



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 361 463**

51 Int. Cl.:

**C07D 413/14** (2006.01)

**C07D 417/14** (2006.01)

**A61K 31/422** (2006.01)

**A61K 31/427** (2006.01)

**A61K 31/4245** (2006.01)

**A61K 31/433** (2006.01)

**A61P 37/06** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08789611 .4**

96 Fecha de presentación : **14.08.2008**

97 Número de publicación de la solicitud: **2195311**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **16.06.2010**

54

Título: **Derivados de piridina como moduladores del receptor S1P1/EDG1.**

30

Prioridad: **17.08.2007 PCT/IB2007/053293**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**17.06.2011**

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**17.06.2011**

73

Titular/es: **ACTELION PHARMACEUTICALS Ltd.**  
**Gewerbstrasse 16**  
**4123 Allschwil, CH**

72

Inventor/es: **Bolli, Martin;**  
**Lescop, Cyrille;**  
**Mathys, Boris;**  
**Mueller, Claus;**  
**Nayler, Oliver;**  
**Steiner, Beat y**  
**Velker, Jörg**

74

Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 361 463 T3

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

**DESCRIPCIÓN**

Derivados de Piridina como moduladores del receptor S1P1/EDG1

**Campo de la invención**

5 La presente invención se refiere a agonistas del receptor S1P1/EDG1 de Fórmula (I) y a su uso como ingredientes activos en la preparación de composiciones farmacéuticas. La invención también se refiere a aspectos relacionados que incluyen procedimientos para la preparación de los compuestos, composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto de la Fórmula (I), y su uso como compuestos que mejoran la función vascular y como agentes inmunomoduladores, ya sea solos o en combinación con otros compuestos activos o terapias.

**Antecedentes de la invención**

10 El sistema inmunológico humano está diseñado para defender al cuerpo contra microorganismos extraños y sustancias que causan infección o enfermedad. Los mecanismos reguladores complejos aseguran que la respuesta inmunológica sea dirigida contra la sustancia u organismo intruso y no contra el huésped. En algunos casos, estos mecanismos de control están desregulados y pueden desarrollarse respuestas autoinmunitarias. Una consecuencia de la respuesta inflamatoria no controlada es el daño grave que se produce en órganos, células, tejidos o articulaciones. Con el tratamiento actual, normalmente se suprime todo el sistema inmunológico y la capacidad del cuerpo para reaccionar a las infecciones está también severamente comprometida. Los fármacos típicos en esta clase incluyen azatioprina, clorambucilo, ciclofosfamida, ciclosporina o metotrexato. Los corticosteroides que reducen la inflamación y suprimen la respuesta inmunitaria pueden causar efectos secundarios cuando se usan en el tratamiento a largo plazo. Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINES) pueden reducir el dolor y la inflamación, sin embargo, exhiben efectos secundarios considerables. Los tratamientos alternativos incluyen agentes que activan o bloquean la señalización de citocinas.

Compuestos oralmente activos con propiedades inmunomoduladoras que no comprometan las respuestas inmunitarias y con menores efectos secundarios mejorarían significativamente los tratamientos actuales de la enfermedad inflamatoria no controlada.

25 En el campo del trasplante de órganos, debe suprimirse la respuesta inmunitaria del huésped para evitar el rechazo del órgano. Los receptores del trasplante de órgano pueden experimentar cierto rechazo, incluso cuando están tomando fármacos inmunosupresores. El rechazo se produce, con mayor frecuencia, en las primeras pocas semanas después del trasplante, aunque también pueden ocurrir episodios de rechazo meses o incluso años después del trasplante. Suelen usarse combinaciones de hasta tres o cuatro medicamentos para brindar la máxima protección contra el rechazo al tiempo que se reducen al mínimo al mismo tiempo los efectos secundarios. Los fármacos convencionales actuales usados para tratar el rechazo de órganos transplantados interfieren con las rutas intracelulares discretas en la activación de los glóbulos blancos de tipo T o de tipo B. Ejemplos de ese tipo de fármacos son ciclosporina, daclizumab, basiliximab, everolimus o FK506, que interfieren en la liberación o señalización de citocinas; azatioprina o leflunomida, que inhiben la síntesis de nucleótidos; o 15-desoxispergualina, un inhibidor de la diferenciación de leucocitos.

Los efectos beneficiosos de las terapias inmunosupresoras amplias se relacionan con sus efectos; sin embargo, la inmunosupresión generalizada producida por estos fármacos disminuye la defensa del sistema inmunológico contra infecciones y enfermedades. Por añadidura, a menudo se utilizan fármacos inmunosupresores convencionales a dosis elevadas y pueden causar o acelerar el daño orgánico.

**Descripción de la invención**

40 La presente invención proporciona nuevos compuestos de Fórmula (I) que son agonistas del receptor acoplado a la proteína G S1P1/EDG1 y tienen un efecto inmunomodulador poderoso y de larga duración el cual se logra reduciendo la cantidad de linfocitos T y B circulantes e infiltrantes, sin afectar su maduración, memoria o expansión. La reducción de los linfocitos T/B circulantes como resultado del agonismo de S1P1/EDG1, posiblemente en combinación con la mejora observada de la función de la capa celular endotelial asociada con la activación de S1P1/EDG1, hace que dichos compuestos sean útiles para tratar la enfermedad inflamatoria no controlada y para mejorar la funcionalidad vascular.

50 Los compuestos de la presente invención pueden utilizarse por si solos o en combinación con fármacos convencionales que inhiben la activación de células T, para proporcionar una nueva terapia inmunomoduladora con una propensión reducida a infecciones cuando se compara con la terapia inmunosupresora convencional. Adicionalmente, los compuestos de la presente invención pueden usarse en combinación con dosis reducidas de terapias inmunosupresoras tradicionales, para proporcionar, por un lado, actividad inmunomoduladora eficaz, mientras que, por otro lado, reduciendo el daño orgánico final asociado con dosis más elevadas de fármacos inmunosupresores convencionales. La observación de la función de la capa celular endotelial mejorada asociada con la activación de S1P1/EDG1 proporciona beneficios adicionales de compuestos para mejorar la función vascular.

La secuencia de nucleótidos y la secuencia de aminoácidos para el receptor S1P1/EDG1 humano son conocidas en la técnica y están publicadas en por ejemplo: Hla, T., y Maciag, T. *J. Biol Chem.* **265** (1990), 9308–9313; WO 91/15583 publicada el 17 de Octubre 1991; WO 99/46277 publicada el 16 de Septiembre de 1999. La potencia y eficacia de los compuestos de Fórmula (I) se evalúan utilizando un ensayo de GTP $\gamma$ S para determinar los valores de CE<sub>50</sub> y midiendo los linfocitos circulantes en la rata después de la administración oral, respectivamente (véase en los Ejemplos).

Los términos generales utilizados en lo que antecede y a continuación en el presente documento tienen, dentro de esta divulgación, los siguientes significados, a menos que se indique lo contrario:

El término “alquilo C<sub>x-y</sub>” (siendo x e y cada uno un número entero), se refiere a un grupo alquilo de cadena recta o ramificada, saturado, que contiene x a y átomos de carbono. Por ejemplo, un grupo alquilo C<sub>1-5</sub> contiene entre uno y cinco átomos de carbono. Los ejemplos representativos de grupos alquilo C<sub>1-5</sub> incluyen metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *iso*-butilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, *n*-pentilo, *iso*-pentilo, 3-pentilo y 2,2,2-trimetiletilo. Ejemplos preferidos de grupos alquilo C<sub>1-5</sub> son metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *iso*-butilo, y 3-pentilo. Ejemplos preferidos de grupos alquilo C<sub>1-4</sub> son metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo e *iso*-butilo. Ejemplos preferidos de grupos alquilo C<sub>2-5</sub> son etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, *iso*-butilo y 3-pentilo. Ejemplos preferidos de grupos alquilo C<sub>2-4</sub> son etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo e *iso*-butilo. Ejemplos preferidos de grupos alquilo C<sub>1-3</sub> son metilo y etilo.

El término “alcoxi C<sub>x-y</sub>” (siendo x e y cada uno un número entero), utilizado solo o en combinación, se refiere a un grupo alquil-O- donde el grupo alquilo se refiere a un grupo alquilo de cadena recta o ramificada que contiene x a y átomos de carbono. Por ejemplo, un grupo alcoxi C<sub>1-4</sub> contiene entre uno y cuatro átomos de carbono. Ejemplos representativos de grupos alcoxi C<sub>1-4</sub> incluyen metoxi, etoxi, *n*-propoxi, *iso*-propoxi, *n*-butoxi, *iso*-butoxi, *sec*-butoxi y *terc*-butoxi. Ejemplos preferidos de grupos alcoxi C<sub>2-4</sub> son etoxi, *n*-propoxi e *iso*-propoxi. Un ejemplo preferido de un grupo alcoxi C<sub>1-3</sub> es metoxi.

La expresión “cicloalquilo C<sub>x-y</sub>” (siendo x e y cada uno un número entero), utilizado solo o en combinación, se refiere a un grupo cicloalquilo que contiene de x a y átomos de carbono. Por ejemplo, un grupo cicloalquilo C<sub>3-6</sub> contiene entre tres y seis átomos de carbono. Ejemplos representativos de grupos cicloalquilo C<sub>3-6</sub> incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, y ciclohexilo. Se prefieren los grupos ciclopropilo, ciclobutilo y ciclopentilo. El grupo más preferido es ciclopentilo.

Los compuestos de fórmula (I) pueden contener uno o más centros estereogénicos o asimétricos, tales como uno o más átomos de carbono asimétricos. Los compuestos de fórmula (I) pueden, por lo tanto, estar presentes como mezclas de estereoisómeros o, preferentemente, como estereoisómeros puros. Las mezclas de estereoisómeros pueden separarse de forma conocida para un experto en la técnica.

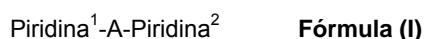
Cualquier referencia anterior o posterior en el presente documento a un compuesto de Fórmula (I) debe entenderse que se refiere también a sales, especialmente a sales farmacéuticamente aceptables, de un compuesto de Fórmula (I), según sea adecuado y conveniente.

Cuando se utiliza la forma plural para compuestos, sales, composiciones farmacéuticas, enfermedades y similares, se pretende que signifique también un único compuesto, sal o similar.

Las sales son, preferentemente, las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I).

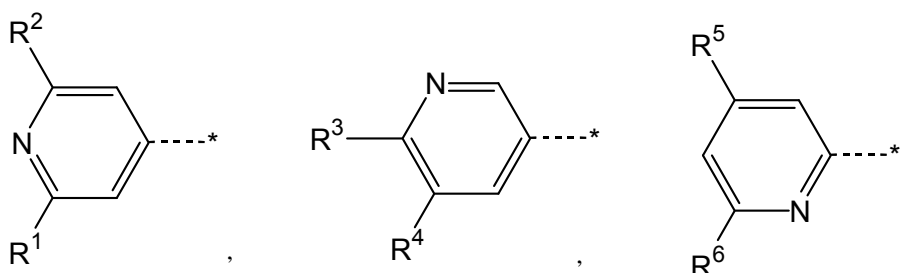
La expresión “sales farmacéuticamente aceptables” se refiere a sales de adición de ácidos y/o bases inorgánicos u orgánicos. Puede consultarse el documento “Salt selection for basic drugs”, *Int. J. Pharm.* (1986), **33**, 201–217.

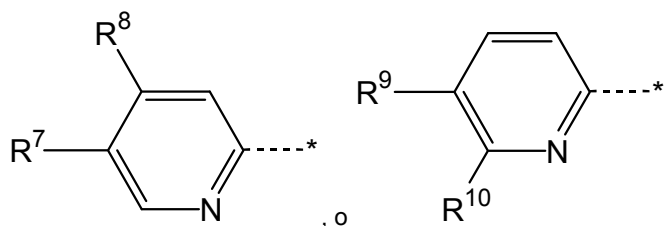
i) La invención se refiere a nuevos compuestos de piridina de Fórmula (I),



en la que

**Piridina<sup>1</sup>** representa





en las que los asteriscos marcan el enlace con el cual el anillo de Piridina<sup>1</sup> se une a A;

**R<sup>1</sup>** representa alquilo C<sub>1-5</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, hidroximetilo, o NR<sup>1a</sup>R<sup>1b</sup>;

5 **R<sup>1a</sup>** representa alquilo C<sub>1-4</sub>;

**R<sup>1b</sup>** representa hidrógeno o alquilo C<sub>1-3</sub>; o **R<sup>1a</sup>** y **R<sup>1b</sup>**, junto con el nitrógeno que está unido a la piridina, forman un anillo de pirrolidina;

**R<sup>2</sup>** representa hidrógeno, o alquilo C<sub>1-4</sub>, o en el caso que **R<sup>1</sup>** represente alquilo C<sub>1-5</sub> o cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, **R<sup>2</sup>** puede representar adicionalmente metoxi;

10 **R<sup>3</sup>** representa alquilo C<sub>1-5</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, o NR<sup>3a</sup>R<sup>3b</sup>;

**R<sup>3a</sup>** representa alquilo C<sub>1-4</sub>;

**R<sup>3b</sup>** representa hidrógeno, o alquilo C<sub>1-3</sub>;

**R<sup>4</sup>** representa alquilo C<sub>1-4</sub>, o hidrógeno;

**R<sup>5</sup>** representa alquilo C<sub>1-5</sub>, metoxi, o NR<sup>5a</sup>R<sup>5b</sup>; y **R<sup>6</sup>** representa alquilo C<sub>1-2</sub>;

15 **R<sup>5a</sup>** representa alquilo C<sub>1-4</sub>;

**R<sup>5b</sup>** representa hidrógeno o alquilo C<sub>1-3</sub>; o

**R<sup>5</sup>** representa alquilo C<sub>1-2</sub>, o metoxi; y **R<sup>6</sup>** representa alquilo C<sub>1-5</sub>, o NR<sup>6a</sup>R<sup>6b</sup>;

**R<sup>6a</sup>** representa alquilo C<sub>1-4</sub>;

**R<sup>6b</sup>** representa hidrógeno, o alquilo C<sub>1-3</sub>;

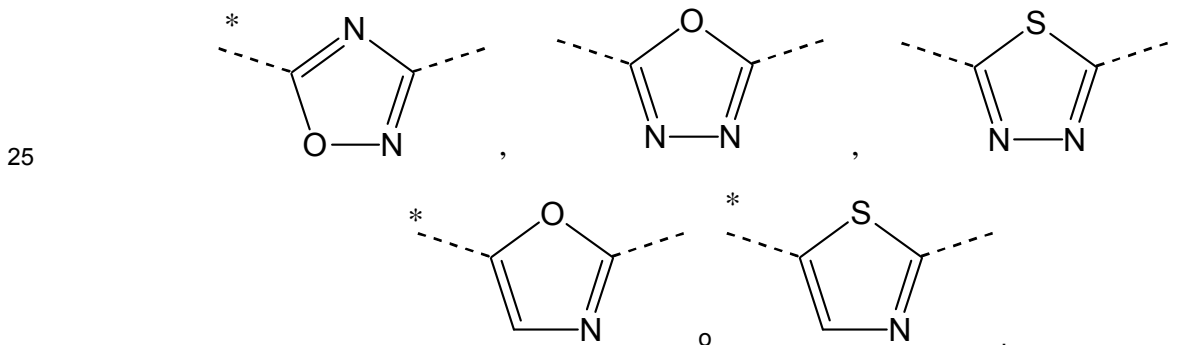
20 **R<sup>7</sup>** representa alquilo C<sub>1-5</sub>;

**R<sup>8</sup>** representa alquilo C<sub>1-2</sub>, o metoxi;

**R<sup>9</sup>** representa alquilo C<sub>1-5</sub>;

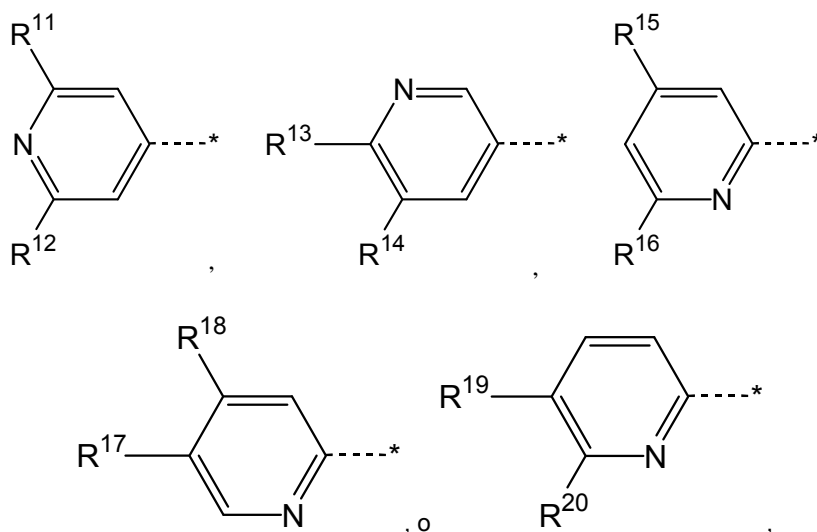
**R<sup>10</sup>** representa alquilo C<sub>1-2</sub>;

**A** representa



en las que los asteriscos indican el enlace que está unido al anillo de Piridina<sup>1</sup>;

**Piridina<sup>2</sup>** representa



en las que los asteriscos marcan el enlace con el cual el anillo de Piridina<sup>2</sup> está unido a A;

**R<sup>11</sup>** representa alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-3</sub>, hidroximetilo, o NR<sup>11a</sup>R<sup>11b</sup>;

- 5            **R<sup>11a</sup>** representa alquilo C<sub>1-3</sub>;  
               **R<sup>11b</sup>** representa hidrógeno, o alquilo C<sub>1-2</sub>;

**R<sup>12</sup>** representa hidrógeno, o alquilo C<sub>1-2</sub>;

**R<sup>13</sup>** representa alquilo C<sub>1-4</sub>, o NR<sup>13a</sup>R<sup>13b</sup>;

**R<sup>13a</sup>** representa alquilo C<sub>1-3</sub>;

- 10           **R<sup>13b</sup>** representa hidrógeno, o alquilo C<sub>1-2</sub>;

**R<sup>14</sup>** representa alquilo C<sub>1-2</sub>;

**R<sup>15</sup>** representa alquilo C<sub>1-4</sub>, o NR<sup>15a</sup>R<sup>15b</sup>, y **R<sup>16</sup>** representa alquilo C<sub>1-2</sub>;

**R<sup>15a</sup>** representa alquilo C<sub>1-3</sub>;

- 15           **R<sup>15b</sup>** representa hidrógeno, o alquilo C<sub>1-3</sub>; o

**R<sup>15</sup>** representa alquilo C<sub>1-2</sub>; y **R<sup>16</sup>** representa alquilo C<sub>1-4</sub>, o NR<sup>16a</sup>R<sup>16b</sup>;

**R<sup>16a</sup>** representa alquilo C<sub>1-3</sub>;

**R<sup>16b</sup>** representa hidrógeno, o alquilo C<sub>1-2</sub>;

**R<sup>17</sup>** representa alquilo C<sub>1-4</sub>;

- 20           **R<sup>18</sup>** representa alquilo C<sub>1-2</sub>, o metoxi;

**R<sup>19</sup>** representa alquilo C<sub>1-4</sub>; y

**R<sup>20</sup>** representa alquilo C<sub>1-2</sub>;

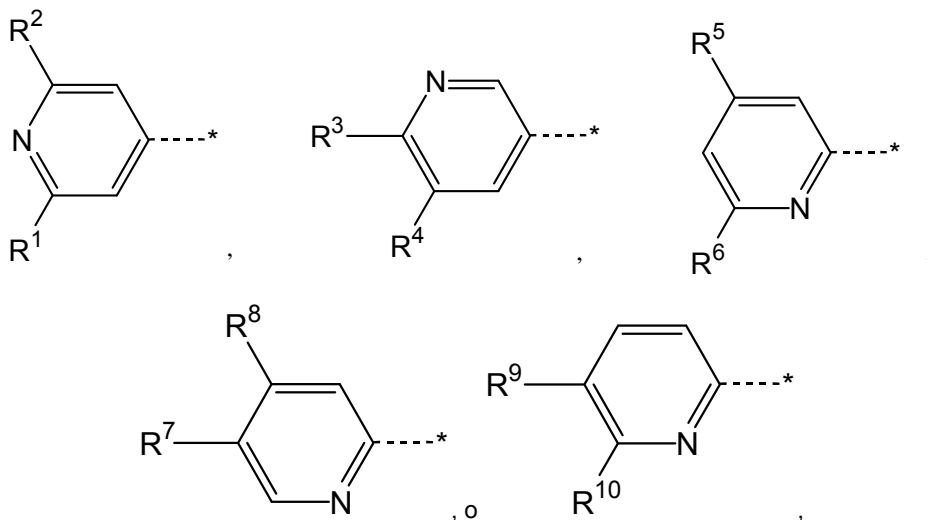
con la excepción de 3-(2-etil-4-piridil)-5-(2-etil-4-piridil)-1,2,4-oxadiazol (documento US 3.647.809).

- 25           ii) Otra realización de la invención se refiere a compuestos de piridina de acuerdo con la realización i), en la que **R<sup>2</sup>** representa hidrógeno o alquilo C<sub>1-4</sub>.

iii) Otra realización de la invención se refiere a compuestos de piridina de acuerdo con la realización i) o ii), en la que si **R<sup>2</sup>** o **R<sup>4</sup>** representa hidrógeno, **R<sup>12</sup>** representa alquilo C<sub>1-2</sub>.

iv) Otra realización de la invención se refiere a compuestos de piridina de acuerdo con cualquiera de las realizaciones i) a iii), en la que

**Piridina<sup>1</sup>** representa



5 en las que los asteriscos marcan el enlace con el cual el anillo de Piridina<sup>1</sup> está unido a A;

**R<sup>1</sup>** representa alquilo C<sub>1-5</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, o NR<sup>1a</sup>R<sup>1b</sup>;

**R<sup>1a</sup>** representa alquilo C<sub>1-4</sub>;

**R<sup>1b</sup>** representa hidrógeno, o alquilo C<sub>1-3</sub>; o **R<sup>1a</sup>** y **R<sup>1b</sup>**, junto con el nitrógeno que está unido a la piridina, forman un anillo de pirrolidina;

10 **R<sup>2</sup>** representa alquilo C<sub>1-4</sub>;

**R<sup>3</sup>** representa alquilo C<sub>1-5</sub>;

**R<sup>4</sup>** representa alquilo C<sub>1-4</sub>;

**R<sup>5</sup>** representa alquilo C<sub>1-5</sub>; y **R<sup>6</sup>** representa metilo; o

**R<sup>5</sup>** representa metilo, o metoxi; y **R<sup>6</sup>** representa alquilo C<sub>1-5</sub>;

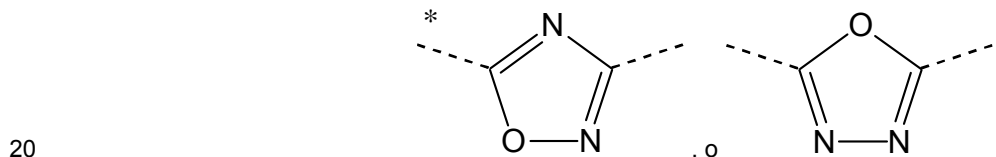
15 **R<sup>7</sup>** representa alquilo C<sub>1-5</sub>;

**R<sup>8</sup>** representa alquilo C<sub>1-2</sub>;

**R<sup>9</sup>** representa alquilo C<sub>1-5</sub>;

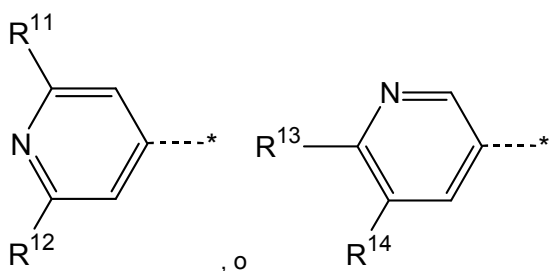
**R<sup>10</sup>** representa alquilo C<sub>1-2</sub>;

**A** representa



en la que el asterisco indica el enlace que está unido al anillo de Piridina<sup>1</sup>;

**Piridina<sup>2</sup>** representa



en las que los asteriscos marcan el enlace con el cual el anillo de Piridina<sup>2</sup> está unido a A;

**R<sup>11</sup>** representa alquilo C<sub>1-4</sub>, hidroximetilo, o NR<sup>11a</sup>R<sup>11b</sup>;

**R<sup>11a</sup>** representa alquilo C<sub>1-3</sub>;

5 **R<sup>11b</sup>** representa hidrógeno, o alquilo C<sub>1-2</sub>;

**R<sup>12</sup>** representa alquilo C<sub>1-2</sub>;

**R<sup>13</sup>** representa alquilo C<sub>1-4</sub>, o NR<sup>13a</sup>R<sup>13b</sup>;

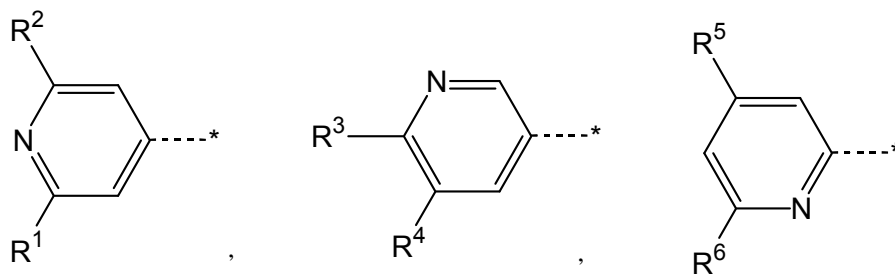
**R<sup>13a</sup>** representa alquilo C<sub>1-3</sub>;

**R<sup>13b</sup>** representa hidrógeno, o alquilo C<sub>1-2</sub>; y

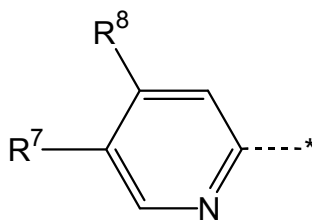
10 **R<sup>14</sup>** representa alquilo C<sub>1-2</sub>.

v) Otra realización de la invención se refiere a compuestos de piridina de acuerdo con cualquiera de las realizaciones i) a iii), en la que

**Piridina<sup>1</sup>** representa



15 o



en las que los asteriscos marcan el enlace con el cual el anillo de Piridina<sup>1</sup> está unido a A;

**R<sup>1</sup>** representa alquilo C<sub>1-5</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, o NR<sup>1a</sup>R<sup>1b</sup>;

**R<sup>1a</sup>** representa alquilo C<sub>1-4</sub>;

20 **R<sup>1b</sup>** representa hidrógeno, o alquilo C<sub>1-3</sub>;

**R<sup>2</sup>** representa alquilo C<sub>1-4</sub>;

**R<sup>3</sup>** representa alquilo C<sub>1-5</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, o NR<sup>3a</sup>R<sup>3b</sup>;

**R<sup>3a</sup>** representa alquilo C<sub>1-4</sub>;

$R^{3b}$  representa hidrógeno, o alquilo  $C_{1-3}$ ;

$R^4$  representa alquilo  $C_{1-4}$ ;

$R^5$  representa alquilo  $C_{1-2}$ ;

$R^6$  representa alquilo  $C_{1-5}$ , o  $NR^{6a}R^{6b}$ ,

5  $R^{6a}$  representa alquilo  $C_{1-4}$ ;

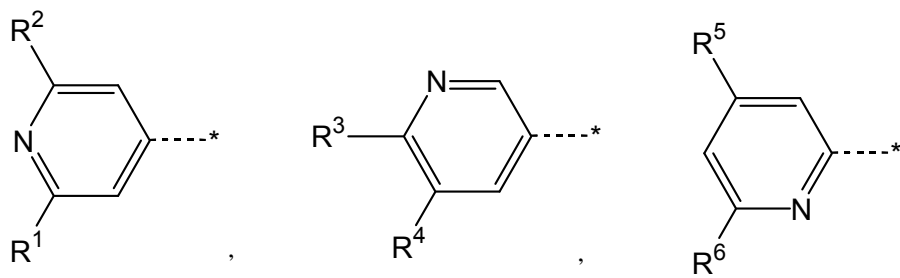
$R^{6b}$  representa hidrógeno, o alquilo  $C_{1-3}$ ;

$R^7$  representa alquilo  $C_{1-5}$ ; y

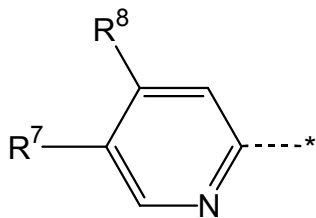
$R^8$  representa metilo.

10 vi) Otra realización de la invención se refiere a compuestos de piridina de acuerdo con cualquiera de las realizaciones i) a iv), en la que

**Piridina<sup>1</sup>** representa



o



15 en las que los asteriscos marcan el enlace con el cual el anillo de Piridina<sup>1</sup> está unido a A;

$R^1$  representa alquilo  $C_{2-5}$ , alcoxi  $C_{2-3}$ , ciclopentilo, o  $NR^{1a}R^{1b}$ ;

$R^{1a}$  representa alquilo  $C_{1-3}$ ;

$R^{1b}$  representa alquilo  $C_{1-2}$ , o hidrógeno;

$R^2$  representa alquilo  $C_{1-2}$ ;

20  $R^3$  representa alquilo  $C_{2-4}$ ;

$R^4$  representa alquilo  $C_{1-2}$ ;

$R^5$  representa metilo;

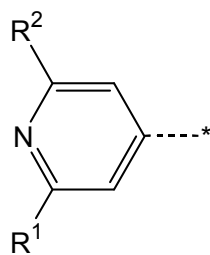
$R^6$  representa alquilo  $C_{2-4}$ ;

$R^7$  representa alquilo  $C_{2-4}$ ; y

25  $R^8$  representa metilo.

vii) Otra realización de la invención se refiere a compuestos de piridina de acuerdo con cualquiera de las realizaciones i) a vi), en la que **Piridina<sup>1</sup>** representa





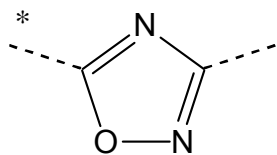
en la que el asterisco marca el enlace con el cual el anillo de Piridina<sup>1</sup> está unido a A.

viii) Otra realización de la invención se refiere a compuestos de piridina de acuerdo con cualquiera de las realizaciones i) a vii), en la que R<sup>1</sup> representa alquilo C<sub>2-5</sub>, alcoxi C<sub>2-3</sub>, ciclopentilo, o NR<sup>1a</sup>R<sup>1b</sup>, en la que R<sup>1a</sup> representa alquilo C<sub>1-3</sub> y R<sup>1b</sup> representa hidrógeno, o alquilo C<sub>1-2</sub> (especialmente R<sup>1</sup> representa alquilo C<sub>2-5</sub>, o NR<sup>1a</sup>R<sup>1b</sup>, en la que R<sup>1a</sup> representa alquilo C<sub>1-3</sub> y R<sup>1b</sup> representa hidrógeno); y R<sup>2</sup> representa alquilo C<sub>1-2</sub>.

ix) Otra realización de la invención se refiere a compuestos de piridina de acuerdo con cualquiera de las realizaciones i) a vii), en la que R<sup>1</sup> representa alquilo C<sub>2-5</sub>, y R<sup>2</sup> representa alquilo C<sub>1-2</sub>.

x) Otra realización de la invención se refiere a compuestos de piridina de acuerdo con cualquiera de las realizaciones i) a vii), donde R<sup>1</sup> representa NR<sup>1a</sup>R<sup>1b</sup>, donde R<sup>1a</sup> representa alquilo C<sub>1-3</sub> y R<sup>1b</sup> representa hidrógeno; y R<sup>2</sup> representa alquilo C<sub>1-2</sub>.

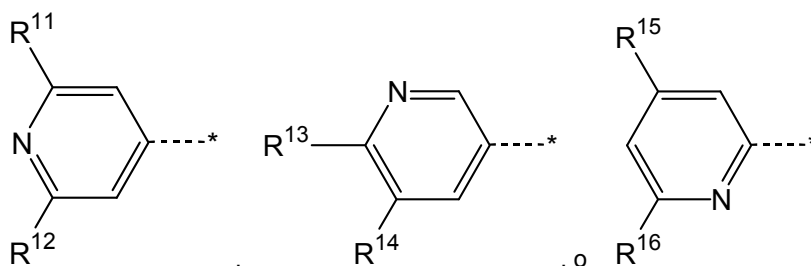
xi) Otra realización de la invención se refiere a compuestos de piridina de acuerdo con cualquiera de las realizaciones i) a x), en la que A representa



en la que el asterisco marca el enlace que está ligado al anillo de piridina<sup>1</sup>.

xii) Otra realización de la invención se refiere a compuestos de piridina de acuerdo con cualquiera de las realizaciones i) a iii) y v) a xi), donde

**Piridina<sup>2</sup>** representa



en las que los asteriscos marcan el enlace con el cual el anillo de Piridina<sup>2</sup> está unido a A;

R<sup>11</sup> representa alquilo C<sub>1-4</sub>, hidroximetilo, o NR<sup>11a</sup>R<sup>11b</sup>;

R<sup>11a</sup> representa alquilo C<sub>1-3</sub>;

R<sup>11b</sup> representa hidrógeno, o alquilo C<sub>1-2</sub>;

R<sup>12</sup> representa alquilo C<sub>1-2</sub>;

R<sup>13</sup> representa alquilo C<sub>1-4</sub>, o NR<sup>13a</sup>R<sup>13b</sup>;

R<sup>13a</sup> representa alquilo C<sub>1-3</sub>;

R<sup>13b</sup> representa hidrógeno, o alquilo C<sub>1-2</sub>;

$R^{14}$  representa alquilo  $C_{1-2}$ ;

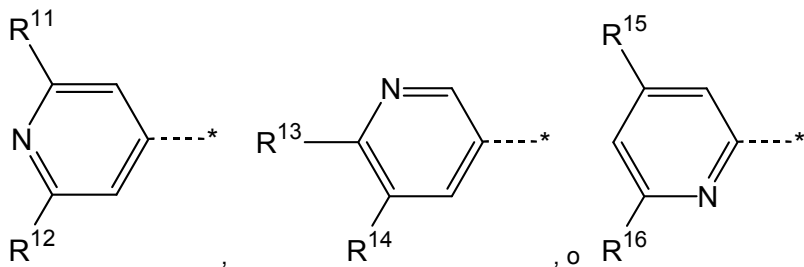
$R^{15}$  representa alquilo  $C_{1-4}$ , y  $R^{16}$  representa alquilo  $C_{1-2}$ ; o

$R^{15}$  representa alquilo  $C_{1-2}$ ; y  $R^{16}$  representa alquilo  $C_{1-4}$ , o  $NR^{16a}R^{16b}$ ;

$R^{16a}$  representa alquilo  $C_{1-3}$ ; y

5  $R^{16b}$  representa hidrógeno, o alquilo  $C_{1-2}$ .

xiii) Otra realización de la invención se refiere a compuestos de piridina de acuerdo con cualquiera de las realizaciones i) a iii) y v) a xi), en la que **Piridina**<sup>2</sup> representa



en las que los asteriscos marcan el enlace con el cual el anillo de Piridina<sup>2</sup> está unido a A;

10

$R^{11}$  representa alquilo  $C_{1-2}$ , hidroximetilo, o  $NR^{11a}R^{11b}$ ;

$R^{11a}$  representa metilo;

$R^{11b}$  representa hidrógeno, o metilo;

$R^{12}$  representa metilo;

15  $R^{13}$  representa alquilo  $C_{1-3}$ , o  $NR^{13a}R^{13b}$ ;

$R^{13a}$  representa alquilo  $C_{1-3}$ ;

$R^{13b}$  representa hidrógeno;

$R^{14}$  representa metilo;

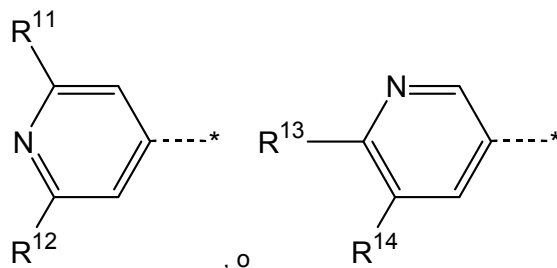
$R^{15}$  representa metilo;

20  $R^{16}$  representa alquilo  $C_{1-2}$ , o  $NR^{16a}R^{16b}$ ;

$R^{16a}$  representa metilo; y

$R^{16b}$  representa hidrógeno.

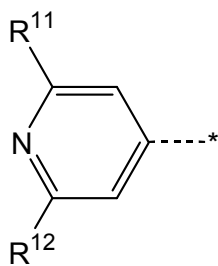
xiv) Otra realización de la invención se refiere a compuestos de piridina de acuerdo con cualquiera de las realizaciones i) a xiii), donde **Piridina**<sup>2</sup> representa



25

en las que los asteriscos marcan el enlace con el cual el anillo de Piridina<sup>2</sup> está unido a A.

xv) Otra realización de la invención se refiere a compuestos de piridina de acuerdo con cualquiera de las realizaciones i) a xiii), en la que **Piridina**<sup>2</sup> representa



en la que el asterisco marca el enlace con el cual el anillo de Piridina<sup>2</sup> está unido a A.

5 xvii) Otra realización de la invención se refiere a compuestos de piridina de acuerdo con cualquiera de las realizaciones i) a xv), donde **R<sup>11</sup>** representa metilo, etilo, hidroximetilo, metilamino, o dimetilamino (especialmente **R<sup>11</sup>** representa metilo, etilo, o metilamino); y **R<sup>12</sup>** representa metilo.

xviii) Otra realización de la invención se refiere a compuestos de piridina de acuerdo con cualquiera de las realizaciones i) a xv), donde **R<sup>11</sup>** representa metilo, o etilo; y **R<sup>12</sup>** representa metilo.

10 xix) Otra realización de la invención se refiere a compuestos de piridina de acuerdo con cualquiera de las realizaciones i) a xiv), donde **R<sup>13</sup>** representa alquilo C<sub>1-3</sub>, o NR<sup>13a</sup>R<sup>13b</sup>, donde **R<sup>13a</sup>** representa alquilo C<sub>1-3</sub> y **R<sup>13b</sup>** representa hidrógeno; y **R<sup>14</sup>** representa metilo.

xix) Los compuestos de piridina preferidos de acuerdo con la Fórmula (I) se seleccionan del grupo que consiste en:

2-etil-4-[3-(2,6-dimetil-4-piridinil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-6-metilpiridina;

2-etil-4-[3-(2-etil-6-metil-4-piridinil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-6-metilpiridina;

2-etil-4-[3-(2-isobutil-6-metil-4-piridinil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-6-metilpiridina;

15 2-propil-4-[3-(2,6-dimetil-4-piridinil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-6-metilpiridina;

2-propil-4-[3-(2-etil-6-metil-4-piridinil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-6-metilpiridina;

2-isobutil-4-[3-(2,6-dimetil-4-piridinil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-6-metilpiridina;

2-isobutil-4-[3-(2-etil-6-metil-4-piridinil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-6-metilpiridina;

2-metilamino-4-[3-(2-etil-6-metil-4-piridinil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-6-metilpiridina;

20 2-etilamino-4-[3-(2-etil-6-metil-4-piridinil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-6-metilpiridina;

2-isopropilamino-4-[3-(2-etil-6-metil-4-piridinil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-6-metilpiridina;

2-dietilamino-4-[3-(2-etil-6-metil-4-piridinil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-6-metilpiridina;

2-isobutil-4-[3-(2-metilamino-6-metil-4-piridinil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-6-metilpiridina;

2-isobutil-4-[3-(2-isopropilamino-3-metil-5-piridinil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-6-metilpiridina; y

25 2-(1-etil-propil)-4-[3-(2-etil-6-metil-4-piridinil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-6-metilpiridina.

xx) Los compuestos de piridina preferidos adicionales de acuerdo con la Fórmula (I) se seleccionan del grupo que consiste en:

2-isopropoxi-4-[3-(2-etil-6-metil-4-piridinil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-6-metilpiridina;

2-isobutil-4-[3-(2-etil-6-metil-4-piridinil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-6-metoxi-piridina;

30 2,6-dietil-4-[3-(2,6-dimetil-4-piridinil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piridina;

2,6-dietil-4-[3-(2-etil-6-metil-4-piridinil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piridina;

2-isobutil-4-[3-(2,6-dimetil-4-piridinil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-6-etilpiridina;

2-isobutil-4-[3-(2-etil-6-metil-4-piridinil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-6-etilpiridina;

2-(3-pentil)-4-[3-(2,6-dimetil-4-piridinil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-6-metilpiridina;

2-ciclopentil-4-[3-(2,6-dimetil-4-piridinil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-6-metilpiridina;  
 6-metoxi-2-(3-pentil)-4-[3-(2-etil-6-metil-4-piridinil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piridina;  
 2-ciclopentil-4-[3-(2-etil-6-metil-4-piridinil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-6-metoxi-piridina;  
 6-metil-2-(3-pentil)-4-[2-(2,6-dimetil-4-piridinil)-[1,3,4]tiadiazol-5-il]-piridina; y

5 6-metil-2-(3-pentil)-4-[2-(2-etil-6-metil-4-piridinil)-[1,3,4]tiadiazol-5-il]-piridina.

Los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden usarse como medicamentos, por ejemplo, en la forma de composiciones farmacéuticas para administración enteral o parenteral y son adecuados para disminuir la cantidad de linfocitos circulantes y para la prevención y/o tratamiento de enfermedades o trastornos asociados con un sistema inmunológico activado.

10 La producción de las composiciones farmacéuticas puede efectuarse de una manera que sea conocida por cualquier experto en la técnica (véase por ejemplo Remington, *The Science and Practice of Pharmacy*, 21st Edition (2005), Parte 5, "Pharmaceutical Manufacturing" (Manufactura Farmacéutica) [publicada por Lippincott Williams & Wilkins]) combinando los compuestos descritos de Fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables, opcionalmente con  
 15 otras sustancias terapéuticamente valiosas, en una forma de administración galénica junto con materiales portadores sólidos o líquidos compatibles terapéuticamente, inertes, no tóxicos, adecuados y, si se desea, adyuvantes farmacéuticos usuales.

Las enfermedades o trastornos asociados con un sistema inmunológico activado que pueden tratarse y/o prevenirse con los compuestos de fórmula (I) incluyen rechazo de órganos transplantados, tejido o células; enfermedades de injerto versus huésped como causa de trasplante; síndromes autoinmunes que incluyen artritis reumatoidea; lupus sistémico eritematoso; síndrome antifosfolipídico; tiroiditis de Hashimoto; tiroiditis linfocítica; esclerosis múltiple; miastenia gravis; diabetes tipo 1; uveitis; episcleritis; escleritis; enfermedad de Kawasaki, uveo-retinitis; uveitis posterior; uveitis asociada con la enfermedad de Behcet; síndrome de uveomeningitis; encefalomiелitis alérgica; vasculopatía del aloinjerto crónica; enfermedades autoinmunes pos-infecciosas que incluyen fiebre reumática y glomerulonefritis pos-infecciosa; enfermedades cutáneas inflamatorias e hiperproliferativas; soriasis; artritis soriática; dermatitis atópica; miopatía; miositis; osteomielitis; dermatitis de contacto; dermatitis eczematosa; dermatitis seborreica; lichen planus; pénfigo; pénfigo ampolloso; epidermolisis bullosa; urticaria; angioedema; vasculitis; eritema; eosinofilia cutánea; acné; escleroderma; alopecia areata; queratoconjuntivitis; conjuntivitis alérgica; queratitis; queratitis herpética; distrofia epitelial corneal; leucoma corneal; pénfigo ocular; úlcera de Mooren; queratitis ulcerativa; escleritis; oftalmopatía de Graves; síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada; sarcoidosis; alergias al polen; enfermedad obstructiva reversible de las vías respiratorias; asma bronquial; asma alérgica; asma intrínseca; asma extrínseca; asma cutánea; asma crónica o inveterada; asma tardía e hiperactividad de las vías respiratorias; bronquiolitis; bronquitis; endometriosis; orquitis; úlceras gástricas; enfermedades intestinales isquémicas; enfermedades intestinales inflamatorias; enterocolitis necrotizante; lesiones intestinales asociadas con quemaduras térmicas; enfermedad celíaca; proctitis; gastroenteritis eosinofílica; mastocitosis; enfermedad de Crohn; colitis ulcerosa; daño vascular causado por enfermedades isquémicas y trombosis; aterosclerosis; corazón adiposo; miocarditis; infarto cardíaco; síndrome de aortitis; caquexia debida a enfermedad viral; trombosis vascular; migraña; rinitis; eczema; nefritis intersticial; nefropatía inducida por IgA; síndrome de Goodpasture; síndrome urémico-hemolítico; nefropatía diabética; glomerulosclerosis; glomerulonefritis; nefritis tubulointersticial; cistitis intersticial; miositis múltiple; síndrome de Guillain-Barré; enfermedad de Meniere; polineuritis; neuritis múltiple; mielitis; mononeuritis; radiculopatía; hipertiroidismo; enfermedad de Basedow; tirotoxicosis; aplasia pura de glóbulos rojos; anemia aplásica; anemia hipoplásica; púrpura trombocitopénica idiopática; anemia hemolítica autoinmune; trombocitopenia autoinmune; agranulocitosis; anemia perniciosa; anemia megaloblástica; aneritroplasia; osteoporosis; fibrosis pulmonar; neumonía intersticial idiopática; dermatomiositis; leucoderma vulgaris; ictiosis vulgaris; sensibilidad fotoalérgica; linfoma cutáneo de células T; poliarteritis nodosa; corea de Huntington; corea de Sydenham; miocardosis; miocarditis; esclerodermia; granuloma de Wegener; síndrome de Sjogren; adiposis; fascitis eosinofílica; lesiones de la encía, de alrededor del diente, hueso alveolar, sustancia ósea del diente; calvicie masculina o alopecia senilis; distrofia muscular; pioderma; síndrome de Sezary; hipofisitis; insuficiencia suprarrenal crónica; enfermedad de Addison; lesión por reperfusión-isquemia de órganos que se produce tras conservación; choque de endotoxinas; colitis pseudomembranosa; colitis causada por fármaco o radiación; insuficiencia renal aguda isquémica; insuficiencia renal crónica; cáncer de pulmón; cáncer de origen linfoide; leucemias linfocíticas agudas o crónicas; linfoma; enfisema pulmonar; catarata; siderosis; retinitis pigmentosa; degeneración macular senil; cicatriz vitreal; quemadura corneal por álcali; dermatitis eritema; dermatitis ampollosa; dermatitis por cemento; gingivitis; periodontitis; sepsis; pancreatitis; enfermedad arterial periférica; carcinogénesis; tumores cancerígenos sólidos; metástasis de carcinoma; hipobaropatía; hepatitis autoinmune; cirrosis biliar primaria; colangitis esclerosante; resección hepática parcial; necrosis hepática aguda; cirrosis; cirrosis alcohólica; insuficiencia hepática; insuficiencia hepática fulminante; insuficiencia hepática de comienzo tardío; e insuficiencia hepática aguda sobre crónica.

Las enfermedades o trastornos preferidos que se van a tratar y/o prevenir con los compuestos de fórmula (I) se seleccionan del grupo que consiste en rechazo de órganos transplantados tales como riñón, hígado, corazón, pulmón, páncreas, córnea y piel; enfermedades de injerto versus huésped causadas por trasplante de células

5 madres; síndromes autoinmunes que incluyen artritis reumatoidea, esclerosis múltiple, enfermedades intestinales inflamatorias tales como la enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, soriasis, artritis sorriásica, tiroiditis tal como Tiroiditis de Hashimoto, uveo-retinitis; enfermedades atópicas tales como rinitis, conjuntivitis, dermatitis; asma; diabetes tipo 1; enfermedades autoinmunes pos-infecciosas que incluyen fiebre reumática y glomerulonefritis postinfecciosa; cánceres sólidos y metástasis tumoral.

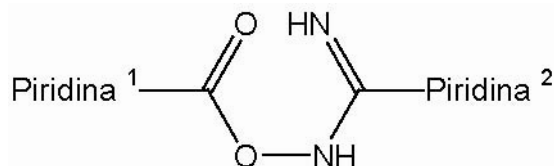
10 Las enfermedades o trastornos particularmente preferidos que se van a tratar y/o prevenir con los compuestos de fórmula (I) se seleccionan del grupo que consiste en rechazo de órganos transplantados seleccionados entre riñón, hígado, corazón y pulmón; enfermedades de injerto- versus- huésped causadas por trasplante de células madres; síndromes autoinmunes seleccionados entre artritis reumatoidea, esclerosis múltiple, soriasis, artritis sorriática, enfermedad de Crohn, y tiroiditis de Hashimoto; y dermatitis atópica. Muy preferentemente, las enfermedades o trastornos que se van a tratar y/o prevenir con los compuestos de fórmula (I) se seleccionan entre esclerosis múltiple y soriasis.

15 Adicionalmente, los compuestos de la Fórmula (I) son también útiles, en combinación con uno o varios agentes inmunomoduladores, para la prevención y/o tratamiento de las enfermedades y trastornos mencionados en esta invención. De acuerdo con una realización preferida de la invención, dichos agentes se seleccionan del grupo formado por inmunosupresores, corticosteroides, AINES, fármacos citotóxicos, inhibidores de moléculas de adhesión, citoquinas, inhibidores de citoquinas, antagonistas de receptor de citoquinas, y receptores de citoquinas recombinantes.

20 La presente invención también se refiere al uso de un compuesto de Fórmula (I) para la preparación de una composición farmacéutica, opcionalmente para usar en combinación con uno o varios agentes inmunomoduladores, para la prevención o tratamiento de las enfermedades y trastornos mencionados en el presente documento.

25 Los compuestos de fórmula (I) pueden fabricarse mediante los procedimientos proporcionados más adelante, mediante los procedimientos proporcionados en los Ejemplos o mediante procedimientos análogos. Las condiciones de reacción óptimas pueden variar con los reactantes o disolventes en particular utilizados, aunque dichas condiciones pueden ser determinadas por un experto en la técnica mediante procedimientos de optimización de rutina.

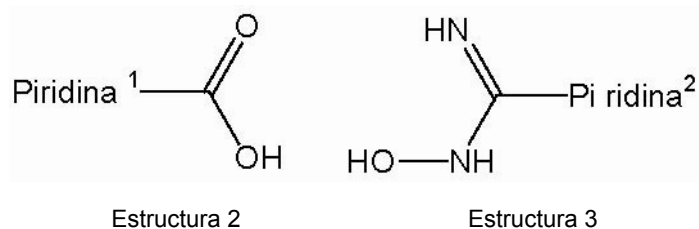
30 Los compuestos de la fórmula (I) de la presente invención pueden prepararse de acuerdo con la secuencia general de reacciones expuesta más adelante. Solamente se describen unas pocas de las posibilidades de síntesis que conducen a los compuestos de fórmula (I).



Estructura 1

35 Los compuestos de la fórmula (I) los cuales representan un derivado de [1,2,4]oxadiazol, se preparan haciendo reaccionar un compuesto de Estructura 1, en un disolvente tal como dioxano, THF, dimetoxietano, xileno, tolueno, benceno, piridina, DMF, diclorometano, ácido acético, ácido trifluoracético, etc. a temperatura ambiente o a temperaturas elevadas en presencia o ausencia de auxiliares tales como ácidos (p. ej., TFA, ácido acético, HCl, etc.), bases (p. ej. NaH, NaOAc, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, trietilamina, etc.), sales de tetraalquilamonio, o agentes eliminadores de agua (p. ej. cloruro de oxalilo, un anhídrido de ácido carboxílico, POCl<sub>3</sub>, PCl<sub>5</sub>, P<sub>4</sub>O<sub>10</sub>, tamices moleculares, hidróxido de metoxicarbonilsulfamoil- trietilamonio (reactivo de Burgess), etc.) (Bibliog. técn.: p. ej. A. R. Gangloff, J. Litvak, E. J. Shelton, D. Sperandio, V. R. Wang, K. D. Rice, Tetrahedron Lett. 42 (2001), 1441–1443; T. Suzuki, K. Iwaoka, N. Imanishi, Y. Nagakura, K. Miyta, H. Nakahara, M. Ohta, T. Mase, Chem. Pharm. Bull. 47 (1999), 120–122; R. F. Poulain, A. L. Tartar, B. P. Déprez, Tetrahedron Lett. 42 (2001), 1495–1498; R. M. Srivastava, F. J. S. Oliveira, D. S. Machado, R. M. Souto-Maior, Synthetic Commun. 29 (1999), 1437–1450; E. O. John, J. M. Shreeve, Inorganic Chemistry 27 (1988), 3100–3104; B. Kaboudin, K. Navaee, Heterocycles 60 (2003), 2287–2292; C. T. Brain, J. M. Paul, Y. Loong, P. J. Oakley, Tetrahedron Lett. 40 (1999) 3275–3278).

45

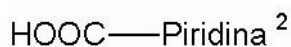


5 Los compuestos de estructura 1 pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de Estructura 2 con un compuesto de Estructura 3 en un disolvente tal como DMF, THF, DCM, etc. en presencia o ausencia de uno o más agentes de acoplamiento tales como TBTU, DCC, EDC, HBTU, HOBt, CDI, PyBOP, etc. y en presencia o ausencia de una base tal como trietilamina, DIPEA, NaH, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, etc. (Bibliog. técn.: p. ej. A. Hamze, J.-F. Hernandez, P. Fulcrand, J. Martinez, *J. Org. Chem.* 68 (2003) 7316–7321; y la bibliografía técnica antes citada).



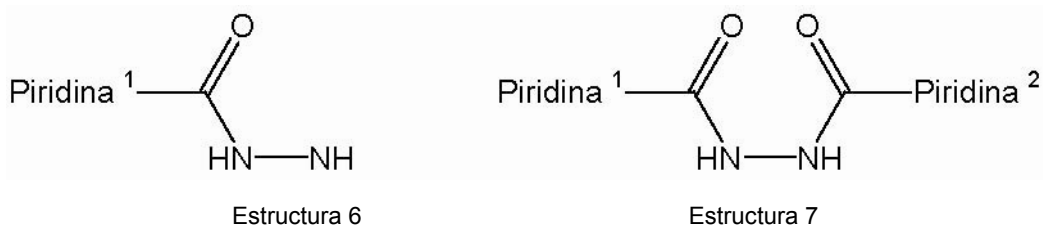
10 Estructura 4

15 Los compuestos de estructura 3 pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de Estructura 4 con hidroxilamina o con una de sus sales en un disolvente tal como metanol, etanol, piridina, etc. en presencia o ausencia de una base tal como Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, trietilamina, KOtBu, etc. (Bibliog. técn.: p. ej. T. Suzuki, K. Iwaoka, N. Imanishi, Y. Nagakura, K. Miyta, H. Nakahara, M. Ohta, T. Mase, *Chem. Pharm. Bull.* 47 (1999), 120–122; J. Cui, D. Crich, D. Wink, M. Lam, A. L. Rheingold, D. A. Case, W. T. Fu, Y. Zhou, M. Rao, A. J. Olson, M. E. Johnson, *Bioorg. Med. Chem.* 11 (2003), 3379–3392; R. Miller, F. Lang, Z. J. Song, D. Zewge, WO 2004/035538 (Merck & Co., Inc., USA); B. Kaboudin, K. Navaee, *Heterocycles* 60 (2003), 2287–2292).



20 Estructura 5

Un compuesto de Estructura 4 puede prepararse a partir de un compuesto de Estructura 5. Los procedimientos que efectúan la transformación de un compuesto de Estructura 4 en un compuesto de Estructura 5, o a la inversa, son conocidos por un experto en la técnica.

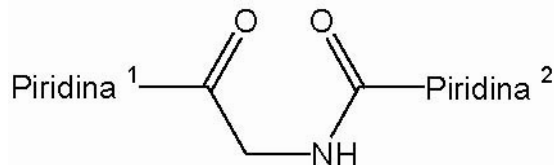


30 Los compuestos de la fórmula (I) los cuales representan un derivado de [1,3,4]oxadiazol o [1,3,4]tiadiazol se preparan de forma análoga, haciendo reaccionar un compuesto de Estructura 2 con hidrazina (utilizando un reactivo de acoplamiento tal como TBTU, DCC, EDC, HBTU, PyBOP, HOBt, CDI, etc.) para formar un compuesto de Estructura 6 el cual es luego acoplado con un compuesto de Estructura 5 para dar un compuesto de Estructura 7. Un compuesto de Estructura 7 también puede prepararse siguiendo el orden de reacción inverso, es decir, acoplado en primer lugar un compuesto de Estructura 5 con hidrazina seguido por reacción del compuesto intermedio de hidrazida correspondiente con un compuesto de Estructura 2. La deshidratación de un compuesto de Estructura 7 para formar el derivado deseado de [1,3,4]oxadiazol se efectúa tratando un compuesto de Estructura 7 con un reactivo tal como POCl<sub>3</sub>, CCl<sub>4</sub> o CBr<sub>4</sub> en combinación con trifetilfosfina, P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>, reactivo de Burgess, etc. en un disolvente tal como tolueno, acetonitrilo, dioxano, THF, CHCl<sub>3</sub>, etc. a temperaturas entre 20 y 120°C en presencia o ausencia de irradiación de microondas. (Bibliog. técn.: p. ej. M. A. Garcia, S. Martín-Santamaria, M. Cacho, F. Moreno de la Llave, M. Julian, A. Martinez, B. De Pascual-Teresa, A. Ramos, *J. Med. Chem.* 48 (2005) 4068–4075; C. T. Brain, J. M. Paul, Y. Loong, P. J. Oakley, *Tetrahedron Lett.* 40 (1999) 3275–3278). Asimismo, los derivados de [1,3,4]tiadiazol se obtienen ciclando un compuesto de Estructura 7 con reactivo de Lawesson opcionalmente en

35

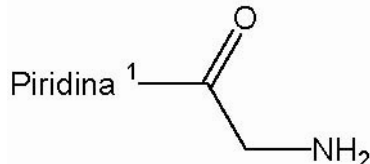
40

combinación con  $P_2S_5$  en presencia o ausencia de un disolvente tal como piridina, tolueno, THF, acetonitrilo, etc. a temperaturas elevadas con o sin irradiación de microondas (Bibliog. técn.: p. ej. A. A. Kiryanov, P. Sampson, A. J. Seed, *J. Org. Chem.* **66** (2001) 7925–7929; *Org. Prep. Proc. Int.* **37** (2005) 213–222).



Estructura 8

Los compuestos de la fórmula (I) los cuales representan un derivado de oxazol o de tiazol se preparan tratando un compuesto de Estructura 8 ya sea con  $POCl_3$ ,  $PCl_5$ ,  $I_2$  en combinación con trifenilfosfina y trietilamina, anhídrido trifluoroacético, reactivo de Burgess, etc. en un disolvente tal como tolueno, benceno, dioxano, THF, etc. a temperaturas entre 20 y 120°C, o con reactivo de Lawesson, opcionalmente en combinación con  $P_2S_5$ , en presencia o ausencia de un disolvente tal como piridina, tolueno, THF, acetonitrilo, etc. a temperaturas elevadas con o sin irradiación de microondas según lo mencionado anteriormente (Bibliog. técn.: p. ej. N. Sato, T. Shibata, M. Jitsuoka, T. Ohno, T. Takahashi, T. Hirohashi, T. Kanno, H. Iwaasa, A. Kanatani, T. Fukami, *Bioorg. & Med. Chem. Lett.* **14** (2004) 1761–1764). Los compuestos de estructura 8 se preparan haciendo reaccionar un compuesto de Estructura 9 con un compuesto de Estructura 5. La aminocetona de Estructura 9 puede prepararse a partir de un compuesto de Estructura 2 mediante procedimientos proporcionados en la bibliografía técnica (p. ej. J. L. LaMattina, *J. Heterocyclic Chem.* **20** (1983) 533–538; M. Pesson, M. Antoine, P. Girard, J. L. Benichon, S. Chabassier, P. De Lajudie, S. Patte, F. Roquet, G. Montay, *Eur. J. Med. Chem.* **15** (1980) 263–268).

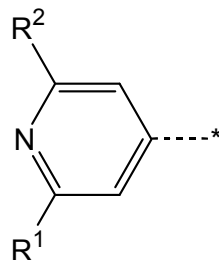


Estructura 9

Alternativamente, los enlaces entre la piridina o el anillo de fenilo y el anillo heteroaromático de 5 miembros central también pueden formarse aplicando reacciones de acoplamiento cruzadas catalizadas por paladio.

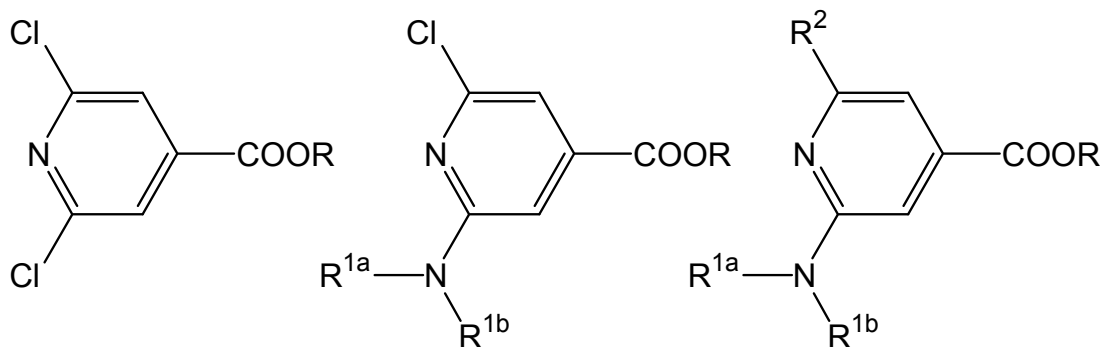
Dependiendo de la naturaleza de las funcionalidades presentes en los residuos  $R^1$ ,  $R^3$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^{11}$ ,  $R^{13}$ ,  $R^{15}$ , y  $R^{16}$ , estas funcionalidades pueden requerir protección temporaria. Los grupos protectores apropiados son conocidos para un experto en la técnica e incluyen p. ej. un grupo bencilo, un THP o un grupo trialkilsililo para proteger un alcohol, o un grupo BOC para proteger una amina, etc. Estos grupos protectores pueden emplearse de acuerdo con metodología convencional (p. ej. T. W. Greene, P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3<sup>rd</sup> Edition, Wiley New York, 1991; P. J. Kocienski, *Protecting Groups*, Thieme Stuttgart, 1994).

Los Compuestos de estructura 2, donde Piridina<sup>1</sup> representa



pueden prepararse haciendo reaccionar un éster del ácido 2,6-dicloro-isonicotínico (Estructura 10, más abajo) con un reactivo de Grignard alquilo en presencia de  $Fe(acac)_3$  en un disolvente tal como THF, dioxano, DMF, NMP, etc., o combinaciones de los mismos, a temperaturas que oscilan entre -78 y 25°C (condiciones Fürstner, Bibliog. técn.: p. ej. A. Fürstner, A. Leitner, M. Mendez, H. Krause *J. Am. Chem. Soc.* **124** (2002) 13856–13863; A. Fürstner, A.

Leitner, Angew. Chem. 114 (2002) 632–635). Las condiciones de reacción pueden seleccionarse de modo que se obtenga el éster del ácido 2-cloro-6-alkil-isonicotínico o el éster del ácido 2,6-dialquil-isonicotínico como el producto principal. Los dos átomos de cloro en un éster del ácido 2,6-dicloro-isonicotínico también pueden sustituirse ya sea en forma secuencial o en un paso por dos grupos alqu-1-enilo, los cuales pueden ser iguales o diferentes, tratando el éster del ácido 2,6-dicloro-isonicotínico con el derivado de alquenil-boro apropiado en condiciones de acoplamiento Suzuki conocidas para un experto en la técnica. El éster del ácido 2,6-di-alquenil-isonicotínico obtenido se hidrogena al éster del ácido 2,6-dialquil-isonicotínico correspondiente. Por añadidura, puede contemplarse un procedimiento en el cual se emplean en forma secuencial las condiciones de Fürstner y de Suzuki. Los ésteres del ácido 2,6-dicloro-isonicotínico o los ésteres del ácido 2-cloro-6-alkil-isonicotínico también pueden tratarse con un alcohol o con un alcoholato a temperaturas elevadas para proporcionar los ésteres del ácido 2-cloro-6-alcoxi-isonicotínico o los ésteres del ácido 2-alcoxi-6-alkil-isonicotínico correspondientes (Bibliog. técn.: p. ej. N. Wild, U. Groth, Eur. J. Org. Chem. 2003, 4445–4449). Finalmente, la disociación de la funcionalidad éster brinda los compuestos de estructura 2.



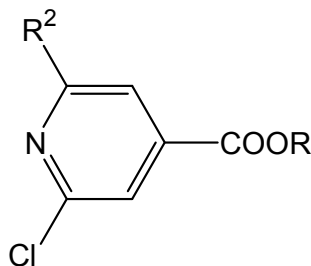
Estructura 10

Estructura 11

Estructura 12

Los compuestos de Estructura 2 antes mostrada donde  $R^1$  representa  $NR^{1a}R^{1b}$  pueden prepararse haciendo reaccionar un éster del ácido 2,6-dicloro-isonicotínico (Estructura 10, donde R representa un grupo alquilo  $C_{1-4}$ , preferentemente un grupo isopropilo o un grupo terc.-butilo) con la amina apropiada  $NHR^{1a}R^{1b}$  en presencia o ausencia de un disolvente adicional tal como THF, dioxano, etanol, etc., preferentemente a temperaturas por encima de  $50^\circ C$  para dar un compuesto de Estructura 11. Los compuestos de estructura 11 pueden luego hacerse reaccionar con el reactivo de alquilo-Zn apropiado (p. ej.  $Me_2Zn$ ,  $MeZnCl$ ,  $Et_2Zn$ , etc.) en condiciones de reacción de Negishi (Bibliog. técn.: p. ej. H. Matsushita, E. Negishi, J. Org. Chem. 47 (1982) 4161–4165) para dar un compuesto de Estructura 12, el cual puede ser hidrolizado a un compuesto de Estructura 2. Adicionalmente, los compuestos de la Estructura 12 pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de Estructura 11 con un reactivo de Grignard alquilo en presencia de  $Fe(acac)_3$  en un disolvente tal como THF, dioxano, DMF, NMP, etc., o combinaciones de los mismos, a temperaturas que oscilan entre  $-78$  y  $25^\circ C$  (condiciones de Fürstner, ver más arriba). En el caso de que  $R^2$  represente un grupo alquilo  $C_{2-4}$ , los compuestos correspondientes de estructura 12 también pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de Estructura 11 con un derivado de alquenil-boro (p. ej. 2,4,6-trivinil-ciclotriboroxano) en condiciones de Suzuki (Bibliog. técn.: p. ej. F. Kerins, D. F. O'Shea, J. Org. Chem. 67 (2002) 4968–4971). El derivado de ácido 2-amino-6-alkenil-isonicotínico obtenido se hidrogena al compuesto correspondiente de Estructura 12.

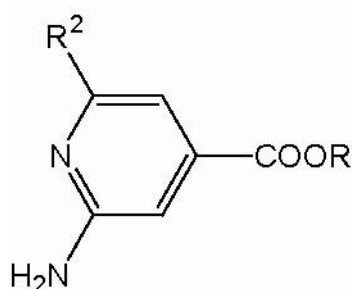
Los compuestos de Estructura 2, donde  $R^2$  representa un grupo metoxi pueden prepararse de manera similar a la ruta descrita anteriormente a partir del ácido 2-cloro-6-metoxi-piridin-4-carboxílico disponible en el mercado introduciendo el residuo alquilo  $C_{1-5}$  o cicloalquilo  $C_{3-6}$  deseado para  $R^1$  en condiciones de Negishi, Fürstner o Suzuki.



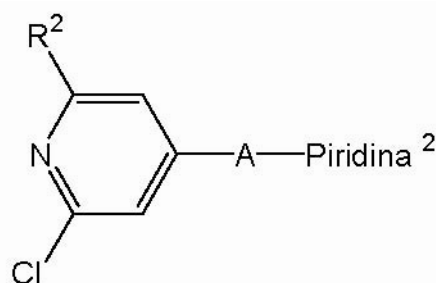
Estructura 13



Alternativamente, los compuestos de estructura 12 también pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de Estructura 13 con la amina apropiada  $\text{NHR}^{1a}\text{R}^{1b}$  en condiciones de Buchwald–Hartwig (Bibliog. técn.: p. ej. J. P. Wolfe, H. Tomori, J. P. Sadighi, J. Yin, S. L. Buchwald, *J. Org. Chem.* 65 (2000) 1158–1174; S. Wagaw, S. L. Buchwald, *J. Org. Chem.* 61 (1996) 7240–7241; M. C. Harris, O. Geis, S. L. Buchwald, *J. Org. Chem.* 64 (1999) 6019–6022; S. R. Stauffer, S. Lee, J. P. Stambuli, S. I. Hauck, J. F. Hartwig, *Org. Letters* 2 (2000) 1423–1426). Los compuestos de estructura 13 o sus correspondientes ácidos están disponibles en el mercado o se pueden preparar haciendo reaccionar un éster del ácido 2,6–dicloro–isonicotínico (Estructura 10) con un reactivo de Grignard alquílico en condiciones de Fürstner (ver más arriba) o con un reactivo de alquil–Zn en condiciones de Negishi. La reacción de un compuesto de Estructura 10 con un derivado de alqueni–boro en condiciones Suzuki, tratando el éster del ácido alqueni–cloro–isonicotínico correspondiente con una amina  $\text{NHR}^{1a}\text{R}^{1b}$  en condiciones de Buchwald–Hartwig y subsiguiente hidrogenación también puede proporcionar acceso a los compuestos de estructura 12. Los residuos  $\text{R}^{1a}$  y  $\text{R}^{1b}$  también pueden introducirse mediante alquilación secuencial y/o aminación reductiva de un compuesto de Estructura 14 (Bibliog. técn.: p. ej. N. Finch, T. R. Campbell, C. W. Gemenden, H. J. Povalski, *J. Med. Chem.* 23 (1980) 1405–1410) que puede prepararse haciendo reaccionar un compuesto de Estructura 13 con amoníaco en un disolvente tal como agua, metanol, etanol, THF, etc. a temperaturas elevadas.



Estructura 14



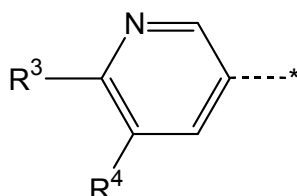
Estructura 15

En el caso de que  $\text{R}^{1b}$  represente hidrógeno, los derivados de piridina correspondientes que puedan producirse en el transcurso de la síntesis de los compuestos de la fórmula (I), pueden requerir la protección temporal en la función amina secundaria.

Los compuestos de estructura 2 y Estructura 5 que representan un ácido isonicotínico donde  $\text{R}^1$  y  $\text{R}^{11}$  representan hidroximetilo, respectivamente, pueden prepararse a partir de un éster del ácido 2–alquil–isonicotínico correspondiente (p. ej. éster de metilo) utilizando la reacción de Minisci (Bibliog. técn.: p. ej. R. B. Katz, J. Mistry, M. B. Mitchell, *Synth. Commun.* 19 (1989) 317–325; M. A. A. Biyouki, R. A. J. Smith, J. J. Bedford, J. P. Leader, *Synth. Commun.* 28 (1998) 3817–3825). Los compuestos de estructura 2 y 5 donde  $\text{R}^2$  y  $\text{R}^{12}$  representan un grupo metilo y  $\text{R}^1$  y  $\text{R}^{11}$  representan hidroximetilo, respectivamente, también pueden prepararse haciendo uso de la reacción de Boeckelheide (Bibliog. técn.: p. ej. N. C. Habermehl, P. M. Angus, M. L. Kilah, L. Noren, A. D. Rae, A. C. Willis, S. B. Wild, *Inorg. Chem.* 45 (2006) 1445–1462).

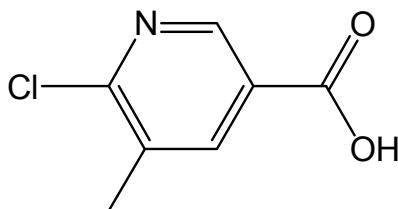
Las secuencias de reacción descritas con anterioridad que permiten la introducción de los dos residuos  $\text{R}^1$  y  $\text{R}^2$  también pueden aplicarse a un compuesto en el cual el armazón ya ha sido adicionalmente elaborado. Por ejemplo, también puede aplicarse la reacción de Buchwald a un compuesto de Estructura 15.

Los compuestos de la Estructura 2 donde Piridina<sup>1</sup> representa



pueden prepararse haciendo reaccionar el éster del ácido 5,6–dicloronicotínico con un reactivo de Grignard alquilo en presencia de  $\text{Fe}(\text{acac})_3$  en un disolvente tal como THF, dioxano, DMF, NMP, etc., o sus combinaciones, a temperaturas que oscilan entre  $-78$  y  $25^\circ\text{C}$  (condiciones de Fürstner, Bibliog. técn.: p. ej. A. Fürstner, A. Leitner, M. Mendez, H. Krause, *J. Am. Chem. Soc.* 124 (2002) 13856–13863; A. Fürstner, A. Leitner, *Angew. Chem.* 114 (2002) 632–635). Las condiciones de reacción pueden seleccionarse de modo que se obtenga el éster del ácido 5–cloro–6–alquil–nicotínico o el éster del ácido 5,6–dialquil–nicotínico como el producto principal. Los dos átomos de cloro en un éster del ácido 5,6–dicloronicotínico también pueden sustituirse ya sea en forma secuencial o en un paso por dos

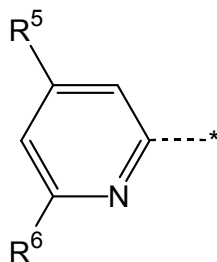
- 5 grupos alqu-1-enilo, los cuales pueden ser iguales o diferentes, tratando el éster del ácido 5,6-dicloronicotínico con el derivado de alquénil-boro apropiado en condiciones de acoplamiento de Suzuki conocidas por un experto en la técnica. El éster del ácido 5,6-di-alquénil-nicotínico obtenido se hidrogena al éster del ácido 5,6-dialquil-nicotínico correspondiente. Por añadidura, puede contemplarse un procedimiento en el cual se emplean en forma secuencial las condiciones de Fürstner y de Suzuki. Adicionalmente, los ácidos cloronicotínicos también pueden transformarse en el ácido alquilnicotínico correspondiente utilizando la reacción de Negishi (ver más arriba). El éster del ácido 5,6-dicloronicotínico también puede tratarse con un alcohol o con un alcoholato a temperaturas elevadas para proporcionar los ésteres del ácido 5-cloro-6-alcoxi-nicotínico correspondientes. Finalmente, la disociación de la funcionalidad éster proporciona los compuestos de estructura 2.
- 10 Alternativamente, los compuestos de estructura 2, donde  $R^4$  representa un grupo metilo, pueden prepararse a partir de un compuesto de Estructura 16 por medio de la formación de los ésteres del ácido 6-cloro-5-metil-nicotínico correspondientes utilizando procedimientos bien conocidos en la técnica, seguido por derivación utilizando condiciones de Fürstner o Suzuki según lo descrito anteriormente y posterior disociación de la función éster. El compuesto de Estructura 16 puede prepararse a partir de 6-cloro-3-formil-5-metilpiridina conocida (Bibliog. técn.: p. ej. EP-0702003 o según lo descrito en esta descripción) por oxidación del grupo formilo al ácido carboxílico utilizando reactivos de oxidación bien conocidos en la técnica tales como  $H_2O_2$  ac. en ácido fórmico,  $KMnO_4$ , etc. en presencia o ausencia de un disolvente tal como tolueno, THF, acetonitrilo, acetona, etc. a temperaturas entre 0 y 120°C. El nitrilo correspondiente de Estructura 4, donde  $R^{12}$  representa un grupo metilo, puede prepararse de acuerdo con procedimientos de la bibliografía técnica (Bibliog. técn.: p. ej. J.B. Paine III, J. Heterocyclic Chem. 1987, 351-355).
- 20



Estructura 16

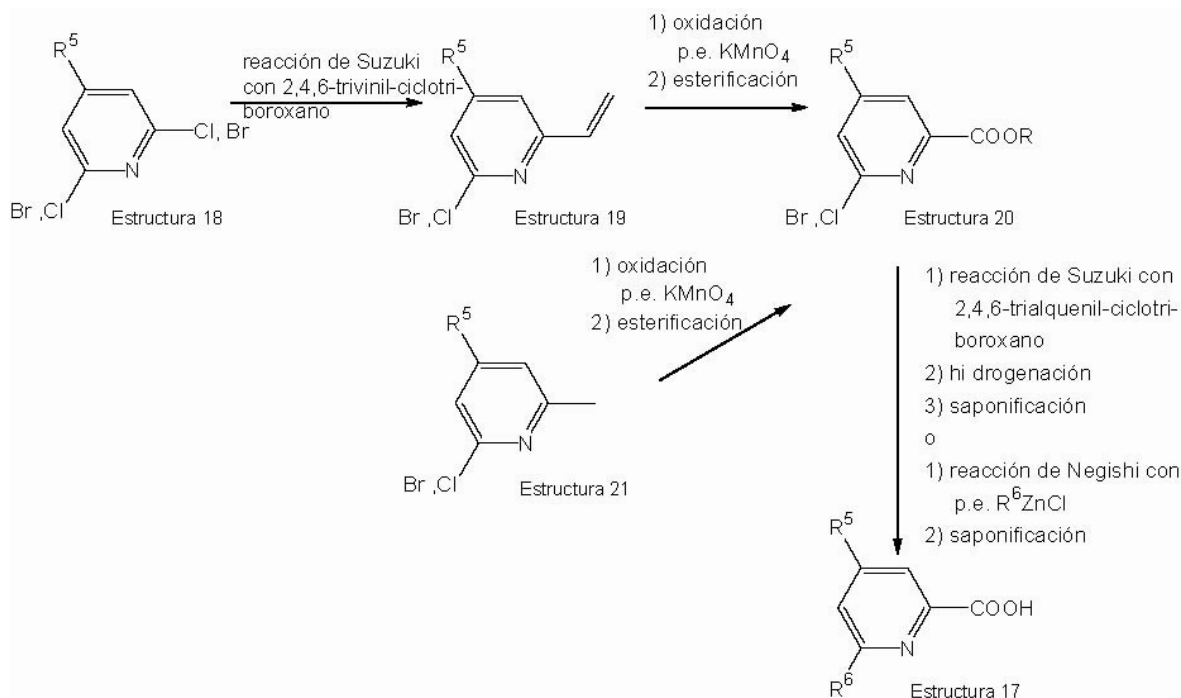
Los compuestos de estructura 5 se preparan de forma análoga.

Los compuestos de estructura 2 en la que Piridina<sup>1</sup> representa



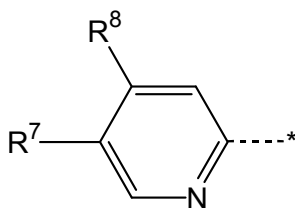
25

(Estructura 17) pueden prepararse siguiendo la secuencia de reacción expuesta a continuación:

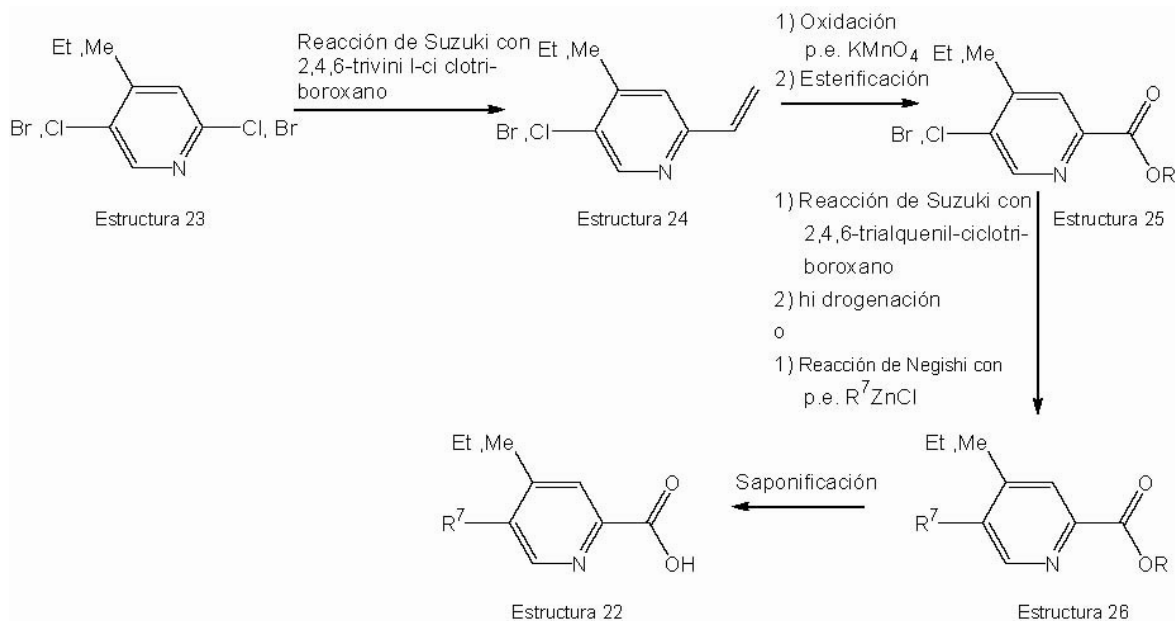


El ácido picolínico de Estructura 17 puede prepararse mediante tratamiento de un compuesto de Estructura 18 (disponible en el mercado o preparado en forma análoga a los procedimientos de la bibliografía técnica p. ej. T. Kaminski, P. Gros, Y. Fort, *Eur. J. Org. Chem.* 19 (2003) 3855–3860; U. Ziener, E. Breuning, J.-M. Lehn, E. Wegelius, K. Rissanen, G. Baum, D. Fenske, G. Vaughan, *Chemistry—A European Journal* 6 (2000) 4132–4139; R.-A. Fallahpour, *Synthesis* 2000 1665–1667) con 2,4,6-trivinil-ciclotri-boroxano en condiciones de Suzuki para formar un compuesto de Estructura 19 el cual es oxidado y esterificado al ácido picolínico de Estructura 20. La oxidación de un compuesto disponible en el mercado de Estructura 21 también puede dar acceso a un compuesto de Estructura 20. El compuesto de Estructura 20 es luego sometido a condiciones de acoplamiento cruzado de Suzuki utilizando el 2,4,6-trialkyl-ciclotri-boroxano adecuado (preparado de acuerdo con F. Kerins, D. F. O'Shea, *J. Org. Chem.* 67 (2002) 4968–4971), hidrogenado y saponificado, o tratado con el reactivo de alquil-Zn- apropiado en condiciones de Negishi con anterioridad a la saponificación para proporcionar el compuesto deseado de Estructura 17.

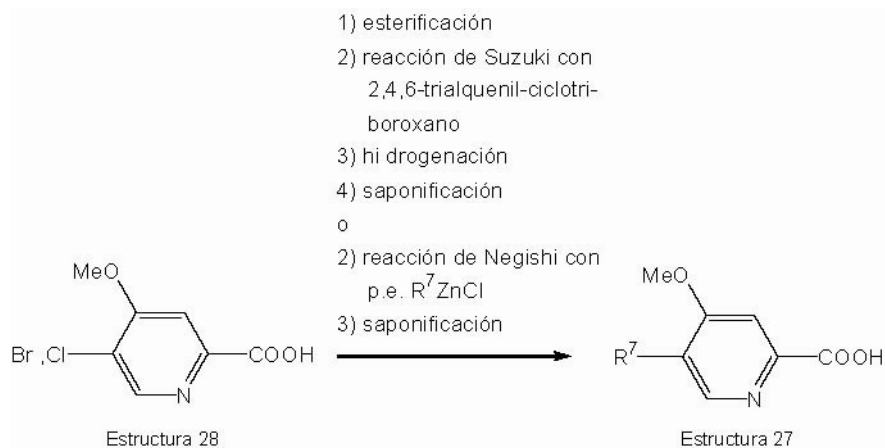
Los compuestos de la Estructura 2 donde Piridina<sup>1</sup> representa



(Estructura 22 o Estructura 27) pueden prepararse siguiendo la secuencia de reacciones expuesta a continuación:

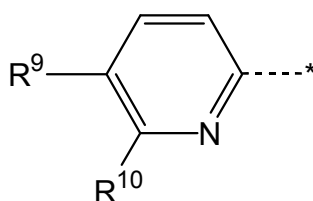


5 Por lo tanto, un compuesto de Estructura 23 (disponible en el mercado o puede prepararse de forma análoga a los procedimientos de la bibliografía técnica, p. ej. P. Pierrat, P. Gros, Y. Fort, Synlett 2004, 2319–2322) se hace reaccionar con 2,4,6-trivinil-ciclotri-boroxano en condiciones de Suzuki para formar un compuesto de Estructura 24, el cual es oxidado y esterificado a un compuesto de Estructura 25. La reacción de Suzuki con el 2,4,6-trialquenil-ciclotri-boroxano apropiado, hidrogenación y saponificación o reacción de Negishi con el reactivo de alquil-Zn apropiado seguido por saponificación de un compuesto de Estructura 26 proporcionan los compuestos de estructura 22.

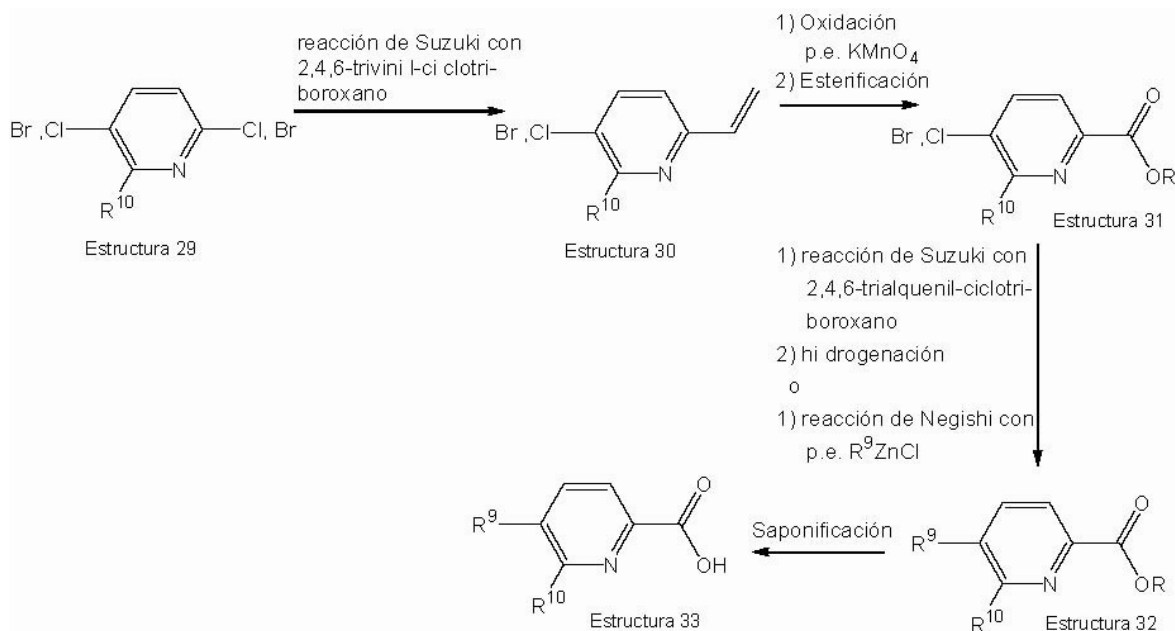


10 De forma análoga, aplicando la secuencia de reacciones de esterificación, reacción de Suzuki, hidrogenación, saponificación o esterificación, reacción de Negishi y saponificación, puede transformarse un compuesto disponible en el mercado de Estructura 28 en un compuesto de Estructura 27.

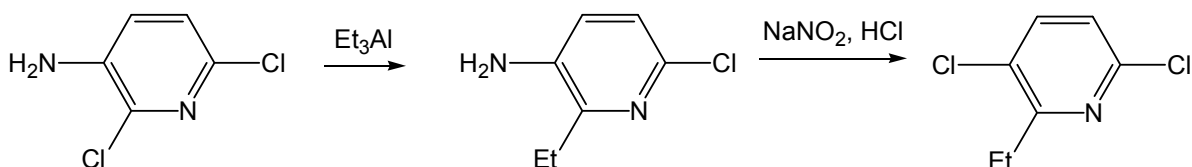
Los compuestos de estructura 2 en la que Piridina<sup>1</sup> representa



(Estructura 33) pueden prepararse siguiendo la secuencia de reacciones expuesta a continuación:



Por lo tanto, un compuesto de Estructura 29 se trata con 2,4,6-trivinil-ciclotriboroxano en condiciones de Suzuki para proporcionar un compuesto de Estructura 30. La oxidación seguida por saponificación proporciona el compuesto correspondiente de Estructura 31. La reacción de Suzuki con el 2,4,6-trialquénil-ciclotriboroxano apropiado, hidrogenación y saponificación o reacción de Negishi con el reactivo de alquil-Zn- apropiado seguido por saponificación proporciona los compuestos deseados de estructura 33. Los compuestos de estructura 29, donde  $R^{10}$  representa un grupo metilo están disponibles en el mercado. Los compuestos de estructura 29, donde  $R^{10}$  representa un grupo etilo pueden prepararse siguiendo procedimientos de la bibliografía técnica (p. ej. T. Hanazawa, M. Hirano, T. Inoue, K. Nakao, Y. Shishido, H. Tanaka; WO 2006/097817 (Pfizer Japan Inc.), p 84; S. R. Natarajan et al. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 13 (2003) 273-276), por ejemplo a partir de la 3-amino-2,6-dicloropiridina disponible en el mercado según lo expuesto a continuación:



En general, los residuos deseados  $R^1$  a  $R^{20}$  también pueden introducirse en etapas posteriores que siguen al establecimiento del armazón Piridina<sup>1</sup>-A-Piridina<sup>2</sup>.

- 15 Siempre que los compuestos de fórmula (I) se obtengan en la forma de mezclas de enantiómeros, los enantiómeros pueden separarse utilizando procedimientos conocidos por un experto en la técnica: p. ej. mediante formación y separación de sales diastereoméricas o por HPLC sobre una fase fija quiral tal como una columna Regis Whelk-O1(R,R) (10  $\mu$ m), una columna Daicel ChiralCel OD-H (5-10  $\mu$ m), o una columna Daicel ChiralPak IA (10  $\mu$ m) o AD-H (5  $\mu$ m). Las condiciones típicas de HPLC quiral son una mezcla isocrática de eluyente A (EtOH, en presencia o ausencia de una amina tal como trietilamina, dietilamina) y el eluyente B (hexano), a un índice de flujo de 0,8 a 150 ml/min.

### Ejemplos

Los siguientes ejemplos ilustran la invención aunque no limitan de manera alguna su alcance.

- 25 Todas las temperaturas se indican en °C. Los compuestos se caracterizan mediante RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz) o RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz) (Bruker; los desplazamientos químicos se indican en ppm con relación al didisolvente utilizado; multiplicidades: s = singlete, d = doblete, t = triplete; p = pentuplete, hex = hexete, hept = heptete, m = multiplete, a = ancho, las constantes de acoplamiento se indican en Hz); mediante CL-EM (Finnigan Navigator con Bomba Binaria HP 1100 y DAD, columna: 4,6x50 mm, Zorbax SB-AQ, 5  $\mu$ m, 120 Å, gradiente: 5-95% de acetonitrilo en agua, 1 min, con 0,04% de ácido trifluoroacético, flujo: 4,5 ml/min),  $t_R$  se brinda en min, CL-EM\* denota condiciones de CL básicas, es decir, eluyendo con un gradiente de 5-95% de acetonitrilo en agua que contenía 0,5% de solución de NH<sub>4</sub>OH acuoso sat., de otro modo condiciones idénticas; mediante TLC (placas de TLC de Merck, gel de sílice 60

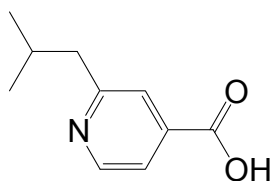
F<sub>254</sub>); o mediante punto de fusión. Los compuestos se purifican mediante HPLC preparativa (columna: X-terra RP18, 50x19 mm, 5 µm, gradiente: 10–95% de acetonitrilo en agua que contenía 0,5% de ácido fórmico) o mediante MPLC (bomba Labomatic MD-80–100, detector UVIS-201 lineal, columna: 350x18 mm, Labogel-RP-18-5s-100, gradiente: 10% de metanol en agua a 100% de metanol). Los racematos pueden separarse en sus enantiómeros por HPLC preparativa (columna: ChiralPaK AD 20x250 mm, 5 µm, 15% de etanol en hexano).

Abreviaturas (como se utilizan en el presente documento):

	ac.	acuoso
	atm	atmósfera
	BOC	<i>tert</i> -butoxicarbonilo
10	BSA	seroalbúmina bovina
	Bu	butilo
	CC	cromatografía de columna
	CDI	carbonildiimidazol
	dba	acetona de dibencilideno
15	DCC	diciclohexilcarbodiimida
	DCM	diclorometano
	DEAD	azodicarboxilato de dietilo
	DIPEA	diisopropil-etilamina, base de Hünig, etil-diisopropilamina
	DME	1,2-dimetoxietano
20	DMF	dimetilformamida
	DMSO	dimetilsulfóxido
	dppf	1,1'-bis(difenilfosfino-κP)ferroceno
	EA	acetato de etilo
	EDC	N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etil-carbodiimida
25	eq.	equivalente(s)
	Et	etilo
	EtOH	etanol
	Ej.	ejemplo(s)
	FC	cromatografía ultrarrápida
30	Fe(acac) <sub>3</sub>	complejo de hierro(III) acetilacetona
	h	hora(s)
	HBTU	hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio
	HOBt	1-hidroxibenzotriazol
	HPLC	cromatografía líquida de alto rendimiento
35	HV	condiciones de alto vacío
	KOtBu	<i>tert</i> -butóxido de potasio
	CL-EM	cromatografía líquida – espectrometría de masas
	Bibliogr. técn.	Bibliografía técnica

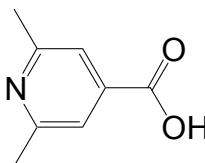
	Me	metilo
	MeOH	metanol
	min	minuto(s)
	MPLC	cromatografía líquida de presión mediana
5	NaOAc	acetato sódico
	NMP	N-metilpirrolidin-2-ona
	OAc	acetato
	org.	Orgánico(a)
	Ph	fenilo
10	PyBOP	hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-pirrolidino-fosfonio
	prep.	preparativo(a)
	t.a.	temperatura ambiente
	sat.	saturad(o)a
	S1P	1-fosfato de esfingosina
15	TBTU	tetrafluorborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,2,3,3-tetrametiluronio
	TFA	ácido trifluoracético
	THF	tetrahidrofurano
	THP	tetrahidropirano
	TLC	cromatografía de capa fina
20	$t_R$	tiempo de retención
	Xantphos	4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno

#### Ácido 2-isobutil-isonicotínico



25 A una solución de ácido 2-cloro-piridin-4-carboxílico (2,55 g, 16,2 mmol) en dioxano (50 ml), se agrega Pd(dppf) (132 mg, 0,162 mmol). La mezcla se agita en atmósfera de argón a temperatura ambiente y se agrega por goteo zincbromuro de isobutilo (6,55 g, 32,4 mmol, 65 ml de una solución 0,5 M en THF). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 1 h, luego a 100°C durante 16 h. La mezcla se enfría hasta la temperatura ambiente y se diluye con EA (250 ml) y agua fría (0°C). La mezcla se acidifica agregando HCl ac. al 25%. La fase orgánica se separa y la fase ac. se extrae con EA (4x50 ml) seguido por DCM (6x50 ml). Los extractos orgánicos combinados se concentran y se secan. El producto en bruto se purifica mediante MPLC sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto del título (2,0 g) en forma de un aceite amarillo pálido. CL-EM:  $t_R = 0,47$  min,  $[M+1]^+ = 180,09$ . RMN de  $^1H$  ( $CD_3OD$ ):  $\delta$  1,03 (d,  $J = 6,8$  Hz, 6 H), 2,12–2,24 (m, 1 H), 3,00 (d,  $J = 7,3$  Hz, 2 H), 8,29 (dd,  $J = 5,8, 1,5$  Hz, 1 H), 8,34 (s, 1 H), 8,88 (d,  $J = 5,8$  Hz, 1 H).

#### Ácido 2,6-dimetilisonicotínico

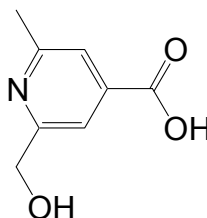


35

5 a) A una solución de éster terc-butílico del ácido 2,6-dicloro-isonicotínico (3,35 g, 13,5 mmol), Fe(acac)<sub>3</sub> (512 mg, 1,45 mmol) y NMP (1,58 g, 16,0 mmol) en THF (400 ml), una solución de yoduro de metilmagnesio (11,67 g, 70,2 mmol) en THF se agrega lentamente a -77°C. La solución marrón cambia a gris verdoso. Después de la adición de  
10 aproximadamente la mitad del reactivo de Grignard la suspensión de color marrón oscuro se calienta hasta la temperatura ambiente y se agita durante 30 min antes de enfriarla nuevamente hasta -70°C. Se agrega la otra mitad del reactivo de Grignard, la mezcla toma un color marrón verdoso oscuro y se calienta hasta la temperatura ambiente y se agita durante 16 h. La mezcla se enfría hasta -50°C y se agrega otra porción del reactivo de Grignard (2,24 g, 13,5 mmol). La mezcla de reacción se calienta hasta la temperatura ambiente, se agita durante 16 horas y luego se temple cuidadosamente con HCl ac. 1 N (100 ml) y se diluye con éter dietílico. La capa orgánica se separa y la fase ac. se extrae con éter dietílico. Los extractos orgánicos combinados se secan sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtran y evaporan. El producto en bruto se purifica mediante MPLC sobre gel de sílice para proporcionar el éster terc-butílico del ácido 2,6-dimetilisonicotínico (2,37 g) en forma de un aceite de color amarillo claro; CL-EM: t<sub>R</sub> = 0,65 min, [M+1]<sup>+</sup> = 208,29.

15 b) Una solución de éster terc-butílico del ácido 2,6-dimetilisonicotínico (2,37 g, 11,44 mmol) en HCl 5 N en isopropanol (40 ml) se agita a 80°C durante 3 h. El disolvente se evaporó y el producto en bruto se purifica mediante MPLC sobre gel de sílice (gradiente de heptano:EA) para proporcionar clorhidrato del ácido 2,6-dimetilisonicotínico en forma de una resina de color beige; RMN de <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): δ 8,16 (s, 2H), 2,84 (s, 6H).

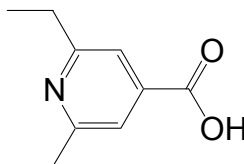
#### Ácido 2-hidroximetil-6-metil-isonicotínico



20 a) A una solución de ácido 2-metil-isonicotínico (5,0 g, 36,40 mmol) en metanol (100 ml), se agrega H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (2 ml). La mezcla se somete a reflujo durante 72 horas antes del agregado de una solución de peroxidisulfato amónico (16,64 g, 72,9 mmol) en agua (15 ml). La mezcla hierve vigorosamente. SE continúa agitando a 65°C durante 24 horas antes del agregado de otra porción de peroxidisulfato amónico. Se continua agitando a 65°C durante 24 h. Aproximadamente 2/3 del disolvente se evaporaron, la solución remanente se neutraliza con NaOH ac. 1 N y se  
25 extrae cinco veces con DCM. Los extractos orgánicos combinados se secan sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtran y se concentran para proporcionar éster metílico del ácido 2-hidroximetil-6-metil-isonicotínico (3,71 g) en forma de un sólido amarillo; CL-EM: t<sub>R</sub> = 0,44 min, [M+1]<sup>+</sup> = 182,05.

30 b) Una solución de éster metílico del ácido 2-hidroximetil-6-metil-isonicotínico (500 mg, 2,76 mmol) en HCl ac. al 32% (10 ml) se agita a 60°C durante 5 h. El disolvente se elimina y el residuo se seca para proporcionar clorhidrato del ácido 2-hidroximetil-6-metil-isonicotínico (480 mg) en forma de un sólido amarillo; CL-EM: t<sub>R</sub> = 0,15 min, [M+1]<sup>+</sup> = 168,04.

#### Ácido 2-etil-6-metilisonicotínico



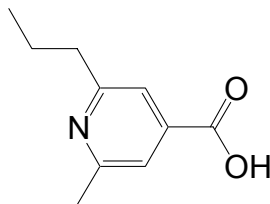
35 a) Una suspensión de ácido 2-cloro-6-metil-isonicotínico (7,0 g, 40,9 mmol) en tolueno (100 ml) se calienta hasta 80°C y luego se trata lentamente con di-terc. butilacetil de N,N-dimetilformamida (21,2 g, 104,3 mmol). La mezcla se aclara. Se continua con el calentamiento y la agitación durante 20 horas antes del agregado de otra porción de di-terc. butilacetil de N,N-dimetilformamida (8,32 g, 40,9 mmol). Se continua agitando a 80°C durante 72 h. La mezcla de reacción se enfría hasta la temperatura ambiente, se diluye con éter dietílico y se lava con solución de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ac. sat.. El extracto orgánico se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra y el disolvente se evapora cuidadosamente. Se recolecta  
40 el material cristalino que se forma, se lava cuidadosamente con heptano frío y se seca para proporcionar el éster terc-butílico del ácido 2-cloro-6-metil-isonicotínico (6,29 g) en forma de agujas finas incoloras; CL-EM: t<sub>R</sub> = 1,01 min; [M+1]<sup>+</sup> = 228,11; RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,61 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 2,59 (s, 3H), 1,29 (s, 9H).

45 b) A una solución roja de éster terc-butílico del ácido 2-cloro-6-metil-isonicotínico (2,95 g, 13,0 mmol), Fe(acac)<sub>3</sub> (512 mg, 1,45 mmol) y NMP (1,58 g, 16,0 mmol) en THF (400 ml), una solución de bromuro de etilmagnesio (1,81 g, 13,6 mmol) en THF se agrega lentamente a -77°C. La solución marrón toma un color gris verdoso. La suspensión se calienta hasta la temperatura ambiente, se agita durante 30 min antes de que la solución amarilla se enfríe



nuevamente hasta  $-70^{\circ}\text{C}$  y se agrega otra porción del reactivo de Grignard (1,38 g, 10,4 mmol). La mezcla de reacción se calienta hasta la temperatura ambiente, se agita durante 16 horas y luego se temple cuidadosamente con HCl ac. 1 N (100 ml) y se diluye con éter dietílico. La capa orgánica se separa y la fase ac. se extrae con éter dietílico. Los extractos orgánicos combinados se secan sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtran y evaporan. El producto en bruto se purifica mediante MPLC sobre gel de sílice para proporcionar éster terc-butílico del ácido 2-etil-6-metil-isonicotínico en forma de un aceite amarillo el cual se disuelve en HCl 4 N en dioxano (50 ml). La solución se agita a  $50^{\circ}\text{C}$  durante 16 horas antes de que el disolvente se evaporara para proporcionar clorhidrato del ácido 2-etil-6-metilisonicotínico en forma de un polvo de color beige; CL-EM:  $t_R = 0,28$  min;  $[\text{M}+1]^+ = 166,25$ ; RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,19 (s, 2H), 3,12 (c; J = 7,6 Hz, 2H), 2,84 (s, 3H), 1,43 (t, J = 7,6 Hz, 3H).

#### 10 Ácido 2-propil-6-metilisonicotínico



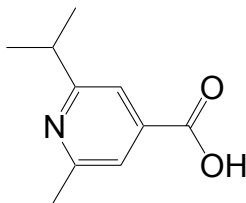
a) Una solución de ácido 2-cloro-6-metilisonicotínico (15,5 g, 90,3 mmol, 1 eq.) en etanol (200 ml) y unas pocas gotas de ácido sulfúrico concentrado se agita a  $75^{\circ}\text{C}$  durante 24 h. El disolvente se evaporó y el residuo se disuelve en acetato de etilo (200 ml) y se lava con una solución de  $\text{NaHCO}_3$  ac. sat. (70 ml) y agua (2x70 ml). El extracto orgánico se seca sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtra y se evapora para proporcionar el éster etílico del ácido 2-cloro-6-metilisonicotínico (16,3 g) en forma de un polvo rosado; CL-EM:  $t_R = 0,92$  min,  $[\text{M}+1]^+ = 200,17$ .

b) A una solución de éster etílico del ácido 2-cloro-6-metilisonicotínico (2,0 g, 10,0 mmol), y ácido trans-propenilborónico (1,30 g, 15,13 mmol) en DME (20 ml), se agrega una solución de  $\text{K}_2\text{CO}_3$  ac. 2 M (3 ml) seguido por  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (150 mg, 0,205 mmol) y trifetilfosfina (265 mg, 0,99 mmol). La mezcla se agita a  $100^{\circ}\text{C}$  durante 15 horas antes de enfriarse hasta la temperatura ambiente, se diluye con éter dietílico y se lava con  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  ac. sat. (2x30 ml). El extracto orgánico se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtra y evapora. El producto en bruto se purifica mediante CC sobre gel de sílice eluyendo con heptano:EA 4:1 para proporcionar éster etílico del ácido 2-propenil-6-metilisonicotínico (2,25 g) en forma de un aceite incoloro; CL-EM:  $t_R = 0,65$  min,  $[\text{M}+1]^+ = 206,33$ .

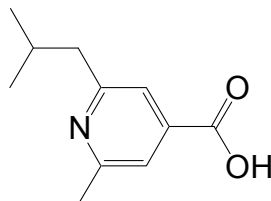
c) se disuelve el éster etílico del ácido 2-propenil-6-metilisonicotínico (2,25 g, 10,9 mmol) en THF (100 ml), se agrega Pd/C (300 mg, Pd al 10%) y la mezcla se agita bajo 101,325 kPa (1 atm) de  $\text{H}_2$  a temperatura ambiente durante 15 h. El catalizador se separa por filtración y el filtrado se evapora para proporcionar el éster etílico del ácido 2-propil-6-metilisonicotínico (2,30 g) en forma de un aceite incoloro; CL-EM:  $t_R = 0,65$  min,  $[\text{M}+1]^+ = 208,12$ .

d) Una solución de éster etílico del ácido 2-propil-6-metilisonicotínico (2,30 g, 11,0 mmol) en HCl ac. 6 N (40 ml) se agita a  $65^{\circ}\text{C}$  durante 24 horas antes de que se enfríe hasta la temperatura ambiente y se extrae con éter dietílico (2x50 ml). La fase ac. se evapora y el residuo se seca en AV para proporcionar clorhidrato del ácido 2-propil-6-metilisonicotínico (2,0 g) en forma de un sólido incoloro, CL-EM:  $t_R = 0,44$  min;  $[\text{M}+1]^+ = 180,09$ ; RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{D}_6$ -DMSO):  $\delta$  8,02 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 3,04 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,78 (s, 3H), 1,82-1,72 (m, 2H), 0,93 (t, J = 7,3 Hz, 3H).

#### Ácido 2-isopropil-6-metil-isonicotínico



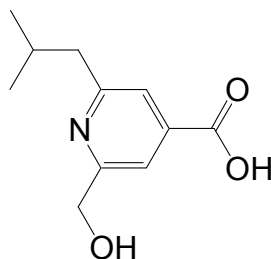
El compuesto del título se prepara de forma análoga al ácido 2-metil-6-(2-metil-propil)-isonicotínico utilizando 2,4,6-triisopropenil-ciclotriboroxano; CL-EM:  $t_R = 0,23$  min;  $[\text{M}+1]^+ = 180,44$ .

**Ácido 2-metil-6-(2-metil-propil)-isonicotínico**

5 a) A una solución del éster etílico del ácido 2-cloro-6-metilisonicotínico (9,92 g, 49,7 mmol), complejo de 2,4,6-tris-(2-metil-propenil)-cicloboroxano piridina (13,0 g, 49,7 mmol, preparado de forma análoga a un procedimiento proporcionado por F. Kerins, D. F. O'Shea *J. Org. Chem.* **67** (2002) 4968–4971), y trifenilfosfina (1,39 g, 8,60 mmol) en DME (120 ml), se agrega una solución de  $K_2CO_3$  ac. 2 M (40 ml). La mezcla se desgasifica y se lava a chorros con  $N_2$  antes del agregado de  $Pd(PPh_3)_4$  (580 mg, 0,793 mmol). La mezcla se agita a  $100^\circ C$  durante 20 horas antes de enfriarla hasta la temperatura ambiente, se diluye con EA y se lava con  $NaHCO_3$  ac. sat. (2x200 ml). El extracto orgánico se seca sobre  $MgSO_4$ , se filtra y evapora. El producto en bruto se purifica mediante CC sobre gel de sílice eluyendo con heptano:EA 15:1 para proporcionar el éster etílico del ácido 2-metil-6-(2-metil-propenil)-isonicotínico (9,90 g) en forma de un aceite amarillo; CL-EM:  $t_R = 0,44$  min; RMN de  $^1H$  ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  1,43 (m, 3 H), 1,98 (s, 3 H), 2,09 (s, 3 H), 2,63 (s, 3 H), 4,34–4,46 (m, 2 H), 6,39 (s, 1 H), 7,50 (s, 1 H), 7,56 (s, 1 H).

15 b) Se disuelve el éster etílico del ácido 2-metil-6-(2-metil-propenil)-isonicotínico (9,90 g, 45,2 mmol) en THF (100 ml) y metanol (100 ml), se agrega Pd/C (800 mg, Pd al 10%) y la mezcla se agita bajo 101,325 kPa (1 atm)  $H_2$  a temperatura ambiente durante 5 h. El catalizador se separa por filtración y el filtrado se evapora. El producto en bruto se purifica mediante CC sobre gel de sílice eluyendo con hexano:EA 1:1 para proporcionar el éster etílico del ácido 2-metil-6-(2-metil-propil)-isonicotínico (9,78 g) en forma de un aceite incoloro; CL-EM:  $t_R = 0,71$  min.

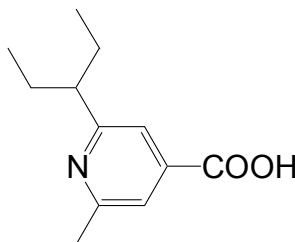
20 c) Una solución del éster etílico del ácido 2-metil-6-(2-metil-propil)-isonicotínico (9,78 g, 45,1 mmol) en HCl ac. 6 N (20 ml) se agita a  $95^\circ C$  durante 20 horas antes de la evaporación del disolvente. El residuo se seca en AV para proporcionar clorhidrato del ácido 2-metil-6-(2-metil-propil)-isonicotínico (9,56 g) en forma de un sólido incoloro, CL-EM:  $t_R = 0,52$  min.

**Ácido 2-hidroximetil-6-isobutil-isonicotínico**

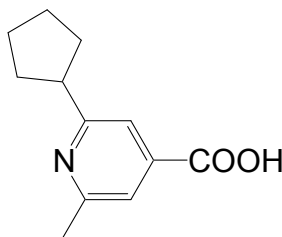
25 a) A una solución del éster etílico del ácido 2-cloro-isonicotínico (10,0 g, 63,3 mmol) en THF (150 ml), se agregan NMP (8,78 g, 88,6 mmol) y  $Fe(acac)_3$  (2,46 g, 6,96 mmol) en atmósfera de argón. La mezcla se enfría hasta  $-74^\circ C$  antes del agregado de bromuro de isobutilmagnesio (47 ml de una solución 2 M en THF, 94,9 mmol). La temperatura sube hasta  $-65^\circ C$ . La mezcla se agita a  $-75^\circ C$  durante 1 h, luego se calienta hasta la temperatura ambiente y se temple cuidadosamente con agua. La mezcla se extrae con EA, el extracto orgánico se seca sobre  $MgSO_4$ , se filtra y se concentra. El producto en bruto se purifica mediante CC sobre gel de sílice eluyendo con heptano:EA 9:1 para proporcionar éster etílico del ácido 2-isobutil-isonicotínico (3,00 g) en forma de un aceite, CL-EM:  $t_R = 0,74$  min,  $[M+1]^+ = 208,11$ .

35 b) Una solución de éster etílico del ácido 2-isobutil-isonicotínico (1,00 g, 4,83 mmol) en metanol (50 ml) y  $H_2SO_4$  (0,3 ml) se calienta hasta  $80^\circ C$  antes de agregar cuidadosamente una solución de peroxidisulfato amónico (2,20 g, 9,65 mmol) en agua (1,5 ml). Se continua la agitación durante 1 hora a  $80^\circ C$  antes del agregado de otra porción de peroxidisulfato amónico (2,20 g, 9,65 mmol) en agua (1,5 ml). La mezcla se somete a reflujo durante toda la noche, se enfría hasta la temperatura ambiente, se diluye con EA y se lava con solución de  $NaHCO_3$  ac. sat.. El extracto orgánico se seca sobre  $MgSO_4$ , se filtra y se concentra. El producto en bruto se purifica mediante CC sobre gel de sílice eluyendo con DCM que contenía 10% de metanol para proporcionar el éster etílico del ácido 2-hidroximetil-6-isobutil-isonicotínico (560 mg) en forma de un aceite; CL-EM:  $t_R = 0,81$  min,  $[M+1]^+ = 238,40$ .

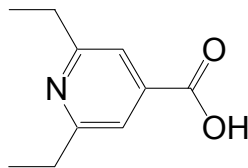
40 c) Una solución de éster etílico del ácido 2-hidroximetil-6-isobutil-isonicotínico (100 mg, 0,421 mmol) en HCl ac. al 25% (5 ml) se agita a  $75^\circ C$  durante 16 h. El disolvente se elimina al vacío y el residuo remanente se seca en AV para proporcionar clorhidrato del ácido 2-hidroximetil-6-isobutil-isonicotínico (100 mg) en forma de un aceite; CL-EM:  $t_R = 0,52$  min,  $[M+1]^+ = 210,47$ .

**Ácido 2-(1-etil-propil)-6-metil-isonicotínico**

- 5 a) A una suspensión de ácido 2-cloro-6-metil-isonicotínico (20,0 g, 117 mmol) en isopropanol (80 ml), se agrega por goteo  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (5 ml). La mezcla se calienta ( $40^\circ\text{C}$ ). La mezcla se agita durante 24 horas a temperatura ambiente, luego a  $90^\circ\text{C}$  durante 28 horas antes de que el disolvente se elimine al vacío. El residuo se disuelve en éter dietílico (200 ml), se lava con solución de  $\text{NaHCO}_3$  ac. sat. (3x50 ml) seguido por salmuera (3x50 ml), se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtra y se concentra para proporcionar éster isopropílico del ácido 2-cloro-6-metil-isonicotínico (21,0 g) en forma de un aceite incoloro el cual cristaliza lentamente; CL-EM:  $t_R = 0,97$  min,  $[\text{M}+1]^+ = 214,05$ .
- 10 b) Una solución de éster isopropílico del ácido 2-cloro-6-metil-isonicotínico (2,0 g, 9,36 mmol) en dioxano (75 ml) se desgasifica y se coloca en atmósfera de argón antes del agregado de  $\text{Pd}(\text{dppf})$  (229 mg, 0,281 mmol). A temperatura ambiente, se agrega por goteo una solución 0,5 M de bromuro de 1-etil-propilzinc en THF (46,8 ml, 23,4 mmol) a la mezcla. La mezcla se agita a  $80^\circ\text{C}$  durante 16 horas antes de que la reacción sea templada agregando agua enfriada con hielo (200 ml). Se forma un precipitado y la mezcla se diluye con EA (200 ml) y se filtra a través de celite. El líquido filtrado se transfiere a un embudo separador. La fase orgánica se recolecta y la fase ac.
- 15 se extrae con EA (120 ml). Los extractos orgánicos combinados se secan sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtran y se concentran. El producto en bruto se purifica mediante CC sobre gel de sílice eluyendo con heptano:EA 9:1 a 4:1 para proporcionar éster isopropílico del ácido 2-(1-etil-propil)-6-metil-isonicotínico (1,6 g) en forma de un aceite amarillo; CL-EM:  $t_R = 0,79$  min,  $[\text{M}+1]^+ = 250,14$ ; RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{D}_6$ -DMSO):  $\delta$  0,70 (t,  $J = 7,3$  Hz, 6 H), 1,33 (d,  $J = 6,3$  Hz, 6 H), 1,58-1,70 (m, 4 H), 2,51 (s, 3 H), 2,55-2,63 (m, 1 H), 5,15 (hept,  $J = 5,8$  Hz), 7,39 (s, 1 H), 7,49 (s, 1 H).
- 20 c) Una solución de éster isopropílico del ácido 2-(1-etil-propil)-6-metil-isonicotínico (1,54 g, 6,18 mmol) en HCl ac. al 25% (60 ml) se agita a  $65^\circ\text{C}$  durante 16 h. El disolvente se elimina al vacío y el residuo se disuelve en dioxano y se concentra nuevamente para proporcionar clorhidrato del ácido 2-(1-etil-propil)-6-metil-isonicotínico (1,70 g) en forma de un sólido de color marrón; CL-EM:  $t_R = 0,62$  min,  $[\text{M}+1]^+ = 208,52$ .

**Ácido 2-ciclopentil-6-metil-isonicotínico**

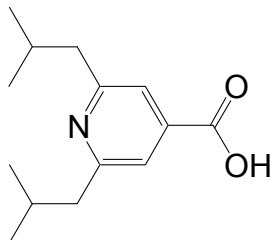
- 25 a) En atmósfera de argón, se agrega  $\text{Pd}(\text{dppf})$  (200 mg, 0,245 mmol) a una solución de éster etílico del ácido 2-cloro-isonicotínico (4,80 g, 24,0 mmol) en dioxano (60 ml). Se agrega por goteo una solución de cloruro de ciclopentil-zinc (50 ml, 24,0 mmol, solución ~2 M en THF). La mezcla se agita a  $75^\circ\text{C}$  durante 2 horas antes de enfriarse hasta la temperatura ambiente, se diluye cuidadosamente con agua y se extrae dos veces con EA. Los extractos orgánicos combinados se secan sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtran y se concentran. El producto en bruto se purifica mediante CC sobre gel de sílice eluyendo con heptano:EA 9:1 para proporcionar éster etílico del ácido 2-ciclopentil-6-metil-isonicotínico (3,96 g) en forma de un aceite; CL-EM:  $t_R = 0,72$  min,  $[\text{M}+1]^+ = 234,11$ .
- 30 b) Una solución de éster etílico del ácido 2-ciclopentil-6-metil-isonicotínico (3,96 g, 17,0 mmol) en HCl ac. al 25% (50 ml) se agita a  $75^\circ\text{C}$  durante 16 h. El disolvente se elimina al vacío y el residuo remanente se seca en AV para proporcionar el clorhidrato del ácido 2-ciclopentil-6-metil-isonicotínico (4,12 mg) como un sólido blanco; CL-EM:  $t_R = 0,54$  min,  $[\text{M}+1]^+ = 206,08$ .
- 35

**Ácido 2,6–dietil–isonicotínico**

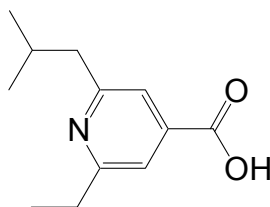
5 a) A una solución de éster terc-butílico del ácido 2,6–dicloro–isonicotínico (780 mg, 3,14 mmol), y complejo de 2,4,6–trivinilciclotriboroxano piridina (640 mg, 2,66 mmol, preparado de acuerdo con F. Kerins, D. F. O'Shea *J. Org. Chem.* **67** (2002) 4968–4971) en DME (12 ml), se agrega una solución de  $K_2CO_3$  ac. 2 M (3 ml) seguido por  $Pd(PPh_3)_4$  (30 mg, 0,041 mmol) y trifenilfosfina (50 mg, 0,187 mmol). La mezcla se agita a 100°C durante 15 horas antes de enfriarse hasta la temperatura ambiente, se diluye con éter dietílico y se lava con solución de NaOH ac. 1 N (3x30 ml). La fase ac. se extrae una vez más con éter dietílico y los extractos orgánicos combinados se secan sobre  $Na_2SO_4$ , se filtran y evaporan. El producto en bruto se purifica mediante CC sobre gel de sílice eluyendo con heptano:EA 5:1 para proporcionar éster terc-butílico del ácido 2,6–divinil–isonicotínico (703 mg) en forma de un aceite incoloro; CL–EM:  $t_R = 1,03$  min,  $[M+1]^+ = 232,01$ .

15 b) A una solución de éster terc-butílico del ácido 2,6–divinil–isonicotínico (703 mg, 3,04 mmol) en metanol (15 ml), se agrega Pd/C (50 mg, Pd al 10%) y la mezcla se agita bajo 101,325 kPa (1 atm) de  $H_2$  a temperatura ambiente durante 15 h. El catalizador se separa por filtración y el filtrado se evapora. El residuo remanente se purifica mediante CC sobre gel de sílice eluyendo con heptano:EA 5:1 para proporcionar éster terc-butílico del ácido 2,6–dietil–isonicotínico (635 mg) en forma de un aceite incoloro; CL–EM:  $t_R = 1,05$  min,  $[M+1]^+ = 236,13$ .

20 c) Una solución de éster terc-butílico del ácido 2,6–dietil–isonicotínico (635 mg, 2,70 mmol) en HCl ac. 6 N (10 ml) se agita a 95°C durante 15 horas antes de la evaporación del disolvente. El residuo se seca en AV para proporcionar clorhidrato del ácido 2,6–dietil–isonicotínico (523 mg) en forma de un sólido incoloro, CL–EM:  $t_R = 0,42$  min;  $[M+1]^+ = 180,31$ ; RMN de  $^1H$  ( $D_6$ –DMSO):  $\delta$  7,95 (s, 2H), 3,05 (c, J = 7,5 Hz, 4H), 1,31 (t, J = 7,5 Hz, 6H).

**Ácido 2,6–diisobutil–isonicotínico**

25 Se prepara clorhidrato del ácido 2,6–diisobutil–isonicotínico comenzando a partir de éster terc-butílico del ácido 2,6–dicloro–isonicotínico y complejo de 2,4,6–tri–(2–metil–propenil)–cicloboroxano piridina de forma similar a ácido 2,6–dietil–isonicotínico; CL–EM:  $t_R = 0,68$  min;  $[M+1]^+ = 236,40$ ; RMN de  $^1H$  ( $D_6$ –DMSO):  $\delta$  7,90 (s, 2H), 2,92 (d, J = 6,3 Hz, 4H), 2,10 (hept, J = 6,8 Hz, 2H), 0,90 (t, J = 6,5 Hz, 6H).

**Ácido 2–etil–6–isobutil–isonicotínico**

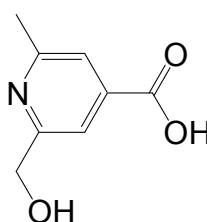
30 a) A una solución de éster terc-butílico del ácido 2,6–dicloro–isonicotínico (500 mg, 2,02 mmol), y complejo de 2,4,6–trivinilciclotriboroxano piridina (170 mg, 0,706 mmol) en DME (12 ml), se agrega una solución de  $K_2CO_3$  ac. 2 M (3 ml), seguida de  $Pd(PPh_3)_4$  (30 mg, 0,041 mmol) y trifenilfosfina (50 mg, 0,187 mmol). La mezcla se agita a 45°C durante 15 h. Luego se agrega complejo de 2,4,6–Tri–(2–metil–propenil)–cicloboroxano piridina (594 mg, 1,83 mmol) a la mezcla y se continua agitando a 100°C durante 15 horas. La mezcla se enfría hasta la temperatura ambiente, se diluye con solución de NaOH ac. 1 N y se extrae dos veces con éter dietílico. Los extractos orgánicos se lavan con solución de NaOH ac. 1 N (2x30 ml), y salmuera, se secan sobre  $Na_2SO_4$ , se filtran y se evaporan. El residuo remanente se purifica mediante CC sobre gel de sílice eluyendo con heptano:EA a una proporción 5:1 para proporcionar éster terc-butílico del ácido 2–(2–metil–propenil)–6–vinil–isonicotínico (780 mg) en forma de un aceite

incolore que contenía éster terc-butílico del ácido 2,6-di-(2-metil-propenil)-isonicotínico como impureza; CL-EM:  $t_R = 1,01$  min,  $[M+1]^+ = 260,14$ .

5 b) A una solución del éster terc-butílico del ácido 2-(2-metil-propenil)-6-vinil-isonicotínico mencionado con anterioridad (444 mg, 1,71 mmol) en metanol (15 ml), se agrega Pd/C (50 mg, Pd al 10%) y la mezcla se agita a una presión de 101,325 kPa (1 atm) de  $H_2$  a temperatura ambiente durante 15 h. El catalizador se separa por filtración y el filtrado se evapora. El residuo remanente se purifica mediante CC sobre gel de sílice eluyendo con heptano:EA a una proporción de 5:1 para proporcionar éster terc-butílico del ácido 2-etil-6-isobutil-isonicotínico (391 mg) en forma de un aceite incoloro; CL-EM:  $t_R = 1,15$  min,  $[M+1]^+ = 264,11$ .

10 c) Una solución de éster terc-butílico del ácido 2-etil-6-isobutil-isonicotínico (391 mg, 1,49 mmol) en HCl ac. 6 N (15 ml) se agita a  $65^\circ C$  durante 2 días antes de la evaporación del disolvente. El residuo se seca a HV para proporcionar clorhidrato del ácido 2-etil-6-isobutil-isonicotínico (334 mg) en forma de un sólido incoloro, CL-EM:  $t_R = 0,58$  min,  $[M+1]^+ = 208,04$ .

#### Ácido 2-hidroximetil-6-metil-isonicotínico



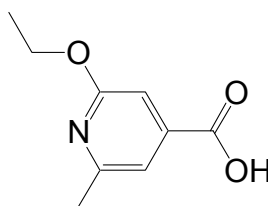
15 a) Una suspensión de ácido 2-metil-isonicotínico (400 mg, 2,92 mmol) en metanol (50 ml) y  $H_2SO_4$  (0,5 ml) se somete a reflujo durante 24 horas. A la solución transparente se le agrega una solución de peroxidilsulfato amónico ( $(NH_4)_2S_2O_8$ ; 1,33 g, 5,83 mmol) en agua (3 ml) y se continua el reflujo durante 1 h. Se agrega otra porción de peroxidilsulfato amónico ( $(NH_4)_2S_2O_8$ ; 1,33 g, 5,83 mmol) en agua (3 ml) y se continua el reflujo durante 3 horas antes de agregarse una tercera porción de peroxidilsulfato amónico ( $(NH_4)_2S_2O_8$ ; 0,65 g, 2,91 mmol) en agua (1,5 ml). Se continua el reflujo durante 2 horas, la mezcla se enfría hasta la temperatura ambiente y se elimina el metanol a presión reducida. La mezcla remanente se diluye con solución de  $NaHCO_3$  ac. sat. (100 ml), se extrae con EA (3x150 ml) y se lava con solución de  $NaHCO_3$  ac. sat. (100 ml). Los extractos orgánicos combinados se secan sobre  $MgSO_4$ , se filtran, se concentran y se secan brevemente a HV para proporcionar éster metílico del ácido 2-hidroximetil-6-metil-isonicotínico (400 mg) en forma de un sólido de color amarillo claro; CL-EM:  $t_R = 0,44$  min,  $[M+1]^+ = 182,01$ ; RMN de  $^1H$  ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  2,65 (s, 3 H), 3,69 (t,  $J = 4,5$  Hz, 1 H), 3,97 (s, 3 H), 4,81 (d,  $J = 4,5$  Hz, 2 H), 7,63 (s, 1 H), 7,64 (s, 1 H).

20

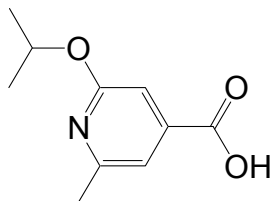
25

b) Una solución de éster metílico del ácido 2-hidroximetil-6-metil-isonicotínico (500 mg, 2,76 mmol) en HCl ac. al 32% (10 ml) se agita a  $60^\circ C$  durante 5 horas antes de que se evapore y se seca a HV para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (480 mg); CL-EM:  $t_R = 0,16$  min,  $[M+1]^+ = 168,04$ .

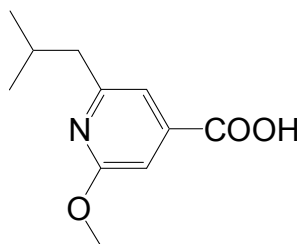
#### 30 Ácido 2-etoxi-6-metil-isonicotínico



35 A una solución de K-terc-butilato (1,99 g, 17,7 mmol) en etanol (25 ml), se le agrega ácido 2-cloro-6-metil-isonicotínico. La mezcla de reacción se agita a  $90^\circ C$  durante 7 días. La mezcla se enfría hasta la temperatura ambiente, se diluye con agua y se extrae con éter dietílico (3x50 ml). La fase acuosa se acidifica agregando HCl ac. 1 N y luego se extrae tres veces más con éter dietílico (3x30 ml). Los extractos orgánicos se combinan, se secan sobre  $Na_2SO_4$ , se filtran y se concentran. El producto en bruto se purifica mediante CC sobre gel de sílice eluyendo con heptano:EA a una proporción de 1:1 para proporcionar ácido 2-etoxi-6-metil-isonicotínico (237 mg) en forma de un polvo blanco, CL-EM:  $t_R = 0,60$  min;  $[M+1]^+ = 182,24$ ; RMN de  $^1H$  ( $CD_3OD$ ):  $\delta$  7,27 (s, 1 H), 7,04 (s, 1 H), 4,33 (c,  $J = 7,0$  Hz, 2 H), 2,46 (s, 3 H), 1,37 (t,  $J = 7,0$  Hz, 3 H).

**Ácido 2-isopropoxi-6-metil-isonicotínico**

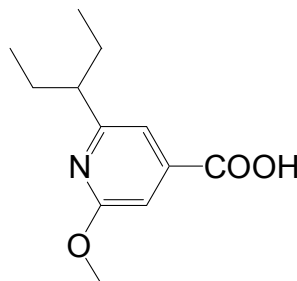
Se prepara ácido 2-isopropoxi-6-metil-isonicotínico comenzando a partir de ácido 2-cloro-6-metil-isonicotínico de forma similar a ácido 2-etoxi-6-metil-isonicotínico utilizando isopropanol como disolvente; CL-EM:  $t_R = 0,70$  min,  $[M+1]^+ = 196,04$ .

5 **Ácido 2-isobutil-6-metoxi-isonicotínico**

10 a) A una suspensión de ácido 2-cloro-6-metoxi-isonicotínico (2,00 g, 10,7 mmol) en metanol (100 ml), se agrega  $H_2SO_4$  (2 ml). La mezcla se agita a  $65^\circ C$  durante 20 horas. La solución se enfría hasta la temperatura ambiente. Se forma un precipitado. El material sólido se recolecta, se lava con metanol y se seca para proporcionar éster metílico del ácido 2-cloro-6-metoxi-isonicotínico (1,66 g) como un sólido blanco; CL-EM:  $t_R = 1,29$  min;  $[M+1]^+ = 202,00$ .

15 b) A una solución del éster metílico del ácido 2-cloro-6-metoxi-isonicotínico (1,66 g, 8,23 mmol) en THF seco (50 ml), se agrega  $Fe(acac)_3$  (320 mg, 0,901 mmol) seguido por NMP (1,1 ml, 11,5 mmol). La mezcla se enfría hasta  $-74^\circ C$  antes de agregarse una solución 2 M de cloruro de isobutilmagnesio (7 ml, 14,0 mmol) en THF. Se continúa agitando a  $-75^\circ C$  durante 1 h, antes de que la mezcla se calentara hasta  $0^\circ C$ . La reacción se templata agregando cuidadosamente agua. La mezcla se diluye con EA, se lava con agua seguido de salmuera, se seca sobre  $MgSO_4$ , se filtra y se concentra para proporcionar éster metílico del ácido 2-isobutil-6-metoxi-isonicotínico en bruto (1,20 g) en forma de un aceite; CL-EM:  $t_R = 1,37$  min;  $[M+1]^+ = 224,12$ .

20 c) Una solución de éster metílico del ácido 2-isobutil-6-metoxi-isonicotínico (1,20 g, 5,38 mmol) en HCl ac. al 25% (60 ml) se agita a  $65^\circ C$  durante 16 h. El disolvente se elimina al vacío y el residuo se seca a HV para proporcionar clorhidrato del ácido 2-isobutil-6-metoxi-isonicotínico (1,20 g) en forma de un sólido; CL-EM\*:  $t_R = 0,48$  min,  $[M+1]^+ = 210,1$ .

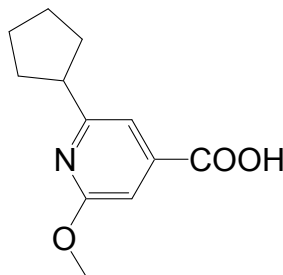
**Ácido 2-(1-etil-propil)-6-metoxi-isonicotínico**

25 a) En atmósfera de argón, se agrega  $Pd(dppf)$  (83 mg, 101  $\mu mol$ ) a una solución del éster metílico del ácido 2-cloro-6-metoxi-isonicotínico (2,00 g, 9,92 mmol, ver la preparación del ácido 2-isobutil-6-metoxi-isonicotínico) en dioxano (30 ml). A esta mezcla, se le agrega una solución de bromuro de 1-etil-propilcinc (1,17 g, 9,92 mmol, 20 ml de una solución 0,5 M en THF). La mezcla se agita a  $85^\circ C$  durante 16 horas antes de que la reacción se inactive cuidadosamente con agua y se extrae dos veces con EA. Los extractos orgánicos combinados se secan sobre  $MgSO_4$ , se filtran y se concentran. El producto en bruto se purifica mediante CC sobre gel de sílice eluyendo con heptano:EA 9:1 para proporcionar éster metílico del ácido 2-(1-etil-propil)-6-metoxi-isonicotínico (1,17 g) en forma de un aceite de color amarillo claro; CL-EM:  $t_R = 1,08$  min;  $[M+1]^+ = 238,03$ .

30

b) Una solución de éster metílico del ácido 2-(1-etil-propil)-6-metoxi-isonicotínico (1,17 g, 4,97 mmol) en HCl ac. al 25% (25 ml) se agita a 70°C durante 16 h. El disolvente se evaporó y el residuo se secó en AV para proporcionar el compuesto del título (2,00 g) en forma de un sólido amarillo; CL-EM:  $t_R = 0,94$  min;  $[M+1]^+ = 224,01$ .

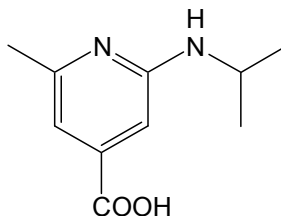
#### Ácido 2-ciclopentil-6-metoxi-isonicotínico



5

El compuesto del título se obtiene como un sólido blanco de forma similar a los procedimientos proporcionados para el ácido 2-(1-etil-propil)-6-metoxi-isonicotínico mencionado con anterioridad; CL-EM:  $t_R = 0,93$  min;  $[M+1]^+ = 221,99$ .

#### Ácido 2-isopropilamino-6-metil-isonicotínico



10

a) Una solución de ácido 2-cloro-6-metil-isonicotínico (15,5 g, 90,3 mmol) en etanol (200 ml) y  $H_2SO_4$  (0,5 ml) se agita a 75°C durante 24 h. El disolvente se evapora y el residuo se disuelve en EA (200 ml). La solución se lava con solución de  $NaHCO_3$  ac. sat. (70 ml) y agua (70 ml), se seca sobre  $MgSO_4$ , se filtra, se concentra y se seca en AV para proporcionar éster etílico del ácido 2-cloro-6-metil-isonicotínico (16,3 g) en forma de un polvo rosado; CL-EM:  $t_R = 0,92$  min;  $[M+1]^+ = 200,17$ .

15

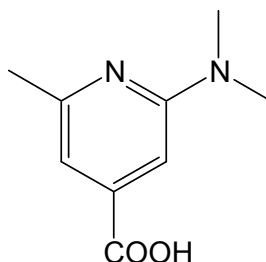
b) A una solución de éster etílico del ácido 2-cloro-6-metil-isonicotínico (5,20 g, 26,0 mmol) en dioxano (200 ml), se agrega  $Cs_2CO_3$  (25,5 g, 78,1 mmol) e isopropilamina (9,24 g, 156,3 mmol). La mezcla se desgasifica y se coloca bajo  $N_2$  antes se agregan Xantphos (5,43 g, 9,38 mmol) y acetato de Pd(II) (1,17 g, 5,26 mmol). La mezcla se agita en un recipiente sellado a 85°C durante 18 h. La mezcla se enfría hasta la temperatura ambiente, se filtra y se concentra. El producto en bruto se purifica mediante CC sobre gel de sílice eluyendo con heptano:EA a una proporción de 7:3 para proporcionar éster etílico del ácido 2-isopropilamino-6-metil-isonicotínico (3,91 g) en forma de un sólido de color naranja; CL-EM:  $t_R = 0,67$  min;  $[M+1]^+ = 223,10$ .

20

c) Una solución de éster etílico del ácido 2-isopropilamino-6-metil-isonicotínico (3,90 g, 17,5 mmol) en HCl ac. al 32% (100 ml) se agita a 70°C durante 5 horas antes de enfriarse hasta la temperatura ambiente y se concentra. El residuo se seca en AV para proporcionar clorhidrato del ácido 2-isopropilamino-6-metil-isonicotínico (4,20 g) en forma de una resina de color naranja; CL-EM:  $t_R = 0,52$  min;  $[M+1]^+ = 195,09$ .

25

#### Ácido 2-dimetilamino-6-metil-isonicotínico



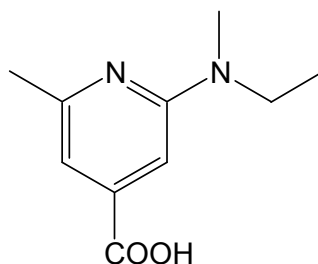
30

a) Se suspende el ácido 2-cloro-6-metil-isonicotínico (7,55 g, 44,0 mmol) en tolueno (150 ml) a 80°C y luego se trata con di-terc-butil acetal de N,N-dimetilformamida (50 ml, 209 mmol). La mezcla se agita a 80°C durante 3 h, luego a la temperatura ambiente durante 72 h. La solución transparente se diluye con éter dietílico (250 ml), se lava con solución de  $NaHCO_3$  ac. sat. (4x50 ml), se seca sobre  $MgSO_4$ , se filtra y se concentra. El producto en bruto se

purifica mediante MPLC sobre gel de sílice eluyendo con heptano:acetato de etilo para proporcionar éster terc-butílico del ácido 2-cloro-6-metil-isonicotínico (8,57 g) en forma de un aceite de color marrón el cual solidifica lentamente; CL-EM:  $t_R = 0,99$  min;  $[M+H]^+ = 213,24$  (-15); RMN de  $^1H$  ( $D_6$ -DMSO):  $\delta$  1,56 (s, 9 H), 2,54 (s, 3 H), 7,59 (s, 1 H), 7,66 (s, 1 H).

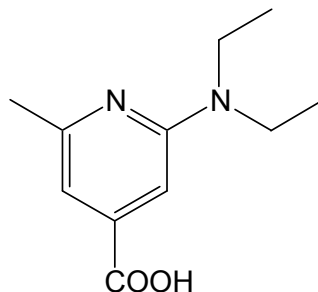
- 5 b) En atmósfera de argón, una solución de éster terc-butílico del ácido 2-cloro-6-metil-isonicotínico (625 mg, 2,75 mmol), Na terc-butolato (396 mg, 4,10 mmol), Xantphos (173 mg, 0,30 mmol) y  $Pd(OAc)_2$  (83 mg, 0,37 mmol) en dimetilamina 2 M en THF (35 ml) se agita a  $110^\circ C$  durante 18 h. La mezcla de reacción oscura se enfría hasta la temperatura ambiente, se diluye con HCl ac. 6 N y se extrae con éter dietílico (4x60 ml). Los extractos orgánicos se concentran, el residuo se disuelve en HCl ac. 6 N y se calienta hasta  $100^\circ C$  durante 18 h. La suspensión naranja se concentra, se disuelve en NaOH ac. 1 N (40 ml) y se concentra nuevamente. El residuo se disuelve en NaOH ac. 1 N (3 ml) y metanol y se separa por MPLC sobre RP- $C_{18}$  gel de sílice para proporcionar ácido 2-dimetilamino-6-metil-isonicotínico (1,1 g) en forma de un aceite de color beige; CL-EM:  $t_R = 0,44$  min,  $[M+H]^+ = 181,07$ .

#### Ácido 2-(etil-metil-amino)-6-metil-isonicotínico



- 15 El compuesto del título se obtiene como cristales amarillos (420 mg) de forma análoga al ácido 2-dimetilamino-6-metil-isonicotínico comenzando a partir de éster terc-butílico del ácido 2-cloro-6-metil-isonicotínico (730 mg, 3,21 mmol) y etil-metilamina; CL-EM:  $t_R = 0,50$  min;  $[M+H]^+ = 195,05$ ; RMN de  $^1H$  ( $D_6$ -DMSO):  $\delta$  1,08 (t,  $J = 6,8$  Hz, 3 H), 2,38 (s, 3 H), 3,03 (s, 3 H), 3,60 (c,  $J = 6,8$  Hz, 2 H), 6,85 (s, 2 H).

#### Ácido 2-dietilamino-6-metil-isonicotínico



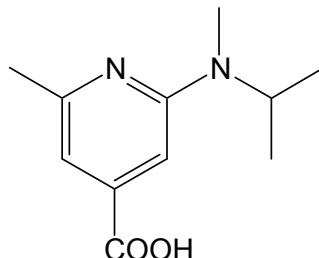
- 20 a) Una solución de ácido 2,6-dicloroisonicotínico (20,0 g, 104 mmol) en etanol (250 ml) y  $H_2SO_4$  (5 ml) se agita a  $80^\circ C$  durante 28 h. El disolvente se elimina al vacío y el residuo se disuelve en EA, se lava con solución de  $NaHCO_3$  ac. sat. y agua, se seca sobre  $MgSO_4$ , se filtra y evapora para proporcionar éster etílico del ácido 2,6-dicloroisonicotínico (17,7 g) en forma de un sólido de color marrón; CL-EM:  $t_R = 1,31$  min.
- 25 b) Una solución de éster etílico del ácido 2,6-dicloroisonicotínico (14,0 g, 63,6 mmol) en dietilamina (25 ml) se agita a  $100^\circ C$  durante 7 h. Los compuestos volátiles se evaporan y el residuo se purifica mediante CC sobre gel de sílice eluyendo con heptano:EA 9:1 para proporcionar éster etílico del ácido 2-cloro-6-dietilamino-isonicotínico (10,1 g, contiene éster metílico del ácido 2-cloro-6-dietilamino-isonicotínico el cual se forma durante la transferencia de la mezcla de reacción a un matraz de fondo redondo utilizando metanol); CL-EM:  $t_R = 1,09$  min.
- 30 c) A una solución de éster etílico del ácido 2-cloro-6-dietilamino-isonicotínico (10,1 g, 31,6 mmol) en dioxano (120 ml), se agrega  $Pd(dppf)$  (262 mg, 0,322 mmol). Se agrega por goteo  $MeZnCl$  (8,40 g, 72,4 mmol) a la mezcla antes de agitarse a  $75^\circ C$  durante 18 h. La mezcla se diluye cuidadosamente con agua, luego se extrae con EA. Los extractos orgánicos combinados se secan sobre  $MgSO_4$ , se filtran y se concentran. El producto en bruto se purifica mediante CC sobre gel de sílice eluyendo con heptano:EA a una proporción de 9:1 para proporcionar éster etílico del ácido 2-dietilamino-6-metil-isonicotínico (6,39 g, que contiene algo de éster metílico) en forma de un aceite de color amarillo claro; CL-EM:  $t_R = 0,70$  min,  $[M+H]^+ = 237,11$ .

d) Una solución de éster etílico del ácido 2-dietilamino-6-metil-isonicotínico (6,39 g, 27,0 mmol) en HCl ac. 6 N (100 ml) se agita a  $80^\circ C$  durante 72 horas antes de la eliminación del disolvente al vacío. El sólido remanente se seca en AV para proporcionar clorhidrato de ácido 2-dietilamino-6-metil-isonicotínico (6,96 g) en forma de un sólido



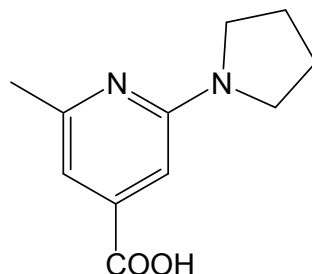
amarillo; CL-EM:  $t_R = 0,53$  min;  $[M+H]^+ = 209,09$ ; RMN de  $^1H$  ( $D_6$ -DMSO):  $\delta$  1,17 (t,  $J = 6,8$  Hz, 6 H), 2,51 (s, 3 H), 3,68 (c,  $J = 6,3$  Hz, 4 H), 6,96 (s, 1 H), 7,15 (s ancho, 1 H).

**Ácido 2-(isopropil-metil-amino)-6-metil-isonicotínico**



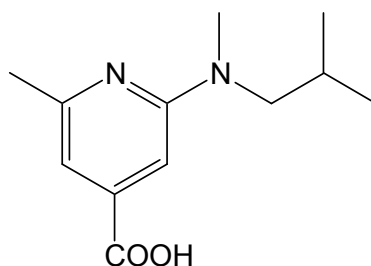
- 5 El compuesto del título se prepara de forma análoga al clorhidrato del ácido 2-dietilamino-6-metil-isonicotínico utilizando isopropilmetilamina; CL-EM:  $t_R = 0,54$  min;  $[M+H]^+ = 209,09$ ; RMN de  $^1H$   $\delta$  1,37 (d,  $J = 6,3$  Hz, 6 H), 2,64 (s, 3 H), 3,17 (s, 3 H), 4,50-4,60 (m, 1 H), 7,16 (s, 1 H), 7,62 (s, 1 H).

**Ácido 2-metil-6-pirrolidin-1-il-isonicotínico**



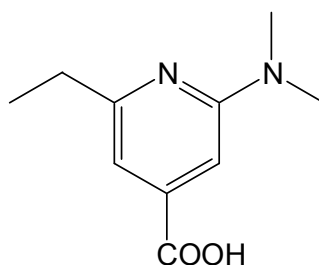
- 10 Una solución del ácido 2-cloro-6-metil-isonicotínico (1,03 g, 5,98 mmol) en pirrolidina (5 ml) se agita a 85°C durante 6 días. La mezcla se diluye con NaOH ac. 1 N (40 ml) y el disolvente se elimina al vacío. El producto en bruto se disuelve nuevamente en NaOH ac. 1 N (3 ml) y metanol (1 ml) y se purifica mediante MPLC sobre RP-C<sub>18</sub>-gel de sílice para proporcionar ácido 2-metil-6-pirrolidin-1-il-isonicotínico (1,18 g) en forma de un sólido de color beige; CL-EM:  $t_R = 0,52$  min;  $[M+H]^+ = 207,06$ ; RMN de  $^1H$  ( $D_6$ -DMSO):  $\delta$  1,89-1,94 (m, 4 H), 2,27 (s, 3 H), 3,33-3,38 (m, 4 H), 6,61 (s, 1 H), 6,77 (s, 1 H).
- 15

**Ácido 2-(isobutil-metil-amino)-6-metil-isonicotínico**



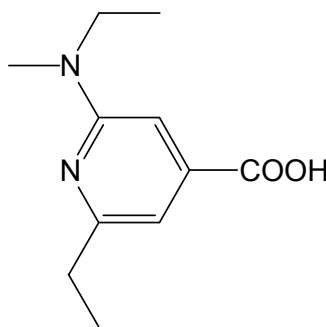
- 20 El compuesto del título se prepara de forma análoga al ácido 2-dimetilamino-6-metil-isonicotínico comenzando a partir de ácido 2-cloro-6-metil-isonicotínico y utilizando isobutil-metil-amina; CL-EM:  $t_R = 0,61$  min,  $[M+H]^+ = 223,10$ .

**Ácido 2-dimetilamino-6-etil-isonicotínico**



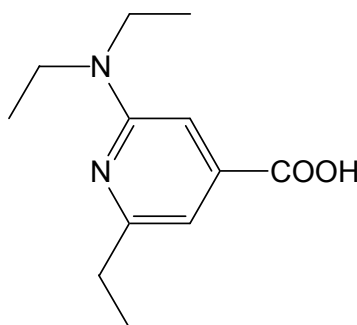
- 5 a) Se suspende ácido 2,6-dicloro-isonicotínico (11,2 g, 57,1 mmol) en tolueno (150 ml) a 80°C y luego se trata con Di-terc-butyl acetal de N,N-dimetilformamida (50 ml, 209 mmol). La mezcla oscura se agita a 80°C durante 12 h, luego a temperatura ambiente durante 16 h. La solución oscura se diluye con éter dietílico (400 ml), se lava con solución de NaHCO<sub>3</sub> ac. sat. (3x100 ml), se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtra y se concentra. El producto en bruto se purifica mediante MPLC sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de EA en heptano para proporcionar éster terc-butílico del ácido 2,6-dicloro-isonicotínico (14,2 g) en forma de un aceite de color marrón el cual solidifica lentamente; CL-EM: t<sub>R</sub> = 1,05 min; RMN de <sup>1</sup>H (D<sub>6</sub>-DMSO): δ 1,56 (s, 9 H), 7,85 (s, 2 H).
- 10 b) Una solución de color rojo a marrón de éster terc-butílico del ácido 2,6-dicloro-isonicotínico (1,49 g, 6,0 mmol) en dimetilamina 2 M en THF (20 ml) se agita a 65°C durante 2 h, luego a 80°C durante 2 horas y finalmente a 110°C durante 12 horas en una autoclave. La mezcla se concentra para proporcionar éster terc-butílico del ácido 2-cloro-6-dimetilamino-isonicotínico en bruto (2,0 g) en forma de un residuo de color marrón; CL-EM: t<sub>R</sub> = 1,08 min; [M+H]<sup>+</sup> = 257,32; RMN de <sup>1</sup>H (D<sub>6</sub>-DMSO): δ 1,54 (s, 9 H), 3,06 (s, 6 H), 6,85 (s, 1 H), 6,92 (s, 1 H).
- 15 c) A una solución de éster terc-butílico del ácido 2-cloro-6-dimetilamino-isonicotínico (770 mg, 3,00 mmol) en dioxano (45 ml), se agrega Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1270 mg, 3,90 mmol) seguido por P(terc.-Bu)<sub>3</sub> (30 mg, 0,15 mmol) y complejo de 2,4,6-trivinilciclotriboroxano piridina (722 mg, 3,00 mmol, preparado de acuerdo con F. Kerins, D. F. O'Shea *J. Org. Chem.* **67** (2002) 4968–4971). La mezcla se desgasifica y se coloca en atmósfera de argón antes del agregado de Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (82 mg, 0,09 mmol). La mezcla se agita a 100°C durante 15 horas antes de enfriarse hasta la temperatura ambiente y se filtra sobre una almohadilla de gel de sílice corta eluyendo con DCM. El líquido filtrado se concentra y se purifica en placas de TLC prep. con DCM para proporcionar éster terc-butílico del ácido 2-dimetilamino-6-vinil-isonicotínico (885 mg) en forma de una resina de color rojo a marrón; CL-EM: t<sub>R</sub> = 0,82 min, [M+1]<sup>+</sup> = 249,37.
- 20 d) A una solución de éster terc-butílico del ácido 2-dimetilamino-6-vinil-isonicotínico (877 mg, 3,53 mmol) en metanol (15 ml), se agrega Pd/C (150 mg, Pd al 10%) y la mezcla se agita bajo 202,65 kPa (2 atm) de H<sub>2</sub> a temperatura ambiente durante 3 h. El catalizador se separa por filtración y el filtrado se evapora para proporcionar éster terc-butílico del ácido 2-dimetilamino-6-etil-isonicotínico en bruto; CL-EM: t<sub>R</sub> = 0,76 min, [M+1]<sup>+</sup> = 251,10. Este material se disuelve en HCl ac. 6 N (60 ml) y la mezcla se agita a 80°C durante 72 horas antes de la evaporación del disolvente. El producto en bruto se purifica mediante MPLC sobre RP-C<sub>18</sub>-gel de sílice para proporcionar ácido 2-dimetilamino-6-etil-isonicotínico (332 mg) en forma de un aceite de color naranja, CL-EM: t<sub>R</sub> = 0,51 min, [M+1]<sup>+</sup> = 195,10.

30 **Ácido 2-etil-6-(etil-metil-amino)-isonicotínico**



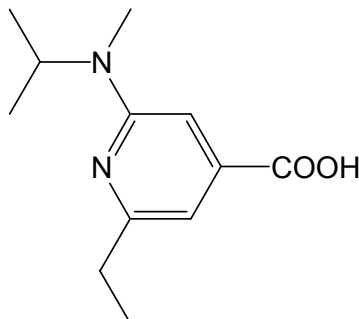
- 35 Se prepara ácido 2-etil-6-(etil-metil-amino)-isonicotínico de forma análoga al ácido 2-dimetilamino-6-etil-isonicotínico utilizando etil-metil-amina; CL-EM: t<sub>R</sub> = 0,56 min; [M+1]<sup>+</sup> = 209,20; RMN de <sup>1</sup>H (D<sub>6</sub>-DMSO): δ 1,16 (t, J = 7,0 Hz, 3 H), 1,24 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 2,95 (c, J = 7,0 Hz, 2 H), 3,57 (s, 3 H), 3,76 (q, J = 6,3 Hz), 6,98 (s, 1 H), 7,23 (s, 1 H).

**Ácido 2-dietilamino-6-etil-isonicotínico**



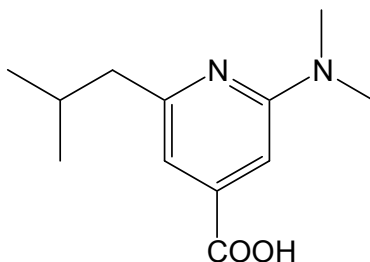
El compuesto del título se prepara de forma análoga al ácido 2-dimetilamino-6-etil-isonicotínico utilizando dietilamina; CL-EM:  $t_R = 0,55$  min,  $[M+1]^+ = 223,37$ .

**Ácido 2-etil-6-(isopropil-metil-amino)-isonicotínico**



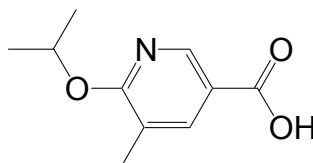
- 5 El compuesto del título se prepara de forma análoga al ácido 2-dimetilamino-6-etil-isonicotínico utilizando isopropilmetilamina; CL-EM:  $t_R = 0,54$  min,  $[M+1]^+ = 223,37$ .

**Ácido 2-dimetilamino-6-isobutil-isonicotínico**



- 10 El compuesto del título se prepara de forma análoga al ácido 2-dimetilamino-6-etil-isonicotínico utilizando complejo de 2,4,6-tris-(2-metil-propenil)-ciclotriboroxano piridina en la reacción de acoplamiento Suzuki; CL-EM:  $t_R = 0,54$  min,  $[M+1]^+ = 223,37$ .

**Ácido 6-isopropoxi-5-metil-nicotínico**



- 15 a) Una solución de ácido 5,6-dicloronicotínico (5,0 g, 26,0 mmol) en etanol seco (300 ml) y clorotrimetilsilano (33 ml, 10 eq.) se agita a temperatura ambiente durante 16 h. El disolvente se evapora, el residuo se disuelve en éter dietílico (200 ml) y se lava con una solución de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  ac. sat. (75 ml) y salmuera (50 ml). La fase orgánica se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtra y evapora para proporcionar éster etílico del ácido 5,6-dicloronicotínico (5,8 g) en forma de un sólido; CL-EM:  $t_R = 0,96$  min,  $[M+1]^+ = 219,93$ .
- 20 b) Se agrega éster etílico del ácido 5,6-dicloronicotínico (5,33 g, 24,2 mmol) a una solución de K<sub>OT</sub>Bu (2,72 g, 24,2 mmol) en isopropanol (50 ml). La mezcla se calienta a 80°C durante 15 horas antes del agregado de otra porción de K<sub>OT</sub>Bu (272 mg, 2,42 mmol). Se continúa agitando a 80°C durante 24 h. La mezcla se diluye con solución de  $\text{NaHCO}_3$  ac. sat., se extrae con éter dietílico, y los extractos orgánicos combinados se secan ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtran y se concentran. El producto en bruto se purifica mediante CC sobre gel de sílice eluyendo con heptano:EA en una proporción de 9:1 para proporcionar éster isopropílico del ácido 5-cloro-6-isopropoxi-nicotínico; CL-EM:  $t_R = 1,10$  min,  $[M+1]^+ = 258,05$ .
- 25 c) A una solución de éster isopropílico del ácido 5-cloro-6-isopropoxi-nicotínico (235 mg, 0,912 mmol) en dioxano (5 ml), se agrega 2,4,6-trimetil-ciclotriboroxano (114 mg, 0,912 mmol),  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (386 mg, 1,19 mmol) y tri-terc.-butilfosfina (7,4 mg, 36  $\mu\text{mol}$ ). La mezcla se desgasifica y se coloca en atmósfera de argón antes de agregar
- 30  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (17 mg, 18  $\mu\text{mol}$ ). La mezcla se agita a 100°C durante 18 h. La mezcla se enfría hasta la temperatura ambiente, se diluye con agua y solución de  $\text{NaHCO}_3$  ac. sat. y se extrae con EA. El extracto orgánico se seca sobre

MgSO<sub>4</sub>, se filtra y se concentra. El producto en bruto se purifica sobre placas de TLC prep. con heptano:EA en una proporción de 9:1 para proporcionar éster isopropílico del ácido 6-isopropoxi-5-metil-nicotínico (90 mg) en forma de un aceite incoloro; CL-EM: t<sub>R</sub> = 1,08 min; [M+1]<sup>+</sup> = 238,08; RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,35–1,41 (m, 12 H), 2,20 (s, 3 H), 5,20–5,30 (m, 1 H), 5,37–5,48 (m, 1 H), 7,95 (s, 1 H), 8,67 (s, 1 H). El compuesto del título puede obtenerse hidrolizando éster isopropílico del ácido 6-isopropoxi-5-metil-nicotínico de acuerdo con el procedimiento proporcionado en la etapa d) de la preparación de ácido 5,6-diisobutil-nicotínico.

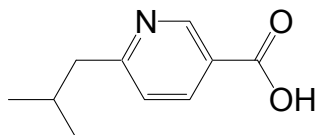
alternativamente:

a) A una solución de terc-butolato potásico (1,26 g, 11,3 mmol) en isopropanol (30 ml), se agrega 2,5-dibromo-3-picolina (2,89 g, 11,3 mmol). La mezcla se agita a 80°C durante 15 horas antes del agregado de otra porción de terc-butolato potásico (2,53 g, 27,5 mmol). Se continúa agitando a 80°C durante 24 horas antes de diluir la mezcla con solución de NaHCO<sub>3</sub> ac. sat.. La mezcla se extrae con éter, el extracto orgánico se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra y se concentra. El producto en bruto se purifica mediante CC sobre gel de sílice eluyendo con heptano:EA 9:1 para proporcionar 5-bromo-2-isopropoxi-3-metilpiridina (1,24 g) en forma de un aceite incoloro; CL-EM: t<sub>R</sub> = 1,06 min; [M+1]<sup>+</sup> = 230,00; RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,35 (d, J = 6,3 Hz, 6 H), 2,16 (s, 3 H), 5,27 (hept, J = 6,3 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 8,02 (d, J = 2,0 Hz, 1 H).

b) Una solución de 5-bromo-2-isopropoxi-3-metilpiridina (1,24 g, 5,39 mmol) y complejo de 2,4,6-trivinilciclotriboroxano piridina (1,27 g, 5,26 mmol) en DME (12 ml) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ac. 2 M (5 ml) se desgasifica y se coloca en atmósfera de argón antes del agregado de Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (112 mg, 0,097 mmol). La mezcla se agita a 80°C durante 15 horas antes de enfriarse hasta la temperatura ambiente, se diluye con éter (50 ml), se lava con solución de NaHCO<sub>3</sub> ac. sat. (2x30 ml), se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra y se concentra. El producto en bruto se purifica mediante CC sobre gel de sílice eluyendo con heptano:EA en una proporción de 9:1 para proporcionar 2-isopropoxi-3-metil-5-vinil-piridina (703 mg) en forma de un aceite de color amarillo pálido; CL-EM: t<sub>R</sub> = 1,01 min; [M+1]<sup>+</sup> = 178,11.

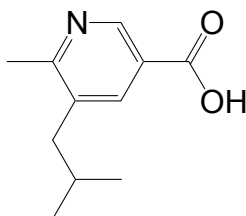
c) A una solución de 2-isopropoxi-3-metil-5-vinil-piridina (703 mg, 3,97 mmol) en acetona (80 ml), se agrega KMnO<sub>4</sub> (1,60 g, 10,1 mmol) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 18 h. La suspensión de color marrón oscuro se filtra y el líquido filtrado incoloro, transparente se evapora hasta sequedad para proporcionar ácido 6-isopropoxi-5-metil-nicotínico (1,06 g, como sal de potasio) en forma de un sólido blancuzco; CL-EM: t<sub>R</sub> = 0,86 min; [M+1]<sup>+</sup> = 196,09; RMN de <sup>1</sup>H (D<sub>2</sub>O): δ 1,31 (d, J = 6,3 Hz, 6 H), 2,14 (s, 3 H), 5,15 (hept, J = 7,0 Hz, 1H), 7,91 (s, 1 H), 8,34 (s, 1 H).

### 30 Ácido 6-isobutil-nicotínico



El ácido 6-isobutil-nicotínico se prepara de forma análoga a la del ácido 5-isobutil-6-metil-nicotínico a partir de éster etílico del ácido 6-cloronicotínico disponible en el mercado y cloruro de isobutilmagnesio; CL-EM: t<sub>R</sub> = 0,52 min, [M+1]<sup>+</sup> = 180,30.

### 35 Ácido 5-isobutil-6-metil-nicotínico



a) Una suspensión de ácido 5,6-dicloronicotínico (5,25 g, 27,3 mmol) en tolueno (200 ml) se calienta hasta 80°C y luego se trata lentamente en di-terc-butylacetal de N,N-dimetilformamida (20,0 g, 98,0 mmol). La mezcla toma un color ligeramente amarillo y transparente. Se continúan el calentamiento y la agitación durante 3 horas antes de que la solución se enfriara hasta la temperatura ambiente, se diluye con éter dietílico y se lava con solución ac. sat. de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. La fase orgánica se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra y el disolvente se evapora. El residuo se purifica mediante MPLC (SiO<sub>2</sub>) para proporcionar éster terc-butílico del ácido 5,6-dicloronicotínico (5,13 g). RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,62 (s, 9 H), 8,30 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 8,83 (d, J = 2,0 Hz, 1 H).

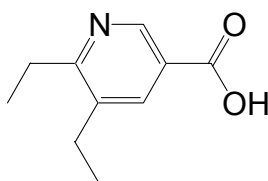
b) A una solución de éster terc-butílico del ácido 5,6-dicloronicotínico (3,37 g, 13,6 mmol), Fe(acac)<sub>3</sub> (719 mg, 2,04 mmol) y NMP (1,95 ml, 20 mmol) en THF (300 ml), se agrega lentamente una solución de cloruro de metilmagnesio en THF (3 M, 5,4 ml, 16,3 mmol) a -78°C. La solución marrón se vuelve turbia y negra. Se continúa la agitación

durante 1 hora a  $-75^{\circ}\text{C}$  antes de calentarse hasta  $0^{\circ}\text{C}$ . La reacción está incompleta y la mezcla se enfría nuevamente a  $-70^{\circ}\text{C}$ . Se agrega lentamente una tanda adicional de bromuro de metilmagnesio en THF (3 M, 5,4 ml, 16,3 mmol) a  $-70^{\circ}\text{C}$ . La mezcla de color verde oscuro se calienta lentamente hasta  $-20^{\circ}\text{C}$  y se temple cuidadosamente con HCl ac. 0,7 N (150 ml). La mezcla se extrae con éter dietílico (5 x 60 ml). Los extractos orgánicos combinados se secan sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtran y evaporan para proporcionar éster terc-butílico del ácido 5-cloro-6-metil-nicotínico en bruto en forma de un aceite amarillo (4,66 g); CL-EM:  $t_{\text{R}} = 1,03$  min,  $[\text{M}+1]^+ = 228,22$ .

c) Éster terc-butílico del ácido 5-cloro-6-metil-nicotínico (3,09 g, 13,5 mmol),  $\text{Fe}(\text{acac})_3$  (719 mg, 2,04 mmol) y NMP (1,95 ml, 20 mmol) se disuelven en THF (3 M, 500 ml) y se enfrían a  $-78^{\circ}\text{C}$ . Se agrega lentamente una solución de bromuro de isobutilmagnesio en THF (2 M, 13,6 mmol) a  $-75^{\circ}\text{C}$ . La solución marrón se vuelve turbia y amarilla. Se sigue agitando durante 1 hora a  $-75^{\circ}\text{C}$  antes de que se caliente lentamente hasta la temperatura ambiente. La reacción está incompleta, se agrega más  $\text{Fe}(\text{acac})_3$  (719 mg, 2,04 mmol) y la mezcla se enfría nuevamente a  $-70^{\circ}\text{C}$ . Se agrega lentamente más bromuro de metilmagnesio en THF (2 M, 13,6 mmol) a  $-70^{\circ}\text{C}$ . La mezcla de color verde oscuro se calienta lentamente hasta la temperatura ambiente y se agita durante 15 h. La mezcla es templada cuidadosamente con HCl ac. 0,7 N (150 ml). La mezcla se extrae con EA (6 x 60 ml). Los extractos orgánicos combinados se secan sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtran y evaporan. El residuo se purifica mediante MPLC de fase inversa para proporcionar éster terc-butílico del ácido 6-metil-5-isobutil-nicotínico en forma de un aceite de color negro (0,50 g); CL-EM:  $t_{\text{R}} = 0,84$  min,  $[\text{M}+1]^+ = 250,14$ .

d) A una solución de éster terc-butílico del ácido 6-metil-5-isobutil-nicotínico (0,50 g, 2 mmol) en dioxano (20 ml), se agrega HCl 4 N en dioxano (30 ml). La mezcla se agita durante 3 horas. El disolvente se evapora para proporcionar clorhidrato del ácido 5-isobutil-6-metil-nicotínico (0,52 g); CL-EM:  $t_{\text{R}} = 0,54$  min;  $[\text{M}+1]^+ = 194,29$ ; RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{D}_6$ -DMSO)  $\delta$  0,91 (d,  $J = 6,5$  Hz, 6 H), 1,91 (hept,  $J = 6,5$  Hz), 2,68 (d,  $J = 7,3$  Hz, 2 H), 2,73 (s, 3 H), 8,47 (d,  $J = 1,8$  Hz, 1 H), 8,90 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1 H).

#### Ácido 5,6-dietil-nicotínico

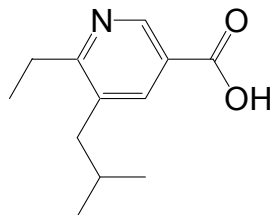


a) A una solución de éster terc-butílico del ácido 5,6-dicloronicotínico (5,00 g, 20,0 mmol), y complejo de 2,4,6-trivinilciclotriboroxano piridina (9,700 mg, 40 mmol) en dioxano (30 ml), se agrega una solución de  $\text{K}_2\text{CO}_3$  ac. 2 M (6 ml) seguido por  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (620 mg, 0,38 mmol) y trifenilfosfina (620 mg, 3,8 mmol). La mezcla se agita a  $100^{\circ}\text{C}$  durante 2 h, se enfría hasta la temperatura ambiente y se diluye con éter dietílico (200 ml). La mezcla se extrae con NaOH ac. 1 M (2 x 50 ml) y salmuera (50 ml). La fase orgánica se seca ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtra y evapora. El residuo se purifica mediante FC ( $\text{SiO}_2$ , EA-heptano) para proporcionar éster terc-butílico del ácido 5-cloro-6-vinil-nicotínico (4,0 g) en forma de un aceite amarillo; CL-EM:  $t_{\text{R}} = 1,05$  min,  $[\text{M}+1+\text{CH}_3\text{CN}]^+ = 281,36$ .

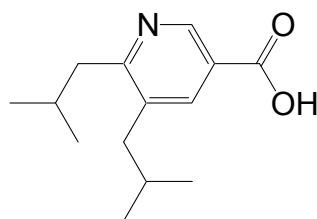
b) Una mezcla de éster terc-butílico del ácido 5-cloro-6-vinil-nicotínico (2,0 g),  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (3,4 g), tri(terc.-butil)fosfina (0,04 eq.), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0,02 eq.), y complejo de 2,4,6-trivinilciclotriboroxano piridina (2,0 g) en dioxano (30 ml) se desgasifica y se calienta a  $100^{\circ}\text{C}$  durante 15 h. La mezcla se enfría hasta la temperatura ambiente, y se diluye con éter dietílico (200 ml). La mezcla se extrae con NaOH ac. 1 M (2 x 50 ml) y salmuera (50 ml). La fase orgánica se seca ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtra y evapora. El residuo se purifica mediante FC ( $\text{SiO}_2$ , EA-heptano) para proporcionar éster terc-butílico del ácido 5,6-divinil-nicotínico (0,89 g) en forma de un aceite. CL-EM:  $t_{\text{R}} = 1,01$  min,  $[\text{M}+1]^+ = 232,04$ .

c) A una solución de éster terc-butílico del ácido 5,6-divinil-nicotínico (890 mg, 3,8 mmol) en THF (20 ml) que contiene algo de metanol, se agrega Pd/C (100 mg, Pd al 10%) y la mezcla se agita bajo 101,325 kPa (1 atm) de  $\text{H}_2$  a la temperatura ambiente durante 3 h. El catalizador se separa por filtración y el filtrado se evapora. El residuo remanente se purifica mediante FC ( $\text{SiO}_2$ , EA-heptano) para proporcionar éster terc-butílico del ácido 5,6-dietil-nicotínico (860 mg) en forma de un aceite; CL-EM:  $t_{\text{R}} = 0,79$  min,  $[\text{M}+1]^+ = 236,14$ .

d) Una solución de éster terc-butílico del ácido 5,6-dietil-nicotínico (860 mg, 3,65 mmol) en HCl ac. 6 N (15 ml) se agita a  $65^{\circ}\text{C}$  durante 3 horas antes de la evaporación del disolvente. El residuo se seca en AV para proporcionar el clorhidrato del ácido 5,6-dietil-nicotínico (923 mg) en forma de un aceite; CL-EM:  $t_{\text{R}} = 0,50$  min,  $[\text{M}+1]^+ = 180,05$ .

**Ácido 6-etil-5-isobutil-nicotínico**

5 Se prepara el ácido 6-etil-5-isobutil-nicotínico de forma análoga al ácido 5,6-dietil-nicotínico a partir de éster terci-butílico del ácido 5-cloro-6-vinil-nicotínico y complejo de 2,4,6-tri-(2-metil-propenil)-cicloboroxano piridina (preparado de forma análoga a un procedimiento proporcionado por F. Kerins, D. F. O'Shea, J. Org. Chem. 67 (2002) 4968-4971); CL-EM:  $t_R = 0,64$  min,  $[M+1]^+ = 207,98$ .

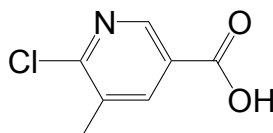
**Ácido 5,6-diisobutil-nicotínico**

10 a) Una solución del ácido 5,6-dicloronicotínico (5,0 g, 26 mmol) en etanol seco (300 ml) y clorotrimetilsilano (33 ml, 10 eq.) se agita a temperatura ambiente durante 16 h. El disolvente se evapora, el residuo se disuelve en éter dietílico (200 ml) y se lava con una solución de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  ac. sat. (75 ml) y salmuera (50 ml). La fase orgánica se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtra y evapora para proporcionar éster etílico del ácido 5,6-dicloronicotínico (5,8 g) en forma de un sólido; CL-EM:  $t_R = 0,96$  min,  $[M+1]^+ = 219,93$ .

15 b) A una solución de éster etílico del ácido 5,6-dicloronicotínico (0,8 g, 3,6 mmol) y complejo de 2,4,6-tri-(2-metil-propenil)-cicloboroxano piridina (1,78 g, 5,49 mmol) en DME (20 ml), se agrega una solución de  $\text{K}_2\text{CO}_3$  ac. 2 M (5 ml) seguido por  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (50 mg, 0,068 mmol) y trifenilfosfina (110 mg, 0,68 mmol). La mezcla se agita a  $100^\circ\text{C}$  durante 2 días antes de enfriarse hasta la temperatura ambiente y se diluye con éter dietílico (100 ml). Las fases se separan y la fase ac. se extrae nuevamente con éter dietílico (50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavan con  $\text{NaOH}$  1M ac. (2 x 40 ml) y salmuera (40 ml), se secan ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtran y evaporan. El producto en bruto se purifica mediante FC ( $\text{SiO}_2$ , EA-heptano) para proporcionar éster etílico del ácido 5,6-di(2-metil-propenil)-nicotínico (52 mg) en forma de un aceite incoloro; CL-EM:  $t_R = 1,11$  min,  $[M+1]^+ = 260,24$ .

20 c) se disuelve el éster etílico del ácido 5,6-di(2-metil-propenil)-nicotínico (52 mg, 0,3 mmol) en THF (10 ml), se agrega Pd/C (20 mg, Pd al 10%) y la mezcla se agita bajo 101,325 kPa (1 atm)  $\text{H}_2$  a temperatura ambiente durante 15 horas. El catalizador se separa por filtración y el filtrado se evapora para proporcionar éster etílico del ácido 5,6-diisobutil-nicotínico (52 mg) en forma de un aceite; CL-EM:  $t_R = 1,12$  min,  $[M+1]^+ = 264,19$ .

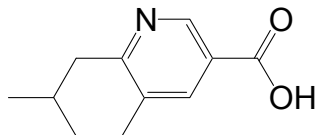
25 d) Una solución de éster etílico del ácido 5,6-diisobutil-nicotínico (52 mg, 0,2 mmol) en HCl ac. 6 N (2 ml) se agita a  $65^\circ\text{C}$  durante 15 horas antes de enfriarse hasta la temperatura ambiente y se extrae con éter dietílico (2 x 10 ml). La fase acuosa se evapora y el residuo se seca en AV para proporcionar clorhidrato del ácido 5,6-diisobutil-nicotínico (0,12 g) en forma de un sólido incoloro; CL-EM:  $t_R = 0,73$  min,  $[M+1]^+ = 236,40$ .

**Ácido 6-cloro-5-metil-nicotínico**

30 a) Se calienta oxiclورو de fósforo (183 ml, 2 mol) a  $90^\circ\text{C}$  y se agrega lentamente una mezcla de 2-metil-2-butennitrilo disponible en el mercado (73 g, 0,9 mol) y DMF (154 ml, 2 mol) manteniendo la temperatura a 100 hasta  $110^\circ\text{C}$ . La mezcla se agita a  $110^\circ\text{C}$  durante 15 h, se enfría hasta la temperatura ambiente y se diluye con DCM (500 ml). La mezcla se enfría a  $0^\circ\text{C}$  y se temple cuidadosamente con agua (500 ml). Las fases se separan y la fase ac. se extrae con DCM (total de 800 ml). Los extractos orgánicos combinados se secan ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtran y se evaporan. El residuo se cristaliza a partir de ciclohexano para proporcionar 6-cloro-3-formil-5-metilpiridina (28,3 g) en forma de cristales ligeramente amarillos; CL-EM:  $t_R = 0,76$  min,  $[M+1]^+ = 156,14$ .

- 5 b) Una solución de 6-cloro-3-formil-5-metilpiridina (10 g, 64 mmol) en ácido fórmico (200 ml) se enfría a 0°C y se agrega una solución ac. 50% en peso de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> en agua (9,6 ml, 360 mmol) a esta temperatura. La mezcla se agita a 0°C durante 15 h, se diluye cuidadosamente con agua (200 ml) y se extrae con DCM (8 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavan con HCl 1 M ac. (100 ml) (controlar si existe peróxido remanente), se secan (MgSO<sub>4</sub>), se filtran y evaporan. El residuo se seca para proporcionar el compuesto del título (9,56 g); CL-EM: t<sub>R</sub> = 0,72 min, [M+1]<sup>+</sup> = 172,0.

#### Ácido 6-isobutil-5-metil-nicotínico



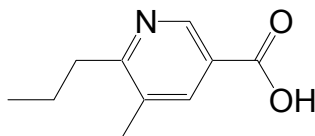
- 10 a) Una solución del ácido 6-cloro-5-metil-nicotínico (13,85 g, 80,75 mmol) en etanol seco (200 ml) que contiene algunas gotas de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrado se agita a reflujo durante 2 días. La solución se enfría hasta la temperatura ambiente, el disolvente se evapora, el residuo se disuelve en EA (200 ml) y se lava con una solución de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ac. sat. (2 x 80 ml), KHSO<sub>4</sub> 1M ac. (2 x 80 ml) y salmuera (50 ml). La fase orgánica se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra y evapora para proporcionar éster etílico del ácido 6-cloro-5-metil-nicotínico (12,65 g) en forma de un sólido; CL-EM: t<sub>R</sub> = 0,92 min; [M+1]<sup>+</sup> = 200,10; RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,43 (t, J = 7,0 Hz, 3 H), 2,46 (s, 3 H), 4,43 (c, J = 7,3 Hz, 2 H), 8,16 (m, 1 H), 8,84 (d, J = 2,0 Hz, 1 H).

- 15 b) A una solución de éster etílico del ácido 6-cloro-5-metil-nicotínico (4,98 g, 24,9 mmol), complejo de 2,4,6-tri-(2-metil-propenil)-cicloboroxano piridina (5,74 g, 17,7 mmol, preparado de forma análoga a un procedimiento proporcionado por F. Kerins, D. F. O'Shea *J. Org. Chem.* **67** (2002) 4968–4971), y trifenilfosfina (1,15 g, 4,4 mmol) en DME (60 ml), se agrega una solución de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 2 M ac. (20 ml). La mezcla se desgasifica y se lava con N<sub>2</sub> antes del agregado de Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (460 mg, 0,4 mmol). La mezcla se agita a 90°C durante 20 horas antes de enfriarse hasta la temperatura ambiente, se diluye con EA (150 ml) y se lava con NaHCO<sub>3</sub> ac. sat. (2 x 50 ml). El extracto orgánico se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra y evapora. El producto en bruto se purifica mediante FC (SiO<sub>2</sub>, heptano-EA) para proporcionar éster etílico del ácido 5-metil-6-(2-metil-propenil)-nicotínico (3,98 g) en forma de un aceite de color naranja; CL-EM: t<sub>R</sub> = 0,72 min, [M+1]<sup>+</sup> = 220,15.

- 25 c) Éster etílico del ácido 5-Metil-6-(2-metil-propenil)-nicotínico (3,98 g, 18,2 mmol) se disuelve en THF (100 ml) y se agrega metanol (100 ml), Pd/C (500 mg, Pd al 10%) y la mezcla se agita a 101,325 kPa (1 atm) H<sub>2</sub> a temperatura ambiente. durante 15 horas. El catalizador se separa por filtración y el filtrado se evapora para proporcionar éster etílico del ácido 6-isobutil-5-metil-nicotínico (3,76 g) en forma de un aceite incoloro; CL-EM: t<sub>R</sub> = 0,75 min; [M+1]<sup>+</sup> = 222,15; RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 0,97 (d, J = 6,8 Hz, 6 H), 1,42 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 2,20 (hept, J = 6,8 Hz, 1H), 2,38 (s, 3 H), 2,75 (d, J = 7,0 Hz, 2 H), 4,41 (c, J = 7,3 Hz, 2 H), 8,03 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 9,00 (d, J = 2,0 Hz, 1 H).

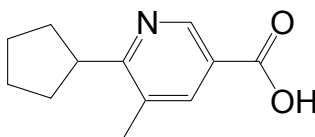
- 30 d) Una solución de éster etílico del ácido 6-isobutil-5-metil-nicotínico (3,75 g, 16,95 mmol) en HCl al 12,5% ac. (50 ml) se agita a 65°C durante 24 horas antes de la evaporación del disolvente. El residuo se seca en AV para proporcionar clorhidrato del ácido 6-isobutil-5-metil-nicotínico (3,55 g) en forma de un polvo blanco; CL-EM: t<sub>R</sub> = 0,57 min, [M+1]<sup>+</sup> = 194,25.

#### 35 Ácido 5-metil-6-propil-nicotínico



- 40 Se prepara ácido 5-metil-6-propil-nicotínico (1,85 g como clorhidrato) de forma análoga al ácido 6-isobutil-5-metil-nicotínico a partir de éster etílico del ácido 6-cloro-5-metil-nicotínico (2,0 g) y el ácido *trans*-1-propen-1-il borónico disponible en el mercado (1,3 g); RMN de <sup>1</sup>H (D<sub>6</sub>-DMSO) δ 0,96 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,72 (m, 2 H), 3,05 (t, J = 7,5 Hz, 2 H), 8,66 (m, 1 H), 8,86 (d, J = 1,5 Hz, 1 H).

#### Ácido 6-ciclopentil-5-metil-nicotínico

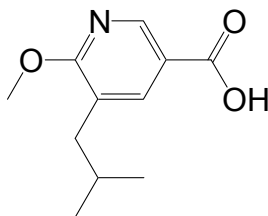


a) Se prepara éster isopropílico del ácido 6-cloro-5-metil-nicotínico de forma análoga al éster etílico del ácido 6-cloro-5-metil-nicotínico; CL-EM:  $t_R = 0,97$  min;  $[M+1]^+ = 214,03$ , RMN de  $^1H$  ( $D_6$ -DMSO):  $\delta$  1,34 (d,  $J = 6,3$  Hz, 6 H), 2,41 (s, 3 H), 5,14-5,23 (m, 1 H), 8,27 (s, 1 H), 8,73 (s, 1 H).

5 b) En atmósfera de argón, se agrega Pd(dppf) (11 mg, 14  $\mu$ mol) a una solución de éster isopropílico del ácido 6-cloro-5-metil-nicotínico (300 mg, 1,40 mmol) en dioxano (60 ml). A esta mezcla, se agrega por goteo una solución 0,5 M de cloruro de ciclopentil-cinc en THF (452 mg, 2,11 mmol, 4,2 ml). La mezcla se agita a 75°C durante 18 horas antes de enfriarse hasta la temperatura ambiente y se templea con agua. La mezcla se diluye adicionalmente con agua y se extrae dos veces con EA (100 ml). Los extractos orgánicos combinados se secan sobre  $MgSO_4$ , se filtran y se concentran. El producto en bruto se purifica sobre placas de TLC prep. con heptano:EA en una proporción de  
10 1:1 para proporcionar éster isopropílico del ácido 6-ciclopentil-5-metil-nicotínico (138 mg) en forma de un aceite de color amarillo claro; CL-EM:  $t_R = 0,91$  min;  $[M+1]^+ = 248,53$ .

c) Una solución de éster isopropílico del ácido 6-ciclopentil-5-metil-nicotínico (138 mmol, 558  $\mu$ mol) en HCl ac. al 25% (5 ml) se agita a 65°C durante 24 horas. El disolvente se evapora y el residuo se seca en AV para proporcionar el compuesto del título en forma de una sal clorhidrato (163 mg) en forma de un sólido de color beige; CL-EM:  $t_R =$   
15 0,64 min;  $[M+1]^+ = 206,50$ .

### Ácido 5-isobutil-6-metoxi-nicotínico



a) Se agrega ácido 5,6-dicloro-nicotínico (1,00 g, 5,21 mmol) a una solución de Na (252 mg, 10,9 mmol) en metanol (50 ml). La mezcla se somete a reflujo durante toda la noche antes del agregado de otra porción de Na (252 mg,  
20 10,9 mmol). Se continúa el reflujo durante 2 horas. La mezcla se enfría hasta la temperatura ambiente, se diluye con agua y se concentra. El sólido remanente se disuelve en agua y la solución se neutraliza agregando HCl 2 N ac. La suspensión resultante se extrae dos veces con EA. Los extractos orgánicos combinados se secan sobre  $MgSO_4$ , se filtran, se concentran y se secan para proporcionar ácido 5-cloro-6-metoxi-nicotínico (976 mg) como un sólido blanco; CL-EM:  $t_R = 0,77$  min;  $[M+1]^+ = 189,90$ ; RMN de  $^1H$  ( $D_6$ -DMSO):  $\delta$  4,03 (s, 3 H), 8,22 (d,  $J = 1,8$  Hz, 1 H),  
25 8,67 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1 H).

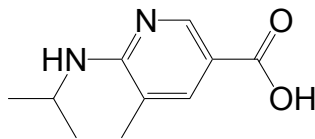
b) Una solución de ácido 5-cloro-6-metoxi-nicotínico (976 mg, 5,20 mmol) en metanol (50 ml) y  $H_2SO_4$  (0,5 ml) se agita a 60°C durante 20 h. La mezcla se concentra y el residuo se disuelve en EA (150 ml) y se lava dos veces con  
30 solución de  $NaHCO_3$  ac. sat.. El extracto orgánico se seca sobre  $MgSO_4$ , se filtra, se concentra y se seca para proporcionar el éster metílico del ácido 5-cloro-6-metoxi-nicotínico (880 mg) como un sólido blanco; CL-EM:  $t_R = 0,87$  min;  $[M+1]^+ = 201,88$ .

c) A una solución de éster metílico del ácido 5-cloro-6-metoxi-nicotínico (880 mg, 4,37 mmol) y complejo de 2,4,6-tri-(2-metil-propenil)-cicloboroxano piridina (1,42 g, 4,37 mmol, preparado de forma análoga a un procedimiento  
35 proporcionado por F. Kerins, D. F. O'Shea *J. Org. Chem.* **67** (2002) 4968-4971) en dioxano (10 ml) y solución de  $K_2CO_3$  2 M ac. (5 ml), se agrega Pd( $PPh_3$ ) $_4$  (101 mg, 87  $\mu$ mol) luego de la desgasificación de la mezcla y se coloca bajo  $N_2$ . La mezcla se agita a 80°C durante 18 horas antes de enfriarse hasta la temperatura ambiente, se diluye con EA y se lava con agua. El extracto orgánico se seca sobre  $MgSO_4$ , se filtra y se concentra. El producto en bruto se purifica mediante CC sobre gel de sílice eluyendo con heptano:EA en una proporción de 4:1 para proporcionar éster metílico del ácido 6-metoxi-5-(2-metil-propenil)-nicotínico (300 mg) en forma de un aceite incoloro; CL-EM:  $t_R =$   
40 1,01 min;  $[M+1]^+ = 222,00$ ; RMN de  $^1H$  ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  1,85 (d,  $J = 1,3$  Hz, 3 H), 1,97 (d,  $J = 1,0$  Hz, 3 H), 3,93 (s, 3 H), 4,04 (s, 3 H), 6,20 (s, 1 H), 8,04 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1 H), 8,71 (d,  $J = 2,3$  Hz, 1 H).

d) Una solución de éster metílico del ácido 6-metoxi-5-(2-metil-propenil)-nicotínico (300 mg, 1,36 mmol) en etanol (5 ml) se agrega a una suspensión de Pt(IV)óxido (40 mg) en etanol (5 ml). La mezcla se agita bajo 101,325 kPa (1  
45 atm) de  $H_2$  a temperatura ambiente durante 18 h. El catalizador se separa por filtración y el líquido filtrado se concentra. El producto en bruto se purifica en placas de TLC prep. con heptano:EA en una proporción de 7:3 para proporcionar éster metílico del ácido 5-isobutil-6-metoxi-nicotínico (260 mg) en forma de un aceite incoloro; CL-EM:  $t_R = 1,08$  min;  $[M+1]^+ = 224,49$ .

e) Una solución del éster metílico del ácido 5-isobutil-6-metoxi-nicotínico (260 mg, 1,17 mmol) en HCl ac. al 25% (10 ml) se agita a 60°C durante 6 h. El disolvente se evapora y el residuo se seca en AV para proporcionar el  
50 compuesto del título (230 mg) como un sólido blanco; CL-EM:  $t_R = 0,95$  min;  $[M+1]^+ = 210,51$ ; RMN de  $^1H$  ( $D_6$ -DMSO):  $\delta$  0,86 (d,  $J = 6,5$  Hz), 1,84-1,95 (m, 1 H), 2,46 (d,  $J = 7,0$  Hz, 2 H), 3,95 (s, 3 H), 7,93 (d,  $J = 2,3$  Hz, 1 H), 8,59 (d,  $J = 2,3$  Hz, 1 H).

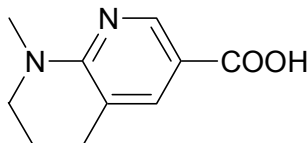


**Ácido 6-isopropilamino-5-metil-nicotínico**

5 a) A una solución del ácido 6-cloro-5-metil-nicotínico (21,64 g, 126 mmol) en isopropanol (450 ml), se agrega por goteo cloruro de trimetilsililo (160 ml). Luego de completarse la adición, la mezcla se calienta hasta 70°C y se sigue agitando durante 18 h. La mezcla se diluye con éter dietílico (500 ml) y se lava con solución de NaHCO<sub>3</sub> ac. sat. (5x50 ml). Los lavados se extraen nuevamente con éter dietílico (100 ml). Los extractos orgánicos combinados se secan sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtran y se concentran. El producto en bruto se purifica mediante CC sobre gel de sílice eluyendo con heptano:EA en una proporción de 6:1 para proporcionar éster isopropílico del ácido 6-cloro-5-metil-nicotínico (6,09 g) en forma de un aceite incoloro; CL-EM: t<sub>R</sub> = 0,97 min, [M+1]<sup>+</sup> = 214,03. RMN de <sup>1</sup>H (D<sub>6</sub>-DMSO): δ 1,34 (d, J = 6,3 Hz, 6 H), 2,41 (s, 3 H), 5,11-5,22 (m, 1 H), 8,27 (s, 1 H), 8,73 (s, 1 H).

15 b) Una solución de éster isopropílico del ácido 6-cloro-5-metil-nicotínico (200 mg, 0,936 mmol) en dioxano (5 ml) e isopropilamina (3 ml) se agita en un matraz sellado a 100°C durante 1 semana. El disolvente se evapora y el residuo se disuelve en DCM (50 ml) y se lava con solución de NaHCO<sub>3</sub> ac. sat. (20 ml). El extracto orgánico se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra y se concentra. El producto en bruto se purifica en placas de TLC prep. con heptano:EA en una proporción de 1:1 para proporcionar éster isopropílico del ácido 6-isopropilamino-5-metil-nicotínico (137 mg) en forma de un aceite amarillo; CL-EM: t<sub>R</sub> = 0,68 min, [M+1]<sup>+</sup> = 237,02.

c) Una solución de éster isopropílico del ácido 6-isopropilamino-5-metil-nicotínico (137 mg, 0,58 mmol) en HCl ac. al 25% (5 ml) se agita a 65°C durante 24 horas antes de concentrarse y secarse para proporcionar el compuesto del título (133 mg) en forma de un sólido amarillo; CL-EM: t<sub>R</sub> = 0,57 min, [M+1]<sup>+</sup> = 195,54.

**20 Ácido 6-(etil-metil-amino)-5-metil-nicotínico**

25 a) A una solución del ácido 5,6-dicloronicotínico (12,2 g, 63,5 mmol) en isopropanol (70 ml), se agrega por goteo H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (4 ml). La mezcla se agita a 80°C durante 16 horas antes de enfriarse hasta la temperatura ambiente y se concentra al vacío. El residuo se disuelve en dioxano (100 ml) y se concentra nuevamente. El producto en bruto se purifica mediante CC (heptano:EA en una proporción 1:3) para proporcionar el éster isopropílico del ácido 5,6-dicloro nicotínico (9,29 g) en forma de un aceite de color beige pálido; CL-EM: t<sub>R</sub> = 1,33 min, [M+1]<sup>+</sup> = 233,94.

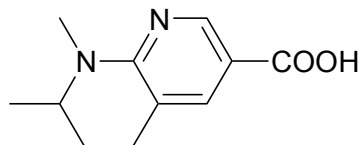
30 b) Una mezcla de éster isopropílico del ácido 5,6-dicloro nicotínico (4,76 g, 22,3 mmol) y etilmetilamina (6,88 g, 116,4 mmol) se agita en un recipiente sellado a 105°C durante 72 h. La mezcla se enfría hasta la temperatura ambiente, se diluye con EA (300 ml) y se lava con solución de NaHCO<sub>3</sub> ac. sat. (3x10 ml) seguido por salmuera (10 ml). El extracto orgánico se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra, se concentra y se seca para proporcionar éster isopropílico del ácido 5-cloro-6-(etil-metil-amino)-nicotínico (5,18 g) en forma de un aceite amarillo; CL-EM: t<sub>R</sub> = 1,38 min, [M+1]<sup>+</sup> = 257,02; RMN de <sup>1</sup>H (D<sub>6</sub>-DMSO): δ 1,19 (t, J = 6,8 Hz, 3 H), 1,30 (d, J = 6,0 Hz, 6 H), 3,08 (s, 3 H), 3,55 (c, J = 7,0 Hz, 2 H), 5,10 (hept, J = 6,3 Hz, 1 H), 7,98 (s, 1 H), 8,58 (s, 1 H).

35 c) Una solución de éster isopropílico del ácido 5-cloro-6-(etil-metil-amino)-nicotínico (5,18 g, 20,1 mmol), NMP (3,0 g, 30,2 mmol) y Fe(acac)<sub>3</sub> (498 mg, 1,41 mmol) en THF (150 ml) se coloca en atmósfera de argón antes de agregar por goteo un bromuro de metilmagnesio (3,0 g, 25,2 mmol, solución en éter dietílico). La solución de color marrón rojizo oscuro se torna amarilla, luego marrón oscuro nuevamente. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 2 horas antes del agregado de otra porción de bromuro de metilmagnesio (1,44 g, 12,1 mmol). La mezcla oscura se agita a temperatura ambiente durante 16 h. Se agrega otra porción de NMP (3,0 g, 30,2 mmol), Fe(acac)<sub>3</sub> (498 mg, 1,41 mmol) y bromuro de metilmagnesio (1,44 g, 12,1 mmol) y se continúa agitando a temperatura ambiente durante una hora más. La mezcla de reacción se diluye con EA (200 ml) y es templada cuidadosamente con agua helada (100 ml). La suspensión se basifica agregando solución 1 N ac. de NaOH (10 ml) y se filtra sobre una pequeña almohadilla de Hyflo y gel de sílice. La fase orgánica del líquido filtrado se separa y se recolecta y la fase ac. se extrae con DCM (3x100 ml). Los extractos orgánicos se combinan, se secan sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtran y se concentran. El producto en bruto se purifica mediante MPLC prep. sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de EA en heptano para proporcionar éster isopropílico del ácido 6-(etil-metil-amino)-5-metil-nicotínico (2,19 g) en forma de un aceite de color beige; CL-EM: t<sub>R</sub> = 0,76 min, [M+1]<sup>+</sup> = 237,20.

45 d) Una solución de éster isopropílico del ácido 6-(etil-metil-amino)-5-metil-nicotínico (2,19 g, 9,28 mmol) en THF (40 ml) y HCl ac. al 25% (5 ml) se agita a 65°C durante 3 días antes de enfriarse hasta la temperatura ambiente y se

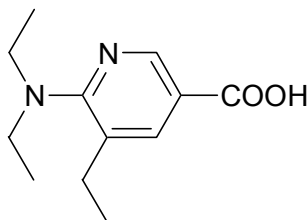
concentra. El residuo se disuelve en dioxano (50 ml) y se concentra nuevamente. Este procedimiento se repite una vez más antes de que el residuo se seque en AV para proporcionar el clorhidrato hidratado del compuesto del título (2,4 g) en forma de un polvo blanco; CL-EM:  $t_R = 0,68$  min,  $[M+1]^+ = 195,07$ ; RMN de  $^1H$  ( $D_6$ -DMSO):  $\delta$  1,13 (t,  $J = 6,8$  Hz, 3 H), 2,28 (s, 3 H), 2,93 (s, 3 H), 3,32 (c,  $J = 7,0$  Hz, 2 H), 7,82 (s, 1 H), 8,52 (s, 1 H).

#### 5 Ácido 6-(isopropil-metil-amino)-5-metil-nicotínico



El compuesto del título se prepara de forma análoga al ácido 6-(etil-metil-amino)-5-metil-nicotínico utilizando N-isopropil-metil-amina; CL-EM:  $t_R = 0,58$  min,  $[M+1]^+ = 209,10$ ; RMN de  $^1H$  ( $D_6$ -DMSO):  $\delta$  1,23 (d,  $J = 6,5$  Hz, 6 H), 2,40 (s, 3 H), 2,97 (s, 3 H), 4,22 (hept,  $J = 6,8$  Hz, 1 H), 8,07 (s, 1 H), 8,43 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1 H).

#### 10 Ácido 6-dietilamino-5-etil-nicotínico

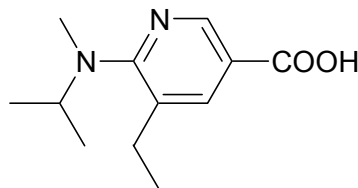


a) A una solución del ácido 5,6-dicloronicotínico (10,0 g, 50,0 mmol) en THF (600 ml), se agrega trifenilfosfina (19,67 g, 75,0 mmol) y etanol (5,55 g, 75,0 mmol). La mezcla se enfría hasta  $0^\circ C$  antes del agregado de DEAD (32,65 g, 75,0 mmol). La mezcla se agita y se calienta hasta la temperatura ambiente. Se sigue agitando durante 16 horas antes del agregado de la solución de  $NaHCO_3$  ac. sat.. La mezcla se extrae repetidamente con EA. Los extractos orgánicos combinados se secan sobre  $MgSO_4$ , se filtran y se concentran. El producto en bruto se purifica mediante CC (heptano:EA 7:3) para proporcionar éster etílico del ácido 5,6-dicloronicotínico (11,4 g) como un sólido blanco; CL-EM:  $t_R = 0,96$  min,  $[M+1]^+ = 220,02$ .

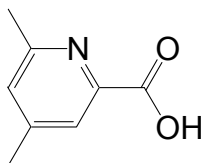
b) Una mezcla de éster etílico del ácido 5,6-dicloronicotínico (2,91 g, 15,2 mmol) y dietil-amina (11,1 g, 152 mmol) se agita en un recipiente sellado a  $80^\circ C$  durante 72 h. La mezcla se enfría hasta temperatura ambiente y se concentra. El residuo se disuelve en DCM (15 ml) y se lava con solución de  $KHSO_4$  ac. 1 N (2x50 ml). Los líquidos de lavado se extraen nuevamente con DCM (50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secan sobre  $Na_2SO_4$ , se filtran, se concentran y se secan para proporcionar éster etílico del ácido 5-cloro-6-dietilamino-nicotínico (3,36 g) en forma de un aceite amarillo; CL-EM:  $t_R = 1,08$  min,  $[M+1]^+ = 257,12$ ; RMN de  $^1H$  ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  1,26 (t,  $J = 7,0$  Hz, 6 H), 1,39 (t,  $J = 7,3$  Hz, 3 H), 3,62 (c,  $J = 7,0$  Hz, 4 H), 4,36 (c,  $J = 7,3$  Hz, 2 H), 8,07 (s, 1 H), 8,70 (s, 1 H).

c) A una solución de éster etílico del ácido 5-cloro-6-dietilamino-nicotínico (2,96 g, 11,5 mmol) en dioxano (50 ml), se agrega Pd(dppf) (470 mg, 0,576 mmol) en atmósfera de argón. A esta mezcla, se agrega por goteo dietil zinc (8,53 g, 69,1 mmol, como una solución 1,1 M en tolueno). La mezcla se agita a  $75^\circ C$  durante 16 horas antes del agregado de otra porción de Pd(dppf) 94 mg, 0,115 mmol) y dietil zinc (1,42 g, 11,5 mmol, como una solución 1,1 M en tolueno). Se continúa agitando a  $75^\circ C$  durante 24 h. La mezcla de reacción se enfría hasta temperatura ambiente y se temple cuidadosamente con agua. La mezcla se filtra sobre celite y el líquido filtrado se extrae dos veces con EA. Los extractos orgánicos combinados se secan sobre  $MgSO_4$ , se filtran y se concentran. El producto en bruto se purifica mediante CC (heptano:EA 9:1) para proporcionar éster etílico del ácido 6-dietilamino-5-etil-nicotínico (2,40 g) en forma de un aceite incoloro; CL-EM:  $t_R = 0,78$  min,  $[M+1]^+ = 251,19$ ; RMN de  $^1H$  ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  1,15 (t,  $J = 7,0$  Hz, 6 H), 1,27 (t,  $J = 7,3$  Hz, 3 H), 1,40 (t,  $J = 7,3$  Hz, 3 H), 2,65 (c,  $J = 7,5$  Hz, 2 H), 3,36 (c,  $J = 7,0$  Hz, 4 H), 4,37 (c,  $J = 7,0$  Hz, 2 H), 7,99 (d,  $J = 2,3$  Hz, 1 H), 8,76 (d,  $J = 2,3$  Hz, 1 H).

d) Una solución de éster etílico del ácido 6-dietilamino-5-etil-nicotínico (1,78 g, 5,34 mmol) en HCl ac. al 25% (50 ml) se agita a  $65^\circ C$  durante 18 h. El disolvente se evapora y el producto se seca en AV para proporcionar el clorhidrato hidratado del compuesto del título (2,30 g) como un sólido blanco; CL-EM:  $t_R = 0,62$  min,  $[M+1]^+ = 223,15$ .

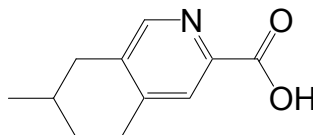
**Ácido 5-etil-6-(isopropil-metil-amino)-nicotínico**

El compuesto del título se prepara de forma análoga al ácido 6-dietilamino-5-etil-nicotínico utilizando isopropil-metilamina; CL-EM:  $t_R = 0,64$  min,  $[M+1]^+ = 223,14$ .

**Ácido 4,6-dimetilpiridin-2-carboxílico**

5

El compuesto del título está disponible en el mercado.

**Ácido 5-isobutil-4-metilpiridin-2-carboxílico**

10 a) A una solución de 2,5-dibromo-4-picolina (9,00 g, 35,9 mmol) en DME (96 ml), se agrega complejo de 2,4,6-trivinil-ciclotrioxano piridina (8,63 g, 35,9 mmol) y solución de  $K_2CO_3$  ac. 2 N (36 ml). La mezcla se desgasifica y se coloca en atmósfera de argón antes del agregado de  $Pd(PPh_3)_4$  (746 mg, 0,646 mmol). La mezcla se agita a  $80^\circ C$  durante 15 h, antes de enfriarse hasta la temperatura ambiente, se diluye con éter dietílico (50 ml), se lava con solución de  $NaHCO_3$  ac. sat. (2x30 ml), se seca sobre  $MgSO_4$ , se filtra y se concentra. El producto en bruto se purifica mediante CC sobre gel de sílice eluyendo con heptano:EA 9:1 para proporcionar 5-bromo-4-metil-2-vinilpiridina (7,04 g) en forma de un aceite amarillo; CL-EM:  $t_R = 0,75$  min;  $[M+1]^+ = 198,22$ ; RMN de  $^1H$  ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  2,41 (s, 3 H), 5,50 (d,  $J = 10,8$  Hz, 1 H), 6,21 (d,  $J = 17,3$  Hz, 1 H), 6,74 (dd,  $J = 17,3, 10,8$  Hz, 1 H), 7,22 (s, 1 H), 8,59 (s, 1 H).

20 b) A una solución de 5-bromo-4-metil-2-vinilpiridina (7,04 g, 35,5 mmol) en acetona (280 ml) y agua (280 ml), se agrega  $KMnO_4$  (28,81 g, 71,1 mmol). La mezcla oscura se agita a temperatura ambiente durante 3 días antes de filtrarla sobre una almohadilla de filtro de vidrio. El líquido filtrado incoloro se evapora para proporcionar el ácido 5-bromo-4-metilpiridin-2-carboxílico en bruto (10,9 g, en forma de sal de potasio) como un sólido blanco; CL-EM:  $t_R = 0,64$  min,  $[M+1]^+ = 215,90$ .

25 c) A una suspensión de ácido 5-bromo-4-metilpiridin-2-carboxílico en bruto (10,9 g, como sal potásica, aproximadamente 35,5 mmol) en etanol (120 ml), se agrega  $H_2SO_4$  (0,5 ml). La mezcla se agita a  $70^\circ C$  durante 18 h. El pH de la solución transparente se ajusta hasta pH 9 agregando solución de  $NaHCO_3$  ac. sat. y la mezcla se extrae con éter dietílico (3x300 ml). Los extractos orgánicos combinados se secan sobre  $MgSO_4$ , se filtran y se concentran para proporcionar éster etílico del ácido 5-bromo-4-metilpiridin-2-carboxílico (8,20 g) en forma de un aceite verde; CL-EM:  $t_R = 0,87$  min,  $[M+1]^+ = 243,91$ .

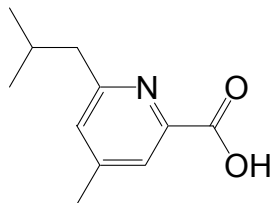
30 d) A una solución de éster etílico del ácido 5-bromo-4-metilpiridin-2-carboxílico (4,03 g, 16,5 mmol) en DME (43 ml), se agrega complejo de 2,4,6-tri-(2-metil-propenil)-cicloboroxano piridina (5,36 g, 16,5 mmol) seguido por solución de  $K_2CO_3$  ac. 2 N (16 ml). La mezcla se desgasifica y se coloca en atmósfera de argón antes de agregar  $Pd(PPh_3)_4$  (343 mg, 0,297 mmol). La mezcla se agita a  $80^\circ C$  durante 6 horas antes de enfriarse hasta la temperatura ambiente, se diluye con éter dietílico (50 ml), se lava con solución de  $NaHCO_3$  ac. sat. (3x30 ml), se seca sobre  $MgSO_4$ , se filtra y se concentra. El producto en bruto se purifica mediante CC sobre gel de sílice eluyendo con heptano:EA 7:3 para proporcionar éster etílico del ácido 4-metil-5-(2-metil-propenil)piridin-2-carboxílico (1,33 g) en forma de un aceite amarillo; CL-EM:  $t_R = 0,87$  min,  $[M+1]^+ = 220,08$ .

35 e) A una solución de éster etílico del ácido 4-metil-5-(2-metil-propenil)piridin-2-carboxílico (1,33 g, 6,06 mmol) en THF (10 ml) y etanol (10 ml), se agrega cuidadosamente Pd/C (300 mg, Pd al 10%). La suspensión se agita a temperatura ambiente durante 15 horas bajo 200 kPa (2 bares) de  $H_2$ . El catalizador se separa por filtración y el

líquido filtrado se concentra y se seca para proporcionar éster etílico del ácido 5-isobutil-4-metilpiridin-2-carboxílico (1,27 g) en forma de un aceite incoloro; CL-EM:  $t_R = 0,86$  min,  $[M+1]^+ = 222,10$ .

- 5 f) Una solución de éster etílico del ácido 5-isobutil-4-metilpiridin-2-carboxílico (1,27 g, 5,76 mmol) en HCl ac. 6 N (110 ml) se agita a 65°C durante 48 horas antes de la evaporación del disolvente al vacío. El residuo remanente se suspende en DCM y se filtra. El material sólido se lava con DCM adicional y se seca en AV para proporcionar el clorhidrato del ácido 5-isobutil-4-metilpiridin-2-carboxílico (1,05 g) como un sólido blanco; CL-EM:  $t_R = 0,59$  min;  $[M+1]^+ = 194,28$ ; RMN de  $^1H$  ( $D_6$ -DMSO):  $\delta$  0,90 (d,  $J = 6,3$  Hz, 6 H), 1,85–1,96 (m, 1 H), 2,69 (d,  $J = 7,0$  Hz, 2 H), 8,18 (s, 1 H), 8,58 (s, 1 H), 11,80 (s ancho, 1 H).

#### Ácido 6-isobutil-4-metilpiridin-2-carboxílico



- 10 a) Una solución de n-BuLi (21,1 ml, 33,8 mmol, 1,6 M) en THF se enfría hasta -78°C antes de agregar por goteo una solución de 2,6-dicloropiridina (5,0 g, 33,8 mmol) en THF (36 ml) durante un período de 20 min. La mezcla de reacción se agita a -78°C durante 30 min, y luego se agrega yodometano (4,79 g, 33,8 mmol). La mezcla se agita durante 30 min antes de templarla con solución de  $NH_4Cl$  ac. sat. a -78°C. La mezcla se extrae con éter dietílico, el extracto orgánico se seca sobre  $MgSO_4$ , se filtra y se concentra. El producto en bruto se purifica mediante CC sobre gel de sílice eluyendo con heptano:EA 19:1 para proporcionar 2,6-dicloro-4-metilpiridina (2,34 g) en forma de un aceite incoloro que contiene el regioisómero 2,6-dicloro-3-metilpiridina; CL-EM:  $t_R = 0,89$  min,  $[M+1]^+ = 161,97$ .

- 15 b) A una solución de 2,6-dicloro-4-metilpiridina (2,34 g, 14,4 mmol) y complejo de 2,4,6-trivinil-ciclotriboroxano piridina (1,75 g, 7,26 mmol) en DME (27 ml), se agrega una solución de  $K_2CO_3$  2 M ac. (10 ml). La mezcla se desgasifica y se coloca en atmósfera de argón antes de agregar  $Pd(PPh_3)_4$  (300 mg, 0,26 mmol). La mezcla se agita a 80°C durante 3 horas antes de enfriarse hasta la temperatura ambiente, se diluye con éter dietílico y se lava con solución de  $NaHCO_3$  ac. sat.. El extracto orgánico se seca sobre  $MgSO_4$ , se filtra y se concentra. El producto en bruto se purifica mediante CC sobre gel de sílice eluyendo con heptano:EA 9:1. El producto obtenido de ese modo se disuelve en EA, se lava repetidamente con solución de ácido cítrico ac. al 5%, se seca sobre  $MgSO_4$ , se filtra y se evapora para proporcionar 6-cloro-4-metil-2-vinil-piridina (1,24 g) en forma de un aceite incoloro; CL-EM:  $t_R = 0,90$  min,  $[M+1]^+ = 154,03$ .

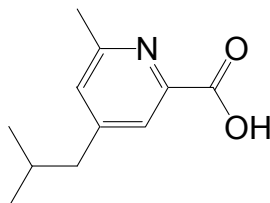
- 20 c) A una solución de 6-cloro-4-metil-2-vinil-piridina (1,24 g, 8,06 mmol) en agua (50 ml) y acetona (50 ml), se agrega  $KMnO_4$  (6,53 g, 41,3 mmol). La mezcla oscura se calienta (40°C) y se agita a la temperatura ambiente durante 3 horas antes de su filtración sobre un filtro de vidrio sinterizado. El disolvente del líquido filtrado incoloro se evapora para proporcionar la sal potásica del ácido 6-cloro-4-metilpiridin-2-carboxílico en bruto (3,2 g) en forma de un sólido incoloro; CL-EM:  $t_R = 67$  min,  $[M+1]^+ = 171,99$ . Este material se suspende en etanol (150 ml) y se agrega  $H_2SO_4$  (2 ml) hasta que se forma una solución transparente. La mezcla se calienta hasta 70°C durante 18 h. La mezcla se diluye cuidadosamente con solución de  $NaHCO_3$  ac. sat. hasta alcanzar un pH de 9. La mezcla se extrae tres veces con EA. Los extractos orgánicos combinados se secan sobre  $MgSO_4$ , se filtran y se concentran. El producto en bruto se purifica mediante CC sobre gel de sílice eluyendo con heptano:EA 3:2 para proporcionar 6-cloro-4-metilpiridin-2-carboxilato de etilo (500 mg) en forma de un aceite de color amarillo claro; CL-EM:  $t_R = 0,87$  min;  $[M+1]^+ = 200,04$ ; RMN de  $^1H$  ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  1,45 (t,  $J = 7,3$  Hz, 3 H), 2,45 (s, 3 H), 4,48 (c,  $J = 6,8$  Hz, 2 H), 7,35 (s, 1 H), 7,89 (s, 1 H).

- 30 d) A una solución de 6-cloro-4-metilpiridin-2-carboxilato de etilo (500 mg, 2,51 mmol) y complejo de 2,4,6-tris-(2-metil-propenil)-ciclotriboroxano piridina (814 mg, 2,51 mmol) en DME (32 ml), se agrega una solución de  $K_2CO_3$  ac. 2 M (12 ml). La mezcla se desgasifica y se coloca en atmósfera de argón antes de agregar  $Pd(PPh_3)_4$  (52 mg, 0,045 mmol). La mezcla se agita a 80°C durante 6 horas antes de enfriarse hasta la temperatura ambiente, se diluye con éter dietílico (50 ml) y se lava con solución de  $NaHCO_3$  ac. sat. (2x30 ml). El extracto orgánico se seca sobre  $MgSO_4$ , se filtra y se concentra. El producto en bruto se purifica mediante CC sobre gel de sílice eluyendo con heptano:EA en una proporción de 9:1 para proporcionar éster etílico del ácido 4-metil-6-(2-metil-propenil)-piridin-2-carboxílico (176 mg) en forma de un aceite amarillo; RMN de  $^1H$  ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  1,45 (t,  $J = 7,0$  Hz, 3 H), 1,97 (s, 3 H), 2,12 (s, 3 H), 2,42 (s, 3 H), 4,46 (c,  $J = 7,0$  Hz, 2 H), 6,41 (s, 1 H), 7,17 (s, 1 H), 7,75 (s, 1 H).

- 40 e) A una solución de éster etílico del ácido 4-metil-6-(2-metil-propenil)-piridin-2-carboxílico (175 mg, 0,80 mmol) en THF (5 ml) y etanol (5 ml), se agrega Pd/C (50 mg, Pd al 10%). La mezcla se agita a 50°C durante 15 horas bajo 100 kPa (1 bar) de  $H_2$ . El catalizador se separa por filtración sobre célite y el disolvente del líquido filtrado se evapora para proporcionar éster etílico del ácido 6-isobutil-4-metilpiridin-2-carboxílico (174 mg) en forma de un aceite incoloro; CL-EM:  $t_R = 0,84$  min,  $[M+1]^+ = 222,48$ .

f) Una solución de éster etílico del ácido 6-isobutil-4-metilpiridin-2-carboxílico (174 mg, 0,78 mmol) en HCl ac. 6 N (20 ml) se agita a 65°C durante 18 h. El disolvente se evapora y el residuo remanente se seca en AV para proporcionar clorhidrato del ácido 6-isobutil-4-metilpiridin-2-carboxílico como un aceite verde; CL-EM:  $t_R = 0,58$  min,  $[M+1]^+ = 194,09$ .

#### 5 Ácido 4-isobutil-6-metilpiridin-2-carboxílico



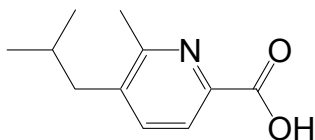
a) A una solución de 4-bromo-2-metilpiridina (5,70 g, 32,14 mmol) en metanol (100 ml), se agrega  $H_2SO_4$  (0,3 ml). La mezcla se calienta hasta reflujo antes de agregar cuidadosamente una solución de peroxidisulfato amónico (7,33 g, 32,14 mmol) en agua (53 ml). La mezcla se agita a reflujo durante 2 horas antes de agregarse dos porciones más de peroxidisulfato amónico (2x7,33 g) como una solución ac. sat. Se continua agitando a reflujo durante 3 h. El metanol se elimina bajo presión reducida y la solución remanente se diluye con solución de  $NaHCO_3$  ac. sat. y se extrae con EA. El extracto orgánico se seca sobre  $MgSO_4$ , se filtra y se concentra. El producto en bruto se purifica mediante CC sobre gel de sílice eluyendo con heptano:EA 3:7 para proporcionar (4-bromo-6-metilpiridin-2-il)-metanol (1,31 g) en forma de un sólido de color amarillo pálido; CL-EM:  $t_R = 0,31$  min;  $[M+1]^+ = 201,96$ ; RMN de  $^1H$  ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  2,55 (s, 3 H), 3,59 (s ancho, 1 H), 4,72 (s ancho, 2 H), 7,28 (s, 2 H).

b) A una solución de (4-bromo-6-metilpiridin-2-il)-metanol (1,31 g, 6,48 mmol) en acetona (150 ml), se agrega  $KMnO_4$  (2,61 g, 16,5 mmol). La mezcla se agita a 40°C durante 2 horas antes de filtrarla sobre un embudo de vidrio sinterizado. El líquido filtrado se evapora hasta sequedad, el sólido remanente se lava con agua y se seca en AV para proporcionar la sal potásica del ácido 4-bromo-6-metilpiridin-2-carboxílico (1,91 g) como un sólido blanco; CL-EM:  $t_R = 0,45$  min,  $[M+1]^+ = 217,89$ .

c) A una suspensión de la sal potásica del ácido 4-bromo-6-metilpiridin-2-carboxílico (253 mg, 0,996 mmol) en etanol (100 ml), se agrega por goteo  $H_2SO_4$  (2 ml). La mezcla se calienta hasta 70°C durante 16 horas antes de diluirse cuidadosamente con  $NaHCO_3$  ac. sat. La mezcla se extrae tres veces con éter dietílico. Los extractos orgánicos combinados se secan sobre  $MgSO_4$ , se filtran y se concentran. El producto en bruto se purifica sobre placas de TLC prep. con heptano:EA 3:2 para proporcionar éster etílico del ácido 4-bromo-6-metilpiridin-2-carboxílico (105 mg) en forma de un aceite de color amarillo claro; CL-EM:  $t_R = 0,85$  min,  $[M+1]^+ = 244,22$ .

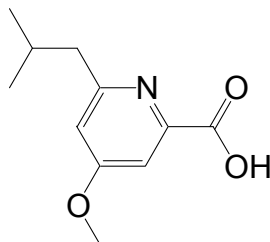
d) Se prepara el clorhidrato del ácido 4-isobutil-6-metilpiridin-2-carboxílico comenzando a partir de éster etílico del ácido 4-bromo-6-metilpiridin-2-carboxílico siguiendo los procedimientos brindados en las etapas d) a f) para la preparación de ácido 6-isobutil-4-metilpiridin-2-carboxílico; CL-EM:  $t_R = 0,58$  min;  $[M+1]^+ = 194,08$ ; RMN de  $^1H$  ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  1,01 (d,  $J = 6,3$  Hz, 6 H), 2,04–2,16 (m, 1 H), 2,80 (d,  $J = 7,0$  Hz, 2 H), 3,09 (s, 3 H), 7,56 (s, 1 H), 8,04 (s, 1 H), 9,74 (s ancho, ~1 H).

#### Ácido 5-isobutil-6-metilpiridin-2-carboxílico (clorhidrato)



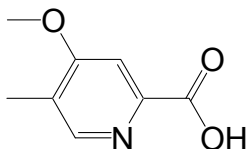
El compuesto del título se prepara comenzando a partir de 2,5-dibromo-6-picolina siguiendo los procedimientos brindados en las etapas b) a f) de la preparación del ácido 6-isobutil-4-metilpiridin-2-carboxílico; CL-EM:  $t_R = 0,59$  min,  $[M+1]^+ = 194,08$ .

Compuestos intermedios: 3-bromo-2-metil-6-vinilpiridina: CL-EM:  $t_R = 0,69$  min;  $[M+1]^+ = 197,94$ ; RMN de  $^1H$  ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  2,68 (s, 3 H), 5,50 (d,  $J = 10,8$  Hz, 1 H), 6,20 (d,  $J = 17,6$  Hz, 1 H), 6,76 (dd,  $J = 17,6, 10,8$  Hz, 1 H), 7,07 (d,  $J = 8,3$  Hz, 1 H), 7,75 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1 H); ácido 5-bromo-6-metilpiridin-2-carboxílico (como sal potásica): CL-EM:  $t_R = 0,64$  min,  $[M+1]^+ = 217,91$ ; éster etílico del ácido 5-bromo-6-metilpiridin-2-carboxílico: CL-EM:  $t_R = 0,87$  min,  $[M+1]^+ = 245,91$ ; éster etílico del ácido 6-metil-5-(2-metilpropenil)piridin-2-carboxílico: CL-EM:  $t_R = 0,88$  min,  $[M+1]^+ = 220,11$ ; éster etílico del ácido 5-isobutil-6-metilpiridin-2-carboxílico: CL-EM:  $t_R = 0,87$  min,  $[M+1]^+ = 222,09$ .

**Ácido 6-isobutil-4-metoxi-piridin-2-carboxílico (clorhidrato)**

5 a) A una solución agitada de ácido 6-cloro-4-metoxipiridin-2-carboxílico (5,00 g, 26,7 mmol) en etanol (75 ml), se agrega clorotrimetilsilano (15 ml). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 16 horas antes de la evaporación del disolvente. El residuo remanente se seca bajo vacío para proporcionar éster etílico del ácido 6-cloro-4-metoxi-2-carboxílico (5,95 g) en forma de un aceite de color amarillo claro; CL-EM:  $t_R = 0,85$  min;  $[M+1]^+ = 215,97$ ; RMN de  $^1H$  ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  1,44 (t,  $J = 7,0$  Hz, 3 H), 3,94 (s, 3 H), 4,48 (c,  $J = 7,0$  Hz, 2 H), 7,01 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1 H), 7,61 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1 H).

10 b) El compuesto del título se prepara a partir de éster etílico del ácido 6-cloro-4-metoxi-2-carboxílico siguiendo los procedimientos en las etapas d) a f) de la preparación del ácido 6-isobutil-4-metilpiridin-2-carboxílico; CL-EM:  $t_R = 0,51$  min;  $[M+1]^+ = 210,31$ ; RMN de  $^1H$  ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  1,04 (d,  $J = 6,5$  Hz, 6 H), 2,21–2,32 (m, 1 H), 3,27 (d,  $J = 7,0$  Hz, 2 H), 4,20 (s, 3 H), 7,12 (s, 1 H), 7,83 (s, 1 H).

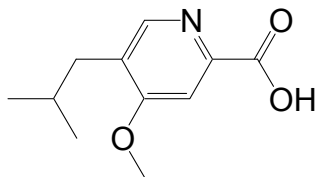
**Ácido 4-metoxi-5-metilpiridin-2-carboxílico**

15 a) 2,4-Dicloro-5-metilpiridina se prepara a partir de 2,4-dicloro-5-clorometil piridina según lo descrito en WO 2005/068455; CL-EM:  $t_R = 0,88$  min;  $[M+1]^+ = 161,92$ ; RMN de  $^1H$  ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  2,36 (s, 3 H), 7,37 (s, 1 H), 8,24 (s, 1 H).

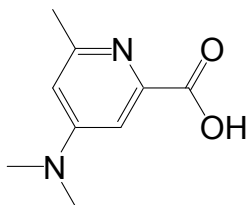
20 b) A una solución de 2,4-dicloro-5-metilpiridina (337 mg, 2,08 mmol) en metanol (10 ml), se agrega NaOH (93 mg, 2,33 mmol). La mezcla se somete a reflujo durante 5 días antes de enfriarse hasta la temperatura ambiente, se diluye con agua y se extrae con EA. El extracto orgánico se seca sobre  $MgSO_4$ , se filtra y se concentra para proporcionar 2-cloro-4-metoxi-5-metilpiridina (240 mg) como un sólido blanco; RMN de  $^1H$  ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  2,15 (s, 3 H), 3,90 (s, 3 H), 6,77 (s, 1 H), 8,02 (s, 1 H); RMN de  $^{13}C$  ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  12,67, 55,60, 105,77, 121,77, 149,50, 150,29, 165,41.

25 c) A una solución de 2-cloro-4-metoxi-5-metilpiridina (2,91 g, 18,5 mmol) en DME (75 ml), se agrega complejo de 2,4,6-trivinilciclotriboroxano piridina (3,13 g, 13,0 mmol) seguido por solución de  $K_2CO_3$  ac. 2 M (25 ml). La mezcla se desgasifica y se coloca en atmósfera de argón antes de agregarse  $Pd(PPh_3)_4$  (384 mg, 0,332 mmol). La mezcla se agita a  $80^\circ C$  durante 15 horas antes de enfriarse hasta la temperatura ambiente, se diluye con agua y se extrae con éter dietílico. El extracto orgánico se lava con solución de  $NaHCO_3$  ac. sat., se seca sobre  $MgSO_4$ , se filtra y se concentra. El producto en bruto se purifica mediante CC sobre gel de sílice eluyendo con heptano:EA en una proporción de 4:1 para proporcionar 4-metoxi-5-metil-2-vinil-piridina (1,22 g) como un sólido blanco; CL-EM:  $t_R = 0,52$  min,  $[M+1]^+ = 150,08$ .

30 d) A una solución de 4-metoxi-5-metil-2-vinil-piridina (1,22 g, 8,20 mmol) en acetona:agua 1:1 (50 ml), se agrega  $KMnO_4$  (6,64 g, 42,0 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 3 horas antes de filtrarla. La torta de filtro se lava con agua y acetona y el líquido filtrado se concentra y se seca en AV para proporcionar la sal potásica del ácido 4-metoxi-5-metilpiridin-2-carboxílico (2,20 g) en forma de un sólido de color marrón claro; CL-EM:  $t_R = 0,41$  min,  $[M+1]^+ = 167,99$ . Para facilitar la purificación del compuesto, el material se somete a reflujo durante 18 horas en etanol que contiene  $H_2SO_4$ . El éster etílico de 4-metoxi-5-metil-2-vinil-piridina resultante se purifica mediante CC sobre gel de sílice eluyendo con heptano:EA 3:7; CL-EM:  $t_R = 0,56$  min,  $[M+1]^+ = 195,96$ ; RMN de  $^1H$  ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  1,47 (t,  $J = 7,3$  Hz, 3 H), 2,25 (s, 3 H), 3,97 (s, 3 H), 4,50 (c,  $J = 7,0$  Hz, 2 H), 7,64 (s, 1 H), 8,39 (s, 1 H). Luego, este éster se saponifica para proporcionar el compuesto del título mediante tratamiento con HCl 6N a  $65^\circ C$  durante 16 horas.

**Ácido 6-isobutil-5-metoxi-nicotínico**

- 5 a) A una solución de 2,5-dicloro-4-hidroxi-piridina (1,43 g, 8,73 mmol) en DMF (15 ml), se agrega  $K_2CO_3$  (2,41 g, 17,5 mmol) seguido por yoduro de metilo (1,48 g, 8,73 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 24 horas antes de que se diluya con EA (200 ml), se lava con agua (2x100 ml), se seca sobre  $MgSO_4$ , se filtra y se concentra. El producto en bruto se purifica mediante CC sobre gel de sílice eluyendo con heptano:EA en una proporción de 1:1 para proporcionar 2,5-dicloro-4-metoxi-piridina (0,73 g) como un sólido blanco; CL-EM:  $t_R = 0,85$  min;  $[M+1]^+ = 177,90$ .
- 10 b) A una solución de 2,5-dicloro-4-metoxi-piridina (730 mg, 4,10 mmol) en DME (16 ml), se agrega complejo de 2,4,6-trivinilciclotriboroxano piridina (987 mg, 4,10 mmol) seguido por solución de  $K_2CO_3$  ac. 2 M (4 ml). La solución se desgasifica y se coloca en atmósfera de argón antes del agregado de  $Pd(PPh_3)_4$  (95 mg, 82  $\mu$ mol). La mezcla se agita durante 18 horas a 80°C. La mezcla se enfría hasta la temperatura ambiente, se diluye con EA (200 ml) y se lava con agua y solución de  $NaHCO_3$  ac. sat.. El extracto orgánico se seca sobre  $MgSO_4$ , se filtra y se concentra. El residuo marrón remanente se purifica mediante CC sobre gel de sílice eluyendo con heptano:EA 9:1 para proporcionar 5-cloro-4-metoxi-2-vinil-piridina (402 mg) en forma de un aceite de color amarillo claro; CL-EM:  $t_R = 0,53$  min,  $[M+1]^+ = 169,98$ ; RMN de  $^1H$  ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  3,98 (s, 3 H), 5,52 (d,  $J = 10,5$  Hz, 1 H), 6,20 (d,  $J = 17,3$  Hz, 1 H), 6,76 (dd,  $J = 17,3, 10,8$  Hz, 1 H), 6,88 (s, 1 H), 8,41 (s, 1 H).
- 15 c) A una solución de 5-cloro-4-metoxi-2-vinil-piridina (435 mg, 2,57 mmol) en acetona (20 ml) y agua (20 ml), se agrega  $KMnO_4$  (2,03 g, 12,8 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 15 horas antes de filtrarse a través de una almohadilla de filtro de vidrio. El líquido filtrado se evapora y se seca para proporcionar ácido 5-cloro-4-metoxi-piridin-2-carboxílico (987 mg) como sal potásica que contiene agua en la forma de un sólido blanco; CL-EM:  $t_R = 0,45$  min,  $[M+1]^+ = 187,91$ . Este material se disuelve en etanol (20 ml) y se agrega  $H_2SO_4$  (4 ml). La mezcla se agita a 80°C durante 18 h. El disolvente se evapora y el residuo se disuelve en EA (150 ml) y se lava con solución de  $NaHCO_3$  ac. sat. y agua. El extracto orgánico se seca sobre  $MgSO_4$ , se filtra y se concentra. El producto en bruto se purifica sobre placas de TLC prep. utilizando heptano:EA 1:1 para proporcionar éster etílico del ácido 5-cloro-4-metoxi-piridin-2-carboxílico (350 mg) en forma de un aceite de color amarillo claro; CL-EM:  $t_R = 0,81$  min,  $[M+1]^+ = 215,92$ ; RMN de  $^1H$  ( $D_6$ -DMSO):  $\delta$  1,34 (t,  $J = 7,3$  Hz, 3 H), 4,05 (s, 3 H), 4,37 (c,  $J = 7,0$  Hz, 2 H), 7,75 (s, 1 H), 8,61 (m, 1 H).
- 20 d) A una solución de éster etílico del ácido 5-cloro-4-metoxi-piridin-2-carboxílico (309 mg, 1,43 mmol) en dioxano (10 ml), se agrega  $Pd(dppf)$  (12 mg, 15  $\mu$ mol) en atmósfera de argón. A esta mezcla, se agrega por goteo bromuro de isobutilzinc (8,5 ml de una solución 0,5 M en THF). Luego de completarse la adición, la mezcla se calienta hasta 75°C durante 18 h. La mezcla se enfría hasta la temperatura ambiente, y la reacción se templata agregando cuidadosamente agua (50 ml). La mezcla se filtra y el líquido filtrado se extrae con EA (2x100 ml). Los extractos orgánicos combinados se secan sobre  $MgSO_4$ , se filtran y se concentran. El producto en bruto se purifica sobre placas de TLC prep. utilizando heptano:EA 1:1 para proporcionar éster isobutílico del ácido 5-isobutil-4-metoxi-piridin-2-carboxílico (134 mg) que contiene 30% de éster etílico del ácido 5-isobutil-4-metoxi-piridin-2-carboxílico; CL-EM:  $t_R = 0,87$  min,  $[M+1]^+ = 266,04$  (éster de isobutilo); CL-EM:  $t_R = 0,76$  min,  $[M+1]^+ = 238,02$  (éster etílico).
- 30 e) Una solución del éster isobutílico del ácido 5-isobutil-4-metoxi-piridin-2-carboxílico mencionado anteriormente (134 mg, 0,57 mmol) en HCl ac. 5 M (5 ml) se calienta hasta 65°C durante 24 horas. El disolvente se evapora y el producto en bruto se purifica mediante HPLC prep. para proporcionar el compuesto del título (89 mg) en forma de un sólido blancuzco; CL-EM:  $t_R = 0,63$  min,  $[M+1]^+ = 209,98$ ; RMN de  $^1H$  ( $CD_3OD$ ):  $\delta$  0,96 (d,  $J = 6,5$  Hz, 6 H), 1,96-2,08 (m, 1 H), 2,67 (d,  $J = 7,0$  Hz, 2 H), 4,22 (s, 3 H), 7,99 (s, 1 H), 8,44 (s, 1 H).

**Ácido 4-dimetilamino-6-metilpiridin-2-carboxílico**

- 45 a) Una solución de 4-bromo-2-metilpiridina (735 mg, 4,14 mmol) en metanol (80 ml) y  $H_2SO_4$  (20  $\mu$ L) se calienta hasta reflujo. Se agrega por goteo una solución de  $(NH_4)_2S_2O_8$  (3,78 g, 16,6 mmol) en agua (6,5 ml) a la mezcla

agitada. Luego de completarse la adición, se continua el reflujo durante 2 h. La mezcla se enfría y la reacción se templada agregando solución de  $\text{NaS}_2\text{O}_3$  ac. 1 M. La mezcla se diluye adicionalmente con solución de  $\text{NaHCO}_3$  ac. sat. y se extrae dos veces con EA (2x300 mL). Los extractos orgánicos combinados se secan sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtran y se concentran. El producto en bruto se purifica mediante CC sobre gel de sílice eluyendo con heptano:EA en una proporción de 3:2 para proporcionar (4-bromo-6-metil-piridin-2-il)-metanol (156 mg) como un sólido blanco; CL-EM:  $t_R = 0,32$  min,  $[\text{M}+1]^+ = 201,93$ .

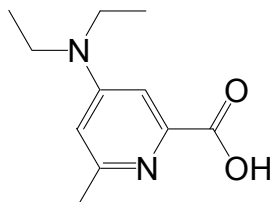
b) A una solución de (4-bromo-6-metil-piridin-2-il)-metanol (3,13 g, 15,5 mmol) en acetona (400 ml), se agrega en porciones  $\text{KMnO}_4$  (6,24 g, 39,5 mmol). La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 18 horas antes de filtrarla sobre un filtro de vidrio. La torta de filtro se lava con agua y acetona y el líquido filtrado se concentra y se seca en AV para proporcionar la sal potásica del ácido 4-bromo-6-metilpiridin-2-carboxílico en bruto (5,03 g) como un sólido blanco; RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  2,47 (s, 3 H), 7,58 (s, 1 H), 7,85 (s, 1 H).

c) Se agrega ácido sulfúrico (5 ml) a una suspensión de la sal potásica del ácido 4-bromo-6-metilpiridin-2-carboxílico (5,03 g, 15,5 mmol) en etanol (150 ml). La solución transparente se calienta hasta  $70^\circ\text{C}$  y se agita durante 18 h. La mezcla se neutraliza con  $\text{NaHCO}_3$  y solución de  $\text{NaHCO}_3$  ac. sat. y luego se extrae tres veces con éter dietílico. Los extractos orgánicos combinados se secan sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtran y se concentran. El producto en bruto se purifica mediante CC sobre gel de sílice eluyendo con heptano:EA 3:2 para proporcionar éster etílico del ácido 4-bromo-6-metilpiridin-2-carboxílico (2,42 g) en forma de un aceite amarillo; CL-EM:  $t_R = 0,86$  min,  $[\text{M}+1]^+ = 243,96$ .

d) Una solución de éster etílico del ácido 4-bromo-6-metilpiridin-2-carboxílico (2,42 g, 9,91 mmol) en HCl ac. 6 N (100 ml) se agita a  $65^\circ\text{C}$  durante 18 h. El disolvente se evapora y el residuo se seca en AV, se suspende en DCM, se filtra y se seca nuevamente en AV para proporcionar ácido 4-bromo-6-metilpiridin-2-carboxílico (2,50 g) en forma de una sal clorhidrato en forma de un polvo blanco; CL-EM:  $t_R = 0,46$  min,  $[\text{M}+1]^+ = 215,93$ .

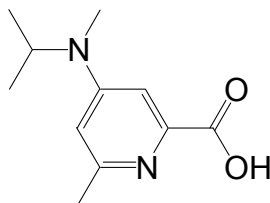
e) A una solución de clorhidrato del ácido 4-bromo-6-metilpiridin-2-carboxílico (100 mg, 0,396 mmol) en butanol (6 ml), se agrega dimetilamina (162 mg, 1,19 mmol) y la mezcla se somete a reflujo durante 2 días. El disolvente se elimina al vacío y el residuo se seca en AV para proporcionar ácido 4-dimetilamino-6-metilpiridin-2-carboxílico (102 mg) como sal de dimetilamonio en forma de un aceite amarillo; CL-EM:  $t_R = 0,48$  min,  $[\text{M}+1]^+ = 181,07$ . Este material se disuelve en DCM (5 ml), metanol (0,5 ml) y trietilamina (5 ml). La solución se agita durante 5 min a temperatura ambiente antes de concentrarse y secarse en AV para proporcionar el compuesto del título (125 mg) como sal de trietilamonio en forma de un aceite amarillo pálido. RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{D}_6$ -DMSO):  $\delta$  1,20 (t,  $J = 7,3$  Hz, 18 H), 3,08 (c,  $J = 7,0$  Hz, 12 H), 3,17 (s, 6 H), 6,80 (s, 1 H), 7,14 (s, 1 H), 9,75 (s ancho, 2 H).

#### Ácido 4-dietilamino-6-metilpiridin-2-carboxílico



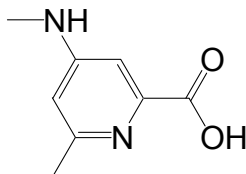
El compuesto del título se prepara de forma análoga al ácido 4-dimetilamino-6-metilpiridin-2-carboxílico utilizando dietilamina; CL-EM:  $t_R = 0,57$  min,  $[\text{M}+1]^+ = 209,08$ .

#### Ácido 4-(isopropil-metil-amino)-6-metilpiridin-2-carboxílico

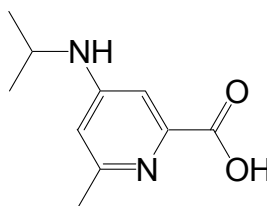


El compuesto del título se obtiene como una sal de trietilamonio de forma análoga al ácido 4-dimetilamino-6-metilpiridin-2-carboxílico utilizando isopropil-metilamina; CL-EM:  $t_R = 0,57$  min,  $[\text{M}+1]^+ = 209,08$ , RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,30 (d,  $J = 6,0$  Hz, 6 H), 1,43 (t,  $J = 7,3$  Hz, 9 H), 2,74 (s, 3 H), 2,99 (s, 3 H), 3,15 (c,  $J = 7,3$  Hz, 6 H), 4,34-4,47 (m, 1 H), 6,48 (s, 1 H), 7,54 (s, 1 H).

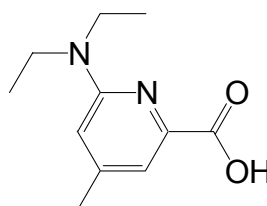


**Ácido 6-metil-4-metilamino-piridin-2-carboxílico**

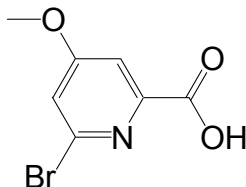
5 El compuesto del título se obtiene de forma análoga al ácido 4-dimetilamino-6-metilpiridin-2-carboxílico utilizando metilamina; CL-EM:  $t_R = 0,42$  min,  $[M+1]^+ = 167,01$ . Compuesto intermedio: éster etílico del ácido 6-Metil-4-metilamino-piridin-2-carboxílico; CL-EM:  $t_R = 0,56$  min,  $[M+1]^+ = 195,01$ ; RMN de  $^1H$  ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  1,44 (t,  $J = 7,0$  Hz, 3 H), 2,53 (s, 3 H), 2,92 (d,  $J = 5,0$  Hz, 3 H), 4,40 (s ancho, 1 H), 4,46 (c,  $J = 7,0$  Hz, 2 H), 6,46 (d,  $J = 2,3$  Hz, 1 H), 7,18 (d,  $J = 2,3$  Hz, 1 H).

**Ácido 4-isopropilamino-6-metilpiridin-2-carboxílico**

10 El compuesto del título se obtiene de forma análoga al ácido 4-dimetilamino-6-metilpiridin-2-carboxílico utilizando isopropilamina; CL-EM:  $t_R = 0,60$  min,  $[M+1]^+ = 195,54$ .

**Ácido 6-dietilamino-4-metilpiridin-2-carboxílico**

15 Una solución de 6-dietilamino-4-metilpiridin-2-carbonitrilo (100 mg, 0,528 mmol) en HCl ac. al 25% se agita a 90°C durante 18 h. La mezcla se diluye con agua y se extrae con EA. El pH de la fase ac. se ajusta a pH 11 agregando solución de NaOH ac. 1 N y la mezcla se extrae con EA. El pH de la fase ac. se ajusta a pH 7 agregando HCl 1 N y el disolvente se evapora. El residuo se suspende en DCM/metanol. La suspensión se filtra y el líquido filtrado se concentra y se seca para proporcionar el compuesto del título (130 mg) como un sólido blanco; CL-EM:  $t_R = 0,57$  min,  $[M+1]^+ = 209,01$ ; RMN de  $^1H$  ( $D_6$ -DMSO):  $\delta$  1,12 (t,  $J = 7,0$  Hz, 6 H), 2,31 (s, 3 H), 3,57 (c,  $J = 7,0$  Hz, 4 H), 6,82 (s, 1 H), 7,12 (s, 1 H).

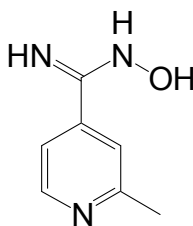
**Ácido 6-bromo-4-metoxi-piridin-2-carboxílico**

25 a) Se agrega lentamente metanol (1,48 g, 46,1 mmol) a una suspensión enfriada (0°C) de NaH (2,12 g, 53,2 mmol, 60% dispersión en aceite mineral, se lava con hexano antes de su uso) en THF (20 ml). Luego de completarse la adición la mezcla se agita a 0°C durante 150 min antes del agregado de 2,6-dibromo-4-nitropiridina (10,0 g, 35,4 mmol). La temperatura se eleva hasta 14°C. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 3 horas antes del templado de la reacción con solución ac. sat. de  $NH_4Cl$ . La mezcla se diluye con agua y se extrae dos veces con EA (250 ml). Los extractos orgánicos combinados se secan sobre  $MgSO_4$ , se filtran y se concentran. El producto en bruto se purifica mediante CC sobre gel de sílice eluyendo con DCM para proporcionar 2,6-dibromo-4-metoxipiridina (6,43 g) en forma de un sólido blancuzco; CL-EM:  $t_R = 0,90$  min,  $[M+1]^+ = 267,75$ .

b) A una suspensión de 2,6-dibromo-4-metoxi-piridina (5,90 g, 22,1 mmol) en DME (60 ml) y solución de  $K_2CO_3$  ac. 2 M (20 ml), se agrega complejo de 2,4,6-trivinilciclotriboroxano piridina (3,19 g, 13,2 mmol) y la mezcla se desgasifica y se coloca bajo  $N_2$  antes del agregado de  $Pd(PPh_3)_4$  (460 mg, 0,398 mmol). La mezcla se agita a  $85^\circ C$  durante 2 horas antes de enfriarla nuevamente hasta la temperatura ambiente, se diluye con agua y se extrae con EA. El extracto orgánico se seca sobre  $MgSO_4$ , se filtra y se concentra. El producto en bruto se purifica mediante CC sobre gel de sílice eluyendo con heptano:EA 4:1 para proporcionar 2-bromo-4-metoxi-6-vinil-piridina (4,50 g) en forma de un sólido amarillo; CL-EM:  $t_R = 0,90$  min,  $[M+1]^+ = 213,83$ .

c) A una solución enfriada ( $0^\circ C$ ) de 2-bromo-4-metoxi-6-vinil-piridina (1,56 g, 7,29 mmol) en acetona (30 ml), se agrega  $KMnO_4$  (2,30 g, 14,6 mmol) en porciones. La mezcla se agita a  $0^\circ C$  durante 10 min antes de calentarla hasta ta.. Se continúa agitando durante 2 h. La mezcla se filtra, el sólido se lava con agua y acetona y el líquido filtrado se concentra. El residuo se disuelve en solución de ácido cítrico ac. al 10% y agua y luego se extrae dos veces con EA. Los extractos orgánicos combinados se secan sobre  $MgSO_4$ , se filtran, se concentran y se secan para proporcionar el compuesto del título (1,60 g) en forma de un sólido de color amarillo claro. CL-EM\*:  $t_R = 0,68$  min,  $[M+1]^+ = 231,83$ .

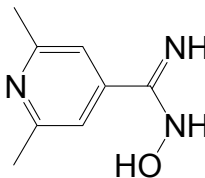
### 15 N-Hidroxi-2-metil-isonicotinamidina



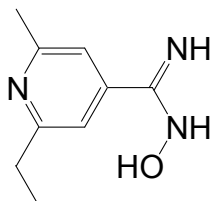
a) Una suspensión de ácido 2-metilpiridin-4-carboxílico (1,0 g, 7,29 mmol) en metanol (50 ml) y  $H_2SO_4$  (0,5 ml) se calienta hasta  $70^\circ C$ . El material sólido se disuelve y se continúa agitando a  $70^\circ C$  durante 18 h. La mezcla se enfría hasta la temperatura ambiente, se filtra y el líquido filtrado se evapora. El sólido remanente se lava con éter dietílico y se seca para proporcionar 2-metilpiridin-4-carboxilato de metilo; CL-EM:  $t_R = 0,39$  min,  $[M+1]^+ = 152,05$ . Este material se disuelve en  $NH_3$  7 N en metanol (25 ml) y la mezcla se agita en un frasco sellado durante 20 horas a  $60^\circ C$  antes de su filtración. El líquido filtrado se evapora para proporcionar 2-metil-isonicotinamida en bruto (2,12 g) en forma de un sólido de color marrón. Se agrega a una solución de este material en DCM (25 ml), piridina (5,24 g, 54,0 mmol). La mezcla se enfría hasta  $0^\circ C$  antes de agrega en porciones anhídrido trifluoracético (8,10 g, 38,6 mmol). Se continúa agitando a  $0^\circ C$  durante 2 horas antes del templado de la reacción con agua. La mezcla se diluye con DCM y la fase orgánica se separa y se lava con solución de ácido cítrico ac. al 5% seguido por solución de  $NaHCO_3$  ac. sat.. Los líquidos del lavado se extraen nuevamente dos veces con DCM. Los extractos orgánicos combinados se secan sobre  $MgSO_4$ , se filtran y se concentran. El producto en bruto se purifica sobre placas de TLC prep. con heptano:EA 4:1 para proporcionar 2-metil-isonicotinonitrilo (330 mg); CL-EM:  $t_R = 0,55$  min,  $[M+1]^+ = 119,13$ .

b) A una solución de 2-metil-isonicotinonitrilo (330 mg, 2,79 mmol) en metanol (12 ml), se agrega clorhidrato de hidroxilamina (388 mg, 5,59 mmol) y se agrega  $NaHCO_3$  (469 mg, 5,59 mmol). La mezcla se agita en un matraz sellado a  $60^\circ C$  durante 16 horas antes de la evaporación del disolvente. El residuo se seca para proporcionar N-hidroxi-2-metil-isonicotinamidina (550 mg); CL-EM:  $t_R = 0,55$  min,  $[M+1]^+ = 152,25$ .

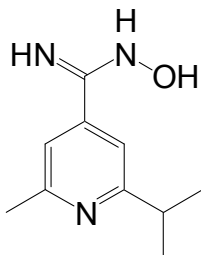
### 35 N-Hidroxi-2,6-dimetil-isonicotinamidina



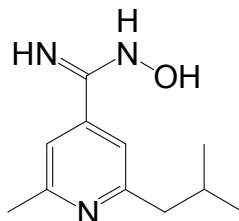
A una solución enfriada con hielo de terc-butolato de potasio (1,25 g, 11,1 mmol) en metanol (20 ml), se agrega clorhidrato de hidroxilamina (773 mg, 11,1 mmol). La suspensión se agita durante 30 min antes de agregar 2,6-dimetil-4-ciano-piridina (490 mg, 3,71 mmol). La mezcla se agita a  $60^\circ C$  durante 15 horas antes de filtrarla. El líquido filtrado se evapora hasta sequedad y el sólido resultante se lava con agua y luego se seca en AV para proporcionar N-hidroxi-2,6-dimetil-isonicotinamidina (503 mg) en forma de un polvo blanco; CL-EM:  $t_R = 0,23$  min;  $[M+1]^+ = 166,01$ ; RMN de  $^1H$  ( $D_6$ -DMSO):  $\delta$  2,43 (s, 6 H), 5,88 (s, 2 H), 7,30 (s, 2 H), 9,90 (s, 1 H).

**2-Etil-N-hidroxi-6-metil-isonicotinamidina**

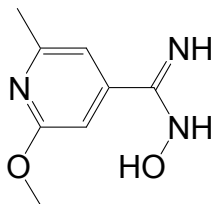
- 5 a) Una solución de éster etílico del ácido 2-etil-6-metil-isonicotínico (3,90 g, 20,2 mmol, preparada de forma análoga al éster terc-butílico correspondiente) en  $\text{NH}_3$  7 N en metanol (50 ml) se agita en un recipiente sellado a  $60^\circ\text{C}$  durante 20 h. El disolvente se evapora y el residuo se suspende en éter dietílico. El material sólido se recolecta, se lava con más éter dietílico y se seca en AV para proporcionar 2-etil-6-metil-isonicotinamida (2,85 g) en forma de un polvo blanco; CL-EM:  $t_R = 0,26$  min,  $[\text{M}+1]^+ = 165,05$ ; RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{D}_6$ -DMSO):  $\delta$  1,23 (t,  $J = 7,5$  Hz, 3 H), 2,49 (s, 3 H), 2,75 (q,  $J = 7,8$  Hz, 2 H), 7,44 (s, 2 H), 7,59 (s ancho, 1 H), 8,11 (s ancho, 1 H).
- 10 b) A una solución de 2-etil-6-metil-isonicotinamida (2,85 g, 17,4 mmol) y piridina (6,74 g, 85,2 mmol) en DCM (80 ml), se agrega por goteo anhídrido trifluoracético (9,11 g, 43,4 mmol) a  $0^\circ\text{C}$ . La mezcla se agita a  $0^\circ\text{C}$  durante 1 hora antes de diluirse cuidadosamente con agua y DCM. La mezcla se lava con solución de ácido cítrico ac. al 4% seguido por solución de  $\text{NaHCO}_3$  ac. sat.. Los líquidos del lavado se extraen dos veces con DCM. Los extractos orgánicos combinados se secan sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtran y se concentran en AV para proporcionar 2-etil-4-ciano-6-metilpiridina (2,65 g) en forma de un líquido incoloro; CL-EM:  $t_R = 0,58$  min,  $[\text{M}+1]^+ = 147,06$ ; RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,33 (t,  $J = 7,5$  Hz, 3 H), 2,61 (s, 3 H), 2,86 (c,  $J = 7,8$  Hz, 2 H), 7,21 (s, 2 H).
- 15 c) A una solución enfriada con hielo de terc-butolato de potasio (7,11 g, 63,4 mmol) en metanol (50 ml), se agrega clorhidrato de hidroxilamina (3,78 g, 54,4 mmol). La suspensión se agita durante 30 min antes del agregado de 2-etil-4-ciano-6-metilpiridina (2,65 g, 18,1 mmol). La mezcla se somete a reflujo durante 3 horas antes de filtrarla. El líquido filtrado se evapora hasta sequedad y el sólido resultante se disuelve en agua (30 ml) y se extrae con EA (3x150 ml). Los extractos orgánicos combinados se concentran y se secan en AV para proporcionar 2-etil-N-hidroxi-6-metil-isonicotinamidina (3,43 g) en forma de un polvo blanco; CL-EM:  $t_R = 0,31$  min,  $[\text{M}+1]^+ = 180,07$ ; RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{D}_6$ -DMSO)  $\delta$  1,22 (t,  $J = 7,5$  Hz, 3 H), 2,44 (s, 3 H), 2,71 (c,  $J = 7,5$  Hz, 2 H), 5,89 (s, 2 H), 7,31 (s, 2 H), 9,87 (m, 1 H).
- 20

**N-Hidroxi-2-isopropil-6-metil-isonicotinamidina**

- 25 El compuesto del título se prepara de forma análoga a 2-etil-N-hidroxi-6-metil-isonicotinamidina comenzando a partir de éster etílico del ácido 2-isopropil-6-metil-isonicotínico; CL-EM:  $t_R = 0,42$  min,  $[\text{M}+1]^+ = 194,08$ ; RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{D}_6$ -DMSO):  $\delta$  1,22 (d,  $J = 7,0$  Hz, 6 H), 2,44 (s, 3 H), 2,91-3,02 (hept,  $J = 7,0$  Hz, 1 H), 5,91 (s, 2 H), 7,32 (s, 2 H), 9,88 (s, 1 H).

**N-Hidroxi-2-isobutil-6-metil-isonicotinamidina**

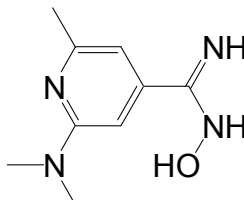
- 30 El compuesto del título se prepara de forma análoga a 2-etil-N-hidroxi-6-metil-isonicotinamidina comenzando a partir de éster etílico del ácido 2-isobutil-6-metil-isonicotínico; CL-EM:  $t_R = 0,52$  min,  $[\text{M}+1]^+ = 208,12$ ; RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0,94 (d,  $J = 6,5$  Hz, 6 H), 2,06-2,16 (m, 1 H), 2,59 (s, 3 H), 2,68 (d,  $J = 7,0$  Hz, 2 H), 4,91 (s, 2 H), 7,17 (s, 1 H), 7,22 (s, 1 H).

**N-Hidroxi-2-metoxi-6-metil-isonicotinamidina**

5 a) Se agrega ácido sulfúrico (1 ml) a una suspensión de ácido 2-cloro-6-metoxi-isonicotínico (4,16 g, 22,2 mmol) en etanol (20 ml). La solución transparente se agita a 70°C durante 18 h. La mezcla se neutraliza agregando solución de NaHCO<sub>3</sub> ac. sat. y luego se extrae tres veces con EA (3x250 ml). Los extractos orgánicos combinados se secan sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtran, se concentran y se secan para proporcionar éster etílico del ácido 2-cloro-6-metoxi-isonicotínico (4,32 g) como un sólido blanco; CL-EM: t<sub>R</sub> = 1,00 min, [M+1]<sup>+</sup> = 215,89.

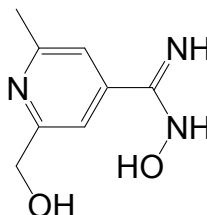
10 b) En atmósfera de argón, se agrega por goteo dimetil cinc (14,26 g, 149 mmol, 124 ml de una solución 1,2 M en tolueno) a una solución de éster etílico del ácido 2-cloro-6-metoxi-isonicotínico (5,37 g, 24,9 mmol) y Pd(dppf) (203 mg, 0,249 mmol) en dioxano (120 ml). La mezcla se calienta hasta 75°C y se agita durante 18 horas antes de enfriarla nuevamente hasta la temperatura ambiente. La reacción se templata agregando cuidadosamente agua. La mezcla se diluye adicionalmente con agua, se filtra sobre celite y el líquido filtrado se extrae con EA (2x250 ml). Los extractos orgánicos combinados se secan sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtran y se concentran. El producto en bruto se purifica mediante CC sobre gel de sílice eluyendo con heptano:EA 4:1 para proporcionar éster etílico del ácido 2-metoxi-6-metil-isonicotínico (4,10 g) en forma de un aceite incoloro; CL-EM: t<sub>R</sub> = 0,92 min, [M+1]<sup>+</sup> = 195,93, RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,41 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 2,52 (s, 3 H), 3,97 (s, 3 H), 4,39 (c, J = 7,3 Hz, 2 H), 7,12 (s, 1 H), 7,28 (s, 1 H).

15 c) El compuesto del título se prepara de forma análoga a N-hidroxi-6-isobutil-5-metil-nicotinamidina a partir de éster etílico del ácido 2-metoxi-6-metil-isonicotínico mencionado con anterioridad; CL-EM: t<sub>R</sub> = 0,43 min, [M+1]<sup>+</sup> = 181,96, RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 2,49 (s, 3 H), 3,95 (s, 3 H), 4,89 (s, 2 H), 6,75 (s, 1 H), 6,98 (s, 1 H), 8,03 (s ancho, 1 H).

**2-Dimetilamino-N-hidroxi-6-metil-isonicotinamidina**

25 a) Una solución de 2,6-dicloroisonicotinonitrilo (2,50 g, 14,5 mmol) en Me<sub>2</sub>NH 2N en THF (20 ml) se agita en un recipiente sellado a 105°C durante 24 h. La suspensión oscura se enfría hasta la temperatura ambiente, se diluye con EA (200 ml), se lava con agua (2x50 ml) seguido por solución de NaHCO<sub>3</sub> ac. sat. (50 ml), se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtra y se concentra para proporcionar 2-cloro-6-dimetilamino-isonicotinonitrilo en bruto; CL-EM: t<sub>R</sub> = 0,96 min, [M+1]<sup>+</sup> = 182,00. Este material se disuelve en dioxano (100 ml) y se agrega Pd(dppf) (120 mg, 0,147 mmol). A esta solución, se agrega lentamente MeZnCl (5,02 g, 43,4 mmol, solución 2 M en THF). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 30 min, luego a 75°C durante 16 h. La suspensión de color naranja se enfría hasta a temperatura ambiente, se diluye con EA (150 ml) y se lava con agua (2x50 ml). Los líquidos de lavado ac. se basifican agregando NaOH y el precipitado que se forma se separa por filtración. El líquido filtrado se extrae con DCM (3x70 ml). Los extractos orgánicos combinados se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtran y se concentran. El producto en bruto se purifica mediante MPLC sobre gel de sílice eluyendo con EA que contiene metanol para proporcionar 2-dimetilamino-6-metil-isonicotinonitrilo (699 mg) en forma de un aceite de color marrón el cual solidifica lentamente; CL-EM: t<sub>R</sub> = 0,50 min, [M+1]<sup>+</sup> = 162,05.

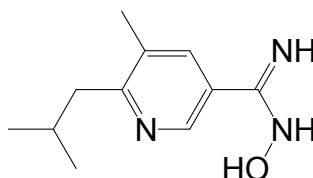
30 b) A una solución enfriada con hielo de terc-butolato de potasio (1,71 g, 15,2 mmol) en metanol (50 ml), se agrega clorhidrato de hidroxilamina (905 mg, 13,02 mmol). La suspensión se agita durante 30 min antes de agregarse 2-dimetilamino-6-metil-isonicotinonitrilo (699 mg, 4,34 mmol). La mezcla se somete a reflujo durante 2 horas antes de su evaporación. El residuo se disuelve en una pequeña cantidad de agua y se separa por MPLC sobre RP-C<sub>18</sub>-gel de sílice para proporcionar 2-dimetilamino-N-hidroxi-6-metil-isonicotinamidina (284 mg) en forma de una resina de color marrón; CL-EM: t<sub>R</sub> = 0,60 min, [M+1]<sup>+</sup> = 195,42.

**N-Hidroxi-2-hidroximetil-6-metil-isonicotinamidina**

5 a) Una solución del éster metílico del ácido 2-hidroximetil-6-metil-isonicotínico (400 mg, 2,21 mmol) en  $\text{NH}_3$  7 N en metanol (25 ml) se agita en un recipiente sellado a  $70^\circ\text{C}$  durante 24 h. La mezcla se enfría hasta la temperatura ambiente, el disolvente se elimina al vacío y el residuo se seca en AV para proporcionar 2-hidroximetil-6-metil-isonicotinamida en bruto (400 mg) en forma de un sólido de color amarillo claro; CL-EM:  $t_R = 0,21$  min,  $[\text{M}+1]^+ = 167,01$ ; RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{D}_6$ -DMSO):  $\delta$  2,50 (s, 3 H), 4,56 (d,  $J = 5,5$  Hz, 2 H), 5,44 (t,  $J = 5,8$  Hz, 1 H), 7,49 (s, 1 H), 7,58 (s ancho, 1 H), 7,67 (s, 1 H), 8,16 (s ancho, 1 H).

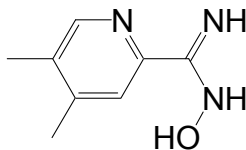
10 b) A una suspensión de 2-hidroximetil-6-metil-isonicotinamida (390 mg, 2,38 mmol) y piridina (922 mg, 9,50 mmol) en DCM (80 ml), se agrega por goteo anhídrido trifluoroacético (1,25 g, 5,94 mmol) a  $0^\circ\text{C}$ . La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 1 hora y se aclara antes de diluirse cuidadosamente con agua y DCM. La mezcla se lava dos veces con solución de  $\text{NaHCO}_3$  ac. sat.. Los líquidos de lavado se extraen dos veces con DCM. Los extractos orgánicos combinados se secan sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtran y se concentran y se secan brevemente en AV para proporcionar 2-hidroximetil-6-metil-isonicotinonitrilo en bruto (544 mg, contiene piridina) en forma de un aceite de color marrón; CL-EM:  $t_R = 0,54$  min,  $[\text{M}+1]^+ = 148,99$ ; RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2,66 (s, 3 H), 3,48 (s ancho, 1 H), 5,48 (s, 2 H), 7,41 (s, 2 H).

20 c) A una solución de 2-hidroximetil-6-metil-isonicotinonitrilo en bruto (544 mg, 2,38 mmol) en metanol (50 ml), se agrega terc-butolato de potasio (933 mg, 8,31 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (495 mg, 7,13 mmol). La solución se somete a reflujo durante 2 h. La suspensión resultante se enfría hasta la temperatura ambiente y se filtra. El líquido filtrado del disolvente se evapora y el residuo remanente se suspende en agua, se separa por filtración, se lava con más agua y se seca en AV para proporcionar N-hidroxi-2-hidroximetil-6-metil-isonicotinamidina (235 mg) en forma de un polvo de color beige; CL-EM:  $t_R = 0,17$  min,  $[\text{M}+1]^+ = 182,01$ ; RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{D}_6$ -DMSO):  $\delta$  2,45 (s, 3 H), 4,52 (d,  $J = 5,8$  Hz, 2 H), 5,37 (t,  $J = 5,8$  Hz, 1 H), 5,90 (s, 2 H), 7,36 (s, 1 H), 7,56 (s, 1 H), 9,92 (s, 1 H).

**N-Hidroxi-6-isobutil-5-metil-nicotinamidina**

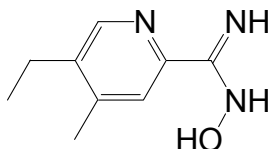
25 a) A una solución de ácido 6-isobutil-5-metil-nicotínico (200 mg, 0,871 mmol) y DIPEA (450 mg, 3,48 mmol) en DMF (9 ml), se agrega PyBOP (498 mg, 0,958 mmol) a  $0^\circ\text{C}$ . La mezcla se agita durante 15 min antes del agregado de  $\text{NH}_3$  0.5 M en dioxano (6,1 ml, 3,05 mmol). Se sigue agitando durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla se concentra para proporcionar 6-isobutil-5-metil-nicotinamida en bruto; CL-EM:  $t_R = 0,55$  min,  $[\text{M}+1]^+ = 193,10$ . Este material se disuelve en DCM (8 ml), y se agrega por goteo piridina (430 mg, 4,43 mmol) seguido por anhídrido trifluoroacético (1,25 g, 5,94 mmol) a  $0^\circ\text{C}$ . La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 2 horas antes de diluirse con DCM. La mezcla se lava con una solución ac. de ácido cítrico al 10% seguido por una solución de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  ac. sat., se seca sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtra y se concentra. El producto en bruto se purifica mediante CC sobre gel de sílice eluyendo con heptano:EA 4:1 para proporcionar 6-isobutil-5-metil-nicotinonitrilo (126 mg) en forma de un aceite incoloro; CL-EM:  $t_R = 0,90$  min,  $[\text{M}+1]^+ = 175,17$ ; RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0,98 (d,  $J = 6,8$  Hz, 6 H), 2,20 (hept,  $J = 7$  Hz, 1 H), 2,38 (s, 3 H), 2,74 (d,  $J = 7,3$  Hz, 2 H), 7,69 (s, 1 H), 8,67 (s, 1 H).

40 b) A una solución enfriada con hielo de terc-butolato de potasio (284 g, 2,53 mmol) en metanol (4 ml), se agrega clorhidrato de hidroxilamina (151 mg, 2,17 mmol). La suspensión se agita durante 30 min antes de agregarse 6-isobutil-5-metil-nicotinonitrilo (126 mg, 0,723 mmol). La mezcla se somete a reflujo durante 1 hora antes de la evaporación del disolvente. El residuo se disuelve en solución de  $\text{NaHCO}_3$  ac. sat. (10 ml) y se extrae con EA (3x15 ml). Los extractos orgánicos combinados se secan sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtran, se concentran y se secan en AV para proporcionar N-hidroxi-6-isobutil-5-metil-nicotinamidina (143 mg) como un sólido blanco; CL-EM:  $t_R = 0,56$  min,  $[\text{M}+1]^+ = 208,13$ ; RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0,97 (d,  $J = 6,8$  Hz, 6 H), 2,16 (hept,  $J = 7,0$  Hz, 1 H), 2,36 (s, 3 H), 2,72 (d,  $J = 7,3$  Hz, 2 H), 4,91 (s, 2 H), 7,70 (d,  $J = 1,3$  Hz, 1 H), 8,66 (d,  $J = 1,8$  Hz, 1 H).

**N-Hidroxi-4,5-dimetilpiridin-2-carboxamida**

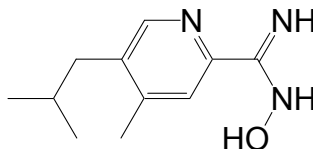
5 a) Se agrega trimetilboroxina (2,84 g, 22,6 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (9,58 g, 29,4 mmol) y tri-terc.butil fosfina (183 mg, 905 μmol) a una solución de éster etílico del ácido 5-bromo-4-metilpiridin-2-carboxílico (5,52 g, 22,6 mmol, ver ácido 5-isobutil-4-metilpiridin-2-carboxílico) en dioxano (100 ml). La mezcla se desgasifica y se coloca en atmósfera de argón antes de agregarse Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (414 mg, 452 μmol). La suspensión gris se agita a 100°C durante 18 h. La mezcla se filtra y se agrega otra porción de trimetilboroxina (2,84 g, 22,6 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (9,58 g, 29,4 mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (414 mg, 452 μmol) y tri-terc.butil fosfina (183 mg, 905 μmol) al líquido filtrado. La mezcla se agita a 100°C durante 72 horas antes de filtrarse nuevamente. El líquido filtrado se concentra, se diluye con DCM y se lava con solución sat. de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2x25 ml) seguido por salmuera (2x25 ml). El extracto orgánico se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra y se concentra para proporcionar el éster etílico del ácido 5,6-dimetilpiridin-2-carboxílico en bruto; CL-EM: t<sub>R</sub> = 0,57 min, [M+1]<sup>+</sup> = 166,04.

15 b) El compuesto del título se prepara a partir del éster etílico del ácido 5,6-dimetilpiridin-2-carboxílico mencionado con anterioridad de forma análoga a N-hidroxi-2-hidroximetil-6-metil-isonicotinamida; CL-EM: t<sub>R</sub> = 0,48 min, [M+1]<sup>+</sup> = 166,05; RMN de <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): δ 2,31 (s, 3 H), 2,33 (s, 3 H), 7,66 (s, 1 H), 8,29 (s, 1 H).

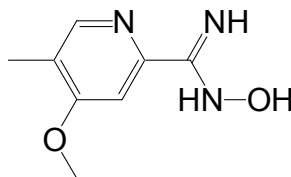
**5-Etil-N-hidroxi-4-metilpiridin-2-carboxamida**

20 a) Se prepara el éster etílico del ácido 5-Etil-4-metilpiridin-2-carboxílico de forma análoga al éster etílico del ácido 5-isobutil-4-metilpiridin-2-carboxílico comenzando a partir de 2,5-dibromo-4-picolina; CL-EM: t<sub>R</sub> = 0,70 min, [M+1]<sup>+</sup> = 193,99; RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,25 (t, J = 7,8 Hz, 3 H), 1,45 (t, J = 7,0 Hz, 3 H), 2,39 (s, 3 H), 2,72 (q, J = 7,5 Hz, 2 H), 4,48 (q, J = 7,0 Hz, 2 H), 7,92 (s, 1 H), 8,49 (s, 1 H).

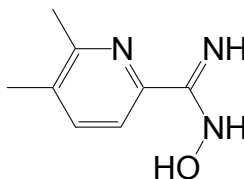
25 b) El compuesto del título se prepara a partir del éster etílico del ácido 5-etil-4-metilpiridin-2-carboxílico de forma análoga a N-hidroxi-2-hidroximetil-6-metil-isonicotinamida; CL-EM: t<sub>R</sub> = 0,54 min, [M+1]<sup>+</sup> = 180,01; RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,25 (t, J = 7,5 Hz, 3 H), 2,35 (s, 3 H), 2,69 (q, J = 7,5 Hz, 2 H), 5,77 (s ancho, 2 H), 7,75 (s, 1 H), 8,32 (s, 1 H).

**N-Hidroxi-5-isobutil-4-metilpiridin-2-carboxamida**

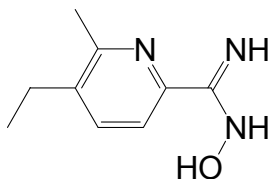
30 El compuesto del título se prepara de forma análoga a N-hidroxi-2-hidroximetil-6-metil-isonicotinamida comenzando a partir de éster etílico del ácido 5-isobutil-4-metilpiridin-2-carboxílico; CL-EM: t<sub>R</sub> = 0,67 min, [M+1]<sup>+</sup> = 208,01; RMN de <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): δ 0,97 (d, J = 6,8 Hz, 6 H), 1,84-1,96 (m, 1 H), 2,37 (s, 3 H), 2,58 (d, J = 7,3 Hz, 2 H), 7,67 (s, 1 H), 8,26 (s, 1 H).

**N-Hidroxi-4-metoxi-5-metilpiridin-2-carboxamida**

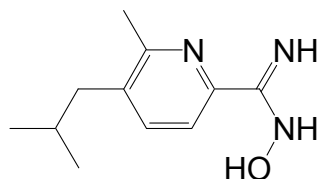
35 El compuesto del título se prepara a partir del éster etílico del ácido 4-metoxi-5-metilpiridin-2-carboxílico de forma análoga a N-hidroxi-2-hidroximetil-6-metil-isonicotinamida; CL-EM: t<sub>R</sub> = 0,46 min, [M+1]<sup>+</sup> = 181,96.

**N-Hidroxi-5,6-dimetilpiridin-2-carboxamida**

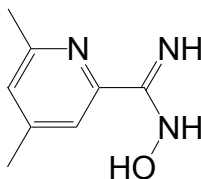
- 5 a) Se agrega dimetil zinc (4,58 g, 48,0 mmol) a una solución de éster etílico del ácido 5-bromo-6-metilpiridin-2-carboxílico (11,7 g, 48,0 mmol, ver la preparación del ácido 5-isobutil-6-metilpiridin-2-carboxílico) y Pd(dppf) (392 mg, 0,48 mmol) en dioxano (40 ml). La mezcla se calienta y se agita a temperatura ambiente durante 1 h. Se agrega otra porción de dimetil zinc (4,58 g, 48,0 mmol). La mezcla se agita a 100°C durante 2 h, luego a 80°C durante 72 horas antes de enfriarse hasta la temperatura ambiente, y se diluye con EA (250 ml) y agua helada (150 ml). La mezcla se acidifica con HCl ac. 2 N, la fase orgánica se separa y la fase ac. se extrae con EA (3x100 ml) y DCM (2x75 ml). Los extractos orgánicos combinados se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtran y se concentran. El producto en bruto se purifica mediante MPLC sobre gel de sílice (gradiente de heptano:EA) para proporcionar éster etílico del ácido 5,6-dimetilpiridin-2-carboxílico (434 mg) en forma de un aceite de color marrón; CL-EM: t<sub>R</sub> = 0,61 min, [M+1]<sup>+</sup> = 179,98, RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,45 (t, J = 7,0 Hz, 3 H), 2,37 (s, 3 H), 2,62 (s, 3 H), 4,48 (q, J = 7,3 Hz, 2 H), 7,55 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,90 (d, J = 7,8 Hz, 1 H).
- 15 b) El compuesto del título se prepara a partir del éster etílico del ácido 5,6-dimetilpiridin-2-carboxílico mencionado con anterioridad de forma análoga a la N-hidroxi-2-hidroximetil-6-metil-isonicotinamida; CL-EM: t<sub>R</sub> = 0,49 min, [M+1]<sup>+</sup> = 166,03.

**5-Etil-N-hidroxi-6-metilpiridin-2-carboxamida**

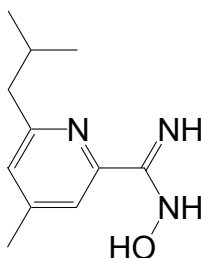
- 20 a) Se agrega dietil zinc (9,78 g, 79,2 mmol) a una solución de éster isopropílico del ácido 5-bromo-6-metilpiridin-2-carboxílico (14,6 g, 56,5 mmol, preparada de forma análoga al éster etílico del ácido 5-bromo-6-metilpiridin-2-carboxílico) y Pd(dppf) (461 mg, 0,565 mmol) en dioxano (250 ml). La mezcla se agita a 80°C durante 18 horas antes de enfriarse hasta la temperatura ambiente, se diluye con agua helada (150 ml) y EA (250 ml) y se acidifica con HCl ac. 2 N. La capa orgánica se separa y la fase ac. se extrae con EA (3x100 ml) y DCM (4x100 ml). La fase ac. se neutraliza agregando solución de NaHCO<sub>3</sub> ac. sat. y se extrae nuevamente con DCM (4x75 ml). Los extractos orgánicos combinados se secan sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtran y se concentran. El producto en bruto se purifica mediante MPLC sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de EA en heptano para proporcionar éster isopropílico del ácido 5-etil-6-metilpiridin-2-carboxílico (7,08 g) en forma de un aceite de color amarillo claro; CL-EM: t<sub>R</sub> = 0,77 min, [M+1]<sup>+</sup> = 207,99, RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,25 (t, J = 7,5 Hz, 3 H), 1,41 (d, J = 6,3 Hz, 6 H), 2,63 (s, 3 H), 2,70 (q, J = 7,5 Hz, 2 H), 5,30 (hept, J = 6,3 Hz, 1 H), 7,54 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,87 (d, J = 8,0 Hz, 1 H).
- 25 b) El compuesto del título se prepara a partir del éster isopropílico del ácido 5-etil-6-metilpiridin-2-carboxílico mencionado con anterioridad de forma análoga a la N-hidroxi-2-hidroximetil-6-metil-isonicotinamida; CL-EM: t<sub>R</sub> = 0,49 min, [M+1]<sup>+</sup> = 180,01; RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,24 (t, J = 7,5 Hz, 3 H), 2,56 (s, 3 H), 2,67 (q, J = 7,5 Hz, 2 H), 5,77 (s ancho, 2 H), 7,46 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,72 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 8,25 (s ancho, 1 H).

**35 N-Hidroxi-5-isobutil-6-metilpiridin-2-carboxamida**

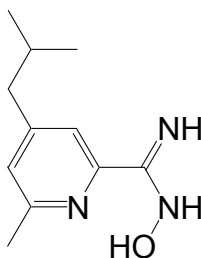
- 40 El compuesto del título se prepara a partir del éster etílico del ácido 5-isobutil-6-metilpiridin-2-carboxílico de forma análoga a la N-hidroxi-2-hidroximetil-6-metil-isonicotinamida; CL-EM: t<sub>R</sub> = 0,72 min, [M+1]<sup>+</sup> = 208,52; RMN de <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): δ 0,96 (d, J = 6,5 Hz, 6 H), 1,86-1,97 (m, 1 H), 2,54-2,58 (m, 5 H), 7,49 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,62 (d, J = 8,0 Hz, 1 H).

**N-Hidroxi-4,6-dimetilpiridin-2-carboxamida**

El compuesto del título se prepara de forma análoga a N-hidroxi-2-metil-isonicotinamida comenzando a partir de ácido 4,6-dimetilpiridin-2-carboxílico; CL-EM:  $t_R = 0,38$  min,  $[M+1]^+ = 166,13$ .

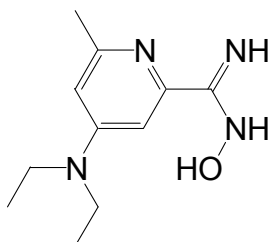
**5 N-Hidroxi-6-isobutil-4-metilpiridin-2-carboxamida**

El compuesto del título se prepara a partir del ácido 6-isobutil-4-metilpiridin-2-carboxílico de forma análoga a la N-hidroxi-2-metil-isonicotinamida; CL-EM:  $t_R = 0,63$  min,  $[M+1]^+ = 208,29$ .

**N-Hidroxi-4-isobutil-6-metilpiridin-2-carboxamida**

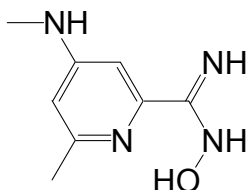
10

El compuesto del título se prepara comenzando a partir del éster etílico del ácido 4-isobutil-6-metilpiridin-2-carboxílico de forma análoga a la N-hidroxi-2-hidroximetil-6-metil-isonicotinamida; CL-EM:  $t_R = 0,66$  min,  $[M+1]^+ = 208,01$ .

**4-Dietilamino-N-hidroxi-6-metilpiridin-2-carboxamida**

15

El compuesto del título se prepara a partir del ácido 4-dietilamino-6-metilpiridin-2-carboxílico de forma análoga a la N-hidroxi-2-metil-isonicotinamida; CL-EM:  $t_R = 0,57$  min,  $[M+1]^+ = 223,02$ .

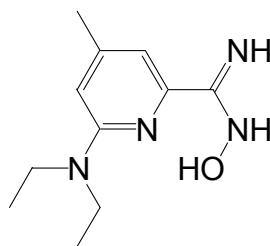
**N-Hidroxi-6-metil-4-metilamino-piridin-2-carboxamida**



El compuesto del título se prepara a partir del éster etílico del ácido 6-metil-4-metilamino-piridin-2-carboxílico de forma análoga a N-hidroxi-2-hidroxi-6-metil-isonicotinamida; CL-EM:  $t_R = 0,46$  min,  $[M+1]^+ = 181,59$ ; RMN de  $^1H$  ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  2,44 (s, 3 H), 2,88 (d,  $J = 4,8$  Hz, 3 H), 4,23 (s ancho, 1 H), 5,69 (s ancho, 2 H), 6,34 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1 H), 6,93 (d,  $J = 2,3$  Hz, 1 H).

- 5 La deshidratación de la amida del ácido 6-metil-4-metilamino-piridin-2-carboxílico (CL-EM:  $t_R = 0,42$  min,  $[M+1]^+ = 166,07$ ) con anhídrido trifluoroacético proporciona la N-(2-ciano-6-metil-piridin-4-il)-2,2,2-trifluor-N-metil-acetamida (CL-EM:  $t_R = 0,87$  min,  $[M+1]^+ = 243,96$ ; RMN de  $^1H$  ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  2,69 (s, 3 H), 3,48 (s, 3 H), 7,36 (d,  $J = 1,3$  Hz, 1 H), 7,52 (d,  $J = 1,3$  Hz, 1 H) la cual luego del tratamiento con clorhidrato de hidroxilamina proporciona el compuesto del título.

10 **6-Dietilamino-N-hidroxi-4-metilpiridin-2-carboxamida**



- 15 a) En un matraz sellado, una solución de 2,6-dicloro-4-picolina (1,80 g, 11,1 mmol) en dietilamina (5 ml) se calienta hasta 135°C durante 40 horas en un horno de microondas. La presión en el matraz alcanza 650 kPa (6,5 bar). La mezcla se diluye con EA (200 ml) y se lava con solución de  $KHSO_4$  1 N. Los líquidos de lavado se extraen nuevamente con EA (100 ml) y los extractos orgánicos combinados se secan sobre  $MgSO_4$ , se filtran y se concentran. El producto en bruto se purifica mediante CC sobre gel de sílice eluyendo con heptano:EA 95:5 para proporcionar (6-cloro-4-metil-piridin-2-il)-dietil-amina (1,15 g) en forma de un sólido incoloro; CL-EM:  $t_R = 1,05$  min,  $[M+1]^+ = 198,97$ .

- 20 b) A una solución de (6-cloro-4-metil-piridin-2-il)-dietil-amina (5,35 g, 26,9 mmol) en DME (75 ml), se agrega complejo de 2,4,6-trivinilciclotriboroxano piridina (6,48 g, 26,9 mmol, preparado de acuerdo con F. Kerins, D. F. O'Shea J. Org. Chem. 67 (2002) 4968-4971) seguido por solución de  $K_2CO_3$  ac. 2 M (25 mL). La solución se desgasifica y se coloca en atmósfera de argón antes de agregarse  $Pd(PPh_3)_4$  (560 mg, 0,485 mmol). La mezcla se agita durante 15 horas a 80°C. Se agrega otra porción de  $Pd(PPh_3)_4$  (560 mg, 0,485 mmol), y se sigue agitando durante 6 h. La mezcla se enfría hasta la temperatura ambiente, se diluye con éter dietílico y se lava con  $NaHCO_3$  ac. sat. El extracto orgánico se seca sobre  $MgSO_4$ , se filtra y se concentra. El aceite amarillo remanente se purifica mediante HPLC prep. para proporcionar dietil-(4-metil-6-vinil-piridin-2-il)-amina (1,51 g) en forma de un aceite incoloro; CL-EM:  $t_R = 0,68$  min,  $[M+1]^+ = 191,05$ , RMN de  $^1H$  ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  1,20 (t,  $J = 7,0$  Hz, 6 H), 2,25 (s, 3 H), 3,56 (q,  $J = 7,0$  Hz, 4 H), 5,32 (dd,  $J = 10,5, 2,3$  Hz, 1 H), 6,23 (dd,  $J = 17,1, 2,0$  Hz, 1 H), 6,23 (s, 1 H), 6,36 (s, 1 H), 6,65 (dd,  $J = 17,3, 10,5$  Hz, 1 H).

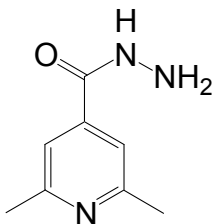
- 30 c) Una solución de dietil-(4-metil-6-vinil-piridin-2-il)-amina (457 mg, 2,40 mmol), N-metil-morfolina-N-óxido (885 mg), y  $OsO_4$  (5 mg, 20  $\mu$ mol, 200  $\mu$ L de una solución 2,5% en terc.-butanol) en acetona (16 ml) y agua (2 ml) se agita a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla se diluye con EA (200 ml) y se lava con agua (50 ml). El extracto orgánico se seca sobre  $MgSO_4$ , se filtra y se concentra para proporcionar 1-(6-dietilamino-4-metil-piridin-2-il)-etan-1,2-diol en bruto (550 mg) en forma de un aceite de color marrón; CL-EM:  $t_R = 0,55$  min,  $[M+1]^+ = 225,03$ , RMN de  $^1H$  ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  1,20 (t,  $J = 7,0$  Hz, 6 H), 2,27 (s, 3 H), 3,51 (q,  $J = 7,0$  Hz, 4 H), 3,71 (dd,  $J = 11,3, 5,8$  Hz, 1 H), 3,75 (s ancho, 1 H), 3,88 (dd,  $J = 11,0, 3,8$  Hz, 1 H), 4,62 (t,  $J = 4,8$  Hz, 1 H), 6,22 (s, 1 H), 6,33 (s, 1 H). Una solución del 1-(6-dietilamino-4-metil-piridin-2-il)-etan-1,2-diol en bruto mencionado con anterioridad (550 mg, 2,45 mmol) y  $NaIO_4$  (857 mg, 4,01 mmol) en THF (18 ml) y agua (3 ml) se agita a temperatura ambiente durante 7 horas antes del agregado de otra porción de  $NaIO_4$  (524 mg, 2,45 mmol). Se sigue agitando durante 16 h. La mezcla se diluye con EA, se lava con agua, se seca sobre  $MgSO_4$ , se filtra y se concentra para proporcionar 6-dietilamino-4-metilpiridin-2-carbaldehído en bruto (427 mg) en forma de un aceite de color verde; CL-EM:  $t_R = 0,55$  min,  $[M+1]^+ = 193,01$ ; RMN de  $^1H$  ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  1,22 (t,  $J = 7,0$  Hz, 6 H), 2,34 (s, 3 H), 3,60 (q,  $J = 7,0$  Hz, 4 H), 6,49 (s, 1 H), 7,04 (s, 1 H), 9,89 (s, 1 H).

- 45 d) Una solución de 6-dietilamino-4-metilpiridin-2-carbaldehído (427 mg, 2,22 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (232 mg, 3,33 mmol) en NMP (10 ml) se agita a 80°C durante 3 h, luego a 90°C durante 10 horas bajo irradiación de microondas. La solución se enfría hasta 0°C antes del agregado de piridina (1,10 g, 11,3 mmol) y anhídrido trifluorometansulfónico (3,15 g, 11,2 mmol). La mezcla se calienta hasta la temperatura ambiente y se agita durante 18 horas antes de diluirse con DCM (100 ml) y se lava con solución ac. de ácido cítrico al 10% (50 ml) seguido por solución de  $Na_2CO_3$  ac. sat. El extracto orgánico se seca sobre  $MgSO_4$ , se filtra y se concentra. El producto en bruto se purifica mediante CC sobre gel de sílice eluyendo con heptano:EA 7:3 para proporcionar 6-dietilamino-4-metilpiridin-2-carbonitrilo (329 mg) en forma de un sólido de color amarillo claro; CL-EM:  $t_R = 1,02$  min,  $[M+1]^+ =$

190,02. RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,19 (t,  $J = 7,0$  Hz, 6 H), 2,28 (s, 3 H), 3,52 (q,  $J = 7,0$  Hz, 4 H), 6,44 (s, 1 H), 6,74 (s, 1 H).

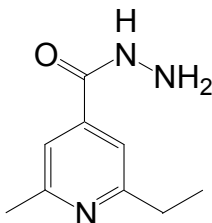
- 5 e) A una solución fría ( $0^\circ\text{C}$ ) de terc-butilato de potasio (494 mg, 4,40 mmol) en metanol (10 ml), se agrega clorhidrato de hidroxilamina (262 mg, 3,73 mmol). La mezcla se agita durante 30 min antes de agregarse 6-dietilamino-4-metilpiridin-2-carbonitrilo (238 mg, 1,26 mmol). Se continúa agitando a temperatura ambiente durante 18 horas antes de la evaporación del disolvente. El residuo se disuelve en HCl ac. 1 N. La solución se extrae con EA. El pH de la fase ac. se ajusta hasta pH  $\sim 9$  agregando  $\text{NaHCO}_3$  ac. sat. La mezcla se extrae con EA y el extracto orgánico se seca sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtra, se concentra y se seca para proporcionar 6-dietilamino-N-hidroxi-4-metilpiridin-2-carboxamida (241 mg) en forma de un aceite amarillo; CL-EM:  $t_R = 0,69$  min,  $[\text{M}+1]^+ = 223,05$ .

10 **Hidrazida del ácido 2,6-dimetil-isonicotínico**



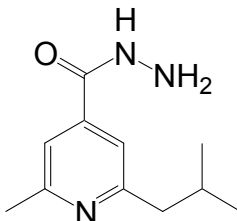
- 15 A una solución del ácido 2,6-dimetil-isonicotínico (1,59 g, 10,5 mmol), éster terc-butílico del ácido hidrazinacarboxílico (1,42 g, 10,7 mmol) y DIPEA (6,06 g, 31,5 mmol) en DMF (33 ml), se agrega TBTU (4,05 g, 12,6 mmol). La suspensión se agita a temperatura ambiente durante 2 horas antes de diluirse con EA:éter dietílico 1:1 y se lava con solución ac. de NaOH 1N. El líquido de lavado se extrae tres veces con DCM, se acidifica y se extrae nuevamente con DCM. Los extractos orgánicos combinados se secan sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtran y se concentran para proporcionar el éster terc-butílico del ácido N'-(2,6-dimetilpiridin-4-carbonil)-hidrazinacarboxílico en bruto (2,79 g) en forma de un aceite de color marrón. Este material se disuelve HCl 5 M en dioxano (14 ml) y la solución resultante se agita a temperatura ambiente durante 3 h. El disolvente se elimina al vacío y el residuo se purifica mediante MPLC sobre RP-C<sub>18</sub> gel de sílice para proporcionar clorhidrato de hidrazida del ácido 2,6-dimetil-isonicotínico (1,71 g) en forma de un sólido de color beige; CL-EM:  $t_R = 0,15$  min,  $[\text{M}+1]^+ = 166,10$ .

20 **Hidrazida del ácido 2-etil-6-metil-isonicotínico**

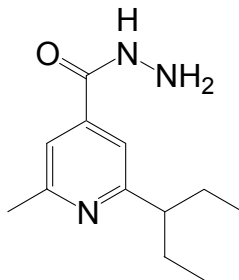


- 25 El compuesto del título se prepara de forma análoga al clorhidrato de hidrazida del ácido 2,6-dimetil-isonicotínico comenzando a partir del ácido 2-etil-6-metil-isonicotínico; RMN de  $^1\text{H}$   $\delta$  1,46 (t,  $J = 7,6$  Hz, 3 H), 2,87 (s, 3 H), 3,15 (q,  $J = 7,6$  Hz, 3 H), 8,14 (s, 1 H), 8,16 (s, 1 H).

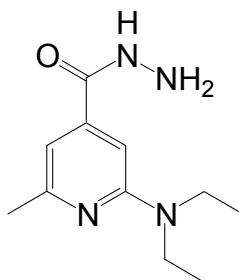
30 **Hidrazida del ácido 2-isobutil-6-metil-isonicotínico**



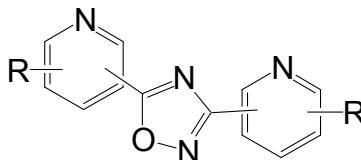
- 35 A una solución del ácido 2-isobutil-6-metil-isonicotínico (83 mg, 0,359 mmol) y DIPEA (186 mg, 1,44 mmol) en DMF (6 ml) se agrega TBTU (127 mg, 0,395 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agita durante 45 min antes de agregar hidrazina 1 M en THF (1,44 ml, 1,44 mmol) y se sigue agitando durante 2 h. La mezcla se diluye con éter (200 ml) y se lava con HCl ac. 1M (3 x 5 ml), NaOH ac. 1 M (3 x 5 ml) y salmuera (5 ml). La fase orgánica se separa, se seca sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtra y evapora. El producto en bruto se purifica sobre placas de TLC prep. con DCM que contiene 4% de metanol para proporcionar hidrazida del ácido 2-isobutil-6-metil-isonicotínico (37 mg) en forma de un aceite amarillo; CL-EM:  $t_R = 0,44$  min,  $[\text{M}+1]^+ = 208,10$ .

**Hidrazida del ácido 2-(1-etil-propil)-6-metil-isonicotínico**

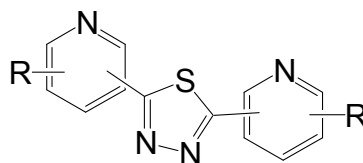
El compuesto del título se prepara de forma análoga a la hidrazida del ácido 2-isobutil-6-metil-isonicotínico comenzando a partir del ácido 2-(1-etil-propil)-6-metil-isonicotínico; CL-EM:  $t_R = 0,49$  min,  $[M+1]^+ = 222,02$ .

**5 Hidrazida del ácido 2-dietilamino-6-metil-isonicotínico**

El compuesto del título se prepara de forma análoga a la hidrazida del ácido 2-isobutil-6-metil-isonicotínico a partir de ácido 2-dietilamino-6-metil-isonicotínico; CL-EM:  $t_R = 0,47$  min,  $[M+1]^+ = 223,14$ .

**10 Procedimiento general para la preparación de 3,5-Dipiridil-[1,2,4]oxadiazoles**

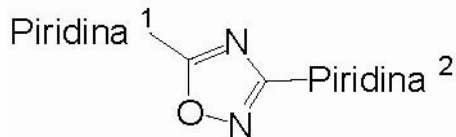
A una solución de del ácido piridina carboxílico apropiado (1 eq.) y DIPEA (3 eq.) en DMF se agrega PyBOP (1,05 eq.) a 0°C. La mezcla se agita durante 15 min a 0°C. Se agrega la N-hidroxi piridin-carboximidina apropiada (1,05 eq.) y se sigue agitando durante 1 a 8 horas a 0°C hasta la temperatura ambiente. La reacción se controla mediante CL-EM. Luego de completarse la conversión, la reacción se templea con agua y solución de NaHCO<sub>3</sub> ac. sat.. La mezcla se extrae con éter dietílico, EA o DCM. Los extractos orgánicos se secan sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtran y evaporan para proporcionar el éster de hidroxiamidina en bruto. Este material se disuelve en dioxano y la solución resultante se agita a 70-90°C durante 4 a 24 h. El disolvente se elimina al vacío y el producto en bruto se purifica mediante CC sobre gel de sílice, cromatografía en placas de TLC prep. o por HPLC para proporcionar el 3,5-dipiridil-[1,2,4]oxadiazol deseado con un rendimiento del 30-80%.

**Procedimiento General para la preparación de 2,5-dipiridil-[1,3,4]tiadiazoles**

A una solución del ácido piridin-carboxílico apropiado (1 eq.) y DIPEA (3 eq.) en DCM (20 ml/mmol), se agrega TBTU (1 eq.). La mezcla se agita durante 5 min antes de agregar la hidrazida del ácido piridin-carboxílico apropiada (1 eq.). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 1 hora antes de diluirse con DCM, se lava con agua, se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra y se concentra. El residuo remanente se disuelve en THF, se agrega reactivo de Lawesson (2 eq.) y la mezcla se agita a 110°C durante 6 min bajo irradiación de microondas. La mezcla se diluye con EA, se lava con NaHCO<sub>3</sub> ac. sat. y se concentra. El producto en bruto se purifica mediante cromatografía en

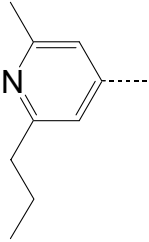
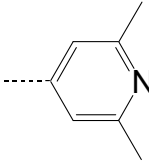
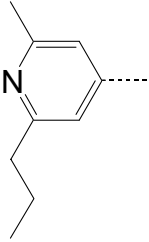
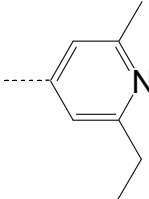
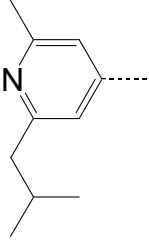
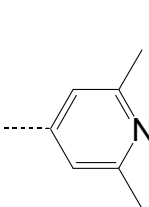
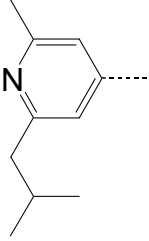
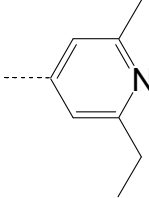
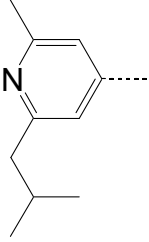
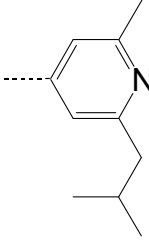
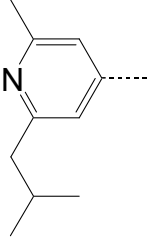
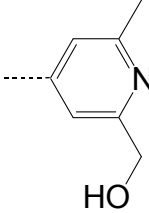
placas de TLC prep. o por HPLC prep. para proporcionar el 2,5-dipiridil-[1,3,4]tiadiazol deseado con un rendimiento del 3–44%.

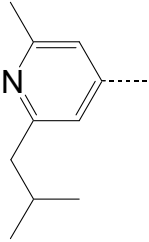
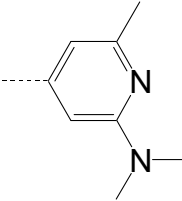
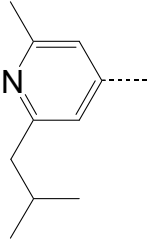
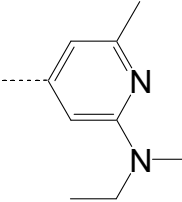
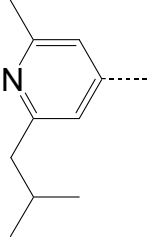
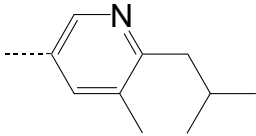
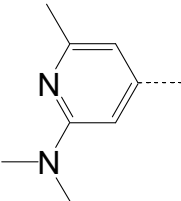
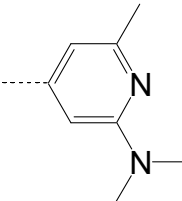
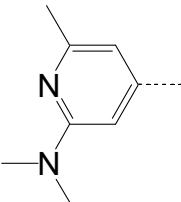
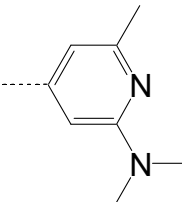
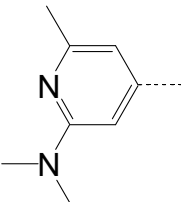
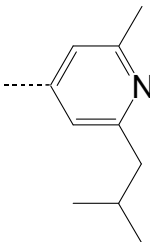
**Ejemplos 1 a 27**

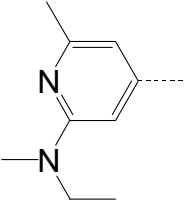
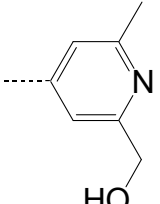
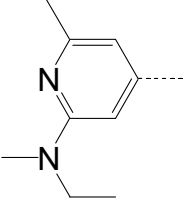
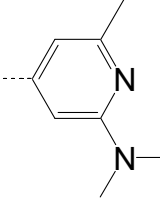
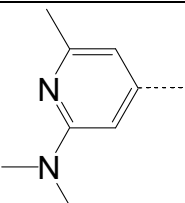
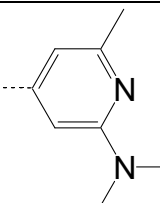
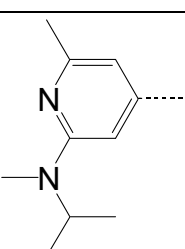
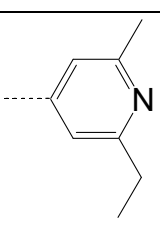
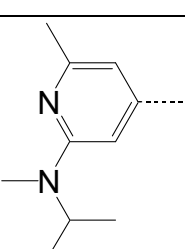
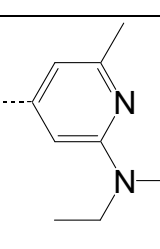
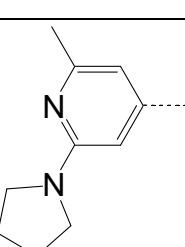
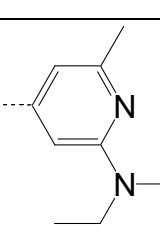
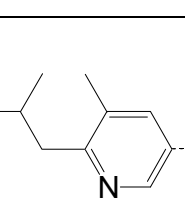
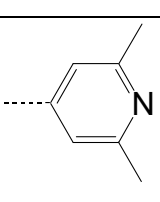


5 Siguiendo el procedimiento general para la preparación de 3,5-dipiridil-[1,2,4]oxadiazoles, se preparan los siguientes ejemplos:

Ej. N°	Piridina <sup>1</sup> (como ácido)	Piridina <sup>2</sup> hidroxiamidina) (como	CL-EM		Cantidad Forma
			t <sub>R</sub> [min]	[M+H] <sup>+</sup>	
1			0,59	295,06	32 mg sólido blanco
2			0,62	309,11	22 mg sólido blanco
3			0,72	337,16	44 mg resina de color amarillo pálido
4			0,60	311,11	60 mg sólido blancuzco
5			0,77	337,13	68 mg resina de color amarillo pálido

(CONT)					
6			0,63	309,03	42 mg aceite incoloro
7			0,67	323,12	4 mg aceite incoloro
8			0,68	323,16	37 mg sólido blanco
9			0,70	337,13	575 mg resina incolora
10			0,79	365,17	70 mg sólido blanco
11			0,69	339,15	96 mg resina beige

(CONT)					
12			0,70	352,18	86 mg aceite de color marrón
13			0,72	366,19	87 mg aceite de color marrón
14			0,84	365,52	75 mg aceite incoloro
15			0,61	339,15	56 mg polvo beige
16			0,63	353,18	72 mg polvo beige
17			0,70	366,18	89 mg sólido beige

(CONT)					
18		 HO	0,62	340,13	70 mg espuma amarilla
19			0,61	353,42	29 mg sólido cristalino beige
20			0,66	367,17	25 mg resina amarilla
21			0,67	352,17	30 mg sólido cristalino marrón
22			0,69	381,18	20 mg resina amarilla
23			0,65	379,17	8 mg sólido beige
24			0,77	323,12	93 mg aceite amarillo pálido

(CONT)					
25			0,81	337,15	34 mg aceite incoloro
26			0,87	365,18	62 mg aceite amarillo pálido
27			0,85	337,40	34 mg sólido cristalino blanco

**Ejemplo 1:** RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,40 (t,  $J = 7,5$  Hz, 3 H), 2,66 (s, 6 H), 2,70 (s, 3 H), 2,95 (q,  $J = 7,5$  Hz, 2 H), 7,73 (s, 2 H), 7,75 (s, 2 H).

5 **Ejemplo 3:** RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0,99 (d,  $J = 6,5$  Hz, 6 H), 1,40 (t,  $J = 7,5$  Hz, 3 H), 2,19 (hept,  $J = 6,5$  Hz, 1 H), 2,67 (s, 3 H), 2,69 (s, 3 H), 2,75 (d,  $J = 7,3$  Hz, 2 H), 2,95 (q,  $J = 7,8$  Hz, 2 H), 7,67 (s, 1 H), 7,73 (s, 1 H), 7,75 (s, 2 H).

**Ejemplo 4:** RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,40 (t,  $J = 7,5$  Hz, 3 H), 2,70 (s, 6 H), 2,96 (c,  $J = 7,5$  Hz, 2 H), 3,78 (s ancho, 1 H), 4,86 (s, 2 H), 7,75 (s, 2 H), 7,84 (s, 2 H).

10 **Ejemplo 6:** RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,03 (t,  $J = 7,5$  Hz, 3 H), 1,77–1,89 (m, 2 H), 2,66 (s, 6 H), 2,69 (s, 3 H), 2,88 (t,  $J = 7,5$  Hz, 2 H), 7,72 (s, 3 H), 7,74 (s, 1 H).

**Ejemplo 13:** RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{D}_6$ -DMSO):  $\delta$  0,92 (d,  $J = 6,5$  Hz, 6 H), 1,11 (t,  $J = 6,8$  Hz, 3 H), 2,06–2,17 (m, 1 H), 2,41 (s, 3 H), 2,60 (s, 3 H), 2,72 (d,  $J = 7,0$  Hz, 2 H), 3,06 (s, 3 H), 3,63 (q,  $J = 7,0$  Hz, 2 H), 6,98 (s, 1 H), 7,04 (s, 1 H), 7,73 (s, 1 H), 7,80 (s, 1 H).

15 **Ejemplo 14:** RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0,98 (d,  $J = 6,5$  Hz, 6H), 0,99 (d,  $J = 6,3$  Hz, 6H), 2,13–2,28 (m, 2 H), 2,43 (s, 3 H), 2,68 (s, 3 H), 2,77 (d,  $J = 7,3$  Hz, 4 H), 7,68 (s, 1 H), 7,74 (s, 1 H), 8,16 (s, 1 H), 9,14 (s, 1 H).

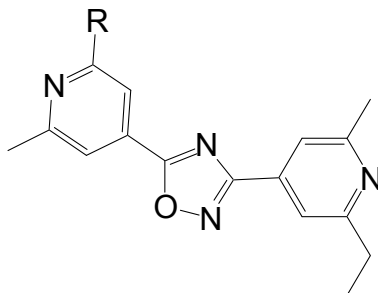
**Ejemplo 15:** RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2,51 (s, 3 H), 2,55 (s, 3 H), 3,19 (s, 6 H), 3,22 (s, 6 H), 7,07 (s, 2 H), 7,15 (s, 2 H).

**Ejemplo 23:** RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,21 (t,  $J = 7,0$  Hz, 3 H), 2,02–2,10 (m, 4 H), 2,50 (s, 3 H), 2,53 (s, 3H), 3,14 (s, 3 H), 3,56 (m, 4 H), 3,70 (q,  $J = 7,0$  Hz, 2 H), 6,92 (s, 1 H), 7,05 (s, 1 H), 7,12 (s, 1 H), 7,15 (s, 1 H).

20 **Ejemplo 25:** RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,01 (d,  $J = 6,8$  Hz, 6 H), 1,38 (t,  $J = 7,8$  Hz, 3 H), 2,18–2,30 (m, 1 H), 2,46 (s, 3 H), 2,66 (s, 3 H), 2,80 (d,  $J = 7,3$  Hz, 2 H), 2,92 (q,  $J = 7,5$  Hz, 2 H), 7,73 (s, 2 H), 8,22 (s, 1 H), 9,20 (s, 1 H).

**Ejemplo 27:** RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,00 (d,  $J = 6,5$  Hz, 6 H), 1,38 (t,  $J = 7,8$  Hz, 3 H), 1,89–2,01 (m, 1 H), 2,48 (s, 3 H), 2,64 (d,  $J = 7,3$  Hz, 2 H), 2,66 (s, 3 H), 2,92 (q,  $J = 7,5$  Hz, 2 H), 7,80 (s, 2 H), 8,10 (s, 1 H), 8,56 (s, 1 H).



**Ejemplos 28 a 33**

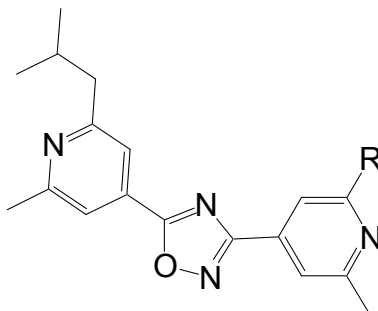
5 a) Se obtiene 2-cloro-4-[3-(2-etil-6-metil-4-piridinil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-6-metilpiridina (1,68 g) como un sólido blanco siguiendo el procedimiento general para la preparación de 3,5-dipiridil-[1,2,4]oxadiazoles comenzando a partir del ácido 2-cloro-6-metil-isonicotínico (1,70 g, 9,91 mmol) y 2-etil-N-hidroxi-6-metil-isonicotinamidina (1,78 g, 9,91 mmol); CL-EM:  $t_R = 0,79$  min,  $[M+1]^+ = 315,03$ ; RMN de  $^1H$  ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  1,39 (t,  $J = 7,5$  Hz, 3H), 2,68 (s, 3 H), 2,72 (s, 3 H), 2,94 (c,  $J = 7,5$  Hz, 2 H), 7,73 (s, 2 H), 7,88 (s, 1 H), 7,96 (s, 1 H).

10 b) A una solución de 2-cloro-4-[3-(2-etil-6-metil-4-piridinil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-6-metilpiridina (1 eq.), terc-butolato sódico (5 eq.) y la amina apropiada (5 eq.) en dioxano (5-10 ml/mmol oxadiazol), se agrega una solución desgasificada de Xantphos (0,37 eq.) en dioxano seguido por  $Pd(OAc)_2$  (0,21 eq.). La mezcla se agita a  $80^\circ C$  en un recipiente sellado durante 20 horas antes de filtrarla. El líquido filtrado se concentra y el producto en bruto se purifica mediante HPLC prep. o en placas de TLC prep.

Ejemplo N°	R	Escala [mmol]	CL-EM		Cantidad Forma
			$t_R$ [min]	$[M+H]^+$	
28	HN—	1,27	0,58	310,10	107 mg sólido amarillo
29	HN—	0,953	0,81	324,12	70 mg sólido amarillo
30	HN—	0,953	0,63	338,17	64 mg sólido amarillo
31	N—	0,159	0,83	324,10	10 mg resina amarilla
32	N—	0,159	0,87	338,13	10 mg resina amarilla
33	N—	0,159	0,92	352,15	7 mg resina amarilla

15 **Ejemplo 28:** RMN de  $^1H$  ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  1,39 (t,  $J = 7,5$  Hz, 3 H), 2,52 (s, 3 H), 2,67 (s, 3 H), 2,93 (q,  $J = 7,5$  Hz, 2 H), 3,02-3,06 (m, 3 H), 4,82 (s ancho, 1 H), 6,96 (s, 1 H), 7,22 (s, 1 H), 7,73 (s, 2 H).

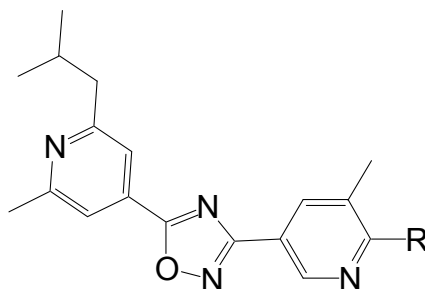
**Ejemplo 30:** RMN de  $^1H$  ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  1,32 (d,  $J = 6,0$  Hz, 6 H), 1,39 (t,  $J = 7,5$  Hz, 3 H), 2,28 (s, 1 H), 2,51 (s, 3 H), 2,67 (s, 3 H), 2,93 (q,  $J = 7,3$  Hz, 2 H), 3,92-4,00 (m, 1 H), 6,97 (s, 1 H), 7,19 (s, 1 H), 7,73 (s, 2 H).

**Ejemplos 12, 13 y 34 a 38**

5 a) Se obtiene 2-isobutil-4-[3-(2-cloro-6-metil-4-piridinil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-6-metil-pi-ridina (1.50 g) como un sólido blanco siguiendo el procedimiento general para la preparación de 3,5-dipiridil-[1,2,4]oxadiazoles comenzando a partir del ácido 2-isobutil-6-metil-isonicotínico (2.50 g, 10,9 mmol) y 2-cloro-N-hidroxi-6-metil-isonicotinamidina (2,69 g, 10,9 mmol); CL-EM\*:  $t_R = 1,30$  min,  $[M+1]^+ = 343,07$ .

10 b) A una solución de 2-isobutil-4-[3-(2-cloro-6-metil-4-piridinil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-6-metilpiridina (1 eq.), terc-butilato sódico (5 eq.) y la amina apropiada (5 eq.) en dioxano (5-10 ml/mmol oxadiazol), se agrega una solución desgasificada de Xantphos (0,37 eq.) en dioxano seguido por Pd(OAc)<sub>2</sub> (0,21 eq.). La mezcla se agita a 80°C en un recipiente sellado durante 20 horas antes de filtrarla. El líquido filtrado se concentra y el producto en bruto se purifica mediante HPLC prep. o en placas de TLC prep.

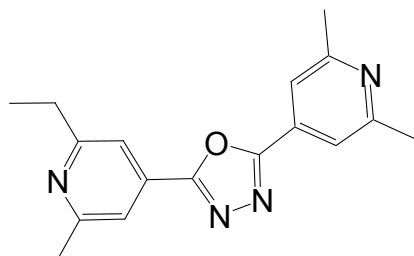
Ejemplo N°	R	Escala [mmol]	CL-EM*		Cantidad Forma
			$t_R$ [min]	$[M+H]^+$	
34		0,159	0,97	338,09	3 mg resina de color amarillo pálido
35		0,159	1,11	380,17	4 mg resina de color amarillo pálido
36		0,159	1,08	366,14	9 mg resina de color amarillo pálido
12		0,159	0,99	352,17	8 mg resina de color amarillo pálido
13		0,159	1,05	366,17	4 mg resina de color amarillo pálido
37		0,159	1,12	380,18	6 mg resina de color amarillo pálido
38		0,159	1,11	380,17	4 mg resina de color amarillo pálido

**Ejemplos 39 y 40**

- 5 a) Se obtiene 2-isobutil-4-[3-(2-cloro-3-metil-5-piridinil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-6-metilpiridina (290 mg) como un sólido blanco siguiendo el procedimiento general para la preparación de 3,5-dipiridil-[1,2,4]oxadiazoles comenzando a partir del ácido 2-isobutil-6-metil-isonicotínico (690 mg, 3,00 mmol) y 6-cloro-N-hidroxi-5-metil-nicotinamida (568 mg, 3,06 mmol); CL-EM\*:  $t_R = 1,17$  min,  $[M+1]^+ = 343,28$ ; RMN de  $^1H$  ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  0,98 (d,  $J = 6,5$  Hz, 6 H), 2,12–2,24 (m, 1 H), 2,50 (s, 3 H), 2,68 (s, 3 H), 2,77 (d,  $J = 7,3$  Hz, 2 H), 7,67 (s, 1 H), 7,73 (s, 1 H), 8,30 (s, 1 H), 9,00 (s, 1 H).
- 10 b) A una solución de 2-isobutil-4-[3-(2-cloro-3-metil-5-piridinil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-6-metilpiridina (1 eq.),  $Cs_2CO_3$  (2,5 eq.) y la amina apropiada (5 eq.) en dioxano (5–10 ml/mmol de oxadiazol), se agrega una solución desgasificada de Xantphos (0,37 eq.) en dioxano seguido por  $Pd(OAc)_2$  (0,21 eq.). La mezcla se agita a  $90^\circ C$  en un recipiente sellado durante 20 horas antes de filtrarla. El líquido filtrado se concentra y el producto en bruto se purifica mediante HPLC prep. o en placas de TLC prep..

Ejemplo N°	R	Escala [mmol]	CL-EM		Cantidad Forma
			$t_R$ [min]	$[M+H]^+$	
39		0,06	0,74	366,15	2 mg resina de color amarillo pálido
40		0,06	0,74	352,13	3 mg resina de color amarillo pálido

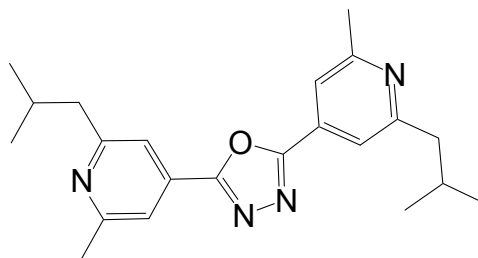
- 15 **Ejemplo 40:** RMN de  $^1H$  ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  0,99 (d,  $J = 6,5$  Hz, 6 H), 2,14–2,24 (m, 1 H), 2,41 (s, 3 H), 2,69 (s, 3 H), 2,78 (d,  $J = 7,5$  Hz, 2 H), 3,03 (s, 6 H), 7,68 (s, 1 H), 7,74 (s, 1 H), 8,06 (s, 1 H), 8,87 (s, 1 H).

**Ejemplo 41**

- 20 Una suspensión del ácido 2-etil-6-metil-isonicotínico (80 mg, 0,397 mmol) en  $SOCl_2$  (2 ml) se agita a  $65^\circ C$  durante 1 h. La solución ahora transparente se concentra y se seca para proporcionar el cloruro del ácido 2-etil-6-metil-isonicotínico en bruto. Este material se disuelve en THF (4,5 ml) y se trata con hidrazina 1 M en THF (1,59 ml, 1,59 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 15 horas antes de diluirse con éter dietílico, se lava con HCl ac. 1 M seguido por solución de KOH ac. al 33%, se seca sobre  $MgSO_4$ , se filtra y se concentra para proporcionar N'-(2-etil-6-metilpiridin-4-carbonil)-hidrazida del ácido 2-etil-6-metil-isonicotínico en bruto (38 mg)
- 25 como un sólido blanco; CL-EM:  $t_R = 0,47$  min,  $[M+1]^+ = 327,41$ . Este material se disuelve en DCM (5 ml) y se agrega

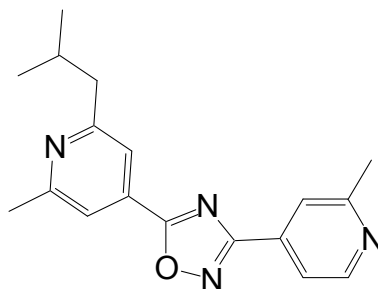
5 piridina (42 mg, 0,536 mmol) seguido por anhídrido trifluormetansulfónico (91 mg, 0,322 mmol) a 0°C. La mezcla se agita a 0°C durante 2 horas antes de agregarse otra porción de piridina (42 mg, 0,536 mmol) y anhídrido trifluormetansulfónico (61 mg, 0,214 mmol). Se sigue agitando durante 2 h. La mezcla se diluye con DCM, se lava con agua, se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra y el disolvente del líquido filtrado se evapora. El producto en bruto se purifica mediante TLC prep. con heptano:EA 7:3 para proporcionar 2-etil-4-[2-(2-etil-6-metil-4-piridinil)-[1,3,4]oxadiazol-5-il]-6-metilpiridina (16 mg) en forma de un aceite incoloro; CL-EM: t<sub>R</sub> = 0,59 min, [M+1]<sup>+</sup> = 309,13; RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,39 (t, J = 7,8 Hz, 6 H), 2,68 (s, 6 H), 2,94 (q, J = 7,5 Hz, 4 H), 7,70 (s, 4 H).

#### Ejemplo 42



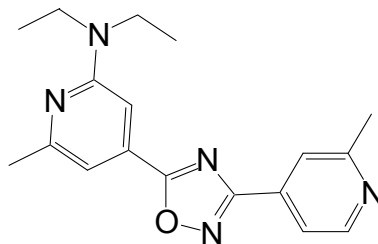
10 A una solución del clorhidrato del ácido 2-isobutil-6-metil-isonicotínico (41 mg, 0,178 mmol) y DIPEA (69 mg, 0,535 mmol) en DMF (2ml) se agrega TBTU (57 mg, 0,178 mmol) a 0°C. La mezcla se agita durante 30 min a 0°C antes de agregar hidrazida del ácido 2-isobutil-6-metil-isonicotínico (37 mg, 0,179 mmol). Se sigue agitando durante 2 h. La mezcla se diluye con éter (200 ml) y se lava con solución de ácido cítrico ac. al 10% (3 x 10 ml), solución de NaHCO<sub>3</sub> ac. sat. (3 x 10 ml) y salmuera (10 ml), se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra y se concentra para proporcionar N'-(2-isobutil-6-metilpiridin-4-carbonil)-hidrazida del ácido 2-isobutil-6-metil-isonicotínico en bruto (70 mg) en forma de un aceite amarillo; CL-EM: t<sub>R</sub> = 0,60 min, [M+1]<sup>+</sup> = 383,25. Una parte de este material (45 mg, 0,119 mmol) se disuelve en DCM (7 ml) y se agrega piridina (47 mg, 0,595 mmol) seguido por anhídrido trifluormetansulfónico (37 mg, 0,131 mmol) a 0°C. La mezcla se agita durante 2 horas a 0°C y 15 horas a temperatura ambiente antes de diluirse con DCM, se lava con agua, se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra y el disolvente del líquido filtrado se evapora. El producto en bruto se purifica mediante TLC prep. con heptano:EA 2:3 para proporcionar 2-isobutil-4-[2-(2-isobutil-6-metil-4-piridinil)-[1,3,4]oxadiazol-5-il]-6-metilpiridina (27 mg) en forma de un aceite incoloro; CL-EM: t<sub>R</sub> = 0,72 min, [M+1]<sup>+</sup> = 365,54;;RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 0,99 (d, J = 6,5 Hz, 12 H), 2,19 (hept, J = 7,0 Hz, 2 H), 2,68 (s, 6 H), 2,77 (d, J = 7,3 Hz, 4 H), 7,64 (s, 2 H), 7,69 (s, 2 H).

#### Ejemplo 43



25 a) Se obtiene 2-cloro-4-[3-(2-metil-4-piridinil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-6-metilpiridina (1.50 g) en forma de un polvo blanco siguiendo el procedimiento general para la preparación de 3,5-dipiridil-[1,2,4]oxadiazoles comenzando a partir del ácido 2-cloro-6-metil-isonicotínico (499 mg, 2,91 mmol) y N-hidroxi-2-metil-isonicotinamida (550 mg, 2,91 mmol); CL-EM: t<sub>R</sub> = 0,78 min, [M+1]<sup>+</sup> = 287,01.

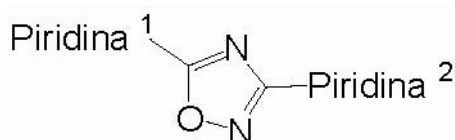
30 b) A una solución de 2-cloro-4-[3-(2-metil-4-piridinil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-6-metilpiridina (200 mg, 0,698 mmol) en dioxano (10 ml), se agrega Pd(dppf) (11 mg, 14 μmol) y bromuro de isobutil zinc (2,8 ml, 0,5 M en THF). La mezcla se agita a 80°C durante 3 horas antes del agregado de otra porción de bromuro de isobutil zinc (2,8 ml). Se continúa agitando a 80°C durante 72 h. La mezcla se enfría hasta la temperatura ambiente, se diluye con agua y se extrae con EA. El extracto orgánico se concentra y el producto en bruto se purifica mediante HPLC prep. para proporcionar 2-isobutil-4-[3-(2-metil-4-piridinil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-6-metilpiridina (22 mg) en forma de un sólido de color beige; CL-EM: t<sub>R</sub> = 0,71 min, [M+1]<sup>+</sup> = 309,12.

**Ejemplo 44**

5

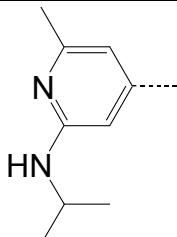
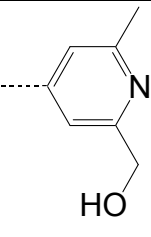
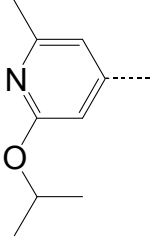
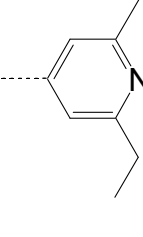
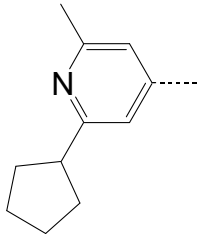
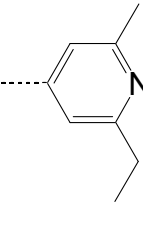
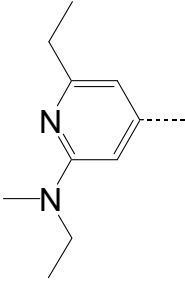
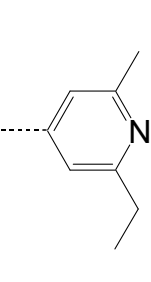
A una solución de 2-cloro-4-[3-(2-metil-4-piridinil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-6-metilpiridina (160 mg, 0,558 mmol, Ejemplo 43 a) en dioxano (10 ml), se agrega  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (636 mg, 1,95 mmol) y dietilamina (204 mg, 2,79 mmol). La mezcla se desgasifica y se coloca bajo  $\text{N}_2$  antes de agregar acetato de Pd(II) (25 mg, 0,112 mmol) y Xantphos (116 mg, 0,201 mmol). La mezcla se agita en un matraz sellado a  $90^\circ\text{C}$  durante 72 horas antes de enfriarse hasta la temperatura ambiente. La mezcla se filtra y el líquido filtrado se evapora. El producto en bruto se purifica sobre placas de TLC prep. con heptano:EA 3:1 para proporcionar 2-dietilamino-4-[3-(2-metil-4-piridinil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-6-metilpiridina (43 mg) en forma de un sólido amarillo; CL-EM:  $t_R = 0,66$  min,  $[\text{M}+1]^+ = 324,15$ ; RMN de  $^1\text{H}$   $\delta$  1,26 (t,  $J = 7,0$  Hz, 6 H), 2,51 (s, 3 H), 2,71 (s, 3 H), 3,63 (q,  $J = 7,0$  Hz, 4 H), 7,01 (s, 1 H), 7,09 (s, 1 H), 7,86 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1 H), 7,94 (s, 1 H), 8,71 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1 H).

10

**Ejemplos 45 a 50**

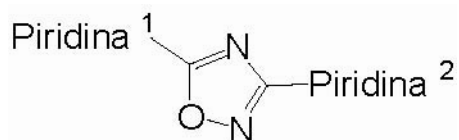
Siguiendo el procedimiento general para la preparación de 3,5-dipiridil-[1,2,4]oxadiazoles, se preparan los siguientes ejemplos:

Ejemplo N°	Piridina <sup>1</sup> (como ácido)	Piridina <sup>2</sup> hidroxiamidina) (como	CL-EM		Cantidad Forma
			$t_R$ [min]	$[\text{M}+1]^+$	
45			1,30*	351,16	17 mg aceite amarillo
46			0,75	353,20	18 mg resina

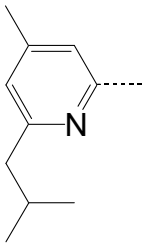
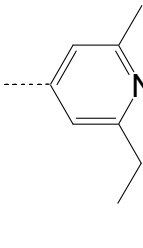
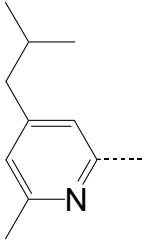
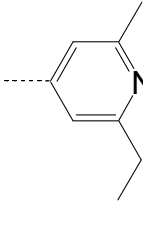
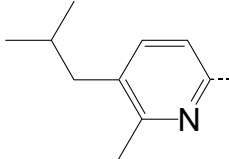
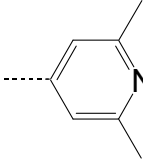
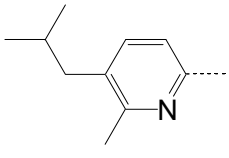
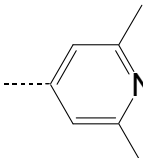
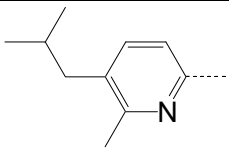
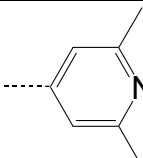
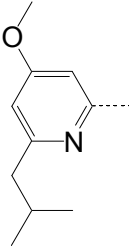
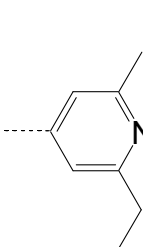
(CONT)					
47			0,86	340,17	75 mg aceite naranja
48			1,31*	339,14	58 mg aceite amarillo
49			0,74	349,17	142 mg resina amarilla
50			1,36*	352,11	65 mg sólido amarillo

\* La CL se llevó a cabo en condiciones básicas, es decir, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo en agua que contiene 13 mM de hidróxido de amonio; de otro modo, condiciones idénticas.

**Ejemplos 51 a 58**



- 5 Siguiendo el procedimiento general para la preparación de 3,5-dipiridil-[1,2,4]oxadiazoles, se preparan los siguientes ejemplos:

Ejemplo N°	Piridina <sup>1</sup> (como ácido)	Piridina <sup>2</sup> (como hidroxiamidina)	CL-EM		Cantidad Forma
			t <sub>R</sub> [min]	[M+H] <sup>+</sup>	
51			0,87	337,16	42 mg aceite amarillo pálido
52			0,85	337,17	45 mg aceite incoloro
53			0,84	323,15	82 mg sólido blanco
54			0,86	337,16	91 mg sólido blanco
55			0,93	365,16	85 mg sólido blanco
56			1,08	353,16	155 mg aceite amarillo pálido

(CONT)					
57			0,89	355,08	35 mg aceite incoloro
58			0,96	352,78	73 mg sólido amarillo pálido

**Ejemplo 51**

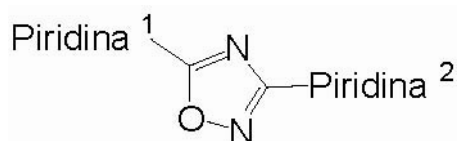
RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,00 (d,  $J = 6,5$  Hz, 6 H), 1,39 (t,  $J = 7,5$  Hz, 3 H), 2,19–2,29 (m, 1 H), 2,49 (s, 3 H), 2,66 (s, 3 H), 2,81 (d,  $J = 7,5$  Hz, 2 H), 2,92 (q,  $J = 7,8$  Hz, 2 H), 7,20 (s, 1 H), 7,78 (s, 2 H), 8,01 (s, 1 H).

5 **Ejemplo 53**

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,00 (d,  $J = 6,3$  Hz, 6 H), 1,92–2,03 (m, 1 H), 2,62 (d,  $J = 7,0$  Hz, 2H), 2,65 (s, 6 H), 2,72 (s, 3 H), 7,62 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1 H), 7,78 (s, 2 H), 8,09 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1 H).

**Ejemplo 56**

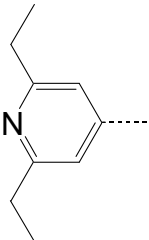
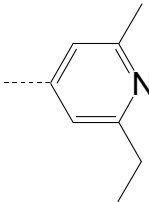
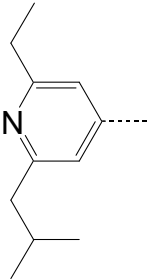
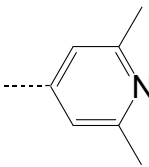
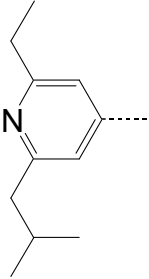
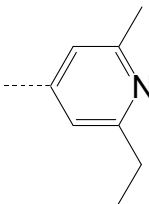
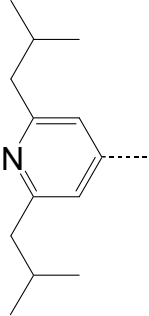
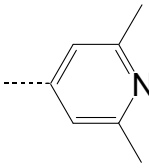
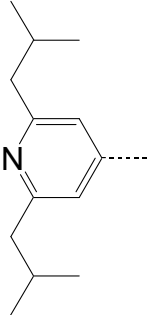
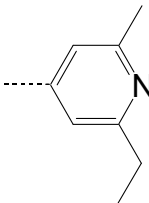
10 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,38 (t,  $J = 7,5$  Hz, 3 H), 2,17–2,28 (m, 1 H), 2,65 (s, 3 H), 2,78 (d,  $J = 7,3$  Hz, 2 H), 2,91 (q,  $J = 7,5$  Hz, 2 H), 3,98 (s, 3 H), 6,87 (d,  $J = 2,3$  Hz, 1 H), 7,70 (d,  $J = 2,3$  Hz, 1 H), 7,77 (s, 2 H).

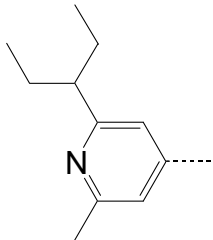
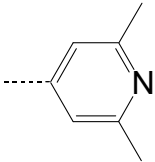
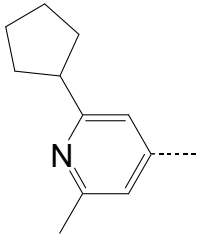
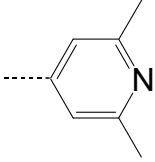
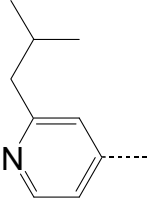
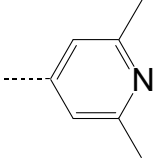
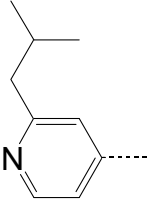
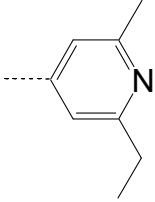
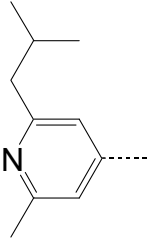
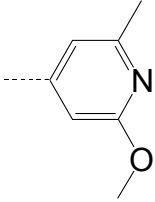
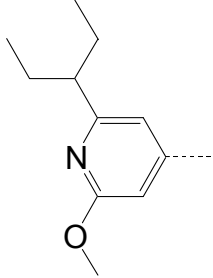
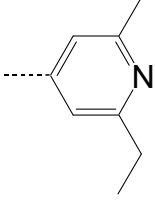
**Ejemplos 59 a 70**

Siguiendo el procedimiento general para la preparación de 3,5-dipiridil-[1,2,4]oxadiazoles, se preparan los siguientes ejemplos:

Ej. N°	Piridina <sup>1</sup> (como ácido)	Piridina <sup>2</sup> hidroxiamidina) (como	CL-EM		Cantidad Forma
			$t_R$ [min]	$[M+H]^+$	
59			0,62	309,14	28 mg sólido blanco



(CONT)					
60			1,16*	323,26	9 mg resina incolora
61			0,72	337,19	44 mg aceite beige
62			1,32*	351,26	10 mg resina incolora
63			0,82	365,27	137 mg aceite beige
64			0,84	379,28	83 mg resina beige

(CONT)					
65			1,24*	337,18	15 mg sólido amarillo
66			0,69	335,07	37 mg sólido marrón
67			0,71	309,17	17 mg sólido amarillo pálido
68			0,76	323,16	34 mg sólido amarillo pálido
69			0,95	339,03	99 mg sólido blanco
70			0,96	367,10	22 mg sólido marrón

**Ejemplo 63**

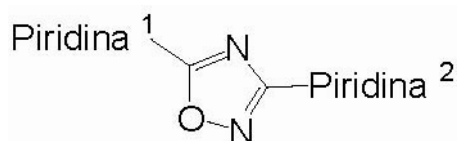
RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0,99 (d,  $J = 6,5$  Hz, 12 H), 2,20 (hept,  $J = 6,8$  Hz, 2 H), 2,68 (s, 6 H), 2,80 (d,  $J = 7,3$  Hz, 4 H), 7,70 (s, 2 H), 7,75 (s, 2 H).

**Ejemplo 66**

5 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,72–1,95 (m, 6 H), 2,13–2,23 (m, 2 H), 2,67 (s, 6 H), 2,69 (s, 3 H), 3,26–3,35 (m, 1 H), 7,73–7,75 (m, 3 H), 7,76 (s, 1 H).

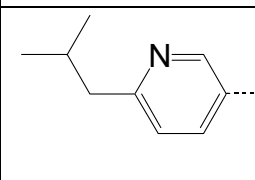
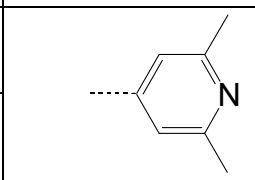
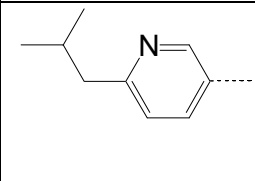
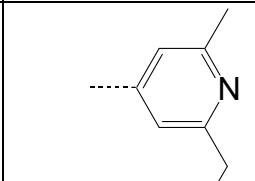
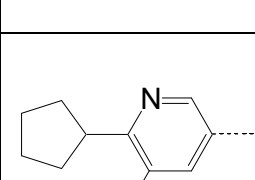
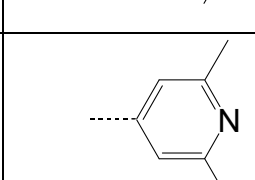
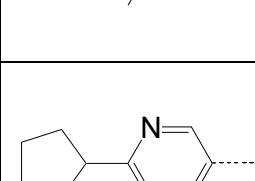
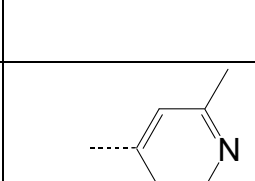
**Ejemplo 69**

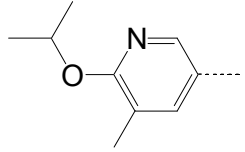
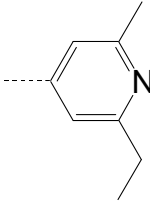
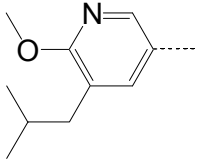
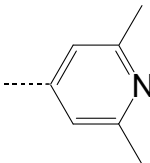
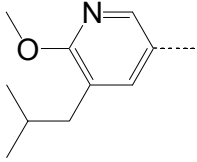
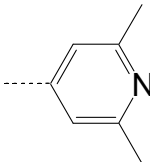
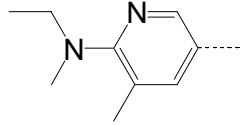
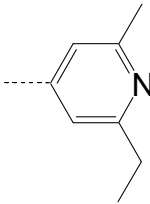
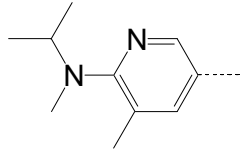
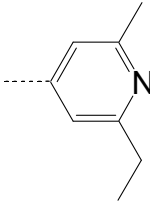
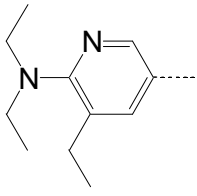
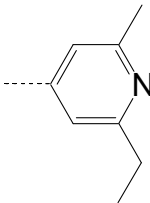
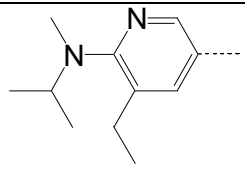
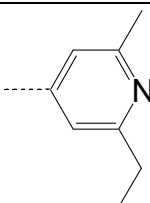
RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,00 (d,  $J = 6,5$  Hz, 6 H), 2,14–2,25 (m, 1 H), 2,58 (s, 3 H), 2,70 (s, 3 H), 2,78 (d,  $J = 7,5$  Hz, 2 H), 4,01 (s, 3 H), 7,31 (s, 1 H), 7,48 (s, 1 H), 7,69 (s, 1 H), 7,75 (s, 1 H).

**Ejemplos 71 a 82**

10

Siguiendo el procedimiento general para la preparación de 3,5-dipiridil-[1,2,4]oxadiazoles, se preparan los siguientes ejemplos:

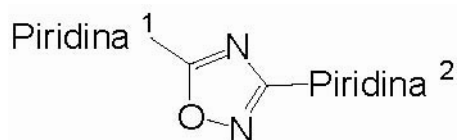
Ej. N°	Piridina <sup>1</sup> (como ácido)	Piridina <sup>2</sup> (como hidroxiamidina)	CL-EM		Cantidad Forma
			$t_R$ [min]	$[M+H]^+$	
71			0,76	309,02	20 mg sólido marrón
72			0,66	341,01	36 mg aceite amarillo
73			0,84	335,03	12 mg aceite amarillo
74			0,87	349,07	31 mg sólido amarillo

(CONT)					
75			0,88	339,11	79 mg aceite incoloro
76			1,29*	339,16	7 mg sólido amarillo pálido
77			0,93	353,07	10 mg sólido amarillo pálido
78			0,77	338,12	5 mg resina de color amarillo pálido
79			0,80	352,23	61 mg aceite incoloro
80			0,84	366,23	64 mg aceite incoloro
81			0,84	366,26	69 mg aceite incoloro

(CONT)					
82			0,78	311,17	39 mg sólido blanco

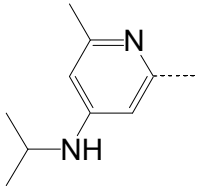
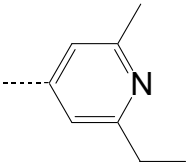
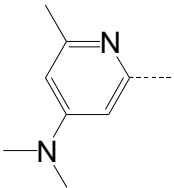
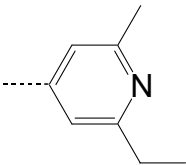
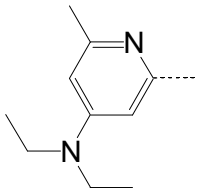
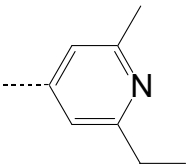
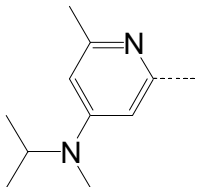
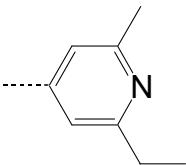
**Ejemplo 75**

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,38 (t,  $J = 7,5$  Hz, 3 H), 1,43 (d,  $J = 6,3$  Hz, 6 H), 2,29 (s, 3 H), 2,67 (s, 3 H), 2,93 (q,  $J = 7,5$  Hz, 2 H), 5,44–5,52 (m, 1 H), 7,73 (s, 2 H), 8,15 (s, 1 H), 8,86 (s, 1 H).

5 **Ejemplos 83 a 90**

Seguendo el procedimiento general para la preparación de 3,5-dipiridil-[1,2,4]oxadiazoles, se preparan los siguientes ejemplos:

Ej. N°	Piridina <sup>1</sup> (como ácido)	Piridina <sup>2</sup> hidroxiamidina) (como	CL-EM		Cantidad Forma
			$t_R$ [min]	$[M+H]^+$	
83			0,58	328,95	33 mg sólido beige
84			0,61	343,04	24 mg sólido blancuzco
85			1,11*	359,03	65 mg sólido blanco
86			0,59	324,01	16 mg aceite amarillo pálido

(CONT)					
87			0,61	338,07	22 mg sólido blanco
88			0,57	324,13	22 mg sólido blanco
89			0,63	352,16	17 mg aceite incoloro
90			0,62	352,16	27 mg aceite incoloro

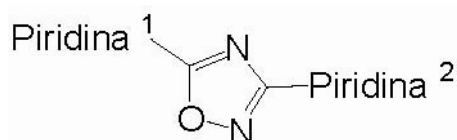
**Ejemplo 87**

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,31 (d,  $J = 6,3$  Hz, 6 H), 1,38 (t,  $J = 7,8$  Hz, 3 H), 2,58 (s, 3 H), 2,66 (s, 3 H), 2,92 (q,  $J = 7,5$  Hz, 2 H), 3,77–3,86 (m, 1 H), 4,27 (d,  $J = 7,5$  Hz, 1 H), 6,48 (d,  $J = 2,3$  Hz, 1 H), 7,30 (d,  $J = 2,3$  Hz, 1 H), 7,80 (s, 2 H).

5

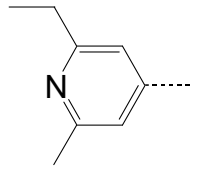
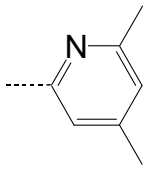
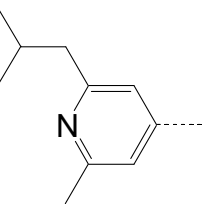
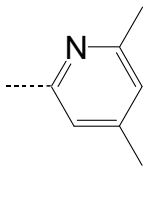
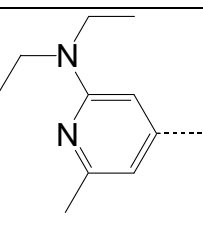
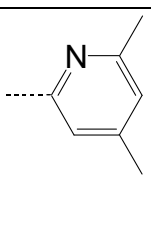
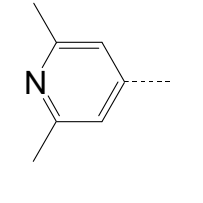
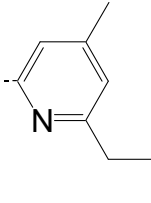
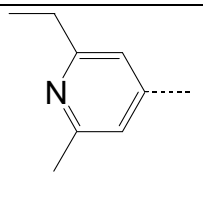
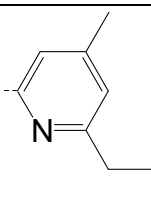
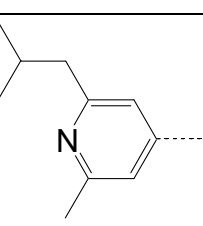
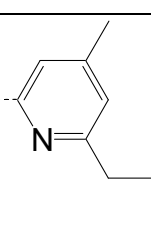
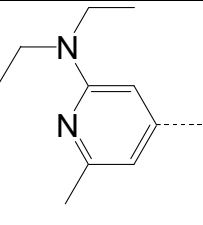
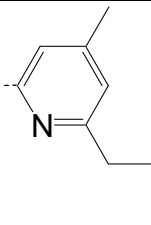
**Ejemplo 88**

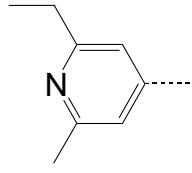
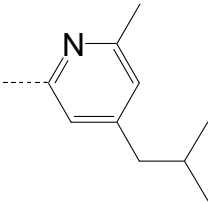
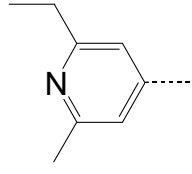
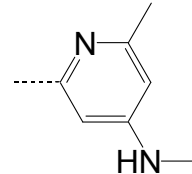
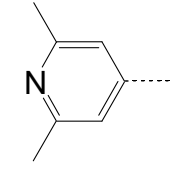
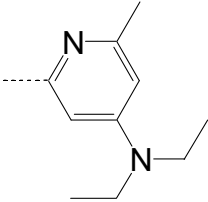
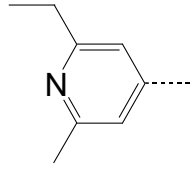
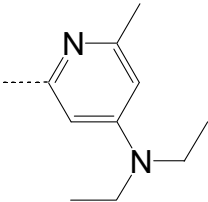
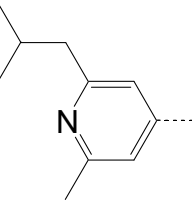
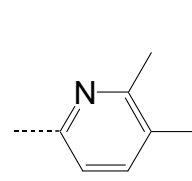
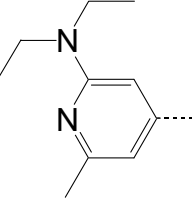
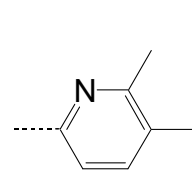
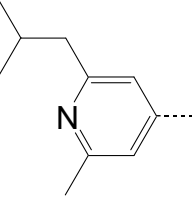
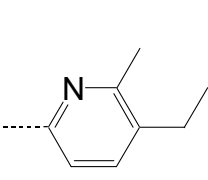
RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,38 (t,  $J = 7,8$  Hz, 3 H), 2,62 (s, 3 H), 2,66 (s, 3 H), 2,92 (q,  $J = 7,8$  Hz, 2 H), 3,14 (s, 6 H), 6,56 (d,  $J = 1,3$  Hz, 1 H), 7,42 (d,  $J = 1,8$  Hz, 1 H), 7,80 (s, 2 H).

**Ejemplos 91 a 113**

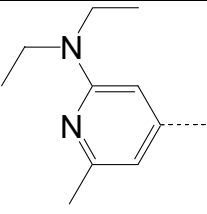
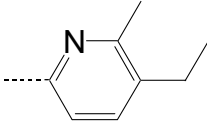
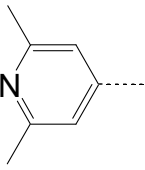
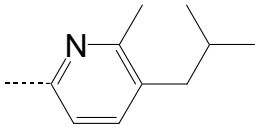
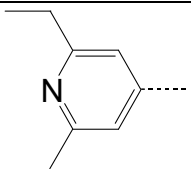
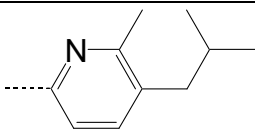
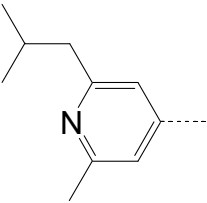
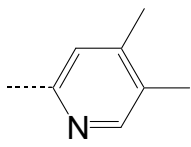
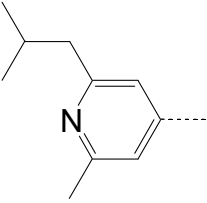
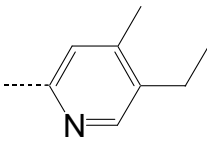
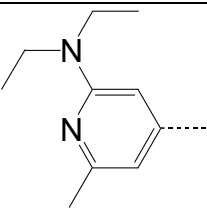
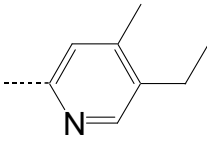
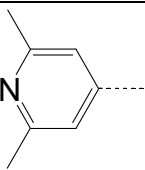
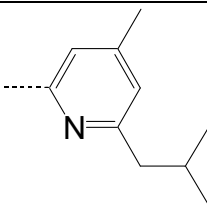
10

Si siguiendo el procedimiento general para la preparación de 3,5-dipiridil-[1,2,4]oxadiazoles, se preparan los siguientes ejemplos:

Ej. N°	Piridina <sup>1</sup> (como ácido)	Piridina <sup>2</sup> hidroxiamidina)	CL-EM		Cantidad Forma
			t <sub>R</sub> [min]	[M+H] <sup>+</sup>	
91			0,73	294,96	35 mg sólido blanco
92			0,82	323,00	43 mg sólido blanco
93			0,89	337,07	42 mg aceite amarillo
94			0,89	323,48	15 mg sólido amarillo pálido
95			0,89	337,97	32 mg sólido blancuzco
96			0,96	365,07	32 mg aceite casi incoloro
97			0,93	380,10	48 mg aceite amarillo

(CONT)					
98			0,88	227,06	6 mg sólido blanco
99			0,60	309,99	27 mg aceite incoloro
100			0,61	356,08	32 mg sólido amarillo pálido
101			0,64	370,07	22 mg sólido amarillo pálido
102			0,83	323,02	8 mg resina incolora
103			0,80	338,05	13 mg sólido beige
104			0,88	337,05	17 mg sólido blanco



(CONT)					
105			0,84	352,09	18 mg sólido beige
106			0,89	323,41	4 mg sólido blanco
107			0,93	337,50	11 mg sólido beige
108			0,84	323,00	3 mg sólido blanco
109			0,88	337,02	34 mg sólido blanco
110			0,84	352,06	13 mg sólido blanco
111			0,85	323,01	11 mg sólido blanco

(CONT)					
112			0,93	337,49	26 mg sólido amarillo
113			0,79	339,03	62 mg sólido blanco

**Ejemplo 95**

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0,97 (d,  $J = 6,8$  Hz, 6 H), 1,38 (t,  $J = 7,8$  Hz, 3 H), 2,22 (hept,  $J = 6,8$  Hz, 1 H), 2,45 (s, 3 H), 2,67 (s, 3 H), 2,78 (d,  $J = 7,3$  Hz, 2 H), 2,93 (q,  $J = 7,8$  Hz, 2 H), 7,11 (s, 1 H), 7,78 (s, 2 H), 7,87 (s, 1 H).

5 **Ejemplo 98**

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0,98 (d,  $J = 6,5$  Hz, 6 H), 1,39 (t,  $J = 7,5$  Hz, 3 H), 2,02 (hept,  $J = 6,8$  Hz, 1 H), 2,57 (d,  $J = 7,3$  Hz, 2 H), 2,69 (s, 3 H), 2,70 (s, 3 H), 2,94 (q,  $J = 7,5$  Hz, 2 H), 7,14 (d,  $J = 0,8$  Hz, 1 H), 7,82 (s, 2 H), 7,85 (d,  $J = 0,8$  Hz, 1 H).

**Ejemplo 99**

10 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,38 (t,  $J = 7,5$  Hz, 3 H), 2,58 (s, 3 H), 2,67 (s, 3 H), 2,93 (q,  $J = 8,3$  Hz, 2 H), 2,97 (s, 3 H), 6,49 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1 H), 7,26 (d,  $J = 2,3$  Hz, 1 H), 7,78 (s, 1 H), 7,79 (s, 1 H)

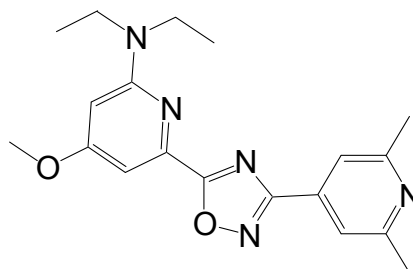
**Ejemplo 109**

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0,99 (d,  $J = 6,5$  Hz, 6 H), 1,30 (t,  $J = 7,5$  Hz, 3 H), 2,13–2,25 (m, 1 H), 2,45 (s, 3 H), 2,69 (s, 3 H), 2,73–2,80 (m, 4 H), 7,79 (s, 1 H), 7,83 (s, 1 H), 8,01 (s, 1 H), 8,59 (s, 1 H).

15

**Ejemplo 113**

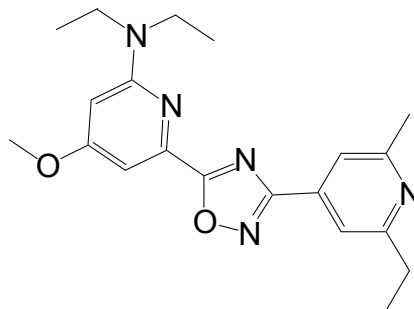
RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0,99 (d,  $J = 6,8$  Hz, 6 H), 2,14–2,24 (m, 1 H), 2,29 (s, 3 H), 2,69 (s, 3 H), 2,78 (d,  $J = 7,0$  Hz, 2 H), 4,04 (s, 3 H), 7,69 (s, 1 H), 7,80 (s, 1 H), 7,84 (s, 1 H), 8,49 (s, 1 H).

**Ejemplo 114**

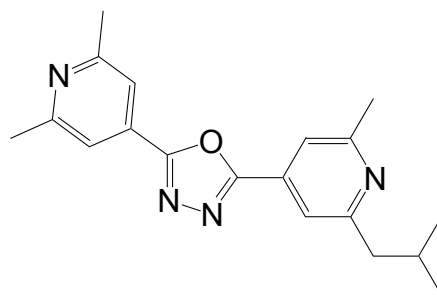
20

a) Se prepara 2-bromo-6-[3-(2,6-dimetil-4-piridinil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-4-metoxi-piridina (24 mg) siguiendo el procedimiento general para la preparación de 3,5-dipiridil-[1,2,4]oxadiazoles comenzando a partir del ácido 6-bromo-4-metoxi-piridin-2-carboxílico (150 mg, 0,646 mmol) y N-hidroxi-2,6-dimetil-isonicotinamidina (107 mg, 0,646 mmol); CL-EM:  $t_R = 0,76$  min,  $[\text{M}+1]^+ = 360,91$ .

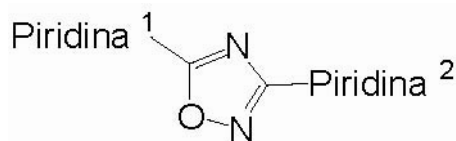
- 5 b) Se obtiene 2-dietilamino-6-[3-(2,6-dimetil-4-piridinil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-4-metoxi-piridina (5 mg) en forma de un aceite amarillo tratando la 2-bromo-6-[3-(2,6-dimetil-4-piridinil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-4-metoxi-piridina antes mencionada (24 mg, 66  $\mu$ mol) con dietilamina en condiciones de Buchwald según lo descrito en el ejemplo 44; CL-EM\*:  $t_R = 1,08$  min,  $[M+1]^+ = 354,27$ ; RMN de  $^1H$  ( $CDCl_3$ ),  $\delta$  1,26 (t,  $J = 7,3$  Hz, 6 H), 2,66 (s, 6 H), 3,63 (q,  $J = 6,8$  Hz, 4 H), 3,94 (s, 3 H), 6,13 (s, 1 H), 7,20 (s, 1 H), 7,75 (s, 2 H).

**Ejemplo 115**

2-Dietilamino-6-[3-(2-etil-6-metil-4-piridinil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-4-metoxi-piridina se prepara de forma análoga al Ejemplo 114; CL-EM\*:  $t_R = 1,13$  min,  $[M+1]^+ = 368,27$ .

10 **Ejemplo 116**

- 15 Se obtiene 2,6-dimetil-4-[2-(2-isobutil-6-metil-4-piridinil)-[1,3,4]oxadiazol-5-il]-piridina de forma análoga al Ejemplo 42 comenzando a partir del ácido 2-isobutil-6-metil-isonicotínico (40 mg, 174  $\mu$ mol) e hidrazida del ácido 2,6-dimetil-isonicotínico (35 mg, 261  $\mu$ mol); CL-EM:  $t_R = 0,63$  min,  $[M+1]^+ = 322,99$ ; RMN de  $^1H$  ( $CDCl_3$ ),  $\delta$  1,00 (d,  $J = 6,8$  Hz, 6 H), 2,19 (hept,  $J = 6,8$  Hz, 1 H), 2,68 (s, 9 H), 2,77 (d,  $J = 7,5$  Hz, 2 H), 7,64 (s, 1 H), 7,70 (s, 3 H).

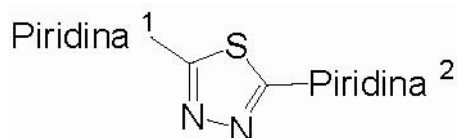
**Ejemplo 117**

Siguiendo el procedimiento general para la preparación de 3,5-dipiridil-[1,2,4]oxadiazoles, se preparan los siguientes ejemplos:

Ej. N°	Piridina <sup>1</sup> (como ácido)	Piridina <sup>2</sup> (como hidroxiamidina)	CL-EM		Cantidad Forma
			t <sub>R</sub> [min]	[M+H] <sup>+</sup>	
117			0,97	365,09	90 mg aceite incoloro

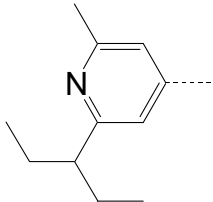
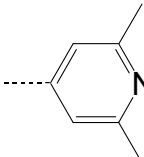
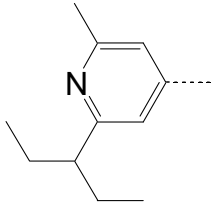
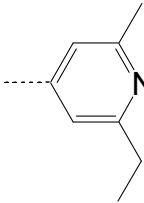
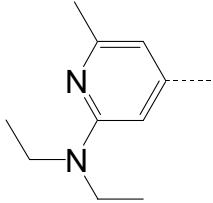
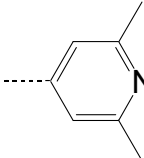
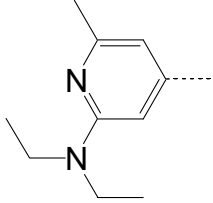
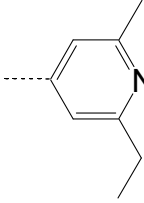
**Ejemplo 117**

RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,39 (t, J = 7,5 Hz, 3 H), 1,71–1,80 (m, 2 H), 1,83–1,95 (m, 4 H), 2,07–2,16 (m, 2 H), 2,67 (s, 3 H), 2,93 (q, J = 7,5 Hz, 2 H), 3,21–3,30 (m, 1 H), 4,03 (s, 3 H), 7,31 (s, 1 H), 7,51 (s, 1 H), 7,74 (s, 2 H).

5 **Ejemplos 118 a 123**

Siguiendo el procedimiento general para la preparación de 2,5-dipiridil-[1,3,4]tiadiazoles, se preparan los siguientes ejemplos:

Ej. N°	Piridina <sup>1</sup> (como hidrazida)	Piridina <sup>2</sup> (como ácido)	CL-EM		Cantidad Forma
			t <sub>R</sub> [min]	[M+H] <sup>+</sup>	
118			0,98	339,12	6 mg sólido amarillo pálido
119			1,05	353,09	4 mg resina incolora

(CONT)					
120			1,07	353,12	27 mg sólido blanco
121			1,14	367,12	23 mg resina incolora
122			1,12	354,12	27 mg sólido amarillo
123			1,19	368,14	44 mg sólido amarillo

**Ejemplo 120**

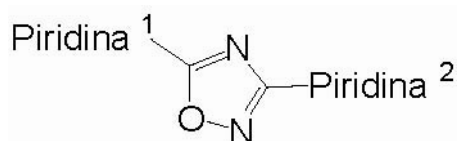
RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0,86 (t,  $J = 7,3$  Hz, 6 H), 1,79 (quint,  $J = 7,5$  Hz, 4 H), 2,64–2,71 (m, 10 H), 7,52 (s, 1 H), 7,55 (s, 1 H), 7,59 (s, 2 H).

5 **Ejemplo 121**

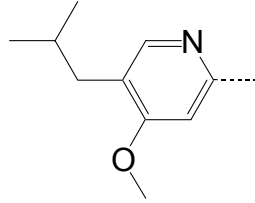
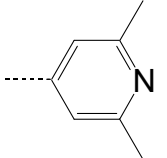
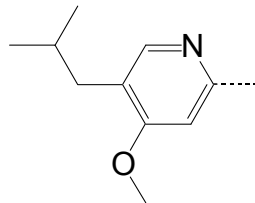
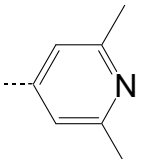
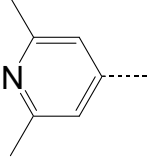
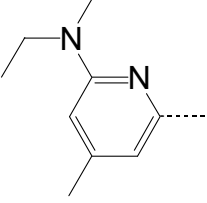
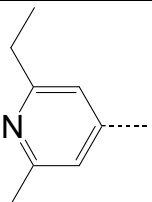
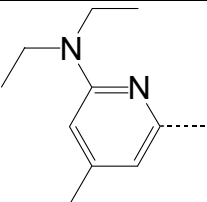
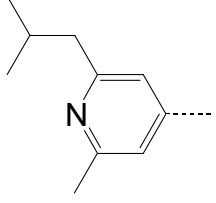
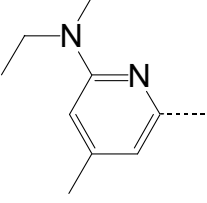
RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0,86 (t,  $J = 7,3$  Hz, 6 H),  $\square$  1,39 (t,  $J = 7,5$  Hz, 3 H), 1,79 (quint,  $J = 7,3$  Hz, 4 H), 2,64–2,71 (m, 7 H), 2,93 (q,  $J = 7,8$  Hz, 2 H), 7,52 (s, 1 H), 7,56 (s, 1 H), 7,59 (s, 2 H).

**Ejemplo 122**

10 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,24 (t,  $J = 7,3$  Hz, 6 H), 2,48 (s, 3 H), 2,66 (s, 6 H), 3,62 (q,  $J = 7,3$  Hz, 4 H), 6,85 (s, 1 H), 6,94 (s, 1 H), 7,57 (s, 2 H).

**Ejemplos 124 a 128**

Siguiendo el procedimiento general para la preparación de 3,5-dipiridil-[1,2,4]oxadiazoles, se preparan los siguientes ejemplos:

Ej. N°	Piridina <sup>1</sup> (como ácido)	Piridina <sup>2</sup> hidroxiamidina) (como	CL-EM		Cantidad Forma
			t <sub>R</sub> [min]	[M+H] <sup>+</sup>	
124			0,82	339,01	8 mg sólido blanco
125			0,86	353,04	5 mg sólido cristalino blanco
126			0,87	338,02	
127			0,91	352,04	
128			0,98	380,10	

**Ejemplo 125**

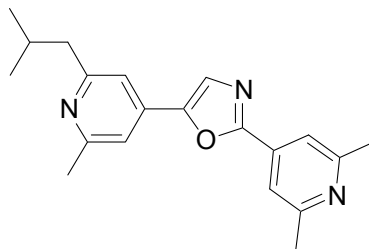
RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 0,96 (d, J = 6,5 Hz, 6 H), 1,38 (t, J = 7,5 Hz, 3 H), 2,00 (hept, J = 6,8 Hz), 2,59 (d, J = 7,3 Hz, 2 H), 2,66 (s, 3 H), 2,92 (q, J = 7,8 Hz, 2 H), 4,05 (s, 3 H), 7,78 (s, 1 H), 7,80 (s, 2 H), 8,47 (s, 1 H).

5 **Ejemplo 127**

RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,25 (t, J = 7,0 Hz, 6 H), 1,39 (t, J = 7,5 Hz, 3 H), 2,37 (s, 3 H), 2,69 (s, 3 H), 2,95 (q, J = 7,5 Hz, 2 H), 3,64 (q, J = 6,8 Hz, 4 H), 6,47 (s, 1 H), 7,29 (s, 1 H), 7,77 (s, 2 H).

**Ejemplo 128**

10 RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,00 (d, J = 6,5 Hz, 6 H), 1,25 (t, J = 7,0 Hz, 6 H), 2,14–2,25 (m, 1 H), 2,37 (s, 3 H), 2,69 (s, 3 H), 2,78 (d, J = 7,3 Hz, 2 H), 3,64 (q, J = 7,0 Hz, 4 H), 6,47 (s, 1 H), 7,29 (s, 1 H), 7,71 (s, 1 H), 7,77 (s, 1 H).

**Ejemplo 129**

- 5 a) A una solución del ácido 2-metil-6-(2-metil-propil)-isonicotínico (3,80 g, 16,5 mmol) en DCM (50 ml), se agrega DIPEA (10,7 g, 82,7 mmol) seguido por TBTU (6,37 g, 19,9 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 10 min antes de agregar N,O-dimetilhidroxilamina (1,94 g, 19,9 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 1 hora antes de diluirse con DCM, se lava con NaHCO<sub>3</sub> ac. sat., seguido por agua, se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra y se concentra. El producto en bruto se purifica mediante CC sobre gel de sílice eluyendo con heptano:EA 1:1 para proporcionar 2-isobutil-N-metoxi-6,N-dimetil-isonicotinamida (3,37 g) en forma de un aceite incoloro; CL-EM: t<sub>R</sub> = 0,61 min; RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 0,95 (d, J = 6,8 Hz, 6 H), 2,06–2,18 (m, 1 H), 2,60 (s, 3 H), 2,69 (d, J = 7,3 Hz, 2 H), 3,37 (s, 3 H), 3,57 (s, 3 H), 7,13 (s, 1 H), 7,18 (s, 1 H).
- 10 b) A una solución de 2-isobutil-N-metoxi-6,N-dimetil-isonicotinamida (410 mg, 1,74 mmol) en THF (10 ml), se agrega bromuro de metil magnesio (1,17 ml de una solución 3 M en éter, 3,47 mmol) a 5°C. La mezcla se agita a 5°C durante 1,5 h. La reacción es templada agregando NH<sub>4</sub>Cl. La mezcla se diluye con EA (50 ml), se lava con NaHCO<sub>3</sub> ac. sat., se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtra y se concentra. El producto en bruto se purifica mediante CC sobre gel de sílice eluyendo con heptano:EA en una proporción de 4:1 para proporcionar 1-(2-isobutil-6-metil-piridin-4-il)-etanona (280 mg) en forma de un aceite incoloro. CL-EM: t<sub>R</sub> = 0,84 min; RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 0,96 (d, J = 6,5 Hz, 6 H), 2,08–2,20 (m, 1 H), 2,62 (s, 3 H), 2,65 (s, 3 H), 2,74 (d, J = 7,3 Hz, 2 H), 7,37 (s, 1 H), 7,42 (s, 1 H).
- 15 c) Una solución de clorhidrato de hidroxilamina (120 mg, 1,732 mmol) en agua (0,5 ml) y NaOH ac. 1 N (1,2 ml) se agrega a 1-(2-isobutil-6-metil-piridin-4-il)-etanona (276 mg, 1,44 mmol). La solución se agita a 80°C durante 2 horas y se agrega MeOH para mantener la homogeneidad de la mezcla. La mezcla se enfría hasta la temperatura ambiente y el precipitado que se forma se recolecta, se lava con agua y se seca al vacío para proporcionar 1-(2-isobutil-6-metil-piridin-4-il)-etanona oxima (258 mg) como un sólido blanco; RMN de <sup>1</sup>H (D<sub>6</sub>-DMSO): δ 0,88 (d, J = 6,5 Hz, 6 H), 1,98–2,10 (m, 1 H), 2,13 (s, 3 H), 2,45 (s, 3 H), 2,56 (d, J = 7,0 Hz, 2 H), 7,22 (s, 1 H), 7,27 (s, 1 H), 11,54 (s, 1 H).
- 20 d) A una solución de 1-(2-isobutil-6-metil-piridin-4-il)-etanona oxima (125 mg, 0,606 mmol) en piridina (0,4 ml), se agrega cloruro de p-toluensulfonilo (127 mg, 0,667 mmol) a 5°C. La mezcla se agita a 5°C durante 15 horas antes de agregar otra porción de cloruro de p-toluensulfonilo (63 mg, 0,334 mmol). Se sigue agitando durante 5 h. El disolvente se evapora y el residuo remanente se reparte entre agua (15 ml) y EA (25 ml). La fase orgánica se separa, se lava con agua, se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra y se concentra. El producto en bruto se purifica mediante CC sobre gel de sílice eluyendo con heptano:EA 3:1 a 2:1 para proporcionar el éster p-toluensulfónico de 1-(2-isobutil-6-metil-piridin-4-il)-etanona oxima (177 mg) en forma de un aceite de color amarillo claro; CL-EM: t<sub>R</sub> = 0,99\*, [M+1]<sup>+</sup> = 361,04.
- 25 e) Una solución de etanolato de potasio (24% en agua, 0,3 ml) se agrega a una solución del éster p-toluensulfónico de 1-(2-isobutil-6-metil-piridin-4-il)-etanona oxima (500 mg, 1,39 mmol) en EtOH (1,7 ml) a 5°C. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se diluye con éter y se agita durante 30 min antes de su filtración a través de celite. El líquido filtrado se concentra y se disuelve en éter (25 ml). Se agrega HCl ac. 2 N (15 ml) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 1 h. La fase orgánica se separa y se extrae con HCl 2 N ac. (3x20 ml). Los extractos ac. se combinan y se concentran para proporcionar diclorhidrato de 2,2-dietoxi-2-(2-isobutil-6-metil-piridin-4-il)-etilamina en bruto (453 mg) en forma de una resina amarilla; CL-EM: t<sub>R</sub> = 0,84\*, [M+1]<sup>+</sup> = 281,23.
- 30 f) A una solución del clorhidrato del ácido 2,6-dimetil-4-piridina carboxílico (159 mg, 0,849 mmol) en DMF (6 ml), se agrega EDC (244 mg, 1,27 mmol) y HOBt (172 mg, 1,27 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 15 min antes del agregado de diisopropilamina de etilo (439 mg, 3,37 mmol) y una solución de diclorhidrato de 2,2-dietoxi-2-(2-isobutil-6-metil-piridin-4-il)-etilamina (300 mg, 0,849 mmol) en DMF (0,5 ml). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 4 h, se diluye con EA (30 ml), y se lava con NaHCO<sub>3</sub> ac. sat. (15 ml) y salmuera (15 ml). El extracto orgánico se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtra y se concentra. El producto en bruto se purifica sobre placas de TLC prep. con DCM que contiene 5% del metanol para proporcionar N-[2,2-dietoxi-2-(2-isobutil-6-metil-piridin-4-il)-etil]-2,6-dimetil-isonicotinamida (444 mg) en forma de una resina incolora; CL-EM: t<sub>R</sub> = 0,89\*, [M+1]<sup>+</sup> = 414,11; RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 0,91 (d, J = 6,5 Hz, 6 H), 1,26 (t, J = 6,8 Hz, 6 H), 2,01–2,13 (m, 1 H), 2,55 (s, 6 H), 2,59 (s, 3 H), 2,67 (d, J = 7,3 Hz, 2 H), 3,40–3,49 (m, 2 H), 3,52–3,61 (m, 2 H), 3,86 (d, J = 5,5 Hz, 2 H), 5,80 (s ancho, 1 H), 7,04 (s, 2 H), 7,10 (s, 1 H), 7,16 (s, 1 H).
- 35  
40  
45  
50

g) A una solución de N-[2,2-dietoxi-2-(2-isobutil-6-metil-piridin-4-il)-etil]-2,6-dimetil-isonicotinamida (60 mg, 0,177 mmol) en THF (4 ml), se agrega HCl ac. 25% (50  $\mu$ L) y la mezcla se agita a 65°C durante 2 h. Se agrega otra porción del HCl ac. 25% (50  $\mu$ l) y se continua agitando a 65°C durante 3 h. La mezcla se enfría hasta 0°C, se neutraliza agregando solución de NaOH ac. 1 N y se extrae dos veces con EA. Los extractos orgánicos combinados se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtran y se concentran para proporcionar N-[2-(2-isobutil-6-metil-piridin-4-il)-2-oxo-etil]-2,6-dimetil-isonicotinamida en bruto (48 mg) en forma de un aceite de color naranja. Parte de este material (22 mg) se purifica sobre placas de TLC prep. utilizando DCM que contiene 10% de metanol para proporcionar N-[2-(2-isobutil-6-metil-piridin-4-il)-2-oxo-etil]-2,6-dimetil-isonicotinamida (9 mg) en forma de un aceite de color amarillo claro; CL-EM: t<sub>R</sub> = 0,75\*, [M+1]<sup>+</sup> = 330,13; RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  0,97 (d, J = 6,5 Hz, 6 H), 2,09-2,21 (m, 1 H), 2,64 (s, 6 H), 2,67 (s, 3 H), 2,75 (d, J = 7,3 Hz, 2 H), 4,94 (d, J = 3,8 Hz, 2 H), 7,23 (s ancho, 1 H), 7,38 (s, 2 H), 7,42 (s, 1 H), 7,49 (s, 1 H).

h) A una solución de N-[2-(2-isobutil-6-metil-piridin-4-il)-2-oxo-etil]-2,6-dimetil-isonicotinamida (9 mg, 27  $\mu$ mol) en THF (1 ml), se agrega reactivo de Burgess (20 mg, 80  $\mu$ mol). La mezcla se agita a 60°C durante 2 horas antes de su concentración. El producto en bruto se purifica sobre placas de TLC prep. con DCM que contiene 5% de metanol para proporcionar 2-isobutil-4-[2-(2,6-dimetil-4-piridinil)-oxazol-5-il]-6-metilpiridina (5 mg) en forma de una cera de color amarillo pálido; CL-EM: t<sub>R</sub> = 0,96\*, [M+1]<sup>+</sup> = 322,12; RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1,00 (d, J = 6,8 Hz, 6 H), 2,13-2,24 (m, 1 H), 2,64 (s, 3 H), 2,66 (s, 6 H), 2,72 (d, J = 7,3 Hz, 2 H), 7,24 (s, 1 H), 7,31 (s, 1 H), 7,67 (s, 3 H).

### Ejemplo 130: ensayo de GTP $\gamma$ S para determinar los valores de CE<sub>50</sub>

Se llevan a cabo ensayos de unión a GTP $\gamma$ S en placas de microtitulación de 96 pocillos (Nunc, 442587) en un volumen final de 200  $\mu$ l, utilizando preparaciones de membrana de células CHO que expresan el receptor S1P1 humano recombinante. Las condiciones de los ensayos Hepes son 20 mM (Fluka, 54461), NaCl 100 mM (Fluka, 71378), MgCl<sub>2</sub> 5 mM (Fluka, 63064), 0,1% de BSA (Calbiochem, 126609), GDP 1  $\mu$ M (Sigma, G-7127), 2,5% de DMSO (Fluka, 41644), 50 pM de <sup>35</sup>S-GTP $\gamma$ S (Amersham Biosciences, SJ1320). El pH es 7,4. Los compuestos de ensayo se disuelven y se diluyen en 100% de DMSO y se preincuban a temperatura ambiente durante 30 min en 150  $\mu$ l del buffer de ensayo mencionado con anterioridad, en ausencia de <sup>35</sup>S-GTP $\square$ S. Después de la adición de 50  $\mu$ l de <sup>35</sup>S-GTP $\gamma$ S, el ensayo se incuba durante 1 hora a la temperatura ambiente. El ensayo se termina mediante transferencia de la mezcla de reacción a una placa Multiscreen (Millipore, MAHFC1H60) utilizando un recolector celular de Packard Biosciences, y las placas se lavan con Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>/NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 10 mM (70%/30%) enfriado con hielo, se secan, se sellan en la parte inferior y, después de la adición de 25  $\mu$ l de MicroScint20 (Packard Biosciences, n° orden 6013621), se sellan en la parte superior. Se mide <sup>35</sup>S-GTP $\gamma$ S unido a membrana con un TopCount de Packard Biosciences.

CE<sub>50</sub> es la concentración de agonista que induce 50% de la unión a <sup>35</sup>S-GTP $\gamma$ S máxima específica. La unión específica se determina restando la unión no específica de la unión máxima. La unión máxima es la cantidad de cpm unido a la placa Multiscreen en presencia de 10  $\mu$ M de S1P. La unión no específica es la cantidad de unión en ausencia de un agonista en el ensayo.

Las actividades agonísticas (valores CE<sub>50</sub>) de todos los compuestos ejemplificados están en el rango de 0,3 – 4250 nM con un promedio de 406 nM. Las actividades agonísticas, determinadas de acuerdo con el procedimiento antes descrito, de algunos compuestos de la fórmula (I) se muestran en la Tabla 1:

Tabla 1:

Compuesto del Ejemplo	CE <sub>50</sub> [nM]
2	5,2
6	2,4
8	0,4
29	0,9
39	6,1
45	0,4
61	1,0
62	1,4
65	0,5
66	0,3
117	2,1



**Ejemplo 131: Evaluación de la eficacia *in vivo***

5 La eficacia de los compuestos de fórmula (I) se evalúa midiendo los linfocitos circulantes después de la administración oral de 3 a 30 mg/kg de un compuesto de Fórmula (I) a ratas Wistar machos normotensas. Los animales son alojados en condiciones de clima controlado con un ciclo de 12 horas de luz/oscuridad, y tienen acceso libre a alimento para ratas normal y agua para beber. Se extrae sangre antes y 3, 6 y 24 horas después de la administración del fármaco. La sangre entera se somete a hematología utilizando el sistema Advia Hematology (Bayer Diagnostics, Zürich, Suiza).

10 Todos los datos se presentan como la media  $\pm$  SEM. Los análisis estadísticos son realizados mediante análisis de variación (ANOVA) utilizando Statistica (StatSoft) y el procedimiento Student–Newman–Keuls para comparaciones múltiples. La hipótesis cero se descarta cuando  $p < 0,05$ .

Como un ejemplo, la Tabla 2 muestra el efecto sobre los recuentos de linfocitos 6 horas después de la administración oral de 10 mg/kg, o donde se indica de 3 mg/kg, de algunos compuestos de la presente invención a ratas Wistar machos normotensas en comparación con un grupo de animales tratados con vehículo solamente.

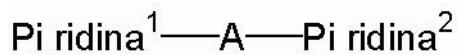
**Tabla 2:**

Compuesto del Ejemplo	Recuento de linfocitos
3	$-77 \pm 2\%$
6*	$-68 \pm 3\%$
7	$-69 \pm 3\%$
9	$-81 \pm 1\%$
11*	$-55 \pm 3\%$
28	$-66 \pm 3\%$
30	$-64 \pm 3\%$
48	$-64 \pm 4\%$
58	$-62 \pm 4\%$
59*	$-73 \pm 1\%$
<b>* a una dosis de 3 mg/kg.</b>	

15

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (I),

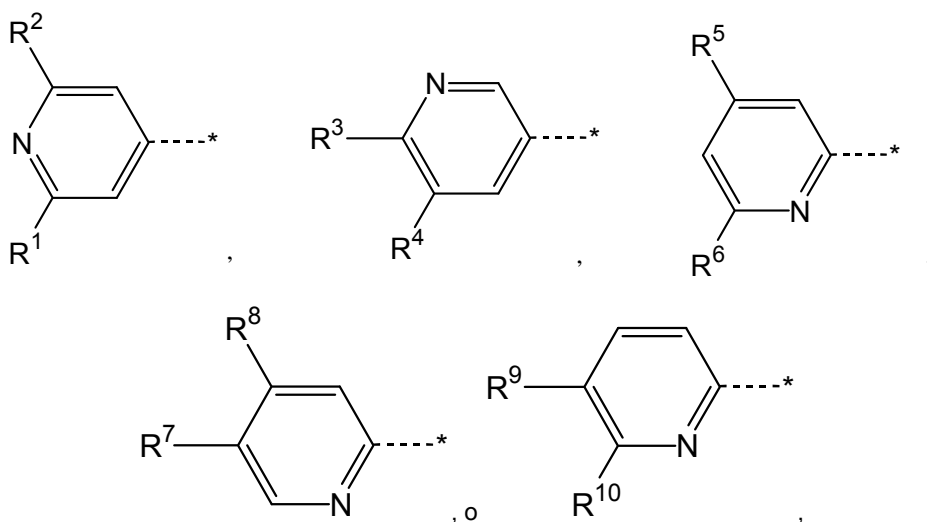


5

Fórmula (I)

en la que

**piridina<sup>1</sup>** representa



10

en las que los asteriscos marcan el enlace con el cual el anillo de Piridina<sup>1</sup> está unido a A;

**R<sup>1</sup>** representa alquilo C<sub>1-5</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, hidroximetilo, o NR<sup>1a</sup>R<sup>1b</sup>;

**R<sup>1a</sup>** representa alquilo C<sub>1-4</sub>;

15

**R<sup>1b</sup>** representa hidrógeno, o alquilo C<sub>1-3</sub>; o **R<sup>1a</sup>** y **R<sup>1b</sup>**, junto con el nitrógeno que está unido a la piridina, forman un anillo de pirrolidina;

**R<sup>2</sup>** representa hidrógeno, o alquilo C<sub>1-4</sub>, o en el caso en que **R<sup>1</sup>** represente alquilo C<sub>1-5</sub> o cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, **R<sup>2</sup>** puede representar además metoxi;

**R<sup>3</sup>** representa alquilo C<sub>1-5</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, o NR<sup>3a</sup>R<sup>3b</sup>;

**R<sup>3a</sup>** representa alquilo C<sub>1-4</sub>;

20

**R<sup>3b</sup>** representa hidrógeno, o alquilo C<sub>1-3</sub>;

**R<sup>4</sup>** representa alquilo C<sub>1-4</sub>, o hidrógeno;

**R<sup>5</sup>** representa alquilo C<sub>1-5</sub>, metoxi, o NR<sup>5a</sup>R<sup>5b</sup>; y **R<sup>6</sup>** representa alquilo C<sub>1-2</sub>;

**R<sup>5a</sup>** representa alquilo C<sub>1-4</sub>;

**R<sup>5b</sup>** representa hidrógeno, o alquilo C<sub>1-3</sub>; o

25

**R<sup>5</sup>** representa alquilo C<sub>1-2</sub>, o metoxi; y **R<sup>6</sup>** representa alquilo C<sub>1-5</sub>, o NR<sup>6a</sup>R<sup>6b</sup>;

**R<sup>6a</sup>** representa alquilo C<sub>1-4</sub>;

**R<sup>6b</sup>** representa hidrógeno, o alquilo C<sub>1-3</sub>;

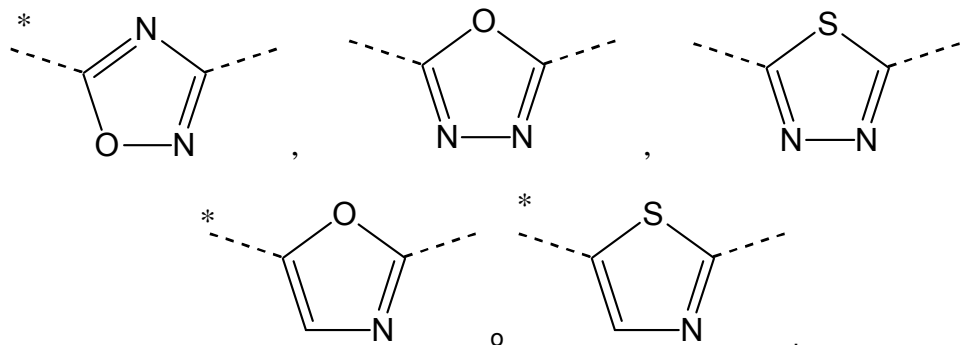
$R^7$  representa alquilo  $C_{1-5}$ ;

$R^8$  representa alquilo  $C_{1-2}$ , o metoxi;

$R^9$  representa alquilo  $C_{1-5}$ ;

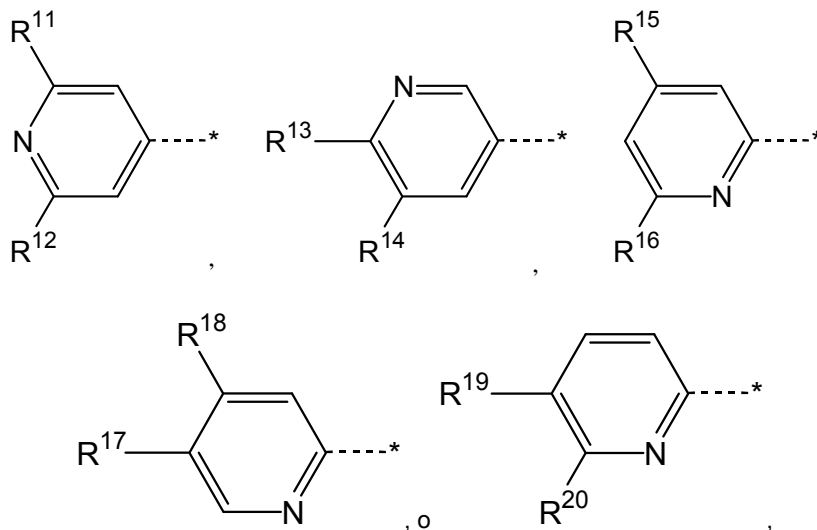
$R^{10}$  representa alquilo  $C_{1-2}$ ;

5 **A** representa



en las que los asteriscos indican el enlace que está unido al anillo de **Piridina<sup>1</sup>**;

**Piridina<sup>2</sup>** representa



10

en las que los asteriscos marcan el enlace con el cual el anillo de **Piridina<sup>2</sup>** está unido a **A**;

$R^{11}$  representa alquilo  $C_{1-4}$ , alcoxi  $C_{1-3}$ , hidroximetilo, o  $NR^{11a}R^{11b}$ ;

$R^{11a}$  representa alquilo  $C_{1-3}$ ;

15

$R^{11b}$  representa hidrógeno, o alquilo  $C_{1-2}$ ;

$R^{12}$  representa hidrógeno, o alquilo  $C_{1-2}$ ;

$R^{13}$  representa alquilo  $C_{1-4}$ , o  $NR^{13a}R^{13b}$ ;

$R^{13a}$  representa alquilo  $C_{1-3}$ ;

$R^{13b}$  representa hidrógeno, o alquilo  $C_{1-2}$ ;

20

$R^{14}$  representa alquilo  $C_{1-2}$ ;

$R^{15}$  representa alquilo  $C_{1-4}$ , o  $NR^{15a}R^{15b}$ ; y  $R^{16}$  representa alquilo  $C_{1-2}$ ;

$R^{15a}$  representa alquilo  $C_{1-3}$ ;

$R^{15b}$  representa hidrógeno, o alquilo  $C_{1-3}$ ; o

$R^{15}$  representa alquilo  $C_{1-2}$ ; y  $R^{16}$  representa alquilo  $C_{1-4}$ , o  $NR^{16a}R^{16b}$ ;

$R^{16a}$  representa alquilo  $C_{1-3}$ ;

$R^{16b}$  representa hidrógeno, o alquilo  $C_{1-2}$ ;

5  $R^{17}$  representa alquilo  $C_{1-4}$ ;

$R^{18}$  representa alquilo  $C_{1-2}$ , o metoxi;

$R^{19}$  representa alquilo  $C_{1-4}$ ; y

$R^{20}$  representa alquilo  $C_{1-2}$ ;

con la excepción de 3-(2-etil-4-piridil)-5-(2-etil-4-piridil)-1,2,4-oxadiazol;

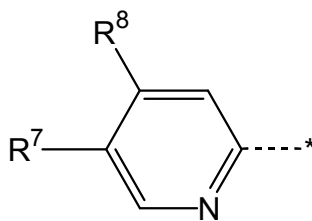
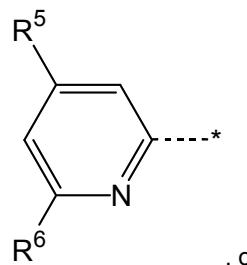
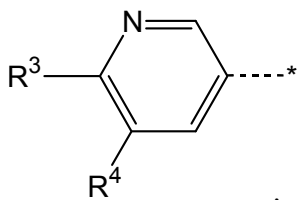
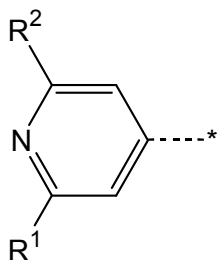
10 o una sal de dicho compuesto.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que  $R^2$  representa hidrógeno, o alquilo  $C_{1-4}$ , o una sal de dicho compuesto.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que si  $R^2$  o  $R^4$  representa hidrógeno,  $R^{12}$  representa alquilo  $C_{1-2}$ , o una sal de dicho compuesto.

15 4. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que

**Piridina<sup>1</sup>** representa



en las que los asteriscos marcan el enlace con el cual el anillo de Piridina<sup>1</sup> está unido a A;

20  $R^1$  representa alquilo  $C_{2-5}$ , alcoxi  $C_{2-3}$ , ciclopentilo, o  $NR^{1a}R^{1b}$ ;

$R^{1a}$  representa alquilo  $C_{1-3}$ ;

$R^{1b}$  representa alquilo  $C_{1-2}$ , o hidrógeno;

$R^2$  representa alquilo  $C_{1-2}$ ;

$R^3$  representa alquilo  $C_{2-4}$ ;

25  $R^4$  representa alquilo  $C_{1-2}$ ;

$R^5$  representa metilo;

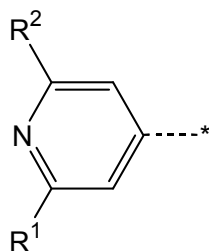
$R^6$  representa alquilo  $C_{2-4}$ ;

$R^7$  representa alquilo  $C_{2-4}$ ; y

$R^8$  representa metilo;

o una sal de dicho compuesto.

5. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que **Piridina**<sup>1</sup> representa



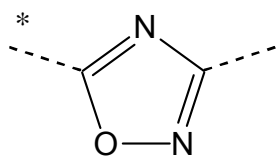
en la que el asterisco marca el enlace con el cual el anillo de Piridina<sup>1</sup> está unido a A; o una sal de dicho compuesto.

5 6. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que **R**<sup>1</sup> representa alquilo C<sub>2-5</sub>, alcoxi C<sub>2-3</sub>, ciclopentilo, o NR<sup>1a</sup>R<sup>1b</sup>, en el que **R**<sup>1a</sup> representa alquilo C<sub>1-3</sub> y **R**<sup>1b</sup> representa hidrógeno, o alquilo C<sub>1-2</sub>; y **R**<sup>2</sup> representa alquilo C<sub>1-2</sub>;

o una sal de dicho compuesto.

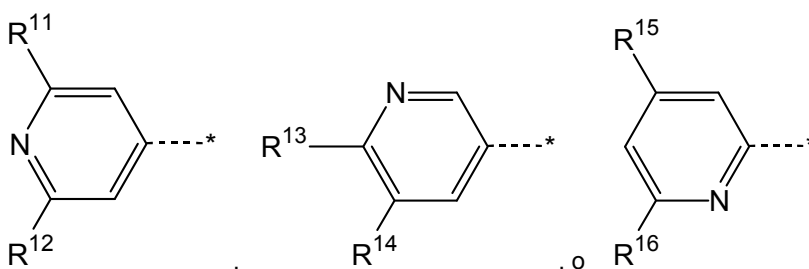
7. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que

10 **A** representa



en la que el asterisco marca el enlace que está ligado al anillo de Piridina<sup>1</sup>; o una sal de dicho compuesto.

8. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que **Piridina**<sup>2</sup> representa



15

en las que los asteriscos marcan el enlace con el cual el anillo de Piridina<sup>2</sup> está unido a A;

**R**<sup>11</sup> representa alquilo C<sub>1-4</sub>, hidroximetilo, o NR<sup>11a</sup>R<sup>11b</sup>;

**R**<sup>11a</sup> representa alquilo C<sub>1-3</sub>;

**R**<sup>11b</sup> representa hidrógeno, o alquilo C<sub>1-2</sub>;

20 **R**<sup>12</sup> representa alquilo C<sub>1-2</sub>;

**R**<sup>13</sup> representa alquilo C<sub>1-4</sub>, o NR<sup>13a</sup>R<sup>13b</sup>;

**R**<sup>13a</sup> representa alquilo C<sub>1-3</sub>;

**R**<sup>13b</sup> representa hidrógeno, o alquilo C<sub>1-2</sub>;

**R**<sup>14</sup> representa alquilo C<sub>1-2</sub>;

25 **R**<sup>15</sup> representa alquilo C<sub>1-4</sub>, y **R**<sup>16</sup> representa alquilo C<sub>1-2</sub>; o

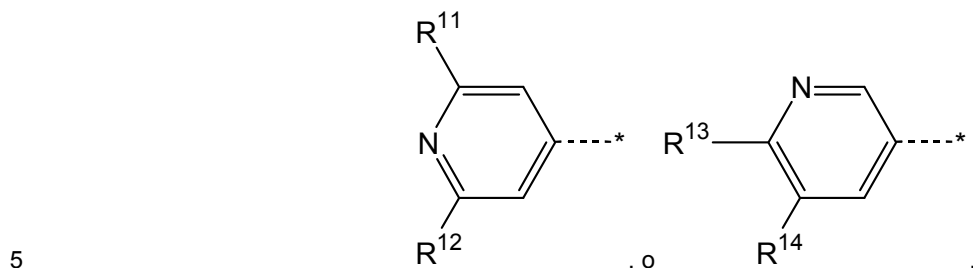
**R**<sup>15</sup> representa alquilo C<sub>1-2</sub>; y **R**<sup>16</sup> representa alquilo C<sub>1-4</sub>, o NR<sup>16a</sup>R<sup>16b</sup>;

$R^{16a}$  representa alquilo  $C_{1-3}$ ; y

$R^{16b}$  representa hidrógeno, o alquilo  $C_{1-2}$ ;

o una sal de dicho compuesto.

9. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que **Piridina**<sup>2</sup> representa



en las que los asteriscos marcan el enlace con el cual el anillo de Piridina<sup>2</sup> está unido a A; o una sal de dicho compuesto.

10. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que

**Piridina**<sup>2</sup> representa



en la que el asterisco marca el enlace con el cual el anillo de Piridina<sup>2</sup> está unido a A;

o una sal de dicho compuesto.

11. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que  $R^{11}$  representa metilo, etilo, hidroximetilo, metilamino, o dimetilamino; y  $R^{12}$  representa metilo;

15 o una sal de dicho compuesto.

12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado del grupo que consiste en:

2-etil-4-[3-(2,6-dimetil-4-piridinil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-6-metilpiridina;

2-etil-4-[3-(2-etil-6-metil-4-piridinil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-6-metilpiridina;

2-etil-4-[3-(2-isobutil-6-metil-4-piridinil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-6-metilpiridina;

20 2-propil-4-[3-(2,6-dimetil-4-piridinil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-6-metilpiridina;

2-propil-4-[3-(2-etil-6-metil-4-piridinil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-6-metilpiridina;

2-isobutil-4-[3-(2,6-dimetil-4-piridinil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-6-metilpiridina;

2-isobutil-4-[3-(2-etil-6-metil-4-piridinil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-6-metilpiridina;

2-metilamino-4-[3-(2-etil-6-metil-4-piridinil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-6-metilpiridina;

25 2-etilamino-4-[3-(2-etil-6-metil-4-piridinil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-6-metilpiridina;

2-isopropilamino-4-[3-(2-etil-6-metil-4-piridinil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-6-metilpiridina;

2-dietilamino-4-[3-(2-etil-6-metil-4-piridinil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-6-metilpiridina;

2-isobutil-4-[3-(2-metilamino-6-metil-4-piridinil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-6-metilpiridina;

2-isobutil-4-[3-(2-isopropilamino-3-metil-5-piridinil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-6-metilpiridina; y  
 2-(1-etil-propil)-4-[3-(2-etil-6-metil-4-piridinil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-6-metilpiridina;  
 o una sal de dicho compuesto.

13. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado del grupo que consiste en:

- 5 2-isopropoxi-4-[3-(2-etil-6-metil-4-piridinil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-6-metilpiridina;  
 2-isobutil-4-[3-(2-etil-6-metil-4-piridinil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-6-metoxi-piridina;  
 2,6-dietil-4-[3-(2,6-dimetil-4-piridinil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piridina;  
 2,6-dietil-4-[3-(2-etil-6-metil-4-piridinil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piridina;  
 2-isobutil-4-[3-(2,6-dimetil-4-piridinil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-6-etilpiridina;
- 10 2-isobutil-4-[3-(2-etil-6-metil-4-piridinil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-6-etilpiridina;  
 2-(3-pentil)-4-[3-(2,6-dimetil-4-piridinil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-6-metilpiridina;  
 2-ciclopentil-4-[3-(2,6-dimetil-4-piridinil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-6-metilpiridina;  
 6-metoxi-2-(3-pentil)-4-[3-(2-etil-6-metil-4-piridinil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piridina;  
 2-ciclopentil-4-[3-(2-etil-6-metil-4-piridinil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-6-metoxi-piridina;
- 15 6-metil-2-(3-pentil)-4-[2-(2,6-dimetil-4-piridinil)-[1,3,4]tiadiazol-5-il]-piridina; y  
 6-metil-2-(3-pentil)-4-[2-(2-etil-6-metil-4-piridinil)-[1,3,4]tiadiazol-5-il]-piridina;  
 o una sal de dicho compuesto.

14. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, o su sal farmacéuticamente aceptable, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

- 20 15. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, o su sal farmacéuticamente aceptable o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 14, para uso como un medicamento.

16. El uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, o su sal farmacéuticamente aceptable, para la preparación de una composición farmacéutica para la prevención o tratamiento de enfermedades o trastornos asociados con un sistema inmunológico activado.

- 25 17. El uso de acuerdo con la reivindicación 16 para la prevención o tratamiento de enfermedades o trastornos seleccionados del grupo que consiste en rechazo de órganos transplantados tal como riñón, hígado, corazón, pulmón, páncreas, córnea y piel; enfermedades de injerto- versus- huésped causadas por trasplante de células madres; síndromes autoinmunes que incluyen artritis reumatoidea, esclerosis múltiple, enfermedades intestinales inflamatorias tales como la enfermedad de Crohn y colitis ulcerativa, soriasis, artritis sorriática, tiroiditis tal como
- 30 tiroiditis de Hashimoto, uveo-retinitis; enfermedades atópicas tales como rinitis, conjuntivitis, dermatitis; asma; diabetes tipo I; enfermedades autoinmunes pos-infecciosas que incluyen fiebre reumática y glomerulonefritis pos-infecciosa; cánceres sólidos y metástasis tumoral.