtenida a
partir del producto comercial 3-trifluormetil-acetofenona con
arreglo al procedimiento general A, y del 3-amino-4-(2,6-di-
metil-4-piridinil)-pirazol [obtenido a partir de la 4-ciano-
metil-2,6-dimetil-piridina, CAS n° 130138-46-4, ver la parte
10 de la síntesis de los derivados de amino-pirazol] (94 mg, 0,5
mmoles) con arreglo al procedimiento general B, se obtiene el
compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo (99 mg,
45%). EM (ISP) 437,2 [(M+H)⁺]; p.f. 236°C.

Ejemplo 4.25

15 **5-(3-fluor-4-trifluormetil-fenil)-3-(2,6-dimetil-piri-
din-4-il)-7-trifluormetil-pirazolo[1,5-a]pirimidina**

Por reacción de la 1-(3-fluor-4-trifluormetil-fenil)-
4,4,4-trifluor-butano-1,3-diona (151 mg, 0,5 mmoles), obteni-
da a partir del producto comercial 3-fluor-4-trifluormetil-
20 acetofenona con arreglo al procedimiento general A, y del 3-
amino-4-(2,6-dimetil-4-piridinil)-pirazol [obtenido a partir
de la 4-cianometil-2,6-dimetil-piridina, CAS n° 130138-46-4,
ver la parte de la síntesis de los derivados de amino-
pirazol] (94 mg, 0,5 mmoles) con arreglo al procedimiento
25 general B, se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de
sólido amarillo (46 mg, 20%). EM (ISP) 455,0 [(M+H)⁺]; p.f.
245°C.

Ejemplo 4.26

5-(4-metil-3-trifluormetil-fenil)-3-piridin-3-il-7-trifluormetil-pirazolo[1,5-a]pirimidina

Por reacción de la 1-(4-metil-3-trifluormetil-fenil)-
5 4,4,4-trifluor-butano-1,3-diona (149 mg, 0,5 mmoles), obteni-
da a partir de la 4-metil-3-trifluormetil-acetofenona con
arreglo al procedimiento general A, y del 3-amino-4-(3-piri-
dinil)-pirazol [CAS nº 40545-68-2; obtenido a partir de la 3-
cianometil-piridina por el método descrito en Bioorg. Med.
10 Chem. Lett. 12 (2002) 3537 - 3541] (80 mg, 0,5 mmoles) con
arreglo al procedimiento general B, se obtiene el compuesto
epigrafiado en forma de sólido amarillo (160 mg, 76%). EM
(ISP) 423,2 [(M+H)⁺]; p.f. 182°C.

Ejemplo 4.27

15 **5-(4-metil-3-trifluormetil-fenil)-3-piridin-4-il-7-trifluormetil-pirazolo[1,5-a]pirimidina**

Por reacción de la 1-(4-metil-3-trifluormetil-fenil)-
4,4,4-trifluor-butano-1,3-diona (149 mg, 0,5 mmoles), obteni-
da a partir de la 4-metil-3-trifluormetil-acetofenona con
20 arreglo al procedimiento general A, y del 3-amino-4-(4-piri-
dinil)-pirazol [CAS nº 216661-87-9; obtenido a partir de la
4-cianometil-piridina por el método descrito en Bioorg. Med.
Chem. Lett. 12 (2002) 3537 - 3541] (80 mg, 0,5 mmoles) con
arreglo al procedimiento general B, se obtiene el compuesto
25 epigrafiado en forma de sólido amarillo (122 mg, 58%). EM
(ISP) 423,1 [(M+H)⁺]; p.f. 218°C.

Ejemplo 4.28

15 **5-(4-metil-3-trifluormetil-fenil)-3-(2,6-dimetil-piri-**

135

din-4-il)-7-trifluormetil-pirazolo[1,5-a]pirimidina

Por reacción de la 1-(4-metil-3-trifluormetil-fenil)-4,4,4-trifluor-butano-1,3-diona (149 mg, 0,5 mmoles), obtenida a partir de la 4-metil-3-trifluormetil-acetofenona (síntesis: ver la parte de los derivados de acetofenona) con
5 arreglo al procedimiento general A, y del 3-amino-4-(2,6-dimetil-4-piridinil)-pirazol [obtenido a partir de la 4-cianometil-2,6-dimetil-piridina, ver la parte de la síntesis de los derivados de amino-pirazol] (94 mg, 0,5 mmoles) con
10 arreglo al procedimiento general B, se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo (114 mg, 51%). EM (ISP) 451,2 [(M+H)⁺]; p.f. 258°C.

Ejemplo 4.29

**5-(4-cloro-fenil)-3-(2-metil-piridin-4-il)-7-trifluor-
15 metil-pirazolo[1,5-a]pirimidina**

Por reacción de la 1-(4-cloro-fenil)-4,4,4-trifluor-butano-1,3-diona (125 mg, 0,5 mmoles), obtenida a partir del producto comercial 4-cloro-acetofenona con arreglo al procedimiento general A, y del 3-amino-4-(2-metil-4-piridinil)-pirazol [ver la parte de la síntesis de los derivados de amino-pirazol] (87 mg, 0,5 mmoles) con arreglo al procedimiento
20 general B, se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo (84 mg, 43%). EM (ISP) 389,1 [(M+H)⁺]; p.f. 220°C.

Ejemplo 4.30

5-(4-cloro-3-metil-fenil)-3-(2-metil-piridin-4-il)-7-trifluormetil-pirazolo[1,5-a]pirimidina

Por reacción de la 1-(4-cloro-3-metil-fenil)-4,4,4-tri-

138

fluor-butano-1,3-diona (132 mg, 0,5 mmoles), obtenida a partir del producto comercial 4-cloro-3-metil-acetofenona con arreglo al procedimiento general A, y del 3-amino-4-(2-metil-4-piridinil)-pirazol [ver la parte de la síntesis de los derivados de amino-pirazol] (87 mg, 0,5 mmoles) con arreglo al procedimiento general B, se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo (97 mg, 48%). EM (ISP) 403,5 [(M+H)⁺]; p.f. 240°C.

Ejemplo 4.31

10 **5-(3-cloro-4-fluor-fenil)-3-(2-metil-piridin-4-il)-7-trifluormetil-pirazolo[1,5-a]pirimidina**

Por reacción de la 1-(3-cloro-4-fluor-fenil)-4,4,4-trifluor-butano-1,3-diona (134 mg, 0,5 mmoles), obtenida a partir del producto comercial 3-cloro-4-fluor-acetofenona con
15 arreglo al procedimiento general A, y del 3-amino-4-(2-metil-4-piridinil)-pirazol [ver la parte de la síntesis de los derivados de amino-pirazol] (87 mg, 0,5 mmoles) con arreglo al procedimiento general B, se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo (86 mg, 42%). EM (ISP)
20 407,3 [(M+H)⁺]; p.f. 292°C.

Ejemplo 4.32

5-(3,4-dicloro-fenil)-3-(2-metil-piridin-4-il)-7-trifluormetil-pirazolo[1,5-a]pirimidina

Por reacción de la 1-(3,4-dicloro-fenil)-4,4,4-trifluor-butano-1,3-diona (143 mg, 0,5 mmoles), obtenida a partir del producto comercial 3,4-dicloro-acetofenona con
25 arreglo al procedimiento general A, y del 3-amino-4-(2-metil-4-piridinil)-pirazol [ver la parte de la síntesis de los

derivados de amino-pirazol] (87 mg, 0,5 mmoles) con arreglo al procedimiento general B, se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo (100 mg, 47%). EM (ISP) 423,0 [(M+H)⁺]; p.f. 275°C.

5 Ejemplo 4.33

5-(4-trifluormetil-fenil)-3-(2-metil-piridin-4-il)-7-trifluormetil-pirazolo[1,5-a]pirimidina

Por reacción de la 1-(4-trifluormetil-fenil)-4,4,4-trifluor-butano-1,3-diona (142 mg, 0,5 mmoles), obtenida a
10 partir del producto comercial 4-trifluormetil-acetofenona con arreglo al procedimiento general A, y del 3-amino-4-(2-metil-4-piridinil)-pirazol [ver la parte de la síntesis de los derivados de amino-pirazol] (87 mg, 0,5 mmoles) con arreglo al procedimiento general B, se obtiene el compuesto epigra-
15 fiado en forma de sólido amarillo (111 mg, 53%). EM (ISP) 423,0 [(M+H)⁺]; p.f. 243°C.

Ejemplo 4.34

5-(3-trifluormetil-fenil)-3-(2-metil-piridin-4-il)-7-trifluormetil-pirazolo[1,5-a]pirimidina

20 Por reacción de la 1-(3-trifluormetil-fenil)-4,4,4-trifluor-butano-1,3-diona (142 mg, 0,5 mmoles), obtenida a partir del producto comercial 3-trifluormetil-acetofenona con arreglo al procedimiento general A, y del 3-amino-4-(2-metil-4-piridinil)-pirazol [ver la parte de la síntesis de los
25 derivados de amino-pirazol] (87 mg, 0,5 mmoles) con arreglo al procedimiento general B, se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo (108 mg, 51%). EM (ISP) 423,3 [(M+H)⁺]; p.f. 232°C.

Ejemplo 4.35

5-(3-fluor-4-trifluormetil-fenil)-3-(2-metil-piridin-4-il)-7-trifluormetil-pirazolo[1,5-a]pirimidina

Por reacción de la 1-(3-fluor-4-trifluormetil-fenil)-
5 4,4,4-trifluor-butano-1,3-diona (151 mg, 0,5 mmoles),
obtenida a partir del producto comercial 3-fluor-4-trifluor-
metil-acetofenona con arreglo al procedimiento general A, y
del 3-amino-4-(2-metil-4-piridinil)-pirazol [ver la parte de
la síntesis de los derivados de amino-pirazol] (87 mg, 0,5
10 mmoles) con arreglo al procedimiento general B, se obtiene el
compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo (85 mg,
39%). EM (ISP) 441,5 [(M+H)⁺]; p.f. 250°C.

Ejemplo 4.36

**5-(3-metil-4-trifluormetil-fenil)-3-piridin-3-il-7-tri-
15 fluormetil-pirazolo[1,5-a]pirimidina**

Por reacción de la 1-(3-metil-4-trifluormetil-fenil)-
4,4,4-trifluor-butano-1,3-diona (149 mg, 0,5 mmoles), obte-
nida a partir de la 3-metil-4-trifluormetil-acetofenona (sín-
tesis: ver la parte de los derivados de acetofenona) con
20 arreglo al procedimiento general A, y del 3-amino-4-(3-
piridinil)-pirazol [CAS n° 40545-68-2; obtenido a partir de
la 3-cianometil-piridina por el método descrito en Bioorg.
Med. Chem. Lett. 12 (2002) 3537 - 3541] (80 mg, 0,5 mmoles)
con arreglo al procedimiento general B, se obtiene el
25 compuesto epigrafiado en forma de sólido anaranjado (116 mg,
55%). EM (ISP) 423,3 [(M+H)⁺]; p.f. 177°C.

Ejemplo 4.37

5-(3-metil-4-trifluormetil-fenil)-3-piridin-4-il-7-tri-

fluormetil-pirazolo[1,5-a]pirimidina

Por reacción de la 1-(3-metil-4-trifluormetil-fenil)-4,4,4-trifluor-butano-1,3-diona (149 mg, 0,5 mmoles), obtenida a partir de la 3-metil-4-trifluormetil-acetofenona (síntesis: ver la parte de los derivados de acetofenona) con arreglo al procedimiento general A, y del 3-amino-4-(4-piridinil)-pirazol [CAS n° 216661-87-9; obtenido a partir de la 4-cianometil-piridina por el método descrito en Bioorg. Med. Chem. Lett. 12 (2002) 3537 - 3541] (80 mg, 0,5 mmoles) con arreglo al procedimiento general B, se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo (104 mg, 49%). EM (ISP) 423,3 [(M+H)⁺]; p.f. 227°C.

Ejemplo 4.38

5-(3-metil-4-trifluormetil-fenil)-3-(2,6-dimetil-piridin-4-il)-7-trifluormetil-pirazolo[1,5-a]pirimidina

Por reacción de la 1-(3-metil-4-trifluormetil-fenil)-4,4,4-trifluor-butano-1,3-diona (149 mg, 0,5 mmoles), obtenida a partir de la 3-metil-4-trifluormetil-acetofenona (síntesis: ver la parte de los derivados de acetofenona) con arreglo al procedimiento general A, y del 3-amino-4-(2,6-dimetil-4-piridinil)-pirazol [obtenido a partir de la 4-cianometil-2,6-dimetil-piridina, CAS n° 130138-46-4, ver la parte de la síntesis de los derivados de amino-pirazol] (94 mg, 0,5 mmoles) con arreglo al procedimiento general B, se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo (107 mg, 48%). EM (ISP) 451,5 [(M+H)⁺]; p.f. 253°C.

Ejemplo 4.39

5-(3-metil-4-trifluormetil-fenil)-3-(2-metil-piridin-4-

11)-7-trifluormetil-pirazolo[1,5-a]pirimidina

Por reacción de la 1-(3-metil-4-trifluormetil-fenil)-4,4,4-trifluor-butano-1,3-diona (149 mg, 0,5 mmoles), obtenida a partir de la 3-metil-4-trifluormetil-acetofenona (síntesis: ver la parte de los derivados de acetofenona) con
5 arreglo al procedimiento general A, y del 3-amino-4-(2-metil-4-piridinil)-pirazol [ver la parte de la síntesis de los derivados de amino-pirazol] (87 mg, 0,5 mmoles) con arreglo al procedimiento general B, se obtiene el compuesto
10 epigrafiado en forma de sólido amarillo (113 mg, 52%). EM (ISP) 437,5 [(M+H)⁺]; p.f. 237°C.

Ejemplo 4.40

5-(4-etoxi-3-trifluormetil-fenil)-3-piridin-3-il-7-trifluormetil-pirazolo[1,5-a]pirimidina

15 Por reacción de la 1-(4-etoxi-3-trifluormetil-fenil)-4,4,4-trifluor-butano-1,3-diona (164 mg, 0,5 mmoles), obtenida a partir de la 4-etoxi-3-trifluormetil-acetofenona (síntesis: ver la parte de los derivados de acetofenona) con arreglo al procedimiento general A, y del 3-amino-4-(3-
20 piridinil)-pirazol [CAS n° 40545-68-2; obtenido a partir de la 3-cianometil-piridina por el método descrito en Bioorg. Med. Chem. Lett. 12 (2002) 3537 - 3541] (80 mg, 0,5 mmoles) con arreglo al procedimiento general B, se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo (155 mg,
25 68%). EM (ISP) 453,5 [(M+H)⁺]; p.f. 178°C.

Ejemplo 4.41

5-(4-etoxi-3-trifluormetil-fenil)-3-piridin-4-il-7-trifluormetil-pirazolo[1,5-a]pirimidina

Por reacción de la 1-(4-etoxi-3-trifluormetil-fenil)-4,4,4-trifluor-butano-1,3-diona (1164 mg, 0,5 mmoles), obtenida a partir de la 4-etoxi-3-trifluormetil-acetofenona (síntesis: ver la parte de los derivados de acetofenona) con
5 arreglo al procedimiento general A, y del 3-amino-4-(4-piridinil)-pirazol [CAS n° 216661-87-9; obtenido a partir de la 4-cianometil-piridina por el método descrito en Bioorg. Med. Chem. Lett. 12 (2002) 3537 - 3541] (80 mg, 0,5 mmoles) con arreglo al procedimiento general B, se obtiene el
10 compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo (128 mg, 57%). EM (ISP) 453,5 [(M+H)⁺]; p.f. 233°C.

Ejemplo 4.42

5-(4-trifluoretoksi-3-trifluormetil-fenil)-3-piridin-3-il-7-trifluormetil-pirazolo[1,5-a]pirimidina

15 Por reacción de la 1-(4-trifluoretoksi-3-trifluormetil-fenil)-4,4,4-trifluor-butano-1,3-diona (191 mg, 0,5 mmoles), obtenida a partir de la 4-trifluoretoksi-3-trifluormetil-acetofenona (síntesis: ver la parte de los derivados de acetofenona) con arreglo al procedimiento general A, y del 3-
20 amino-4-(3-piridinil)-pirazol [CAS n° 40545-68-2; obtenido a partir de la 3-cianometil-piridina por el método descrito en Bioorg. Med. Chem. Lett. 12 (2002) 3537 - 3541] (80 mg, 0,5 mmoles) con arreglo al procedimiento general B, se obtiene el
compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo (174 mg,
25 69%). EM (ISP) 507,5 [(M+H)⁺]; p.f. 181°C.

Ejemplo 4.43

5-[4-(2,2,2-trifluoretoksi)-3-trifluormetil-fenil]-3-piridin-4-il-7-trifluormetil-pirazolo[1,5-a]pirimidina

142

Por reacción de la 1-[4-(2,2,2-trifluoretoxi)-3-trifluormetil-fenil]-4,4,4-trifluor-butano-1,3-diona (191 mg, 0,5 mmoles), obtenida a partir de la 4-(2,2,2-trifluoretoxi)-3-trifluormetil-acetofenona (síntesis: ver la parte de los
5 derivados de acetofenona) con arreglo al procedimiento general A, y del 3-amino-4-(4-piridinil)-pirazol [CAS nº 216661-87-9; obtenido a partir de la 4-cianometil-piridina por el método descrito en Bioorg. Med. Chem. Lett. 12 (2002) 3537 - 3541] (80 mg, 0,5 mmoles) con arreglo al procedimiento
10 general B, se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo (139 mg, 55%). EM (ISP) 507,5 [(M+H)⁺]; p.f. 247°C.

Ejemplo 4.44

5-(4-etoxi-3-trifluormetil-fenil)-3-(2-metil-piridin-4-
15 il)-7-trifluormetil-pirazolo[1,5-a]pirimidina

Por reacción de la 1-(4-etoxi-3-trifluormetil-fenil)-4,4,4-trifluor-butano-1,3-diona (164 mg, 0,5 mmoles), obtenida a partir de la 4-etoxi-3-trifluormetil-acetofenona (síntesis: ver la parte de los derivados de acetofenona) con
20 arreglo al procedimiento general A, y del 3-amino-4-(2-metil-4-piridinil)-pirazol [ver la parte de la síntesis de los derivados de amino-pirazol] (87 mg, 0,5 mmoles) con arreglo al procedimiento general B, se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo (145 mg, 62%). EM
25 (ISP) 467,2 [(M+H)⁺]; p.f. 250°C.

Ejemplo 4.45

5-[4-(2,2,2-trifluoretoxi)-3-trifluormetil-fenil]-3-(2,6-dimetil-piridin-4-il)-7-trifluormetil-pirazolo[1,5-a]pi-

145

rimidina

Por reacción de la 1-[4-(2,2,2-trifluoretoxi)-3-trifluormetil-fenil]-4,4,4-trifluor-butano-1,3-diona (191 mg, 0,5 mmoles), obtenida a partir de la 4-(2,2,2-trifluoretoxi)-3-trifluormetil-acetofenona (síntesis: ver la parte de los derivados de acetofenona) con arreglo al procedimiento general A, y del 3-amino-4-(2,6-dimetil-4-piridinil)-pirazol [obtenido a partir de la 4-cianometil-2,6-dimetil-piridina, CAS n° 130138-46-4, ver la parte de la síntesis de los derivados de amino-pirazol] (94 mg, 0,5 mmoles) con arreglo al procedimiento general B, se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo (165 mg, 62%). EM (ISP) 535,5 [(M+H)⁺]; p.f. 229°C.

Ejemplo 4.46

15 5-[4-(2,2,2-trifluoretoxi)-3-trifluormetil-fenil]-3-(2-metil-piridin-4-il)-7-trifluormetil-pirazolo[1,5-a]pirimidina

Por reacción de la 1-[4-(2,2,2-trifluoretoxi)-3-trifluormetil-fenil]-4,4,4-trifluor-butano-1,3-diona (191 mg, 0,5 mmoles), obtenida a partir de la 4-(2,2,2-trifluoretoxi)-3-trifluormetil-acetofenona (síntesis: ver la parte de los derivados de acetofenona) con arreglo al procedimiento general A, y del 3-amino-4-(2-metil-4-piridinil)-pirazol [ver la parte de la síntesis de los derivados de amino-pirazol] (87 mg, 0,5 mmoles) con arreglo al procedimiento general B, se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo (176 mg, 68%). EM (ISP) 521,5 [(M+H)⁺]; p.f. 210°C.

Ejemplo 4.47

5-(3-etoxi-4-trifluormetil-fenil)-3-piridin-4-il-7-tri-

fluormetil-pirazolo[1,5-a]pirimidina

Por reacción de la 1-(3-etoxi-4-trifluormetil-fenil)-4,4,4-trifluor-butano-1,3-diona (164 mg, 0,5 mmoles), obtenida a partir de la 3-etoxi-4-trifluormetil-acetofenona (síntesis: ver la parte de los derivados de acetofenona) con
5 arreglo al procedimiento general A, y del 3-amino-4-(4-piridinil)-pirazol [CAS n° 216661-87-9; obtenido a partir de la 4-cianometil-piridina por el método descrito en Bioorg. Med. Chem. Lett. 12 (2002) 3537 - 3541] (80 mg, 0,5 mmoles)
10 con arreglo al procedimiento general B, se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo (108 mg, 48%). EM (ISP) 453,1 [(M+H)⁺]; p.f. 251°C.

Ejemplo 4.48

3-(2,6-dimetil-piridin-4-il)-5-(3-etoxi-4-trifluormetil-fenil)-7-trifluormetil-pirazolo[1,5-a]pirimidina
15

Por reacción de la 1-(3-etoxi-4-trifluormetil-fenil)-4,4,4-trifluor-butano-1,3-diona (164 mg, 0,5 mmoles), obtenida a partir de la 3-etoxi-4-trifluormetil-acetofenona (síntesis: ver la parte de los derivados de acetofenona) con
20 arreglo al procedimiento general A, y del 3-amino-4-(2,6-dimetil-4-piridinil)-pirazol [obtenido a partir de la 4-cianometil-2,6-dimetil-piridina, CAS n° 130138-46-4, por el método descrito en Bioorg. Med. Chem. Lett. 12 (2002) 3537 - 3541] (94 mg, 0,5 mmoles) con arreglo al procedimiento
25 general B, se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo (120 mg, 50%). EM (ISP) 481,4 [(M+H)⁺]; p.f. 257°C.

145

Ejemplo 4.49

5-(3-etoxi-4-trifluormetil-fenil)-3-(2-metil-piridin-4-il)-7-trifluormetil-pirazolo[1,5-a]pirimidina

Por reacción de la 1-(3-etoxi-4-trifluormetil-fenil)-4,4,4-trifluor-butano-1,3-diona (164 mg, 0,5 mmoles), obtenida a partir de la 3-etoxi-4-trifluormetil-acetofenona (síntesis: ver la parte de los derivados de acetofenona) con arreglo al procedimiento general A, y del 3-amino-4-(2-metil-4-piridinil)-pirazol [obtenido a partir de la 4-cianometil-2-metil-piridina, por el método descrito en Bioorg. Med. Chem. Lett. 12 (2002) 3537 - 3541] (87 mg, 0,5 mmoles) con arreglo al procedimiento general B, se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo (113 mg, 49%). EM (ISP) 467,4 [(M+H)⁺]; p.f. 226°C.

15 **Ejemplo 4.50**

3-piridin-4-il-5-[3-(2,2,2-trifluor-etoxi)-4-trifluormetil-fenil]-7-trifluormetil-pirazolo[1,5-a]pirimidina

Por reacción de la 1-[3-(2,2,2-trifluoretoxi)-4-trifluormetil-fenil]-4,4,4-trifluor-butano-1,3-diona (191 mg, 0,5 mmoles), obtenida a partir de la 4-(2,2,2-trifluoretoxi)-3-trifluormetil-acetofenona (síntesis: ver la parte de los derivados de acetofenona) con arreglo al procedimiento general A, y del 3-amino-4-(4-piridinil)-pirazol [CAS n° 216661-87-9; obtenido a partir de la 4-cianometil-piridina por el método descrito en Bioorg. Med. Chem. Lett. 12 (2002) 3537 - 3541] (80 mg, 0,5 mmoles) con arreglo al procedimiento general B, se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo (127 mg, 50%). EM (ISP) 507,4 [(M+H)⁺]; p.f.

148

251°C.

Ejemplo 4.51

3-(2,6-dimetil-piridin-4-il)-5-[3-(2,2,2-trifluor-etoxi)-4-trifluormetil-fenil]-7-trifluormetil-pirazolo[1,5-a]pi-
5 rimidina

Por reacción de la 1-[3-(2,2,2-trifluoretoxi)-4-trifluormetil-fenil]-4,4,4-trifluor-butano-1,3-diona (191 mg, 0,5 mmoles), obtenida a partir de la 4-(2,2,2-trifluoretoxi)-3-trifluormetil-acetofenona (síntesis: ver la parte de los
10 derivados de acetofenona) con arreglo al procedimiento general A, y del 3-amino-4-(2,6-dimetil-4-piridinil)-pirazol [obtenido a partir de la 4-cianometil-2,6-dimetil-piridina, CAS n° 130138-46-4, por el método descrito en Bioorg. Med. Chem. Lett. 12 (2002) 3537 - 3541] (94 mg, 0,5 mmoles) con
15 arreglo al procedimiento general B, se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo (139 mg, 52%). EM (ISP) 535,4 [(M+H)⁺]; p.f. 245°C.

Ejemplo 4.52

3-(2-metil-piridin-4-il)-5-[3-(2,2,2-trifluor-etoxi)-4-trifluormetil-fenil]-7-trifluormetil-pirazolo[1,5-a]pirimi-
20 dina

Por reacción de la 1-[3-(2,2,2-trifluoretoxi)-4-trifluormetil-fenil]-4,4,4-trifluor-butano-1,3-diona (191 mg, 0,5 mmoles), obtenida a partir de la 4-(2,2,2-trifluoretoxi)-3-trifluormetil-acetofenona (síntesis: ver la parte de los
25 derivados de acetofenona) con arreglo al procedimiento general A, y del 3-amino-4-(2-metil-4-piridinil)-pirazol [obtenido a partir de la 4-cianometil-2-metil-piridina, por

147

el método descrito en Bioorg. Med. Chem. Lett. 12 (2002) 3537 - 3541] (87 mg, 0,5 mmoles) con arreglo al procedimiento general B, se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo (140 mg, 54%). EM (ISP) 521,4 [(M+H)⁺]; p.f. 201°C.

Ejemplo 4.53

5-(3,4-bis-trifluormetil-fenil)-3-piridin-4-il-7-trifluormetil-pirazolo[1,5-a]pirimidina

Por reacción de la 1-(3,4-bis-trifluormetil-fenil)-4,4,4-trifluor-butano-1,3-diona (176 mg, 0,5 mmoles), obtenida a partir del producto comercial 3,4-bis-trifluormetil-acetofenona [CAS n° 129604-25-7] con arreglo al procedimiento general A, y del 3-amino-4-(4-piridinil)-pirazol [CAS n° 216661-87-9; obtenido a partir de la 4-cianometil-piridina por el método descrito en Bioorg. Med. Chem. Lett. 12 (2002) 3537 - 3541] (80 mg, 0,5 mmoles) con arreglo al procedimiento general B, se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo (83 mg, 35%). Sólido amarillo. EM (ISP) 477,2 [(M+H)⁺]; p.f. 209°C.

Ejemplo 4.54

5-(3,4-bis-trifluormetil-fenil)-3-(2-metil-piridin-4-il)-7-trifluormetil-pirazolo[1,5-a]pirimidina

Por reacción de la 1-(3,4-bis-trifluormetil-fenil)-4,4,4-trifluor-butano-1,3-diona (176 mg, 0,5 mmoles), obtenida a partir del producto comercial 3,4-bis-trifluormetil-acetofenona [CAS n° 129604-25-7] con arreglo al procedimiento general A, y del 3-amino-4-(2-metil-4-piridinil)-pirazol [obtenido a partir de la 4-cianometil-2-metil-piridina, por el

150

148

método descrito en Bioorg. Med. Chem. Lett. 12 (2002) 3537 - 3541] (87 mg, 0,5 mmoles) con arreglo al procedimiento general B, se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo (93 mg, 38%). EM (ISP) 491,3 [(M+H)⁺]; p.f. 223°C.

5 **Ejemplo 4.55**

5-(4-bromo-fenil)-3-piridin-4-il-7-trifluormetil-pirazolo[1,5-a]pirimidina

Por reacción de la 1-(4-bromo-fenil)-4,4,4-trifluor-bu-
tano-1,3-diona (148 mg, 0,5 mmoles), obtenida a partir del
10 producto comercial 4-bromo-acetofenona con arreglo al proce-
dimiento general A, y del 3-amino-4-(4-piridinil)-pirazol
[CAS n° 216661-87-9; obtenido a partir de la 4-cianometil-
piridina por el método descrito en Bioorg. Med. Chem. Lett.
12 (2002) 3537 - 3541] (80 mg, 0,5 mmoles) con arreglo al
15 procedimiento general B, se obtiene el compuesto epigrafiado
en forma de sólido amarillo (79 mg, 38%). EM (ISP) 421,2
[(M+H)⁺]; p.f. 289°C.

Ejemplo 4.56

**5-(4-bromo-fenil)-3-(2-metil-piridin-4-il)-7-trifluor-
20 metil-pirazolo[1,5-a]pirimidina**

Por reacción de la 1-(4-bromo-fenil)-4,4,4-trifluor-bu-
tano-1,3-diona (148 mg, 0,5 mmoles), obtenida a partir del
producto comercial 4-bromo-acetofenona con arreglo al proce-
dimiento general A, y del 3-amino-4-(2-metil-4-piridinil)-pi-
25 razol [obtenido a partir de la 4-cianometil-2-metil-piridina,
por el método descrito en Bioorg. Med. Chem. Lett. 12 (2002)
3537 - 3541] (87 mg, 0,5 mmoles) con arreglo al procedimiento
general B, se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de

151

sólido amarillo (94 mg, 43%). EM (ISP) 433,3 [(M+H)⁺]; p.f. 226°C.

Ejemplo 4.57

**5-(4-bromo-fenil)-3-(2,6-dimetil-piridin-4-il)-7-tri-
5 fluormetil-pirazolo[1,5-a]pirimidina**

Por reacción de la 1-(4-bromo-fenil)-4,4,4-trifluor-bu-
tano-1,3-diona (148 mg, 0,5 mmoles), obtenida a partir del
producto comercial 4-bromo-acetofenona con arreglo al proce-
dimiento general A, y del 3-amino-4-(2,6-dimetil-4-piridi-
10 nil)-pirazol [obtenido a partir de la 4-cianometil-2,6-dime-
til-piridina, CAS n° 130138-46-4, por el método descrito en
Bioorg. Med. Chem. Lett. 12 (2002) 3537 - 3541] (94 mg, 0,5
mmoles) con arreglo al procedimiento general B, se obtiene el
compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo (93 mg,
15 42%). EM (ISP) 447,2 [(M+H)⁺]; p.f. 258°C.

Ejemplo 4.58

**5-(4-metoxi-fenil)-3-piridin-4-il-7-trifluormetil-pira-
zolo[1,5-a]pirimidina**

Por reacción de la 1-(4-metoxi-fenil)-4,4,4-trifluor-
20 butano-1,3-diona (123 mg, 0,5 mmoles), obtenida a partir del
producto comercial 4-metoxi-acetofenona con arreglo al proce-
dimiento general A, y del 3-amino-4-(4-piridinil)-pirazol
[CAS n° 216661-87-9; obtenido a partir de la 4-cianometil-
piridina por el método descrito en Bioorg. Med. Chem. Lett.
25 12 (2002) 3537 - 3541] (80 mg, 0,5 mmoles) con arreglo al
procedimiento general B, se obtiene el compuesto epigrafiado
en forma de sólido amarillo (110 mg, 59%). EM (ISP) 371,2
[(M+H)⁺]; p.f. 244°C.

Ejemplo 5: Obtención de fenil-4-trifluormetil-imidazo[1,5-a]pirimidina-8-carbonitrilos y piridinil-4-trifluormetil-imidazo[1,5-a]pirimidina-8-carbonitrilos

Se calienta en condiciones de reflujo durante 3,5 h una
5 mezcla agitada del producto comercial 4-amino-5-ciano-1H-imidazol (1 eq.) y una 1-fenil-4,4,4-trifluor-butano-1,3-diona o 1-piridin-2-il-4,4,4-trifluor-butano-1,3-diona (1 eq.), obtenida con arreglo al procedimiento general A, en ácido acético. Se concentra la mezcla reaccionante y se aísla el pro-
10 ducto por cromatografía de columna (heptano/acetato de etilo) y después se purifica por cristalización. Si el producto precipita durante la reacción, entonces se puede aislar por filtración y después se purifica por cristalización.

Ej.	diona	nombre del compuesto	EM (ISP) / p.f.
5.1	S1.23	2-fenil-4-trifluormetil-imidazo- [1,5-a]pirimidina-8-carbonitrilo	289,0 [(M+H) ⁺] p.f. 202°C
5.2	S1.17	2-(4-cloro-fenil)-4-trifluormetil- imidazo[1,5-a]pirimidina-8-carbo- nitrilo	323,1 [(M+H) ⁺] p.f. 205°C
5.3	S1.1	2-(3-cloro-fenil)-4-trifluormetil- imidazo[1,5-a]pirimidina-8-carboni- trilo	323,1 [(M+H) ⁺] p.f. 221°C
5.4	S1.2	2-(4-metil-fenil)-4-trifluormetil- imidazo[1,5-a]pirimidina-8-carboni- trilo	303,1 [(M+H) ⁺] p.f. 197°C
5.5	S1.24	2-(4-metoxi-fenil)-4-trifluormetil- imidazo[1,5-a]pirimidina-8-carboni- trilo	319,1 [(M+H) ⁺] p.f. 192°C

151

Ej.	diona	nombre del compuesto	EM (ISP) / p.f.
5.6	S1.3	2-(2-cloro-fenil)-4-trifluormetil-imidazo[1,5-a]pirimidina-8-carbonitrilo	323,1 [(M+H) ⁺] p.f. 180°C
5.7	S1.4	2-(2,4-dicloro-fenil)-4-trifluormetil-imidazo[1,5-a]pirimidina-8-carbonitrilo	357,0 [(M+H) ⁺] p.f. 139°C
5.8	S1.25	2-(2-metil-fenil)-4-trifluormetil-imidazo[1,5-a]pirimidina-8-carbonitrilo	303,0 [(M+H) ⁺] p.f. 151°C
5.9	S1.5	2-(3-metil-fenil)-4-trifluormetil-imidazo[1,5-a]pirimidina-8-carbonitrilo	302,9 [(M+H) ⁺] p.f. 202°C
5.10	S1.2	2-(4-trifluormetil-fenil)-4-trifluormetil-imidazo[1,5-a]pirimidina-8-carbonitrilo	357,0 [(M+H) ⁺] p.f. 236°C
5.11	S1.6	2-(3-trifluormetil-fenil)-4-trifluormetil-imidazo[1,5-a]pirimidina-8-carbonitrilo	357,0 [(M+H) ⁺] p.f. 202°C
5.12	S1.8	5-(3-fluor-fenil)-7-trifluormetil-imidazo[1,5-a]pirimidina-8-carbonitrilo	307,0 [(M+H) ⁺] p.f. 210°C
5.13	S1.9	5-(4-fluor-fenil)-7-trifluormetil-imidazo[1,5-a]pirimidina-8-carbonitrilo	307,0 [(M+H) ⁺] p.f. 206°C
5.14	S1.10	5-(2,4-difluor-fenil)-7-trifluormetil-imidazo[1,5-a]pirimidina-8-carbonitrilo	325,2 [(M+H) ⁺] p.f. 169°C
5.15	S1.11	5-(2-fluor-fenil)-7-trifluormetil-imidazo[1,5-a]pirimidina-8-carbonitrilo	307,1 [(M+H) ⁺] p.f. 147°C

154

152

Ej.	diona	nombre del compuesto	EM (ISP) / p.f.
5.16	81.12	5-(3,4-difluor-fenil)-7-trifluormetil-imidazo[1,5-a]pirimidina-8-carbonitrilo	325,2 [(M+H) ⁺] p.f. 187°C
5.17	81.13	5-(4-fluor-3-trifluormetil-fenil)-7-trifluormetil-imidazo[1,5-a]pirimidina-8-carbonitrilo	375,3 [(M+H) ⁺] p.f. 207°C
5.18	81.14	5-(3-cloro-4-fluor-fenil)-7-trifluormetil-imidazo[1,5-a]pirimidina-8-carbonitrilo	341,1 [(M+H) ⁺] p.f. 195°C
5.19	81.15	5-(4-cloro-3-metil-fenil)-7-trifluormetil-imidazo[1,5-a]pirimidina-8-carbonitrilo	337,1 [(M+H) ⁺] p.f. 238°C
5.20	81.16	5-(3,4-dicloro-fenil)-7-trifluormetil-imidazo[1,5-a]pirimidina-8-carbonitrilo	357,2 [(M+H) ⁺] p.f. 219°C
5.21	81.18	5-(3-fluor-4-trifluormetil-fenil)-7-trifluormetil-imidazo[1,5-a]pirimidina-8-carbonitrilo	375,0 [(M+H) ⁺] p.f. 210°C
5.22	81.21	2-(4-metil-3-trifluormetil-fenil)-4-trifluormetil-imidazo[1,5-a]pirimidina-8-carbonitrilo	371,1 [(M+H) ⁺] p.f. 220°C
5.23	81.19	2-(3-metil-4-trifluormetil-fenil)-4-trifluormetil-imidazo[1,5-a]pirimidina-8-carbonitrilo	371,1 [(M+H) ⁺] p.f. 217°C
5.24	81.20	2-(4-trifluoretoksi-3-trifluormetil-fenil)-4-trifluormetil-imidazo[1,5-a]pirimidina-8-carbonitrilo	453,0 [M ⁺] p.f. 189°C
5.25	82.1	2-piridin-2-il-4-trifluormetil-imidazo[1,5-a]pirimidina-8-carbonitrilo	289,9 [(M+H) ⁺] p.f. 205°C

155

Ej.	diona	nombre del compuesto	EM (ISP) / p.f.
5.26	S2.2	2-piridin-3-il-4-trifluormetil-imidazo[1,5-a]pirimidina-8-carbonitrilo	290,1 [(M+H) ⁺] p.f. 222°C
5.27	S2.3	2-piridin-4-il-4-trifluormetil-imidazo[1,5-a]pirimidina-8-carbonitrilo	289,8 [(M+H) ⁺] p.f. 254°C

Ejemplo 5.1

2-fenil-4-trifluormetil-imidazo[1,5-a]pirimidina-8-carbonitrilo

Por reacción de la 1-fenil-4,4,4-trifluor-butano-1,3-
5 diona (216 mg, 1,0 mmol), obtenida a partir del producto
comercial acetofenona con arreglo al procedimiento general A,
y del 4-amino-5-ciano-1H-imidazol (108 mg, 1,0 mmol) con
arreglo al procedimiento general B, se obtiene el compuesto
epigrafiado en forma de sólido amarillo (107 mg, 37%). EM
10 (ISP) 289,0 [(M+H)⁺]; p.f. 202°C.

Ejemplo 5.2

2-(4-cloro-fenil)-4-trifluormetil-imidazo[1,5-a]pirimidina-8-carbonitrilo

Por reacción de la 1-(4-cloro-fenil)-4,4,4-trifluor-
15 butano-1,3-diona (251 mg, 1,0 mmol), obtenida a partir del
producto comercial 4-cloro-acetofenona con arreglo al proce-
dimiento general A, y del 4-amino-5-ciano-1H-imidazol (108
mg, 1,0 mmol) con arreglo al procedimiento general B, se
obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo
20 (124 mg, 38%). EM (ISP) 323,1 [(M+H)⁺]; p.f. 205°C.

Ejemplo 5.3

2-(3-cloro-fenil)-4-trifluormetil-imidazo[1,5-a]pirimidina-8-carbonitrilo

Por reacción de la 1-(3-cloro-fenil)-4,4,4-trifluor-butano-1,3-diona (251 mg, 1,0 mmol), obtenida a partir del producto comercial 3-cloro-acetofenona con arreglo al procedimiento general A, y del 4-amino-5-ciano-1H-imidazol (108 mg, 1,0 mmol) con arreglo al procedimiento general B, se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo

10 (133 mg, 41%). EM (ISP) 323,1 [(M+H)⁺]; p.f. 221°C.

Ejemplo 5.4

2-(4-metil-fenil)-4-trifluormetil-imidazo[1,5-a]pirimidina-8-carbonitrilo

Por reacción de la 1-(4-metil-fenil)-4,4,4-trifluor-butano-1,3-diona (230 mg, 1,0 mmol), obtenida a partir del producto comercial 4-metil-acetofenona con arreglo al procedimiento general A, y del 4-amino-5-ciano-1H-imidazol (108 mg, 1,0 mmol) con arreglo al procedimiento general B, se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo (133 mg,

20 44%). EM (ISP) 303,1 [(M+H)⁺]; p.f. 197°C.

Ejemplo 5.5

2-(4-metoxi-fenil)-4-trifluormetil-imidazo[1,5-a]pirimidina-8-carbonitrilo

Por reacción de la 1-(4-metoxi-fenil)-4,4,4-trifluor-butano-1,3-diona (246 mg, 1,0 mmol), obtenida a partir del producto comercial 4-metoxi-acetofenona con arreglo al procedimiento general A, y del 4-amino-5-ciano-1H-imidazol (108 mg, 1,0 mmol) con arreglo al procedimiento general B, se

25

obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo (125 mg, 39%). EM (ISP) 319,1 [(M+H)⁺]; p.f. 192°C.

Ejemplo 5.6

2-(2-cloro-fenil)-4-trifluormetil-imidazo[1,5-a]pirimi-
5 dina-8-carbonitrilo

Por reacción de la 1-(2-cloro-fenil)-4,4,4-trifluor-bu-
tano-1,3-diona (251 mg, 1,0 mmol), obtenida a partir del
producto comercial 2-cloro-acetofenona con arreglo al proce-
dimiento general A, y del 4-amino-5-ciano-1H-imidazol (108
10 mg, 1,0 mmol) con arreglo al procedimiento general B, se
obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo
(55 mg, 17%). EM (ISP) 323,1 [(M+H)⁺]; p.f. 180°C.

Ejemplo 5.7

2-(2,4-dicloro-fenil)-4-trifluormetil-imidazo[1,5-a]pi-
15 rimidina-8-carbonitrilo

Por reacción de la 1-(2,4-dicloro-fenil)-4,4,4-tri-
fluor-butano-1,3-diona (285 mg, 1,0 mmol), obtenida a partir
del producto comercial 2,4-dicloro-acetofenona con arreglo al
procedimiento general A, y del 4-amino-5-ciano-1H-imidazol
20 (108 mg, 1,0 mmol) con arreglo al procedimiento general B, se
obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo
(43 mg, 12%). EM (ISP) 357,0 [(M+H)⁺]; p.f. 139°C.

Ejemplo 5.8

2-(2-metil-fenil)-4-trifluormetil-imidazo[1,5-a]pirimi-
25 dina-8-carbonitrilo

Por reacción de la 1-(2-metil-fenil)-4,4,4-trifluor-bu-
tano-1,3-diona (230 mg, 1,0 mmol), obtenida a partir del
producto comercial 2-metil-acetofenona con arreglo al proce-

156

dimiento general A, y del 4-amino-5-ciano-1H-imidazol (108 mg, 1,0 mmol) con arreglo al procedimiento general B, se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo (19 mg, 6%). EM (ISP) 303,0 [(M+H)⁺]; p.f. 151°C.

5 Ejemplo 5.9

2-(3-metil-fenil)-4-trifluormetil-imidazo[1,5-a]pirimidina-8-carbonitrilo

Por reacción de la 1-(3-metil-fenil)-4,4,4-trifluor-butano-1,3-diona (230 mg, 1,0 mmol), obtenida a partir del
10 producto comercial 3-metil-acetofenona con arreglo al procedimiento general A, y del 4-amino-5-ciano-1H-imidazol (108 mg, 1,0 mmol) con arreglo al procedimiento general B, se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo (161 mg, 53%). EM (ISP) 302,9 [(M+H)⁺]; p.f. 202°C.

15 Ejemplo 5.10

2-(4-trifluormetil-fenil)-4-trifluormetil-imidazo[1,5-a]pirimidina-8-carbonitrilo

Por reacción de la 1-(4-trifluormetil-fenil)-4,4,4-trifluor-butano-1,3-diona (284 mg, 1,0 mmol), obtenida a partir
20 del producto comercial 4-trifluormetil-acetofenona con arreglo al procedimiento general A, y del 4-amino-5-ciano-1H-imidazol (108 mg, 1,0 mmol) con arreglo al procedimiento general B, se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo (151 mg, 42%). EM (ISP) 357,0 [(M+H)⁺]; p.f.
25 236°C.

Ejemplo 5.11

2-(3-trifluormetil-fenil)-4-trifluormetil-imidazo[1,5-a]pirimidina-8-carbonitrilo

159

157

Por reacción de la 1-(3-trifluormetil-fenil)-4,4,4-trifluor-butano-1,3-diona (284 mg, 1,0 mmol), obtenida a partir del producto comercial 3-trifluormetil-acetofenona con arreglo al procedimiento general A, y del 4-amino-5-ciano-1H-imidazol (108 mg, 1,0 mmol) con arreglo al procedimiento general B, se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo (125 mg, 35%). EM (ISP) 357,0 [(M+H)⁺]; p.f. 202°C.

Ejemplo 5.12

10 5-(3-fluor-fenil)-7-trifluormetil-imidazo[1,5-a]pirimidina-8-carbonitrilo

Por reacción de la 1-(3-fluor-fenil)-4,4,4-trifluor-butano-1,3-diona (234 mg, 1,0 mmol), obtenida a partir del producto comercial 3-fluor-acetofenona con arreglo al procedimiento general A, y del 4-amino-5-ciano-1H-imidazol (108 mg, 1,0 mmol) con arreglo al procedimiento general B, se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo (128 mg, 42%). EM (ISP) 307,0 [(M+H)⁺]; p.f. 210°C.

Ejemplo 5.13

20 5-(4-fluor-fenil)-7-trifluormetil-imidazo[1,5-a]pirimidina-8-carbonitrilo

Por reacción de la 1-(4-fluor-fenil)-4,4,4-trifluor-butano-1,3-diona (234 mg, 1,0 mmol), obtenida a partir del producto comercial 4-fluor-acetofenona con arreglo al procedimiento general A, y del 4-amino-5-ciano-1H-imidazol (108 mg, 1,0 mmol) con arreglo al procedimiento general B, se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo (119 mg, 39%). EM (ISP) 307,0 [(M+H)⁺]; p.f. 206°C.

160

Ejemplo 5.14

**5-(2,4-difluor-fenil)-7-trifluormetil-imidazo[1,5-a]pi-
rimidina-8-carbonitrilo**

Por reacción de la 1-(2,4-difluor-fenil)-4,4,4-tri-
5 fluor-butano-1,3-diona (252 mg, 1,0 mmol), obtenida a partir
del producto comercial 2,4-difluor-acetofenona con arreglo al
procedimiento general A, y del 4-amino-5-ciano-1H-imidazol
(108 mg, 1,0 mmol) con arreglo al procedimiento general B, se
obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo
10 (75 mg, 23%). EM (ISP) 325,2 [(M+H)⁺]; p.f. 169°C.

Ejemplo 5.15

**5-(2-fluor-fenil)-7-trifluormetil-imidazo[1,5-a]pirimi-
dina-8-carbonitrilo**

Por reacción de la 1-(2-fluor-fenil)-4,4,4-trifluor-bu-
15 tano-1,3-diona (234 mg, 1,0 mmol), obtenida a partir del
producto comercial 2-fluor-acetofenona con arreglo al proce-
dimiento general A, y del 4-amino-5-ciano-1H-imidazol (108
mg, 1,0 mmol) con arreglo al procedimiento general B, se
obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo
20 (99 mg, 32%). EM (ISP) 307,1 [(M+H)⁺]; p.f. 147°C.

Ejemplo 5.16

**5-(3,4-difluor-fenil)-7-trifluormetil-imidazo[1,5-a]pi-
rimidina-8-carbonitrilo**

Por reacción de la 1-(3,4-difluor-fenil)-4,4,4-tri-
25 fluor-butano-1,3-diona (252 mg, 1,0 mmol), obtenida a partir
del producto comercial 3,4-difluor-acetofenona con arreglo al
procedimiento general A, y del 4-amino-5-ciano-1H-imidazol
(108 mg, 1,0 mmol) con arreglo al procedimiento general B, se

obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo (107 mg, 33%). EM (ISP) 325,2 [(M+H)⁺]; p.f. 187°C.

Ejemplo 5.17

5-**(4-fluor-3-trifluormetil-fenil)-7-trifluormetil-imidazo[1,5-a]pirimidina-8-carbonitrilo**

Por reacción de la 1-(4-fluor-3-trifluormetil-fenil)-4,4,4-trifluor-butano-1,3-diona (302 mg, 1,0 mmol), obtenida a partir del producto comercial 4-fluor-3-trifluormetil-acetofenona con arreglo al procedimiento general A, y del 4-amino-5-ciano-1H-imidazol (108 mg, 1,0 mmol) con arreglo al procedimiento general B, se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo (141 mg, 38%). EM (ISP) 375,3 [(M+H)⁺]; p.f. 207°C.

Ejemplo 5.18

15 5-**(3-cloro-4-fluor-fenil)-7-trifluormetil-imidazo[1,5-a]pirimidina-8-carbonitrilo**

Por reacción de la 1-(3-cloro-4-fluor-fenil)-4,4,4-trifluor-butano-1,3-diona (269 mg, 1,0 mmol), obtenida a partir del producto comercial 3-cloro-4-fluor-acetofenona con arreglo al procedimiento general A, y del 4-amino-5-ciano-1H-imidazol (108 mg, 1,0 mmol) con arreglo al procedimiento general B, se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo (120 mg, 35%). EM (ISP) 341,1 [(M+H)⁺]; p.f. 195°C.

25 **Ejemplo 5.19**

5-**(4-cloro-3-metil-fenil)-7-trifluormetil-imidazo[1,5-a]pirimidina-8-carbonitrilo**

Por reacción de la 1-(4-cloro-3-metil-fenil)-4,4,4-tri-

fluor-butano-1,3-diona (265 mg, 1,0 mmol), obtenida a partir del producto comercial 4-cloro-3-metil-acetofenona con arreglo al procedimiento general A, y del 4-amino-5-ciano-1H-imidazol (108 mg, 1,0 mmol) con arreglo al procedimiento
5 general B, se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo (171 mg, 51%). EM (ISP) 337,1 [(M+H)⁺]; p.f. 238°C.

Ejemplo 5.20

5-(3,4-dicloro-fenil)-7-trifluormetil-imidazo[1,5-a]pi-
10 rimidina-8-carbonitrilo

Por reacción de la 1-(3,4-dicloro-fenil)-4,4,4-tri-
fluor-butano-1,3-diona (285 mg, 1,0 mmol), obtenida a partir del producto comercial 3,4-dicloro-acetofenona con arreglo al
procedimiento general A, y del 4-amino-5-ciano-1H-imidazol
15 (108 mg, 1,0 mmol) con arreglo al procedimiento general B, se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo (161 mg, 45%). EM (ISP) 357,2 [(M+H)⁺]; p.f. 219°C.

Ejemplo 5.21

5-(3-fluor-4-trifluormetil-fenil)-7-trifluormetil-im-
20 dazo[1,5-a]pirimidina-8-carbonitrilo

Por reacción de la 1-(3-fluor-4-trifluormetil-fenil)-
4,4,4-trifluor-butano-1,3-diona (302 mg, 1,0 mmol), obtenida a partir del producto comercial 3-fluor-4-trifluormetil-
acetofenona con arreglo al procedimiento general A, y del 4-
25 amino-5-ciano-1H-imidazol (108 mg, 1,0 mmol) con arreglo al procedimiento general B, se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo (110 mg, 29%). EM (ISP) 375,0 [(M+H)⁺]; p.f. 210°C.

Ejemplo 5.22

2-(4-metil-3-trifluormetil-fenil)-4-trifluormetil-imidazo[1,5-a]pirimidina-8-carbonitrilo

Por reacción de la 1-(4-metil-3-trifluormetil-fenil)-
5 4,4,4-trifluor-butano-1,3-diona (298 mg, 1,0 mmol), obtenida
a partir de la 4-metil-3-trifluormetil-acetofenona (síntesis:
ver la parte de los derivados de acetofenona) con arreglo al
procedimiento general A, y del 4-amino-5-ciano-1H-imidazol
(108 mg, 1,0 mmol) con arreglo al procedimiento general B, se
10 obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo
(143 mg, 39%). EM (ISP) 371,1 [(M+H)⁺]; p.f. 220°C.

Ejemplo 5.23

2-(3-metil-4-trifluormetil-fenil)-4-trifluormetil-imidazo[1,5-a]pirimidina-8-carbonitrilo

15 Por reacción de la 1-(3-metil-4-trifluormetil-fenil)-
4,4,4-trifluor-butano-1,3-diona (224 mg, 0,75 mmoles),
obtenida a partir de la 3-metil-4-trifluormetil-acetofenona
(síntesis: ver la parte de los derivados de acetofenona) con
arreglo al procedimiento general A, y del 4-amino-5-ciano-1H-
20 imidazol (81 mg, 0,75 mmoles) con arreglo al procedimiento
general B, se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de
sólido amarillo (131 mg, 47%). EM (ISP) 371,1 [(M+H)⁺]; p.f.
217°C.

Ejemplo 5.24

25 **2-(4-trifluoretoxi-3-trifluormetil-fenil)-4-trifluorme-
til-imidazo[1,5-a]pirimidina-8-carbonitrilo**

Por reacción de la 1-(4-trifluoretoxi-3-trifluormetil-
fenil)-4,4,4-trifluor-butano-1,3-diona (382 mg, 1,0 mmol),

162

obtenida a partir de la 4-trifluoretoxi-3-trifluormetil-acetofenona (síntesis: ver la parte de los derivados de acetofenona) con arreglo al procedimiento general A, y del 4-amino-5-ciano-1H-imidazol (108 mg, 1,0 mmol) con arreglo al
5 procedimiento general B, se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo (182 mg, 40%). EM (ISP) 453,0 [M⁺]; p.f. 189°C.

Ejemplo 5.25

2-piridin-2-il-4-trifluormetil-imidazo[1,5-a]pirimidina-8-carbonitrilo
10

Por reacción de la 1-piridin-2-il-4,4,4-trifluor-butano-1,3-diona (217 mg, 1,0 mmol), obtenida a partir del producto comercial 2-acetilpiridina con arreglo al procedimiento general A, y del 4-amino-5-ciano-1H-imidazol (108
15 mg, 1,0 mmol) con arreglo al procedimiento general B, se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo (135 mg, 47%). EM (ISP) 289,9 [(M+H)⁺]; p.f. 205°C.

Ejemplo 5.26

2-piridin-3-il-4-trifluormetil-imidazo[1,5-a]pirimidina-8-carbonitrilo
20

Por reacción de la 1-piridin-3-il-4,4,4-trifluor-butano-1,3-diona (217 mg, 1,0 mmol), obtenida a partir del producto comercial 3-acetilpiridina con arreglo al procedimiento general A, y del 4-amino-5-ciano-1H-imidazol (108
25 mg, 1,0 mmol) con arreglo al procedimiento general B, se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo (37 mg, 13%). EM (ISP) 290,1 [(M+H)⁺]; p.f. 222°C.

163

Ejemplo 5.27

2-piridin-4-il-4-trifluormetil-imidazo[1,5-a]pirimidina-8-carbonitrilo

Por reacción de la 1-piridin-4-il-4,4,4-trifluorbutano-1,3-diona (217 mg, 1,0 mmol), obtenida a partir del producto comercial 4-acetilpiridina con arreglo al procedimiento general A, y del 4-amino-5-ciano-1H-imidazol (108 mg, 1,0 mmol) con arreglo al procedimiento general B, se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo (77 mg, 27%). EM (ISP) 289,8 [(M+H)⁺]; p.f. 254°C.

Ejemplo 6: 5-fenil-3-(2-hidroximetil-piridin-4-il)-7-trifluormetil-pirazolo[1,5-a]pirimidinas (procedimiento general C)

Procedimiento general C:

a) A una solución agitada de una 5-fenil-3-(2-metil-piridin-4-il)-7-trifluormetil-pirazolo[1,5-a]pirimidina obtenida con arreglo al procedimiento general B (ejemplo 4) en diclorometano se le añaden a temperatura ambiente (T.A.) MeOH y ácido 3-cloro-perbenzoico. Se agita la solución a T.A. durante 17 h, se le añade una solución sat. de NaHCO₃ y diclorometano y se agita la mezcla durante 30 min. Se separa la capa orgánica, se lava con una solución de Na₂S₂O₃, una solución sat. de NaHCO₃ y salmuera y se seca (Mg₂SO₄). Por evaporación del disolvente se obtiene el compuesto 5-fenil-3-(2-metil-1-oxo-piridin-4-il)-7-trifluormetil-pirazolo[1,5-a]pirimidina en bruto, en forma de sólido, que puede utilizarse sin más purificación.

b) Se mantiene en ebullición a reflujo durante 30 min

166

164

una mezcla agitada del compuesto 5-fenil-3-(2-metil-1-oxo-pi-
ridin-4-il)-7-trifluormetil-pirazolo[1,5-a]pirimidina y anhí-
drido acético, se vierte sobre una solución sat. de NaHCO₃ y
se extrae con diclorometano (p.ej. 3 veces con 20 ml). Se
5 reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera y se secan
(MgSO₄). Mediante purificación del producto en bruto por
cromatografía de columna a través de gel de sílice (acetato
de etilo/hexano 1:1) se obtiene un compuesto acetato de 4-[5-
fenil-7-trifluormetil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]-piridin-
10 2-ilmetilo en forma de sólido.

c) A una solución agitada de dicho compuesto acetato de
4-[5-fenil-7-trifluormetil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]-pi-
ridin-2-ilmetilo en MeOH se le añade a T.A. el NaOMe. Se
agita la mezcla reaccionante durante 17 h, se vierte sobre
15 agua y se extrae con diclorometano (p.ej. 3 veces con 40 ml).
Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se
secan (MgSO₄) y se concentran por evaporación. El producto en
bruto puede seguir purificándose por cromatografía de columna
a través de gel de sílice (p.ej. acetato de etilo), obte-
20 niéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido.

Ej.	compuesto pirimidina	nombre del compuesto	EM (ISP) / p.f.
6.1	4.33	5-(4-trifluormetil-fenil)-3- (2-hidroximetil-piridin-4- il)-7-trifluormetil-pirazo- lo[1,5-a]pirimidina	EM (ISP) 439,3 [(M+H) ⁺] p.f. 102°C
6.2	4.39	5-(3-metil-4-trifluormetil- fenil)-3-(2-hidroximetil-pi-	EM (ISP) 453,4

167

165

Ej.	compuesto pirimidina	nombre del compuesto	EM (ISP) / p.f.
		ridin-4-il)-7-trifluormetil- pirazolo[1,5-a]pirimidina	[(M+H) ⁺] p.f. 231°C
6.3	4.30	{4-[5-(4-cloro-3-metil-fe- nil)-7-trifluormetil-pirazo- lo[1,5-a]pirimidin-3-il]-pi- ridin-2-il)-metanol	EM (ISP) 419,3 [(M+H) ⁺] p.f. 220°C
6.4	4.32	{4-[5-(3,4-dicloro-fenil)-7- trifluormetil-pirazolo[1,5- a]pirimidin-3-il]-piridin-2- il)-metanol	EM (ISP) 439,2 [(M+H) ⁺] p.f. 233°C

Ejemplo 6.1

5-(4-trifluormetil-fenil)-3-(2-hidroximetil-piridin-4-il)-7-trifluormetil-pirazolo[1,5-a]pirimidina

a) A una solución agitada de 5-(4-trifluormetil-fenil)-
5 3-(2-metil-piridin-4-il)-7-trifluormetil-pirazolo[1,5-a]piri-
midina (0,15 g, 0,36 mmoles, síntesis: ver ejemplo 89) en
diclorometano (3,5 ml) se le añade a temperatura ambiente el
MeOH (1 ml) y el ácido 3-cloro-perbenzoico (70%, 0,10 mg,
0,41 mmoles). Se agita la solución amarilla se agita a T.A.
10 durante 17 h, se le añade una solución sat. de NaHCO₃ (10 ml)
y diclorometano (10 ml) y se agita la mezcla durante 30 min.
Se separa la fase orgánica, se lava con una solución al 10%
de Na₂S₂O₃ (10 ml), una solución sat. de NaHCO₃ (20 ml) y
salmuera (30 ml) y se seca (Mg₂SO₄). Por evaporación del di-
15 solvente se obtiene la 5-(4-trifluormetil-fenil)-3-(2-metil-
1-oxo-piridin-4-il)-7-trifluormetil-pirazolo[1,5-a]pirimidina
en bruto en forma de sólido anaranjado (0,16 g), que se

168

utiliza sin más purificación.

b) Se mantiene en ebullición a reflujo durante 30 min una mezcla agitada de la 5-(4-trifluormetil-fenil)-3-(2-metil-1-oxo-piridin-4-il)-7-trifluormetil-pirazolo[1,5-a]pirimidina (0,15 g, 0,33 mmoles) y anhídrido acético (1 ml), se vierte sobre una solución sat. de NaHCO_3 (20 ml) y se extrae con diclorometano (3 veces con 20 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera (50 ml) y se secan (MgSO_4). Mediante la purificación del producto en bruto por cromatografía de columna a través de gel de sílice (acetato de etilo/hexano 1:1) se obtiene el acetato de 4-[5-(4-trifluormetil-fenil)-7-trifluormetil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]-piridin-2-ilmetilo (0,16 g, 99%) en forma de sólido marrón.

10

167

c) A una solución agitada del acetato de 4-[5-(4-trifluormetil-fenil)-7-trifluormetil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]-piridin-2-ilmetilo (0,16 g, 0,33 mmoles) en MeOH (1 ml) se le añade a temperatura ambiente el NaOMe (solución 5,4 M en MeOH, 0,2 ml). Se agita la mezcla reaccionante durante 17 h, se vierte sobre agua (40 ml) y se extrae con diclorometano (3 veces con 40 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera (100 ml), se secan (MgSO₄) y se concentran por evaporación. Se sigue purificando el producto en bruto por cromatografía de columna a través de gel de sílice (acetato de etilo), obteniéndose el compuesto epigrafiado (112 mg, 78%) en forma de sólido anaranjado. EM (ISP) 439,3 [(M+H)⁺]; p.f. 2102°C.

Ejemplo 6.2

15 5-(3-metil-4-trifluormetil-fenil)-3-(2-hidroximetil-piridin-4-il)-7-trifluormetil-pirazolo[1,5-a]pirimidina

Por transformación de la 5-(3-metil-4-trifluormetil-fenil)-3-(2-metil-piridin-4-il)-7-trifluormetil-pirazolo[1,5-a]pirimidina (0,34 g, 0,78 mmoles, síntesis: ver ejemplo 96) según el método general del ejemplo 108, se obtiene el compuesto epigrafiado (80 mg, 23%) en forma de sólido anaranjado. EM (ISP) 453,4 [(M+H)⁺]; p.f. 231°C.

Ejemplo 6.3

25 4-[5-(4-cloro-3-metil-fenil)-7-trifluormetil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]-piridin-2-il}-metanol

Por transformación de la 5-(4-cloro-3-metil-fenil)-3-(2-metil-piridin-4-il)-7-trifluormetil-pirazolo[1,5-a]pirimidina (0,40 g, 1,0 mmol, síntesis: ver ejemplo 86) según el

170

método general del ejemplo 108, se obtiene el compuesto epigrafiado (140 mg, 33%) en forma de sólido anaranjado. EM (ISP) 419,3 [(M+H)⁺]; p.f. 220°C.

Ejemplo 6.4

5 (4-[5-(3,4-dicloro-fenil)-7-trifluormetil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]-piridin-2-il)-metanol

Por transformación de la 5-(3,4-dicloro-fenil)-3-(2-metil-piridin-4-il)-7-trifluormetil-pirazolo[1,5-a]pirimidina (0,43 g, 1,0 mmol, síntesis: ver ejemplo 88) según el método
10 general del ejemplo 108, se obtiene el compuesto epigrafiado (73 mg, 17%) en forma de sólido anaranjado. EM (ISP) 439,2 [(M+H)⁺]; p.f. 233°C.

Ejemplo 7:

5-(4-cloro-3-metil-fenil)-3-(2-metil-1-oxi-piridin-4-il)-7-trifluormetil-pirazolo[1,5-a]pirimidina (compuesto n°
15 7.1)

A una solución agitada de 5-(4-cloro-3-metil-fenil)-3-(2-metil-piridin-4-il)-7-trifluormetil-pirazolo[1,5-a]pirimidina (0,50 g, 1,24 mmoles) en diclorometano (12 ml) se le
20 añade a T.A. el MeOH (3 ml) y el ácido 3-cloro-perbenzoico (70%, 0,36 mg, 1,44 mmoles). Se agita la solución anaranjada a T.A. durante 17 h, se le añade una solución sat. de NaHCO₃ (75 ml) y diclorometano (50 ml) y se agita la mezcla durante 30 min. Se separa la fase orgánica, se lava con una solución
25 al 10% de Na₂S₂O₃ (60 ml), una solución sat. de NaHCO₃ (60 ml) y salmuera (100 ml) y se seca (Mg₂SO₄). Por evaporación del disolvente y cristalización se obtiene el compuesto epigrafiado (0,51 g, 99%) en forma de sólido anaranjado. EM (ISP)

168

171

169

418,1 [M⁺]; p.f. 279°C.

Por oxidación de la 5-(3,4-dicloro-fenil)-3-(2-metil-piridin-4-il)-7-trifluormetil-pirazolo[1,5-a]pirimidina (0,63 g, 1,49 mmoles) según el procedimiento anterior se obtiene la

5 5-(3,4-dicloro-fenil)-3-(2-metil-1-oxi-piridin-4-il)-7-trifluormetil-pirazolo[1,5-a]pirimidina, compuesto n° 7.2 (0,63 g, 96%), en forma de sólido anaranjado. EM (ISP) 438,0 [M⁺]; p.f. 287°C.

Ejemplo 8: Obtención de 5-fenil-3-piridinil-7-trifluor-

10 **metil-imidazol[1,5-a]pirimidinas (procedimiento general B)**

Ej.	dona	nombre del compuesto	EM (ISP) / p.f.
8.1	S1.15	2-(4-cloro-3-metil-fenil)-8-piridin-3-il-4-trifluormetil-imidazo[1,5-a]pirimidina	EM (ISP) 289,3 [(M+H) ⁺] p.f. 210°C
8.2	S1.17	2-(4-cloro-fenil)-8-piridin-3-il-4-trifluormetil-imidazo[1,5-a]pirimidina	EM (ISP) 375,5 [(M+H) ⁺] p.f. 206°C
8.3	S1.14	2-(3-cloro-4-fluor-fenil)-8-piridin-3-il-4-trifluormetil-imidazo[1,5-a]pirimidina	EM (ISP) 393,1 [(M+H) ⁺] p.f. 188°C
8.4	S1.16	2-(4-dicloro-fenil)-8-piridin-3-il-4-trifluormetil-imidazo[1,5-a]pirimidina	EM (ISP) 409,4 [(M+H) ⁺] p.f. 226°C
8.5	S1.6	8-piridin-3-il-4-trifluormetil-2-(3-trifluormetil-fenil)-imidazo-	EM (ISP) 409,4

172

170

Ej.	diona	nombre del compuesto	EM (ISP) / p.f.
		[1,5-a]pirimidina	[(M+H) ⁺] p.f. 194°C
8.6	S1.7	8-piridin-3-il-4-trifluormetil-2-(4-trifluormetil-fenil)-imidazo-[1,5-a]pirimidina	EM (ISP) 409,4 [(M+H) ⁺] p.f. 231°C
8.7	S1.21	2-(4-metil-3-trifluormetil-fenil)-8-piridin-3-il-4-trifluormetil-imidazo[1,5-a]pirimidina	EM (ISP) 423,1 [(M+H) ⁺] p.f. 236°C
8.8	S1.19	2-(3-metil-4-trifluormetil-fenil)-8-piridin-3-il-4-trifluormetil-imidazo[1,5-a]pirimidina	EM (ISP) 423,3 [(M+H) ⁺] p.f. 173°C
8.9	S1.17	2-(4-cloro-fenil)-8-piridin-4-il-4-trifluormetil-imidazo[1,5-a]pirimidina	EM (ISP) 375,5 [(M+H) ⁺] p.f. 290°C.
8.10	S1.15	2-(4-cloro-3-metil-fenil)-8-piridin-4-il-4-trifluormetil-imidazo-[1,5-a]pirimidina	EM (ISP) 389,3 [(M+H) ⁺] p.f. 254°C.
8.11	S1.14	2-(3-cloro-4-fluor-fenil)-8-piridin-4-il-4-trifluormetil-imidazo-[1,5-a]pirimidina	EM (ISP) 393,1 [(M+H) ⁺] p.f. 266°C
8.12	S1.16	2-(4-dicloro-fenil)-8-piridin-4-il-4-trifluormetil-imidazo[1,5-a]pirimidina	EM (ISP) 409,3 [(M+H) ⁺] p.f. 262°C

173

171

Ej.	diona	nombre del compuesto	EM (ISP) / p.f.
8.13	S1.6	8-piridin-4-il-4-trifluormetil-2-(3-trifluormetil-fenil)-imidazo[1,5-a]pirimidina	EM (ISP) 409,4 [(M+H) ⁺] p.f. 258°C
8.14	S1.7	8-piridin-4-il-4-trifluormetil-2-(4-trifluormetil-fenil)-imidazo[1,5-a]pirimidina	EM (ISP) 409,4 [(M+H) ⁺] p.f. 240°C
8.15	S1.19	2-(3-fluor-4-trifluormetil-fenil)-8-piridin-4-il-4-trifluormetil-imidazo[1,5-a]pirimidina	EM (ISP) 427,40 [(M+H) ⁺] p.f. 267°C
8.16	S1.21	2-(4-metil-3-trifluormetil-fenil)-8-piridin-4-il-4-trifluormetil-imidazo[1,5-a]pirimidina	EM (ISP) 423,3 [(M+H) ⁺] p.f. 222°C
8.17	S1.22	2-(4-etoxi-3-trifluormetil-fenil)-8-piridin-4-il-4-trifluormetil-imidazo[1,5-a]pirimidina	EM (ISP) 453,50 [(M+H) ⁺] p.f. 244°C
8.18	S1.20	8-piridin-4-il-2-[4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-3-trifluormetil-fenil]-4-trifluormetil-imidazo[1,5-a]pirimidina	EM (ISP) 507,5 [(M+H) ⁺] p.f. 269°C
8.19	S1.19	2-(3-metil-4-trifluormetil-fenil)-8-piridin-4-il-4-trifluormetil-imidazo[1,5-a]pirimidina	EM (ISP) 422,1 [(M+H) ⁺] p.f. 225°C
8.20	S1.17	2-(4-cloro-fenil)-8-(2-metil-piridin-4-il)-4-trifluormetil-imidazo-	EM (ISP) 389,2

174

Ej.	dona	nombre del compuesto	EM (ISP) / p.f.
		[1,5-a]pirimidina	[(M+H) ⁺] p.f. 232°C
8.21	S1.15	2-(4-cloro-3-metil-fenil)-8-(2-metil-piridin-4-il)-4-trifluormetil-imidazo[1,5-a]pirimidina	EM (ISP) 403,4 [(M+H) ⁺] p.f. 246°C
8.22	S1.14	2-(3-cloro-4-fluor-fenil)-8-(2-metil-piridin-4-il)-4-trifluormetil-imidazo[1,5-a]pirimidina	EM (ISP) 407,3 [(M+H) ⁺] p.f. 255°C
8.23	S1.16	2-(4-dicloro-fenil)-8-(2-metil-piridin-4-il)-4-trifluormetil-imidazo[1,5-a]pirimidina	EM (ISP) 423,2 [(M+H) ⁺] p.f. 271°C
8.24	S1.7	8-(2-metil-piridin-4-il)-4-trifluormetil-2-(4-trifluormetil-fenil)-imidazo[1,5-a]pirimidina	EM (ISP) 423,2 [(M+H) ⁺] p.f. 257°C
8.25	S1.6	8-(2-metil-piridin-4-il)-4-trifluormetil-2-(3-trifluormetil-fenil)-imidazo[1,5-a]pirimidina	EM (ISP) 423,2 [(M+H) ⁺] p.f. 234°C
8.26	S1.18	2-(3-fluor-4-trifluormetil-fenil)-8-(2-metil-piridin-4-il)-4-trifluormetil-imidazo[1,5-a]pirimidina	EM (ISP) 441,2 [(M+H) ⁺] p.f. 252°C
8.27	S1.22	2-(4-etoxi-3-trifluormetil-fenil)-8-(2-metil-piridin-4-il)-4-trifluormetil-imidazo[1,5-a]pirimidina	EM (ISP) 467,4 [(M+H) ⁺] p.f. 249°C

172

195

173

Ej.	diona	nombre del compuesto	EM (ISP) / p.f.
8.28	S1.20	8-(2-metil-piridin-4-il-2-[4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-3-trifluor-metil-fenil]-4-trifluormetil-imidazo[1,5-a]pirimidina	EM (ISP) 521,4 [(M+H) ⁺] p.f. 219°C
8.29	S1.19	2-(3-metil-4-trifluormetil-fenil)-8-(2-metil-piridin-4-il)-4-trifluormetil-imidazo[1,5-a]pirimidina	EM (ISP) 437,4 [(M+H) ⁺] p.f. 243°C
8.30	S1.26	2-(3-etoxi-4-trifluormetil-fenil)-8-piridin-4-il-4-trifluormetil-imidazo[1,5-a]pirimidina	EM (ISP) 453,4 [(M+H) ⁺] p.f. 212°C
8.31	S1.26	2-(3-etoxi-4-trifluormetil-fenil)-8-(2-metil-piridin-4-il)-4-trifluormetil-imidazo[1,5-a]pirimidina	EM (ISP) 467,2 [(M+H) ⁺] p.f. 177°C
8.32	S1.27	8-piridin-4-il-2-[3-(2,2,2-trifluor-etoxi)-4-trifluormetil-fenil]-4-trifluormetil-imidazo[1,5-a]pirimidina	EM (ISP) 507,4 [(M+H) ⁺] p.f. 233°C
8.33	S1.27	8-(2-metil-piridin-4-il)-2-[3-(2,2,2-trifluor-etoxi)-4-trifluormetil-fenil]-4-trifluormetil-imidazo[1,5-a]pirimidina	EM (ISP) 521,3 [(M+H) ⁺] p.f. 189°C
8.34	S1.28	2-(3,4-bis-trifluormetil-fenil)-8-piridin-4-il-4-trifluormetil-imidazo[1,5-a]pirimidina	EM (ISP) 477,2 [(M+H) ⁺] p.f. 211°C
8.35	S1.28	2-(3,4-bis-trifluormetil-fenil)-8-(2-metil-piridin-4-il)-4-trifluor-	EM (ISP) 491,3

176

174

Ej.	diona	nombre del compuesto	EM (ISP) / p.f.
		metil-imidazo[1,5-a]pirimidina	[(M+H) ⁺] p.f. 218°C
8.36	81.29	2-(4-bromo-fenil)-8-(2-metil-piridin-4-il)-4-trifluormetil-imidazo[1,5-a]pirimidina	EM (ISP) 435,3 [(M+H) ⁺] p.f. 249°C

Ejemplo 8.1

2-(4-cloro-3-metil-fenil)-8-piridin-3-il-4-trifluormetil-imidazo[1,5-a]pirimidina

Por reacción de la 1-(4-cloro-3-metil-fenil)-4,4,4-tri-
5 fluor-butano-1,3-diona (132 mg, 0,5 mmoles), obtenida a
partir del producto comercial 4-cloro-3-metil-acetofenona con
arreglo al procedimiento general A, y del diclorhidrato del
2-amino-3-(3-piridinil)-1H-imidazol [síntesis: ver la parte
de los derivados de amino-imidazol] (117 mg, 0,5 mmoles) con
10 arreglo al procedimiento general B, se obtiene el compuesto
epigrafiado en forma de sólido rojo (43 mg, 22%). EM (ISP)
289,3 [(M+H)⁺]; p.f. 210°C.

Ejemplo 8.2

2-(4-cloro-fenil)-8-piridin-3-il-4-trifluormetil-imida- 15 zo[1,5-a]pirimidina

Por reacción de la 1-(4-cloro-fenil)-4,4,4-trifluor-bu-
tano-1,3-diona (125 mg, 0,5 mmoles), obtenida a partir del
producto comercial 4-cloro-acetofenona con arreglo al proce-
dimiento general A, y del diclorhidrato del 2-amino-3-(3-
20 piridinil)-1H-imidazol [síntesis: ver la parte de los deri-
vados de amino-imidazol] (117 mg, 0,5 mmoles) con arreglo al

177

175

procedimiento general B, se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido anaranjado (43 mg, 23%). EM (ISP) 375,5 [(M+H)⁺]; p.f. 206°C.

Ejemplo 8.3

5 **2-(3-cloro-4-fluor-fenil)-8-piridin-3-il-4-trifluormetil-imidazo[1,5-a]pirimidina**

Por reacción de la 1-(3-cloro-4-fluor-fenil)-4,4,4-trifluor-butano-1,3-diona (134 mg, 0,5 mmoles), obtenida a partir del producto comercial 3-cloro-4-fluor-acetofenona con
10 arreglo al procedimiento general A, y del diclorhidrato del 2-amino-3-(3-piridinil)-1H-imidazol [síntesis: ver la parte de los derivados de amino-imidazol] (117 mg, 0,5 mmoles) con arreglo al procedimiento general B, se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido anaranjado (62 mg, 32%).
15 Sólido anaranjado. EM (ISP) 393,1 [(M+H)⁺]; p.f. 188°C.

Ejemplo 8.4

2-(4-dicloro-fenil)-8-piridin-3-il-4-trifluormetil-imidazo[1,5-a]pirimidina

Por reacción de la 1-(3,4-dicloro-fenil)-4,4,4-trifluor-butano-1,3-diona (143 mg, 0,5 mmoles), obtenida a partir del producto comercial 3,4-dicloro-acetofenona con
20 arreglo al procedimiento general A, y del diclorhidrato del 2-amino-3-(3-piridinil)-1H-imidazol [síntesis: ver la parte de los derivados de amino-imidazol] (117 mg, 0,5 mmoles) con
25 arreglo al procedimiento general B, se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido anaranjado (66 mg, 32%).

Sólido rojo. EM (ISP) 409,4 [(M+H)⁺]; p.f. 226°C.

178

176

Ejemplo 8.5

8-piridin-3-il-4-trifluormetil-2-(3-trifluormetil-fenil)-imidazo[1,5-a]pirimidina

Por reacción de la 1-(3-trifluormetil-fenil)-4,4,4-tri-
5 fluor-butano-1,3-diona (284 mg, 1,0 mmol), obtenida a partir
del producto comercial 3-trifluormetil-acetofenona con arre-
glo al procedimiento general A, y del diclorhidrato del 2-
amino-3-(3-piridinil)-1H-imidazol [síntesis: ver la parte de
los derivados de amino-imidazol] (233 mg, 1,0 mmol) con
10 arreglo al procedimiento general B, se obtiene el compuesto
epigrafiado en forma de sólido rojo (54 mg, 13%). EM (ISP)
409,4 [(M+H)⁺]; p.f. 194°C.

Ejemplo 8.6

8-piridin-3-il-4-trifluormetil-2-(4-trifluormetil-fenil)-imidazo[1,5-a]pirimidina

Por reacción de la 1-(4-trifluormetil-fenil)-4,4,4-tri-
fluor-butano-1,3-diona (284 mg, 1,0 mmol), obtenida a partir
del producto comercial 4-trifluormetil-acetofenona con arre-
glo al procedimiento general A, y del diclorhidrato del 2-
20 amino-3-(3-piridinil)-1H-imidazol [síntesis: ver la parte de
los derivados de amino-imidazol] (233 mg, 1,0 mmol) con
arreglo al procedimiento general B, se obtiene el compuesto
epigrafiado en forma de sólido anaranjado (73 mg, 18%). EM
(ISP) 409,4 [(M+H)⁺]; p.f. 231°C.

25 Ejemplo 8.7

**2-(4-metil-3-trifluormetil-fenil)-8-piridin-3-il-4-tri-
fluormetil-imidazo[1,5-a]pirimidina**

Por reacción de la 1-(4-metil-3-trifluormetil-fenil)-

179

177

4,4,4-trifluor-butano-1,3-diona (149 mg, 0,5 mmoles), obteni-
da a partir de la 4-metil-3-trifluormetil-acetofenona (sínte-
sis: ver la parte de los derivados de acetofenona) con arre-
glo al procedimiento general A, y del diclorhidrato del 2-
5 amino-3-(3-piridinil)-1H-imidazol [síntesis: ver la parte de
los derivados de amino-imidazol] (117 mg, 0,5 mmoles) con
arreglo al procedimiento general B, se obtiene el compuesto
epigrafiado en forma de sólido rojo (84 mg, 40%). EM (ISP)
423,1 [(M+H)⁺]; p.f. 236°C.

10 Ejemplo 8.8

2-(3-metil-4-trifluormetil-fenil)-8-piridin-3-il-4-tri-
fluormetil-imidazo[1,5-a]pirimidina

Por reacción de la 1-(3-metil-4-trifluormetil-fenil)-
4,4,4-trifluor-butano-1,3-diona (149 mg, 0,5 mmoles), obteni-
15 da a partir de la 3-metil-4-trifluormetil-acetofenona (sínte-
sis: ver la parte de los derivados de acetofenona) con arre-
glo al procedimiento general A, y del diclorhidrato del 2-
amino-3-(3-piridinil)-1H-imidazol [síntesis: ver la parte de
los derivados de amino-imidazol] (117 mg, 0,5 mmoles) con
20 arreglo al procedimiento general B, se obtiene el compuesto
epigrafiado en forma de sólido anaranjado (103 mg, 49%). EM
(ISP) 423,3 [(M+H)⁺]; p.f. 173°C.

Ejemplo 8.9

25 2-(4-cloro-fenil)-8-piridin-4-il-4-trifluormetil-imida-
zo[1,5-a]pirimidina

Por reacción de la 1-(4-cloro-fenil)-4,4,4-trifluor-bu-
tano-1,3-diona (125 mg, 0,5 mmoles), obtenida a partir del
producto comercial 4-cloro-acetofenona con arreglo al proce-

dimiento general A, y del 2-amino-3-(4-piridinil)-1H-imidazol [síntesis: ver la parte de los derivados de amino-imidazol] (80 mg, 0,5 mmoles) con arreglo al procedimiento general B, se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido anaranjado (44 mg, 23%). EM (ISP) 375,5 [(M+H)⁺]; p.f. 290°C.

Ejemplo 8.10

2-(4-cloro-3-metil-fenil)-8-piridin-4-il-4-trifluormetil-imidazo[1,5-a]pirimidina

Por reacción de la 1-(4-cloro-3-metil-fenil)-4,4,4-trifluor-butano-1,3-diona (132 mg, 0,5 mmoles), obtenida a partir del producto comercial 4-cloro-3-metil-acetofenona con arreglo al procedimiento general A, y del 2-amino-3-(4-piridinil)-1H-imidazol [síntesis: ver la parte de los derivados de amino-imidazol] (80 mg, 0,5 mmoles) con arreglo al procedimiento general B, se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido anaranjado (98 mg, 50%). EM (ISP) 389,3 [(M+H)⁺]; p.f. 254°C.

Ejemplo 8.11

2-(3-cloro-4-fluor-fenil)-8-piridin-4-il-4-trifluormetil-imidazo[1,5-a]pirimidina

Por reacción de la 1-(3-cloro-4-fluor-fenil)-4,4,4-trifluor-butano-1,3-diona (134 mg, 0,5 mmoles), obtenida a partir del producto comercial 3-cloro-4-fluor-acetofenona con arreglo al procedimiento general A, y del 2-amino-3-(4-piridinil)-1H-imidazol [síntesis: ver la parte de los derivados de amino-imidazol] (80 mg, 0,5 mmoles) con arreglo al procedimiento general B, se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido anaranjado (84 mg, 43%). EM (ISP) 393,1

$[(M+H)^+]$; p.f. 266°C.

Ejemplo 8.12

2-(4-dicloro-fenil)-8-piridin-4-il-4-trifluormetil-imidazo[1,5-a]pirimidina

5 Por reacción de la 1-(3,4-dicloro-fenil)-4,4,4-trifluor-butano-1,3-diona (143 mg, 0,5 mmoles), obtenida a partir del producto comercial 3,4-dicloro-acetofenona con arreglo al procedimiento general A, y del 2-amino-3-(4-piridinil)-1H-imidazol [síntesis: ver la parte de los derivados
10 de amino-imidazol] (80 mg, 0,5 mmoles) con arreglo al procedimiento general B, se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido anaranjado (95 mg, 46%). EM (ISP) 409,3 $[(M+H)^+]$; p.f. 262°C.

Ejemplo 8.13

15 **8-piridin-4-il-4-trifluormetil-2-(3-trifluormetil-fenil)-imidazo[1,5-a]pirimidina**

Por reacción de la 1-(3-trifluormetil-fenil)-4,4,4-trifluor-butano-1,3-diona (142 mg, 0,5 mmoles), obtenida a partir del producto comercial 3-trifluormetil-acetofenona con
20 arreglo al procedimiento general A, y del 2-amino-3-(4-piridinil)-1H-imidazol [síntesis: ver la parte de los derivados de amino-imidazol] (80 mg, 0,5 mmoles) con arreglo al procedimiento general B, se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido anaranjado (100 mg, 49%). EM (ISP) 409,4
25 $[(M+H)^+]$; p.f. 258°C.

Ejemplo 8.14

8-piridin-4-il-4-trifluormetil-2-(4-trifluormetil-fenil)-imidazo[1,5-a]pirimidina

180

Por reacción de la 1-(4-trifluormetil-fenil)-4,4,4-trifluor-butano-1,3-diona (142 mg, 0,5 mmoles), obtenida a partir del producto comercial 4-trifluormetil-acetofenona con arreglo al procedimiento general A, y del 2-amino-3-(4-piridinil)-1H-imidazol [síntesis: ver la parte de los derivados de amino-imidazol] (80 mg, 0,5 mmoles) con arreglo al procedimiento general B, se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido anaranjado (88 mg, 43%). EM (ISP) 409,4 [(M+H)⁺]; p.f. 240°C.

10 **Ejemplo 8.15**

2-(3-fluor-4-trifluormetil-fenil)-8-piridin-4-il-4-trifluormetil-imidazo[1,5-a]pirimidina

Por reacción de la 1-(3-fluor-4-trifluormetil-fenil)-4,4,4-trifluor-butano-1,3-diona (151 mg, 0,5 mmoles), obtenida a partir del producto comercial 3-fluor-4-trifluormetil-acetofenona con arreglo al procedimiento general A, y del 2-amino-3-(4-piridinil)-1H-imidazol [síntesis: ver la parte de los derivados de amino-imidazol] (80 mg, 0,5 mmoles) con arreglo al procedimiento general B, se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido anaranjado (116 mg, 54%). EM (ISP) 427,40 [(M+H)⁺]; p.f. 267°C.

Ejemplo 8.16

2-(4-metil-3-trifluormetil-fenil)-8-piridin-4-il-4-trifluormetil-imidazo[1,5-a]pirimidina

25 Por reacción de la 1-(4-metil-3-trifluormetil-fenil)-4,4,4-trifluor-butano-1,3-diona (149 mg, 0,5 mmoles), obtenida a partir de la 4-metil-3-trifluormetil-acetofenona (síntesis: ver la parte de los derivados de acetofenona) con

183

arreglo al procedimiento general A, y del 2-amino-3-(4-piridinil)-1H-imidazol [síntesis: ver la parte de los derivados de amino-imidazol] (80 mg, 0,5 mmoles) con arreglo al procedimiento general B, se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido anaranjado (101 mg, 48%). EM (ISP) 423,3 [(M+H)⁺]; p.f. 222°C.

Ejemplo 8.17

2-(4-etoxi-3-trifluormetil-fenil)-8-piridin-4-il-4-trifluormetil-imidazo[1,5-a]pirimidina

10 Por reacción de la 1-(4-etoxi-3-trifluormetil-fenil)-4,4,4-trifluor-butano-1,3-diona (164 mg, 0,5 mmoles), obtenida a partir de la 4-etoxi-3-trifluormetil-acetofenona (síntesis: ver la parte de los derivados de acetofenona) con arreglo al procedimiento general A, y del 2-amino-3-(4-piridinil)-1H-imidazol [síntesis: ver la parte de los derivados de amino-imidazol] (80 mg, 0,5 mmoles) con arreglo al procedimiento general B, se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido anaranjado (98 mg, 43%). EM (ISP) 453,50 [(M+H)⁺]; p.f. 244°C.

20 **Ejemplo 8.18**

8-piridin-4-il-2-[4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-3-trifluormetil-fenil]-4-trifluormetil-imidazo[1,5-a]pirimidina

25 Por reacción de la 1-[4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-3-trifluormetil-fenil]-4,4,4-trifluor-butano-1,3-diona (191 mg, 0,5 mmoles), obtenida a partir de la 4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-3-trifluormetil-acetofenona (síntesis: ver la parte de los derivados de acetofenona) con arreglo al procedimiento general A, y del 2-amino-3-(4-piridinil)-1H-imidazol [sínte-

184

sis: ver la parte de los derivados de amino-imidazol] (80 mg, 0,5 mmoles) con arreglo al procedimiento general B, se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido anaranjado (111 mg, 44%). EM (ISP) 507,5 [(M+H)⁺]; p.f. 269°C.

5 **Ejemplo 8.19**

2-(3-metil-4-trifluormetil-fenil)-8-piridin-4-il-4-trifluormetil-imidazo[1,5-a]pirimidina

Por reacción de la 1-(3-metil-4-trifluormetil-fenil)-4,4,4-trifluor-butano-1,3-diona (149 mg, 0,5 mmoles), obtenida a partir de la 3-metil-4-trifluormetil-acetofenona (síntesis: ver la parte de los derivados de acetofenona) con arreglo al procedimiento general A, y del 2-amino-3-(4-piridinil)-1H-imidazol [síntesis: ver la parte de los derivados de amino-imidazol] (80 mg, 0,5 mmoles) con arreglo al procedimiento general B, se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido anaranjado (93 mg, 44%). EM (ISP) 422,1 [(M+H)⁺]; p.f. 225°C.

Ejemplo 8.20

20 **2-(4-cloro-fenil)-8-(2-metil-piridin-4-il)-4-trifluorometil-imidazo[1,5-a]pirimidina**

Por reacción de la 1-(4-cloro-fenil)-4,4,4-trifluor-butano-1,3-diona (125 mg, 0,5 mmoles), obtenida a partir del producto comercial 4-cloro-acetofenona con arreglo al procedimiento general A, y del 2-amino-3-(2-metil-4-piridinil)-1H-imidazol [síntesis: ver la parte de los derivados de amino-imidazol] (87 mg, 0,5 mmoles) con arreglo al procedimiento general B, se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido anaranjado (46 mg, 24%). EM (ISP) 389,2 [(M+H)⁺]; p.f.

185

217

Traspaso

Yo/Nosotros, el suscrito(s)

Juergen Wichmann, químico, ciudadano alemán
Im Wolfischbuehl 32, D-79585 Steinen, Alemania

Thomas Johannes Wolterling, químico, ciudadano alemán
Riedlstrasse 13, D-79576 Weil am Rhein, Alemania

CEDENTE(S), por el presente declaro que soy/somos el inventor(es)
único/conjunto de la invención llamada:

Compuestos Heterocíclicos

para la cual la primera solicitud(es) se presentó así:

<u>País</u>	<u>Fecha de presentación</u>	<u>No. Serial</u>
Europa	03.10.2003	03078075.3

y que por una causa contractual adecuada, el recibo y suficiencia de lo cual se reconoce por el presente, yo/nosotros hemos vendido, cedido y transferido todos los derechos y título a y de dicha invención y de dicha solicitud(es) en todos los países del mundo al CESIONARIO:

218

**F. Hoffmann-La Roche AG
Grenzacherstrasse 124,
CH-4070 Basel (Suiza)**

La presente cesión es para, pero no se limita a, los siguientes países:

Argentina, Australia, Austria, Bélgica, Brasil, Canadá, Chile, Colombia, República Checa, Dinamarca, Finlandia, Francia, Alemania, Grecia, Hungría, Irlanda, Israel, Italia, Japón, Kazakhstán, Corea, Luxemburgo, México, Mónaco, Holanda, Nueva Zelanda, Noruega, Pakistán, República Popular China, Filipinas, Polonia, Portugal, Rusia, Arabia Saudita, Sur Africa, España, Suecia, Suiza, Taiwán, Turquía, Reino Unido de la Gran Bretaña e Irlanda del Norte, Ucrania, Uruguay, EE.UU., Venezuela.

En virtud de esta cesión dicho CESIONARIO tiene pleno poder para solicitar y obtener en su propio nombre o en cualquier otro nombre y para sus propios fines y cuenta PATENTE DE INVENCION en todo el mundo, especialmente en los países anteriormente nombrados, y a reivindicar el derecho de prioridad de la primera solicitud(es) presentada en el país (países) anteriormente nombrado de acuerdo con las convenciones internacionales.

**Firmado en Basilea, Suiza
el 20 de enero de 2004**

(firma: ilegible)

Juergen Wichmann

(firma: ilegible)

Thomas Johannes Woltering

183

232°C.

Ejemplo 8.21

2-(4-cloro-3-metil-fenil)-8-(2-metil-piridin-4-il)-4-trifluormetil-imidazo[1,5-a]pirimidina

5 Por reacción de la 1-(4-cloro-3-metil-fenil)-4,4,4-tri-
fluor-butano-1,3-diona (132 mg, 0,5 mmoles), obtenida a
partir del producto comercial 4-cloro-3-metil-acetofenona con
arreglo al procedimiento general A, y del 2-amino-3-(2-metil-
4-piridinil)-1H-imidazol [síntesis: ver la parte de los deri-
10 vados de amino-imidazol] (87 mg, 0,5 mmoles) con arreglo al
procedimiento general B, se obtiene el compuesto epigrafiado
en forma de sólido anaranjado (49 mg, 24%). EM (ISP) 403,4
[(M+H)⁺]; p.f. 246°C.

Ejemplo 8.22

15 **2-(3-cloro-4-fluor-fenil)-8-(2-metil-piridin-4-il)-4-trifluormetil-imidazo[1,5-a]pirimidina**

Por reacción de la 1-(3-cloro-4-fluor-fenil)-4,4,4-tri-
fluor-butano-1,3-diona (134 mg, 0,5 mmoles), obtenida a
partir del producto comercial 3-cloro-4-fluor-acetofenona con
20 arreglo al procedimiento general A, y del 2-amino-3-(2-metil-
4-piridinil)-1H-imidazol [síntesis: ver la parte de los
derivados de amino-imidazol] (87 mg, 0,5 mmoles) con arreglo
al procedimiento general B, se obtiene el compuesto epigra-
fiado en forma de sólido anaranjado (52 mg, 26%). EM (ISP)
25 407,3 [(M+H)⁺]; p.f. 255°C.

Ejemplo 8.23

**2-(4-dicloro-fenil)-8-(2-metil-piridin-4-il)-4-tri-
fluormetil-imidazo[1,5-a]pirimidina**

186

Por reacción de la 1-(3,4-dicloro-fenil)-4,4,4-tri-
fluor-butano-1,3-diona (143 mg, 0,5 mmoles), obtenida a
partir del producto comercial 3,4-dicloro-acetofenona con
arreglo al procedimiento general A, y del 2-amino-3-(2-metil-
5 4-piridinil)-1H-imidazol [síntesis: ver la parte de los
derivados de amino-imidazol] (87 mg, 0,5 mmoles) con arreglo
al procedimiento general B, se obtiene el compuesto epigra-
fiado en forma de sólido anaranjado (57 mg, 27%). EM (ISP)
423,2 [(M+H)⁺]; p.f. 271°C.

10 Ejemplo 8.24

**8-(2-metil-piridin-4-il)-4-trifluormetil-2-(4-trifluor-
metil-fenil)-imidazo[1,5-a]pirimidina**

Por reacción de la 1-(4-trifluormetil-fenil)-4,4,4-tri-
fluor-butano-1,3-diona (142 mg, 0,5 mmoles), obtenida a
15 partir del producto comercial 4-trifluormetil-acetofenona con
arreglo al procedimiento general A, y del 2-amino-3-(2-metil-
4-piridinil)-1H-imidazol [síntesis: ver la parte de los deri-
vados de amino-imidazol] (87 mg, 0,5 mmoles) con arreglo al
procedimiento general B, se obtiene el compuesto epigrafiado
20 en forma de sólido anaranjado (46 mg, 22%). EM (ISP) 423,2
[(M+H)⁺]; p.f. 257°C.

Ejemplo 8.25

**8-(2-metil-piridin-4-il)-4-trifluormetil-2-(3-trifluor-
metil-fenil)-imidazo[1,5-a]pirimidina**

25 Por reacción de la 1-(3-trifluormetil-fenil)-4,4,4-tri-
fluor-butano-1,3-diona (142 mg, 0,5 mmoles), obtenida a
partir del producto comercial 3-trifluormetil-acetofenona con
arreglo al procedimiento general A, y del 2-amino-3-(2-metil-

4-piridinil)-1H-imidazol [síntesis: ver la parte de los derivados de amino-imidazol] (87 mg, 0,5 mmoles) con arreglo al procedimiento general B, se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido anaranjado (59 mg, 28%). EM (ISP) 423,2 [(M+H)⁺]; p.f. 234°C.

Ejemplo 8.26

2-(3-fluor-4-trifluormetil-fenil)-8-(2-metil-piridin-4-il-4-trifluormetil-imidazo[1,5-a]pirimidina

Por reacción de la 1-(3-fluor-4-trifluormetil-fenil)-4,4,4-trifluor-butano-1,3-diona (151 mg, 0,5 mmoles), obtenida a partir del producto comercial 3-fluor-4-trifluormetil-acetofenona con arreglo al procedimiento general A, y del 2-amino-3-(2-metil-4-piridinil)-1H-imidazol [síntesis: ver la parte de los derivados de amino-imidazol] (87 mg, 0,5 mmoles) con arreglo al procedimiento general B, se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido rojo (59 mg, 27%). EM (ISP) 441,2 [(M+H)⁺]; p.f. 252°C.

Ejemplo 8.27

2-(4-etoxi-3-trifluormetil-fenil)-8-(2-metil-piridin-4-il-4-trifluormetil-imidazo[1,5-a]pirimidina

Por reacción de la 1-(4-etoxi-3-trifluormetil-fenil)-4,4,4-trifluor-butano-1,3-diona (164 mg, 0,5 mmoles), obtenida a partir de la 4-etoxi-3-trifluormetil-acetofenona (síntesis: ver la parte de los derivados de acetofenona) con arreglo al procedimiento general A, y del 2-amino-3-(2-metil-4-piridinil)-1H-imidazol [síntesis: ver la parte de los derivados de amino-imidazol] (87 mg, 0,5 mmoles) con arreglo al procedimiento general B, se obtiene el compuesto epigra-

188

186

fiado en forma de sólido anaranjado (41 mg, 18%). EM (ISP) 467,4 [(M+H)⁺]; p.f. 249°C.

Ejemplo 8.28

8-(2-metil-piridin-4-il-2-[4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-3-trifluormetil-fenil]-4-trifluormetil-imidazo[1,5-a]pirimidina

Por reacción de la 1-[4-(2,2,2,-trifluor-etoxi)-3-trifluormetil-fenil]-4,4,4-trifluor-butano-1,3-diona (191 mg, 0,5 mmoles), obtenida a partir de la 4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-3-trifluormetil-acetofenona (síntesis: ver la parte de los derivados de acetofenona) con arreglo al procedimiento general A, y del 2-amino-3-(2-metil-4-piridinil)-1H-imidazol [síntesis: ver la parte de los derivados de amino-imidazol] (87 mg, 0,5 mmoles) con arreglo al procedimiento general B, se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido anaranjado (51 mg, 20%). Sólido anaranjado. EM (ISP) 521,4 [(M+H)⁺]; p.f. 219°C.

Ejemplo 8.29

2-(3-metil-4-trifluormetil-fenil)-8-(2-metil-piridin-4-il)-4-trifluormetil-imidazo[1,5-a]pirimidina

Por reacción de la 1-(3-metil-4-trifluormetil-fenil)-4,4,4-trifluor-butano-1,3-diona (149 mg, 0,5 mmoles), obtenida a partir de la 3-metil-4-trifluormetil-acetofenona (síntesis: ver la parte de los derivados de acetofenona) con arreglo al procedimiento general A, y del 2-amino-3-(2-metil-4-piridinil)-1H-imidazol [síntesis: ver la parte de los derivados de amino-imidazol] (87 mg, 0,5 mmoles) con arreglo al procedimiento general B, se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido anaranjado (44 mg, 20%). Sólido

189

187

anaranjado. EM (ISP) 437,4 [(M+H)⁺]; p.f. 243°C.

Ejemplo 8.30

2-(3-etoxi-4-trifluormetil-fenil)-8-piridin-4-il-4-trifluormetil-imidazo[1,5-a]pirimidina

5 Por reacción de la 1-(3-etoxi-4-trifluormetil-fenil)-4,4,4-trifluor-butano-1,3-diona (164 mg, 0,5 mmoles), obtenida a partir de la 3-etoxi-4-trifluormetil-acetofenona (síntesis: ver la parte de los derivados de acetofenona) con arreglo al procedimiento general A, y del 2-amino-3-(4-piridinil)-1H-imidazol [síntesis: ver la parte de los derivados de amino-imidazol] (80 mg, 0,5 mmoles) con arreglo al procedimiento general B, se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido anaranjado (70 mg, 31%). EM (ISP) 453,4 [(M+H)⁺]; p.f. 212°C.

10

15 **Ejemplo 8.31**

2-(3-etoxi-4-trifluormetil-fenil)-8-(2-metil-piridin-4-il)-4-trifluormetil-imidazo[1,5-a]pirimidina

Por reacción de la 1-(3-etoxi-4-trifluormetil-fenil)-4,4,4-trifluor-butano-1,3-diona (164 mg, 0,5 mmoles), obtenida a partir de la 3-etoxi-4-trifluormetil-acetofenona (síntesis: ver la parte de los derivados de acetofenona) con arreglo al procedimiento general A, y del 2-amino-3-(4-piridinil)-1H-imidazol [síntesis: ver la parte de los derivados de amino-imidazol] (87 mg, 0,5 mmoles) con arreglo al procedimiento general B, se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido anaranjado (30 mg, 13%). EM (ISP) 467,2 [(M+H)⁺]; p.f. 177°C.

20

25

190

188

Ejemplo 8.32

**8-piridin-4-il-2-[3-(2,2,2-trifluor-etoxi)-4-trifluor-
metil-fenil]-4-trifluormetil-imidazo[1,5-a]pirimidina**

Por reacción de la 1-[3-(2,2,2,-trifluor-etoxi)-4-tri-
5 fluormetil-fenil]-4,4,4-trifluor-butano-1,3-diona (191 mg,
0,5 mmoles), obtenida a partir de la 3-(2,2,2-trifluor-
etoxi)-4-trifluormetil-acetofenona (síntesis: ver la parte de
los derivados de acetofenona) con arreglo al procedimiento
general A, y del 2-amino-3-(4-piridinil)-1H-imidazol [sínte-
10 sis: ver la parte de los derivados de amino-imidazol] (87 mg,
0,5 mmoles) con arreglo al procedimiento general B, se
obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido anaran-
jado (84 mg, 33%). EM (ISP) 507,4 [(M+H)⁺]; p.f. 233°C.

Ejemplo 8.33

15 **8-(2-metil-piridin-4-il)-2-[3-(2,2,2-trifluor-etoxi)-4-
trifluormetil-fenil]-4-trifluormetil-imidazo[1,5-a]pirimidina**

Por reacción de la 1-[3-(2,2,2,-trifluor-etoxi)-4-tri-
fluormetil-fenil]-4,4,4-trifluor-butano-1,3-diona (191 mg,
0,5 mmoles), obtenida a partir de la 3-(2,2,2-trifluor-
20 etoxi)-4-trifluormetil-acetofenona (síntesis: ver la parte de
los derivados de acetofenona) con arreglo al procedimiento
general A, y del 2-amino-3-(2-metil-4-piridinil)-1H-imidazol
[síntesis: ver la parte de los derivados de amino-imidazol]
(87 mg, 0,5 mmoles) con arreglo al procedimiento general B,
25 se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido
anaranjado (140 mg, 54%). EM (ISP) 521,3 [(M+H)⁺]; p.f.
189°C.

191

189

Ejemplo 8.34

2-(3,4-bis-trifluormetil-fenil)-8-piridin-4-il-4-trifluormetil-imidazo[1,5-a]pirimidina

Por reacción de la 1-(3,4-bis-trifluormetil-fenil)-
5 4,4,4-trifluor-butano-1,3-diona (176 mg, 0,5 mmoles), obteni-
da a partir de la 3,4-bis-trifluormetil-acetofenona [CAS n°
129604-25-7] con arreglo al procedimiento general A, y del 2-
amino-3-(4-piridinil)-1H-imidazol [síntesis: ver la parte de
los derivados de amino-imidazol] (87 mg, 0,5 mmoles) con
10 arreglo al procedimiento general B, se obtiene el compuesto
epigrafiado en forma de sólido anaranjado (80 mg, 34%). EM
(ISP) 477,2 [(M+H)⁺]; p.f. 211°C.

Ejemplo 8.35

2-(3,4-bis-trifluormetil-fenil)-8-(2-metil-piridin-4-il)-4-trifluormetil-imidazo[1,5-a]pirimidina

Por reacción de la 1-(3,4-bis-trifluormetil-fenil)-
4,4,4-trifluor-butano-1,3-diona (200 mg, 0,57 mmoles), obte-
nida a partir de la 3,4-bis-trifluormetil-acetofenona [CAS n°
129604-25-7] con arreglo al procedimiento general A, y del 2-
20 amino-3-(2-metil-4-piridinil)-1H-imidazol [síntesis: ver la
parte de los derivados de amino-imidazol] (99 mg, 0,57
mmoles) con arreglo al procedimiento general B, se obtiene el
compuesto epigrafiado en forma de sólido anaranjado (28 mg,
10%). Sólido anaranjado. EM (ISP) 491,3 [(M+H)⁺]; p.f. 218°C.

Ejemplo 8.36

**2-(4-bromo-fenil)-8-(2-metil-piridin-4-il)-4-trifluor-
metil-imidazo[1,5-a]pirimidina**

Por reacción de la 1-(4-bromo-fenil)-4,4,4-trifluor-bu-

192

tano-1,3-diona (148 mg, 0,5 mmoles), obtenida a partir del producto comercial 4-bromo-acetofenona con arreglo al procedimiento general A, y del 2-amino-3-(2-metil-4-piridinil)-1H-imidazol [síntesis: ver la parte de los derivados de amino-
5 imidazol] (87 mg, 0,5 mmoles) con arreglo al procedimiento general B, se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido anaranjado (42 mg, 19%). EM (ISP) 435,3 [(M+H)⁺]; p.f. 249°C.

**Ejemplo 9: Obtención de 5-fenil-3-piridinil-7-difluor-
10 metil-pirazolo[1,5-a]pirimidinas (procedimiento general B)**

Se calienta a ebullición a reflujo durante 3,5 h una mezcla agitada del 3-amino-4-piridinil-pirazol (1 eq.) y una 1-fenil-4,4,4-difluor-butano-1,3-diona (1 eq.), obtenida con arreglo al procedimiento general A, en ácido acético. Se
15 concentra la mezcla reaccionante y se aísla el producto por cromatografía de columna (p.ej. heptano/acetato de etilo) y después se purifica por cristalización. Si el producto precipita durante la reacción, entonces se puede aislar por filtración y después se purifica por cristalización.

20

Ej.	diona	nombre del compuesto	EM (ISP) / p.f.
9.1	S1.7	7-difluormetil-3-piridin-4-il-5-(4-trifluormetil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina	EM (ISP) 391,2 [(M+H) ⁺] p.f. 222°C
9.2	S1.7	7-difluormetil-3-(2-metil-piridin-4-il)-5-(4-trifluormetil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina	EM (ISP) 405,4 [(M+H) ⁺] p.f. 213°C
9.3	S1.19	7-difluormetil-5-(3-metil-4-trifluormetil-fenil)-3-piridin-4-	EM (ISP) 405,4 [(M+H) ⁺]

		il-pirazolo[1,5-a]pirimidina	p.f. 236°C
9.4	S1.19	7-difluormetil-3-(2-metil-piridin-4-il)-5-(3-metil-4-trifluorometil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina	EM (ISP) 419,3 [(M+H) ⁺] p.f. 221°C
9.5	S1.30	7-difluormetil-5-(4-metoxi-fenil)-3-piridin-4-il-pirazolo-[1,5-a]pirimidina	EM (ISP) 353,2 [(M+H) ⁺] p.f. 206°C

Ejemplo 9.1

7-difluormetil-3-piridin-4-il-5-(4-trifluormetil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina

Por reacción de la 4,4-difluor-1-(4-trifluormetil-fenil)-butano-1,3-diona (133 mg, 0,5 mmoles), obtenida a partir del producto comercial 4-trifluormetil-acetofenona con arreglo al procedimiento general A, y del 3-amino-4-(4-piridinil)-pirazol [CAS n° 216661-87-9; obtenido a partir de la 4-cianometil-piridina por el método descrito en Bioorg. Med. Chem. Lett. 12 (2002) 3537 - 3541] (80 mg, 0,5 mmoles) con arreglo al procedimiento general B, se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo (130 mg, 67%). EM (ISP) 391,2 [(M+H)⁺]; p.f. 222°C.

Ejemplo 9.2

7-difluormetil-3-(2-metil-piridin-4-il)-5-(4-trifluormetil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina

Por reacción de la 4,4-difluor-1-(4-trifluormetil-fenil)-butano-1,3-diona (133 mg, 0,5 mmoles), obtenida a partir del producto comercial 4-trifluormetil-acetofenona con arreglo al procedimiento general A, y del 3-amino-4-(2-metil-4-

piridinil)-pirazol [obtenido a partir de la 4-cianometil-2-metil-piridina, por el método descrito en Bioorg. Med. Chem. Lett. 12 (2002) 3537 - 3541] (87 mg, 0,5 mmoles) con arreglo al procedimiento general B, se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo (159 mg, 79%). EM (ISP) 405,4 [(M+H)⁺]; p.f. 213°C.

Ejemplo 9.3

7-difluormetil-5-(3-metil-4-trifluormetil-fenil)-3-piridin-4-il-pirazolo[1,5-a]pirimidina

10 Por reacción de la 4,4-difluor-1-(3-metil-4-trifluormetil-fenil)-butano-1,3-diona (140 mg, 0,5 mmoles), obtenida a partir de la 3-metil-4-trifluormetil-acetofenona (síntesis: ver la parte de los derivados de acetofenona) con arreglo al procedimiento general A, y del 3-amino-4-(4-piridinil)-pirazol [CAS n° 216661-87-9; obtenido a partir de la
15 4-cianometil-piridina por el método descrito en Bioorg. Med. Chem. Lett. 12 (2002) 3537 - 3541] (80 mg, 0,5 mmoles) con arreglo al procedimiento general B, se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo (140 mg, 69%). EM
20 (ISP) 405,4 [(M+H)⁺]; p.f. 236°C.

Ejemplo 9.4

7-difluormetil-3-(2-metil-piridin-4-il)-5-(3-metil-4-trifluormetil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina

Por reacción de la 4,4-difluor-1-(3-metil-4-trifluor-
25 metil-fenil)-butano-1,3-diona (140 mg, 0,5 mmoles), obtenida a partir de la 3-metil-4-trifluormetil-acetofenona (síntesis: ver la parte de los derivados de acetofenona) con arreglo al procedimiento general A, y del 3-amino-4-(2-metil-4-piridi-

nil)-pirazol [obtenido a partir de la 4-cianometil-2-metil-piridina, CAS n° 130138-46-4, por el método descrito en Bioorg. Med. Chem. Lett. 12 (2002) 3537 - 3541] (87 mg, 0,5 mmoles) con arreglo al procedimiento general B, se obtiene el
5 compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo (164 mg, 78%). EM (ISP) 419,3 [(M+H)⁺]; p.f. 221°C.

Ejemplo 9.5

7-difluormetil-5-(4-metoxi-fenil)-3-piridin-4-il-pirazol[1,5-a]pirimidina

10 Por reacción de la 4,4-difluor-1-(4-metoxi-fenil)-butano-1,3-diona (114 mg, 0,5 mmoles), obtenida a partir del producto comercial 4-metoxi-acetofenona con arreglo al procedimiento general A, y del 3-amino-4-(4-piridinil)-pirazol [CAS n° 216661-87-9; obtenido a partir de la 4-cianometil-
15 piridina por el método descrito en Bioorg. Med. Chem. Lett. 12 (2002) 3537 - 3541] (80 mg, 0,5 mmoles) con arreglo al procedimiento general B, se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo (120 mg, 68%). EM (ISP) 353,2 [(M+H)⁺]; p.f. 206°C.

20 Los compuestos de la fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables (a continuación: compuesto farmacéutico) tienen actividad farmacológica y son útiles como productos farmacéuticos. En particular, los compuestos farmacéuticos despliegan actividad antagonista del receptor de glutamato
25 metabotrópico. En particular, los compuestos farmacéuticos son activos en el receptor mGluR2.

La interacción de los compuestos farmacéuticos con el mGluR puede demostrarse p.ej. en un ensayo de fijación "in

194

vitro", p.ej. del modo siguiente:

Fijación del LY354740-[H³] sobre membranas de células CHO transfectadas con mGlu2.

Transfección y cultivo celular: se subclona el cDNA que
5 codifica la proteína del receptor mGlu2 de rata del
pBluescript II en el vector eurocariótico de expresión pCDNA
I-amp de la empresa Invitrogen (NV Leek, Holanda). Este
vector diseñado (pcD1mGR2) se co-transfecta con un plásmido
psvNeo, que codifica el gen de la resistencia a la neomicina,
10 en células CHO por un método modificado del fosfato cálcico
descrito por Chen & Okayama (1988). Se mantienen las células
en medio Eagle modificado de Dulbecco con L-glutamina
reducida (concentración final: 2 mM) y un 10 % de suero fetal
bovino dializado de la empresa Gibco BRL (Basilea, Suiza). Se
15 efectúa la selección en presencia de G-418 (1000 µg/ml
final). Se identifican los genes por transcripción inversa de
5 µg de RNA total y posterior PCR empleando cebadores
específicos del receptor mGlu2: 5'-atcactgcttgggttttctggcactg-
3' y 5'-agcatcactgtgggtggcataggagc-3' en 60 mM de Tris HCl
20 (pH 10), 15 mM de (NH₄)₂SO₄, 2 mM de MgCl₂, 25 unidades/ml de
Taq-polimerasa con 30 ciclos de fusión a 60°C durante 1 min.,
extensión a 72°C durante 30 s y desnaturalización a 95°C
durante 1 min.

Preparación de la membrana: se recolectan las células,
25 cultivadas del modo recién indicado, y se lavan tres veces
con PBS frío y se congelan a -80°C. Se resuspende el perdigón
en tampón 20 mM HEPES-NaOH frío, que contiene 10 mM de EDTA
(pH 7,4) y se homogeneiza con un politrón (Kinematica AG,

199

Littau, Suiza) durante 10 s a 10.000 rpm. Después de la centrifugación a 4°C durante 30 min. a 4°C, se lava el perdigón una vez con el mismo tampón y una vez con tampón 20 mM HEPES-NaOH frío que contiene 0,1 mM de EDTA, (pH 7,4). Se determina
5 el contenido en proteína aplicando el método de Pierce (Socochim, Lausana, Suiza) usando como patrón albúmina de suero bovino.

Fijación del LY354740-[H³]: después de descongelar las membranas se resuspenden en tampón 50 mM Tris-HCl frío que
10 contiene 2 mM de MgCl₂ y 2 mM de CaCl₂, (pH 7) (tampón de fijación). La concentración final de las membranas en los ensayos es de 25 µg de proteína/ml. Los ensayos de inhibición se realizan con membranas incubadas con 10 nM de LY354740-[H³] a temperatura ambiente, durante 1 hora, en presencia de
15 varias concentraciones del compuesto que quiere ensayarse. Después de las incubaciones, las membranas se filtran a través de filtros de fibra de vidrio Whatmann GF/C y se lavan 5 veces con tampón de fijación frío. Se mide fijación no específica en presencia de 10 µM de DCG IV. Se transfieren
20 los filtros a viales de plásticos que contienen 10 ml de fluido de centelleo Ultima-gold (Packard, Zürich, Suiza) y a continuación se mide la radiactividad por centelleo en líquido en un contador del tipo Tri-Carb 2500 TR (Packard, Zürich, Suiza).

25 Datos analíticos: se ajustan las curvas de inhibición con una ecuación logarítmica de cuatro parámetros que proporciona los valores de la IC₅₀ y los coeficientes de Hill.

Los compuestos poseen actividades, determinadas

mediante el ensayo anterior, 5 μ M o menos, de forma típica de 0,5 μ M o menos y de forma ideal de 0,1 μ M o menos. En la siguiente tabla se cogen los valores representativos de K_1 :

compuesto n°	mGluR2 K_1 [μ M]	ejemplo	mGluR2 K_1 [μ M]
1.13	0,043	4.35	0,045
1.19	0,032	4.43	0,048
2.2	0,072	4.9	0,047
3.2	0,076	5.20	0,043
4.24	0,043	7.1	0,0439

La actividad específica como medicamento para la enfermedad de Alzheimer puede ponerse de manifiesto mediante métodos de ensayo estándar, p.ej. una ejecución asintótica de una acción de un operador que se adapta tardíamente a la posición (delayed match to position, = DMTP), que es una modificación del procedimiento original publicado por Dunnett, Psychopharmacology (Berl) 87:357-63 (1985) [Higgins y col., Europ. J. Neuroscience 15:1827-1840 (2002); Higgins y col., Europ. J. Neuroscience 15:911-922 (2002); Higgins y col., Neuropharmacology 44:324-241 (2003)].

Los compuestos farmacéuticos y sus profármacos, p.ej. ésteres, N-óxidos, ésteres fosfato, ésteres de glicoamida y conjugados de glicéridos, son útiles por tanto como antagonistas de mGluR, p.ej. para el tratamiento o prevención de enfermedades y estados patológicos en los que desempeña un papel o interviene el mGluR. Tales estados patológicos incluyen en particular los trastornos neurológicos agudos y/o crónicos.

En la actualidad se conocen ocho exponentes distintos

del grupo de los mGluR y algunos de ellos poseen incluso subtipos. Sobre la base de los parámetros estructurales, las diferentes influencias en la síntesis de los metabolitos secundarios y la diferente afinidad con compuestos químicos de bajo peso molecular, estos ocho receptores pueden subdividirse en tres subgrupos: el mGluR1 y el mGluR5 pertenecen al grupo I, el mGluR2 y el mGluR3 pertenecen al grupo II y el mGluR4, el mGluR6, el mGluR7 y el mGluR8 pertenecen al grupo III.

10 Los ligantes de los receptores de glutamato metabotrópico pertenecientes al grupo II pueden utilizarse para el tratamiento o prevención de trastornos neurológicos agudos y/o crónicos.

Los trastornos neurológicos agudos y/o crónicos incluyen la psicosis, la esquizofrenia, la enfermedad de Alzheimer, los trastornos cognitivos y los déficits de memoria, por ejemplo, el desequilibrio cognitivo moderado, la disminución cognitiva asociada a la edad, la demencia vascular, la enfermedad de Parkinson, los desequilibrios de memoria asociados con la depresión o la ansiedad, el síndrome de Down, la apoplejía, la lesión cerebral traumática y el trastorno del déficit de atención. Otras indicaciones que pueden tratarse son la función cerebral restringida por las operaciones de "bypass" o trasplantes, el riego sanguíneo pobre del cerebro, las lesiones de la médula espinal, las lesiones craneanas, la hipoxia provocada por el embarazo, el paro cardíaco y la hipoglucemia. Otras indicaciones que pueden tratarse son el dolor agudo y crónico, la corea de

Huntington, la esclerosis lateral amiotrófica (ALS), la demencia provocada por el SIDA, las lesiones oculares, la retinopatía, el parkinsonismo idiopático o el parkinsonismo provocado por medicamentos, así como los estados patológicos
5 que conducen a funciones deficientes en glutamato, por ejemplo espasmos musculares, convulsiones, migraña, incontinencia urinaria, adicción a la nicotina, episodios psicóticos, adicción a los opiáceos, ansiedad, vómitos, discinesia y depresión.

10 En una forma de ejecución, el trastorno neurológico agudo y/o crónico es la enfermedad de Alzheimer. En otra forma de ejecución, el trastorno neurológico agudo y/o crónico es el desequilibrio cognitivo moderado.

Tal como se utiliza en esta descripción, un mamífero
15 que necesita tratamiento de un trastorno neurológico agudo y/o crónico significa un mamífero, p.ej. una persona humana que sufra o que corre el riesgo de sufrir un trastorno neurológico agudo y/o crónico.

Tal como se utiliza en esta descripción, los términos
20 "tratar" y "tratamiento", etcétera, referidos a un trastorno neurológico agudo y/o crónico, significan métodos que disminuyen, mejoran, reducen o anulan un trastorno de este tipo o cualquier síntoma asociado a dicho trastorno, que atormentan actualmente al sujeto, así como a los métodos que previenen
25 la aparición de tal trastorno o de cualquier síntoma del mismo.

Los compuestos farmacéuticos pueden utilizarse como

medicamentos, p.ej. en forma de composiciones farmacéuticas. Las composiciones farmacéuticas pueden administrarse por vía oral, p.ej. en forma de tabletas, tabletas recubiertas, grageas, cápsulas de gelatina dura o blanda, soluciones, 5 emulsiones o suspensiones. No obstante, la administración puede efectuarse también por vía rectal, p.ej. en forma de supositorios, o parenteral, p.ej. en forma de soluciones inyectables.

Los compuestos farmacéuticos pueden procesarse junto 10 con excipientes orgánicos o inorgánicos, farmacéuticamente inertes, para la fabricación de las composiciones farmacéuticas. Para las tabletas, tabletas recubiertas, grageas y cápsulas de gelatina dura pueden utilizarse como excipientes por ejemplo la lactosa, el almidón de maíz o derivados del 15 mismo, el talco, el ácido esteárico o sus sales, etcétera. Los excipientes idóneos para las cápsulas de gelatina blanda son, por ejemplo, los aceites vegetales, las ceras, las grasas, los polioles semisólidos y líquidos, etcétera; sin embargo, en función de la naturaleza del principio activo por 20 lo general no se requiere el uso de excipientes en el caso de las cápsulas de gelatina blanda. Los excipientes idóneos para la fabricación de soluciones y jarabes son, por ejemplo, el agua, los polioles, la sucrosa, el azúcar invertido, la glucosa, etcétera. Para las soluciones inyectables acuosas de 25 las sales solubles en agua de los compuestos de la fórmula I pueden utilizarse como adyuvantes los alcoholes, los polioles, la glicerina, los aceites vegetales, etcétera, pero por norma general no son necesarios. Los excipientes idóneos

202

de los supositorios son, por ejemplo, los aceites naturales o hidrogenados, las ceras, las grasas, los polioles semilíquidos o líquidos, etcétera.

Los preparados farmacéuticos pueden contener además
5 conservantes, solubilizantes, estabilizantes, humectantes, emulsionantes, edulcorantes, colorantes, aromas, sales para variar la presión osmótica, tampones, enmascarantes o antioxidantes. Pueden contener además otras sustancias terapéuticamente valiosas.

10 Tal como se ha mencionado antes, los medicamentos que contienen un compuesto farmacéutico y un excipiente terapéuticamente inerte son también objeto de la presente invención, al igual que un proceso para la fabricación de tales medicamentos que consiste en incorporar uno o varios compuestos
15 farmacéuticos y, si se desea, una o varias sustancias adicionales terapéuticamente valiosas, a una forma de dosificación galénica junto con uno o varios excipientes terapéuticamente inertes.

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

Con arreglo a lo descrito anteriormente, la presente invención proporciona también:

201

(a) un compuesto farmacéutico para el uso como antagonista del receptor de glutamato metabotrópico, por ejemplo para el uso en una cualquiera de las indicaciones mencionadas anteriormente;

5 (b) una composición farmacéutica que contiene un compuesto farmacéutico descrito en (a) como principio activo junto con un diluyente o un excipiente farmacéuticamente aceptable;

10 (c) una composición farmacéutica para el tratamiento o prevención de una enfermedad o de un estado patológico en el que la activación del receptor de glutamato metabotrópico desempeña un papel o interviene, dicha composición contiene un compuesto farmacéutico definido en (a) y un excipiente;

15 (d) el uso de un compuesto farmacéutico definido en (a) para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento o prevención de una enfermedad o de un estado patológico en el que la activación del receptor de glutamato metabotrópico desempeña un papel o interviene;

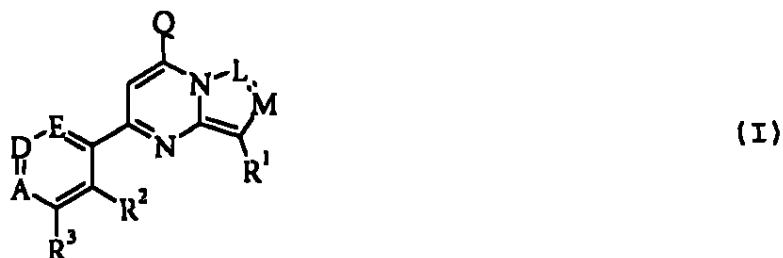
20 (e) un proceso para la obtención de un compuesto definido en (a).

201

202

Reivindicaciones

1. Un compuesto de la fórmula I



en la que

- 5 A es $=C(R^4)-$,
D es $=C(R^5)-$,
E es $=C(R^6)-$,
o uno de A, D y E es $=N-$,
L es $=N-$ o $=C(H)-$,
10 M es $=C(R^7)-$, cuando L es $=N-$; o M es $=N-$, cuando L es $=C(H)-$,
Q es CF_3 o CHF_2 ,
R¹ es $-CN$, piridinilo sin sustituir, piridinilo sustituido por alquilo C₁-C₄ o por alcohol C₁-C₄ o es el correspondiente N-óxido de piridina,
15 R² es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₄ o cicloalquilo C₃-C₆,
R³ es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₄ o cicloalquilo C₃-C₆,
R⁴ es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₄ sin sustituir o alquilo C₁-C₄ sustituido por flúor, alcoxi C₁-C₄ sin sustituir o alcoxi C₁-C₄ sustituido por flúor, cicloalquilo C₃-C₆ sin sustituir o cicloalquilo C₃-C₆ sustituido por flúor,
20 R⁵ es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₄ sin sustituir o alquilo C₁-C₄ sustituido por flúor, cicloalquilo C₃-C₆ sin sustituir o cicloalquilo C₃-C₆ sustituido por flúor,

205

R^6 es hidrógeno o halógeno, y

R^7 es hidrógeno, alquilo C_1-C_4 sin sustituir o alquilo C_1-C_4 sustituido por CN, cicloalquilo C_3-C_6 sin sustituir o cicloalquilo C_3-C_6 sustituido por CN,

5 con la condición de que cuando A es $=C(R^4)-$, D es $=C(H)-$, E es $=C(H)-$, L es $=N-$, R^1 es $-CN$, R^2 es hidrógeno, R^3 es hidrógeno, y (a) M es $=C(H)-$, R^4 no es hidrógeno, cloro o metoxi; o (b) M es $=C(CH_3)-$, R^4 no es hidrógeno, y sus sales de adición farmacéuticamente aceptables.

10 2. El compuesto según la reivindicación 1 en la que:

A es $=C(R^4)-$,

D es $=C(R^5)-$,

E es $=C(R^6)-$,

o uno de A, D y E es $=N-$,

15 L es $=N-$ o $=C(H)-$,

M es $=C(R^7)-$, cuando L es $=N-$; o M es $=N-$, cuando L es $=C(H)-$,

Q es CF_3 ,

20 R^1 es $-CN$, piridinilo sin sustituir, piridinilo sustituido por alquilo C_1-C_4 o el correspondiente N-óxido de piridina,

R^2 es hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_4 o cicloalquilo C_3-C_6 ,

R^3 es hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_4 o cicloalquilo C_3-C_6 ,

25 R^4 es hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_4 sin sustituir o alquilo C_1-C_4 sustituido por flúor, alcoxi C_1-C_4 sin sustituir o alcoxi C_1-C_4 sustituido por flúor, cicloalquilo C_3-C_6 sin sustituir o cicloalquilo C_3-C_6 sustituido por flúor,

204

R^5 es hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_4 sin sustituir o alquilo C_1-C_4 sustituido por flúor, cicloalquilo C_3-C_6 sin sustituir o cicloalquilo C_3-C_6 sustituido por flúor,

R^6 es hidrógeno o halógeno, y

5 R^7 es hidrógeno, alquilo C_1-C_4 sin sustituir o alquilo C_1-C_4 sustituido por CN, cicloalquilo C_3-C_6 sin sustituir o cicloalquilo C_3-C_6 sustituido por CN,

con la condición de que cuando A es $=C(R^4)-$, D es $=C(H)-$, E es $=C(H)-$, L es $=N-$, R^1 es $-CN$, R^2 es hidrógeno, R^3 es
10 hidrógeno, y (a) M es $=C(H)-$, R^4 no es hidrógeno, cloro o metoxi; o (b) M es $=C(CH_3)-$, R^4 no es hidrógeno,
y sus sales de adición farmacéuticamente aceptables.

3. El compuesto según la reivindicación 1, en el que A es $=C(R^4)-$, en la que R^4 es hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_4
15 sin sustituir o alquilo C_1-C_4 sustituido por flúor, alcoxi C_1-C_4 sin sustituir o alcoxi C_1-C_4 sustituido por flúor, cicloalquilo C_3-C_6 sin sustituir o cicloalquilo C_3-C_6 sustituido por flúor.

4. El compuesto según la reivindicación 1, en el que D es $=C(R^5)-$, en la que R^5 es hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_4
20 sin sustituir o alquilo C_1-C_4 sustituido por flúor, cicloalquilo C_3-C_6 sin sustituir o cicloalquilo C_3-C_6 sustituido por flúor.

5. El compuesto según la reivindicación 1, en el que E es $=C(R^6)-$, en la que R^6 es hidrógeno o halógeno.
25

6. El compuesto según la reivindicación 1, en el que L es $=N-$.

7. El compuesto según la reivindicación 1, en el que L

207

es $=C(H)-$.

8. El compuesto según la reivindicación 1, en el que M es $=C(R^7)-$, en la que R^7 es hidrógeno, alquilo C_1-C_4 sin sustituir o alquilo C_1-C_4 sustituido por CN, cicloalquilo C_3-C_6 sin sustituir o cicloalquilo C_3-C_6 sustituido por CN.

9. El compuesto según la reivindicación 1, en el que R^7 es hidrógeno.

10. El compuesto según la reivindicación 8, en el que R^7 es alquilo C_1-C_4 sin sustituir o alquilo C_1-C_4 sustituido por CN.

11. El compuesto según la reivindicación 1, en el que R^1 es $-CN$.

12. El compuesto según la reivindicación 1, en el que R^1 es piridinilo sin sustituir, piridinilo sustituido por alquilo C_1-C_4 o el correspondiente N-óxido de piridina.

13. El compuesto según la reivindicación 1, en el que A es $=C(R^4)-$, en la que R^4 es hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_4 sin sustituir o alquilo C_1-C_4 sustituido por flúor, alcoxi C_1-C_4 sin sustituir o alcoxi C_1-C_4 sustituido por flúor, cicloalquilo C_3-C_6 sin sustituir o cicloalquilo C_3-C_6 sustituido por flúor,

D es $=C(R^5)-$, en la que R^5 es hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_4 sin sustituir o alquilo C_1-C_4 sustituido por flúor, cicloalquilo C_3-C_6 sin sustituir o cicloalquilo C_3-C_6 sustituido por flúor,

E es $=C(R^6)-$, en la que R^6 es hidrógeno o halógeno,

L es $=N-$ o $=C(H)-$,

M es $=C(R^7)-$, en la que R^7 es hidrógeno, alquilo C_1-C_4 sin

sustituir o alquilo C₁-C₄ sustituido por CN, cicloalquilo C₃-C₆ sin sustituir o cicloalquilo C₃-C₆ sustituido por CN, cuando L es =N-; o M es =N-, cuando L es =C(H)-,

R¹ es -CN, piridinilo sin sustituir, piridinilo sustituido
5 por alquilo C₁-C₄, o el correspondiente N-óxido de piridina,

R² es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₄ o cicloalquilo C₃-C₆,
R³ es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₄ o cicloalquilo C₃-C₆,
con la condición de que cuando A es =C(R⁴)-, D es =C(H)-, E
10 es =C(H)-, L es =N-, R¹ es -CN, R² es hidrógeno, R³ es
hidrógeno, y (a) M es =C(H)-, R⁴ no es hidrógeno, cloro ni
metoxi; o (b) M es =C(CH₃)-, R⁴ no es hidrógeno.

14. El compuesto según la reivindicación 1, en el que
A es =C(R⁴)-, en la que R⁴ es hidrógeno, halógeno, alquilo
15 C₁-C₄ sin sustituir o alquilo C₁-C₄ sustituido por flúor,
alcoxi C₁-C₄ sin sustituir o alcoxi C₁-C₄ sustituido por
flúor, cicloalquilo C₃-C₆ sin sustituir o cicloalquilo C₃-
C₆ sustituido por flúor,

D es =C(R⁵)-, en la que R⁵ es hidrógeno, halógeno, alquilo
20 C₁-C₄ sin sustituir o alquilo C₁-C₄ sustituido por flúor,
cicloalquilo C₃-C₆ sin sustituir o cicloalquilo C₃-C₆ sus-
tituido por flúor,

E es =C(R⁶)-, en la que R⁶ es hidrógeno o halógeno,

L es =N-,

25 M es =C(R⁷)-, en la que R⁷ es hidrógeno, alquilo C₁-C₄ sin
sustituir o alquilo C₁-C₄ sustituido por CN, cicloalquilo
C₃-C₆ sin sustituir o cicloalquilo C₃-C₆ sustituido por CN,
R¹ es -CN, piridinilo sin sustituir, piridinilo sustituido

207

por alquilo C₁-C₄, o el correspondiente N-óxido de piridina,

R² es hidrógeno, halógeno o alquilo C₁-C₄,

R³ es hidrógeno, halógeno o alquilo C₁-C₄,

- 5 con la condición de que cuando A es =C(R⁴)-, D es =C(H)-, E es =C(H)-, L es =N-, R¹ es -CN, R² es hidrógeno, R³ es hidrógeno, y (a) M es =C(H)-, R⁴ no es hidrógeno, cloro ni metoxi; o (b) M es =C(CH₃)-, R⁴ no es hidrógeno.

15. El compuesto según la reivindicación 1, en el que

- 10 A es =C(R⁴)-, en la que R⁴ es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₄ sin sustituir o alquilo C₁-C₄ sustituido por flúor, alcoxi C₁-C₄ sin sustituir o alcoxi C₁-C₄ sustituido por flúor, cicloalquilo C₃-C₆ sin sustituir o cicloalquilo C₃-C₆ sustituido por flúor,

- 15 D es =C(R⁵)-, en la que R⁵ es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₄ sin sustituir o alquilo C₁-C₄ sustituido por flúor, cicloalquilo C₃-C₆ sin sustituir o cicloalquilo C₃-C₆ sustituido por flúor,

E es =C(R⁶)-, en la que R⁶ es hidrógeno o halógeno,

- 20 L es =N-,

M es =C(R⁷)-, en la que R⁷ es hidrógeno, alquilo C₁-C₄ sin sustituir o alquilo C₁-C₄ sustituido por CN, cicloalquilo C₃-C₆ sin sustituir o cicloalquilo C₃-C₆ sustituido por flúor,

- 25 R¹ es -CN,

R² es hidrógeno, halógeno o alquilo C₁-C₄,

R³ es hidrógeno, halógeno o alquilo C₁-C₄,

con la condición de que cuando A es =C(R⁴)-, D es =C(H)-, E

210

208

es $=C(H)-$, L es $=N-$, R^1 es $-CN$, R^2 es hidrógeno, R^3 es hidrógeno, y (a) M es $=C(H)-$, R^4 no es hidrógeno, cloro ni metoxi; o (b) M es $=C(CH_3)-$, R^4 no es hidrógeno.

16. El compuesto según la reivindicación 1, en el que
5 A es $=C(R^4)-$, en la que R^4 es hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_4 sin sustituir o alquilo C_1-C_4 sustituido por flúor, alcoxi C_1-C_4 sin sustituir o alcoxi C_1-C_4 sustituido por flúor,
D es $=C(R^5)-$, en la que R^5 es hidrógeno, halógeno, alquilo
10 C_1-C_4 sin sustituir o alquilo C_1-C_4 sustituido por flúor,
E es $=C(R^6)-$, en la que R^6 es hidrógeno o halógeno,
L es $=N-$,
M es $=C(R^7)-$, en la que R^7 es hidrógeno, alquilo C_1-C_4 sin sustituir o alquilo C_1-C_4 sustituido por CN,
15 R^1 es $-CN$, y
 R^2 y R^3 son hidrógeno,
con la condición de que cuando A es $=C(R^4)-$, D es $=C(H)-$, E es $=C(H)-$, L es $=N-$, R^1 es $-CN$, R^2 es hidrógeno, R^3 es hidrógeno, y M es $=C(H)-$, R^4 no es hidrógeno, cloro ni metoxi.

20 17. El compuesto según la reivindicación 1, en el que
A es $=C(R^4)-$, en la que R^4 es hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_4 sin sustituir o alquilo C_1-C_4 sustituido por flúor, alcoxi C_1-C_4 sin sustituir o alcoxi C_1-C_4 sustituido por flúor,
25 D es $=C(R^5)-$, en la que R^5 es hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_4 sin sustituir o alquilo C_1-C_4 sustituido por flúor,
E es $=C(R^6)-$, en la que R^6 es hidrógeno o halógeno,
L es $=N-$,

211

M es $=C(R^7)-$, en la que R^7 es hidrógeno,
 R^1 es $-CN$, y
 R^2 y R^3 son hidrógeno,
con la condición de que cuando A es $=C(R^4)-$, D es $=C(H)-$, E
5 es $=C(H)-$, L es $=N-$, R^1 es $-CN$, R^2 es hidrógeno, R^3 es hidró-
geno, y M es $=C(H)-$, R^4 no es hidrógeno, cloro ni metoxi.

18. El compuesto según la reivindicación 1, en el que
A es $=C(R^4)-$, en la que R^4 es hidrógeno, halógeno, alquilo
 C_1-C_4 sin sustituir o alquilo C_1-C_4 sustituido por flúor,
10 alcoxi C_1-C_4 sin sustituir o alcoxi C_1-C_4 sustituido por
flúor,

D es $=C(R^5)-$, en la que R^5 es hidrógeno, halógeno, alquilo
 C_1-C_4 sin sustituir o alquilo C_1-C_4 sustituido por flúor,

E es $=C(R^6)-$, en la que R^6 es hidrógeno,

15 L es $=N-$,

M es $=C(R^7)-$, en la que R^7 es hidrógeno,

R^1 es $-CN$, y

R^2 y R^3 son hidrógeno,

con la condición de que cuando A es $=C(R^4)-$, D es $=C(H)-$, E
20 es $=C(H)-$, L es $=N-$, R^1 es $-CN$, R^2 es hidrógeno, R^3 es hidró-
geno, y M es $=C(H)-$, R^4 no es hidrógeno, cloro ni metoxi.

19. El compuesto según la reivindicación 1, en el que
A es $=C(R^4)-$, en la que R^4 es hidrógeno, Cl, F, metilo o
trifluormetilo, o 2-trifluoretoxi,

25 D es $=C(R^5)-$, en la que R^5 es hidrógeno, Cl, F, metilo o
trifluormetilo,

E es $=C(R^6)-$, en la que R^6 es hidrógeno,

L es $=N-$,

210

M es $=C(R^7)-$, en la que R^7 es hidrógeno,
 R^1 es $-CN$ y
 R^2 y R^3 son hidrógeno,
con la condición de que cuando A es $=C(R^4)-$, D es $=C(H)-$, E
5 es $=C(H)-$, L es $=N-$, R^1 es $-CN$, R^2 es hidrógeno, R^3 es hidró-
geno, y M es $=C(H)-$, R^4 no es hidrógeno, cloro ni metoxi.

20. El compuesto según la reivindicación 1, en el que
A es $=C(R^4)-$, en la que R^4 es hidrógeno, halógeno, alquilo
 C_1-C_4 sin sustituir o alquilo C_1-C_4 sustituido por flúor,
10 alcoxi C_1-C_4 sin sustituir o alcoxi C_1-C_4 sustituido por
flúor,
D es $=C(R^5)-$, en la que R^5 es hidrógeno, halógeno, alquilo
 C_1-C_4 sin sustituir o alquilo C_1-C_4 sustituido por flúor,
E es $=C(R^6)-$, en la que R^6 es hidrógeno o halógeno,
15 L es $=N-$,
M es $=C(R^7)-$, en la que R^7 es alquilo C_1-C_4 sin sustituir o
alquilo C_1-C_4 sustituido por CN,
 R^1 es $-CN$ y
 R^2 y R^3 son hidrógeno,
20 con la condición de que cuando A es $=C(R^4)-$, D es $=C(H)-$, E
es $=C(H)-$, L es $=N-$, R^1 es $-CN$, R^2 es hidrógeno, R^3 es
hidrógeno, y M es $=C(CH_3)-$, R^4 no es hidrógeno.

21. El compuesto según la reivindicación 1, en el que
A es $=C(R^4)-$, en la que R^4 es hidrógeno, halógeno, alquilo
25 C_1-C_4 sin sustituir o alquilo C_1-C_4 sustituido por flúor,
alcoxi C_1-C_4 sin sustituir o alcoxi C_1-C_4 sustituido por
flúor,
D es $=C(R^5)-$, en la que R^5 es hidrógeno, halógeno, alquilo

213

C₁-C₄ sin sustituir o alquilo C₁-C₄ sustituido por flúor,
E es =C(R^u)-, en la que R^u es hidrógeno o halógeno,
L es =N-,
M es =C(R⁷)-, en la que R⁷ es hidrógeno, alquilo C₁-C₄ sin
5 sustituir o alquilo C₁-C₄ sustituido por CN,
R¹ es piridinilo sin sustituir, piridinilo sustituido por
alquilo C₁-C₄, o el correspondiente N-óxido de piridina,
R² es hidrógeno, halógeno o alquilo C₁-C₄ y
R³ es hidrógeno, halógeno o alquilo C₁-C₄.

- 10 22. El compuesto según la reivindicación 1, en el que
A es =C(R⁴)-, en la que R⁴ es hidrógeno, halógeno, alquilo
C₁-C₄ sin sustituir o alquilo C₁-C₄ sustituido por flúor,
alcoxi C₁-C₄ sin sustituir o alcoxi C₁-C₄ sustituido por
flúor,
15 D es =C(R⁵)-, en la que R⁵ es hidrógeno, halógeno, alquilo
C₁-C₄ sin sustituir o alquilo C₁-C₄ sustituido por flúor,
E es =C(R⁶)-, en la que R⁶ es hidrógeno o halógeno,
L es =N-,
M es =C(R⁷)-, en la que R⁷ es hidrógeno,
20 R¹ es piridinilo sin sustituir, piridinilo sustituido por
alquilo C₁-C₄, o el correspondiente N-óxido de piridina,
R² y R³ son hidrógeno.

23. El compuesto según la reivindicación 1, en el que
A es =C(R⁴)-, en la que R⁴ es hidrógeno, halógeno, alquilo
25 C₁-C₄ sustituido por flúor, alcoxi C₁-C₄ sin sustituir,
D es =C(R⁵)-, en la que R⁵ es hidrógeno, halógeno, alquilo
C₁-C₄ sin sustituir o alquilo C₁-C₄ sustituido por flúor,
E es =C(R⁶)-, en la que R⁶ es hidrógeno o halógeno,
- 214

L es =N-,

M es =C(R⁷)-, en la que R⁷ es hidrógeno,

R¹ es piridin-4-ilo sin sustituir o piridin-4-ilo sustituido por alquilo C₁-C₄,

5 R² y R³ son hidrógeno.

24. El compuesto según la reivindicación 1, en el que

A es =C(R⁴)-, en la que R⁴ es alquilo C₁-C₄ sustituido por flúor,

10 D es =C(R⁵)-, en la que R⁵ es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₄ sin sustituir o alquilo C₁-C₄ sustituido por flúor,

E es =C(R⁶)-, en la que R⁶ es hidrógeno,

L es =N-,

M es =C(R⁷)-, en la que R⁷ es hidrógeno,

15 R¹ es piridin-4-ilo sin sustituir o piridin-4-ilo sustituido por alquilo C₁-C₄,

R² y R³ son hidrógeno.

25. El compuesto según la reivindicación 1, en el que

20 A es =C(R⁴)-, en la que R⁴ es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₄ sin sustituir o alquilo C₁-C₄ sustituido por flúor, alcoxi C₁-C₄ sin sustituir o alcoxi C₁-C₄ sustituido por flúor,

D es =C(R⁵)-, en la que R⁵ es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₄ sin sustituir o alquilo C₁-C₄ sustituido por flúor,

E es =C(R⁶)-, en la que R⁶ es hidrógeno o halógeno,

25 L es =C(H)-,

M es =N-,

R¹ es -CN, piridinilo sin sustituir, piridinilo sustituido por alquilo C₁-C₄, o el correspondiente N-óxido de piri-

213

dina,

R^2 es hidrógeno, halógeno o alquilo C_1-C_4 , y

R^3 es hidrógeno, halógeno o alquilo C_1-C_4 .

26. Un proceso para la obtención de un compuesto de la
5 fórmula I reivindicado en la reivindicación 1, que consiste
en hacer reaccionar un compuesto de la fórmula II



en la que

A es $=C(R^4)-$, en la que R^4 es hidrógeno, halógeno, alquilo
10 C_1-C_4 sin sustituir o alquilo C_1-C_4 sustituido por flúor,
alcoxi C_1-C_4 sin sustituir o alcoxi C_1-C_4 sustituido por
flúor, cicloalquilo C_3-C_6 sin sustituir o cicloalquilo C_3-C_6
sustituido por flúor,

D es $=C(R^5)-$, en la que R^5 es hidrógeno, halógeno, alquilo
15 C_1-C_4 sin sustituir o alquilo C_1-C_4 sustituido por flúor,
cicloalquilo C_3-C_6 sin sustituir o cicloalquilo C_3-C_6
sustituido por flúor,

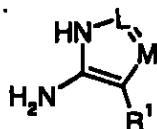
E es $=C(R^6)-$, en la que R^6 es hidrógeno o halógeno,
o uno de A, D y E es $=N-$,

20 R^2 es hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_4 o cicloalquilo C_3-C_6
y

R^3 es hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_4 o cicloalquilo C_3-C_6 ,
con un compuesto de la fórmula III

216

214



(III)

en la que

L es =N- o =C(H)-,

M es =C(R⁷)-, cuando L es =N-; o M es =N-, cuando L es
5 =C(H)-,

R¹ es -CN, piridinilo sin sustituir, piridinilo sustituido
por alquilo C₁-C₄ o el correspondiente N-óxido de piridina
y

R⁷ es hidrógeno, alquilo C₁-C₄ sin sustituir o alquilo C₁-C₄
10 sustituido por CN, cicloalquilo C₃-C₆ sin sustituir o ci-
cloalquilo C₃-C₆ sustituido por CN.

27. El compuesto según la reivindicación 1 para el uso
como antagonista del receptor de glutamato metabotrópico.

28. Una composición farmacéutica que contiene el com-
15 puesto según la reivindicación 1 como principio activo junto
con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

29. Una composición farmacéutica para el tratamiento o
prevención de una enfermedad o estado patológico en el que
desempeña un papel o está implicada la activación del recep-
20 tor de glutamato metabotrópico, dicha composición contiene el
compuesto según la reivindicación 1 y un excipiente.

217

215

TRADUCCION OFICIAL No. 2006-03-17-208
DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES

Colombia

Caso 22228

Declaración

Yo, el suscrito notario público de Basilea/Suiza, por el presente declaro que la copia anexa llamada 'Cesión' es una copia fiel del documento original que me ha presentado

F. Hoffmann-La Roche AG

Basilea/Suiza.

Basilea/Suiza, este día 22-07-2004 (día veintidós de julio de dos mil cuatro)

Sello notarial.

Leg. Prot. 2004 No. 332

(firma: ilegible)

Notario Público

218

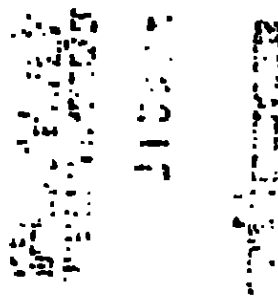
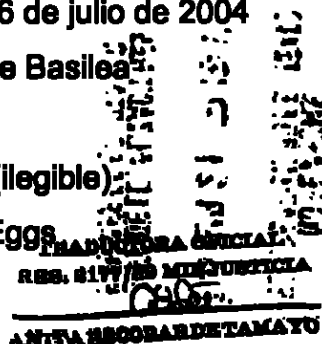
AUTENTICACION OFICIAL

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: Suiza
Este documento público
2. ha sido firmado por Dr. (ilegible) Peter Kurster
3. actuando como Notario Público
4. lleva el sello/estampilla de (ilegible)

Certificado

- | | |
|--|-------------------------------|
| 5. en Basilea | 6. el día 26 de julio de 2004 |
| 7. por la Cancillería de Estado del Cantón de la ciudad de Basilea | |
| 8. No. 7890/12102 | |
| 9. Sello/Estampilla | 10. Firma: (ilegible) |
| Sello de la Cancillería de Estado de la | Ruedi Eggs |
| Ciudad de Basilea | |



MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

71048?
Anita Escobar
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESENTEÑA
LAS FIRMAS INDELEGADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

~~2007-00021~~ P 12-56

DEPARTAMENTO DE RELACIONES
EXTERIORES

219

Legalización

Por el presente certificamos que la firma de las personas anteriormente nombradas

**Juergen Wichmann y Thomas Johannes Woltering
ambos químicos**

empleados de F. Hoffmann-La Roche AG, a quien/es conocemos personalmente,
es auténtica.

**Basilea, Suiza 25 ENE 2004
No. 1'578**

(firma: ilegible)
Heidi Fischer

**Cancillería de Estado del
Cantón de la Ciudad de Basilea**

Sello: Cancillería de Estado * Ciudad de Basilea *

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 17 de marzo de 2006,
en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial,
Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia

**TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/89 MINISTERIO DE JUSTICIA
Anita Escobar de Tamayo
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO**

222

230

Colombia

Case 22228

Declaration

I, the undersigned Notary public of Basle/Switzerland, herewith declare that the annexed copy entitled 'Assignment' is a true copy of the original document which has been presented to me by

F. Hoffmann-La Roche AG

of Basle/Switzerland.

Basle/Switzerland this 22-07-2004 (twentysecond day of July two thousand and four)

Dr. P. Kuster
Notar

Dr. Peter Kuster
Advokat und Notar
Peterskirchplatz 12
Postfach
CH-4001 Basel

Leg. rui 2004 No. 332

OFFICIAL AUTHENTICATION
(Hague Convention of October 5th 1961)

1. Country: Switzerland (Schweiz / Suisse)
This official document

2. is signed by *Dr. Peter Kuster*

3. in his/her function as *Notar*

4. and certified by the seal of the *Gemeinde*

5. in Basel (Bâle)

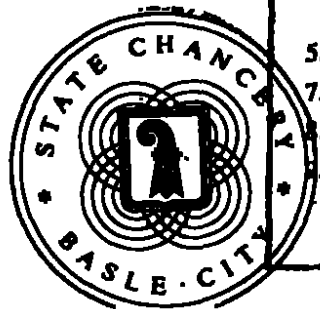
6. on *28 Juli 2004*

7. by the State Chancery of the Canton of Basel-Stadt

8. no. *2920/12102*

9. Seal / stamp:

10. Signature: *[Signature]*



223

Assignment

I/WE, the undersigned

Juergen Wichmann, chemist, a German citizen
Im Wolfischbuehl 32, D-79585 Steinen, Germany

Thomas Johannes Woltering, chemist, a German citizen
Riedlstrasse 13, D-79576 Weil am Rhein, Germany

ASSIGNOR(S), herewith declare that I am/we are the sole/joint inventor(s) of the invention entitled:

Heterocyclic Compounds

for which the first application(s) was (were) filed as follows:

Country	Filing date	Serial No.
Europe	03.10.2003	03078075.3

and that for good and valuable consideration, the receipt and sufficiency of which is hereby acknowledged, I/WE have sold, assigned and transferred all rights and title to and from the said invention and from the said application(s) in all countries of the world to the ASSIGNEE:

F. Hoffmann-La Roche AG
Grenzacherstrasse 124,
CH-4070 Basel(Switzerland)

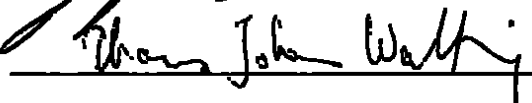
The present assignment is for, but is not limited to the following countries:

Argentina, Australia, Austria, Belgium, Brazil, Canada, Chile, Colombia, Czech Republic, Denmark, Finland, France, Germany, Greece, Hungary, Ireland, Israel, Italy, Japan, Kazakhstan, Korea, Luxembourg, Mexico, Monaco, Netherlands, New Zealand, Norway, Pakistan, People's Republic of China, Philippines, Poland, Portugal, Russia, Saudi Arabia, South Africa, Spain, Sweden, Switzerland, Taiwan, Turkey, United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland, Ukraine, Uruguay, U.S.A., Venezuela.

By virtue of this assignment the said ASSIGNEE is fully entitled to apply for and obtain in their own name or in any other name and for their own purposes and account LETTERS PATENT in the whole world, especially in the above-named countries, and to claim therefor the right of priority of the first filed application(s) in the above-named country (countries) in accordance with international conventions.

Signed at Basel, Switzerland

On January 20, 2004

Juergen Wichmann

Thomas Johannes Woltering

Legalization

We hereby certify that the signature of the above named

Juergen Wichmann and Thomas Johannes Woltering
both chemists

in the employ of F. Hoffmann-La Roche AG, who is/are
personally known to us, is genuine.

Basle, Switzerland

25. Jan. 2004

No. 11578


Helmut Fischer



State Chancery of the
Canton of Basle-City

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

225
222

**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT**

PATENTE DE INVENCION [X]

MODELO DE UTILIDAD []

- ♦ Indicación de que se solicita la concesión de una patente [X] 1
- ♦ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [X] 1
- ♦ Descripción de la invención [X]
- ♦ Dibujos de ser estos pertinentes []
- ♦ Comprobante de pago de las tasas establecidas [X] 2

COMPLETA [X]

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- ♦ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial []
- ♦ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ♦ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño []
- ♦ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

- ♦ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado []
- ♦ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ♦ Representación gráfica del esquema trazado []
- ♦ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []


Firma Responsable

Fecha _____

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

223
Folio 223

2020
Bogotá D.C.,

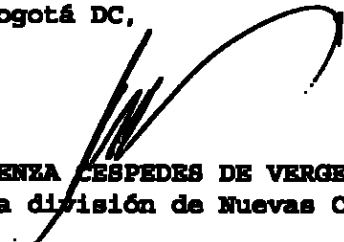
Doctor(a)
LLOREDA RICAURTE ALICIA
Apoderado(a) y/o Representante de
F HOFFMANN LA ROCHE AG

REFERENCIA	Radicación No.	06 32493
	Solicitud internacional	EP2004/010807
	Fecha inicio fase nacional	03/05/2006
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio No.	904
	Folios	1

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase
Dado en Bogotá DC,

0 JUL 2006


ALIX CARMONA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

jramos