

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 391 144**

51 Int. Cl.:
C07D 413/04 (2006.01) **A61P 9/10** (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01) **A61P 11/06** (2006.01)
A61K 31/4725 (2006.01) **A61P 17/06** (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)
A61P 37/06 (2006.01)
A61P 37/08 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)
A61P 19/02 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **09738180 .0**
 96 Fecha de presentación: **29.04.2009**
 97 Número de publicación de la solicitud: **2271643**
 97 Fecha de publicación de la solicitud: **12.01.2011**

54 Título: **Oxadiazoles como agonistas del receptor S1P1**

30 Prioridad:
30.04.2008 GB 0807910

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
21.11.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
21.11.2012

73 Titular/es:
GLAXO GROUP LIMITED (100.0%)
Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue
Greenford Middlesex UB6 0NN, GB

72 Inventor/es:
ELDRED, COLIN, DAVID;
HEER, JAG, PAUL;
HEIGHTMAN, THOMAS, DANIEL;
SKIDMORE, JOHN y
WANG, HAILONG

74 Agente/Representante:
DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 391 144 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

Oxadiazoles como agonistas del receptor S1P1.

La presente invención se refiere a nuevos derivados de oxadiazol que tienen actividad farmacológica, a procedimientos para su preparación, a composiciones farmacéuticas que los contienen y a su uso en el tratamiento de diferentes trastornos.

La esfingosina-1-fosfato (S1P) es un mediador lipídico bioactivo formado por la fosforilación de la esfingosina mediante las esfingosina-cinasas y se encuentra en altos niveles en la sangre. Se produce y se secreta por una serie de tipos de células, incluyendo las de origen hematopoyético tales como las plaquetas y los mastocitos (Okamoto et al 1998 *J Biol Chem* 273(42):27104; Sanchez y Hla 2004, *J Cell Biochem* 92:913). Tiene un amplio campo de acciones biológicas, incluyendo la regulación de la proliferación celular, diferenciación, motilidad, vascularización y activación de las células inflamatorias y las plaquetas (Pyne y Pyne 2000, *Biochem J.* 349: 385). Se han descrito cinco subtipos de receptores sensibles a S1P, S1P1 (Edg-1), S1P2 (Edg-5), S1P3 (Edg-3), S1P4 (Edg-6) y S1P5 (Edg-8), que forman parte de la familia de genes de diferenciación endotelial acoplado a la proteína G de receptores (Chun et al 2002 *Pharmacological Reviews* 54:265, Sanchez y Hla 2004 *J Cellular Biochemistry*, 92:913). Estos 5 receptores presentan una expresión diferencial de ARNm, siendo el S1P1-3 ampliamente expresado, el S1P4 expresado en los tejidos linfoides y hematopoyético y el S1P5 principalmente en el cerebro y en menor grado en el bazo. Emiten señales por medio de diferentes subconjuntos de proteínas G para promover una diversidad de respuestas biológicas (Kluk y Hla 2002 *Biochem et Biophysica Acta* 1582:72, Sanchez y Hla 2004, *J Cellular Biochem* 92:913).

Los papeles propuestos para el receptor S1P1 incluyen el tráfico de linfocitos, la inducción/inhibición de citocinas y efectos sobre las células endoteliales (Rosen y Goetzl 2005 *Nat Rev Immunol.* 5:560). Los agonistas del receptor S1P1 han sido utilizados en varios modelos animales autoinmunes y de trasplantes, incluyendo los modelos de Encefalomiелitis Autoinmune Experimental (EAE) de MS, para reducir la gravedad de la enfermedad inducida (Brinkman et al 2003 *JBC* 277:21453; Fujino et al 2003 *J Pharmacol Exp Ther* 305:70; Webb et al 2004 *J Neuroimmunol* 153:108; Rausch et al 2004 *J Magn Reson Imaging* 20:16). Se describe que esta actividad está mediada por el efecto de los agonistas del S1P1 en la circulación de los linfocitos a través del sistema linfático. El tratamiento con los agonistas del S1P1 da como resultado el secuestro de los linfocitos dentro de los órganos linfoides secundarios tales como los nódulos linfáticos, induciendo una linfopenia periférica reversible en modelos animales (Chiba et al 1998, *J Immunology* 160:5037, Forrest et al 2004 *J Pharmacol Exp Ther* 309:758; Sanna et al 2004 *JBC* 279:13839). Los datos publicados sobre los agonistas dan a entender que el tratamiento con el compuesto induce la pérdida del receptor S1P1 desde la superficie de la célula a través de la internalización (Graler y Goetzl 2004 *FASEB J* 18:551; Matloubian et al 2004 *Nature* 427:355; Jo et al 2005 *Chem Biol* 12:703) y es esta reducción del receptor S1P1 sobre las células inmunitarias la que contribuye a la reducción del movimiento de las células T desde los ganglios linfáticos de vuelta al torrente sanguíneo.

La eliminación del gen S1P1 produce letalidad embrionaria. Los experimentos para examinar el papel del receptor S1P1 en la migración y tráfico de los linfocitos han incluido la transferencia adoptiva de células T deficientes en S1P1 marcadas en ratones naturales irradiados. Estas células mostraron una reducción de la salida desde los órganos linfoides secundarios (Matloubian et al 2004 *Nature* 427:355).

También se ha atribuido al S1P1 un papel en la modulación de la unión de las células endoteliales (Allende et al 2003 102:3665, Blood Singelton et al 2005 *FASEB J* 19:1646). Con respecto a esta acción endotelial, se ha indicado que los agonistas de S1P1 tienen un efecto sobre los ganglios linfáticos aislados que puede ser el contribuir a un papel en la modulación de los trastornos inmunitarios. Los agonistas de S1P1 produjeron un cierre de las puertas estromales endoteliales de los senos linfáticos que drenan los nódulos linfáticos y evitan la salida de los linfocitos (Wei et al 2005, *Nat. Immunology* 6:1228).

Se ha demostrado que el compuesto inmunodepresor FTY720 (documento JP11080026-A) reduce los linfocitos circulantes en los animales y en el hombre, tiene actividad moduladora de la enfermedad en modelos animales de trastornos inmunitarios y reduce las tasas de remisión en la esclerosis múltiple recurrente remitente (Brinkman et al 2002 *JBC* 277:21453, Mandala et al 2002 *Science* 296:346, Fujino et al 2003 *J Pharmacology and Experimental Therapeutics* 305:45658, Brinkman et al 2004 *American J Transplantation* 4:1019, Webb et al 2004 *J Neuroimmunology* 153:108, Morris et al 2005 *Eur J Immunol* 35:3570, Chiba 2005 *Pharmacology and Therapeutics* 108:308, Kahan et al 2003, *Transplantation* 76:1079, Kappos et al 2006 *New Eng J Medicine* 335:1124). Este compuesto es un profármaco que es fosforilado in vivo por las esfingosina-cinasas para dar una molécula que tiene actividad agonista en los receptores S1P1, S1P3, S1P4 y S1P5. Los estudios clínicos han demostrado que el tratamiento con FTY720 produce bradicardia en las primeras 24 horas de tratamiento (Kappos et al 2006 *New Eng J Medicine* 335:1124). Se cree que la bradicardia es debida al agonismo en el receptor S1P3, basándose en una serie de experimentos basados en células y animales. Estos incluyen el uso de animales carentes de S1P3, que a diferencia de los ratones de tipo silvestre, no presentan bradicardia después de la administración de FTY720, y el uso de compuestos selectivos de S1P1. (Hale et al 2004 *Biorganic & Medicinal Chemistry Letters* 14:3501, Sanna et al 2004 *JBC* 279:13839, Koyrakh et al 2005 *American J Transplantation* 5:529).

Las siguientes solicitudes de patente describen derivados de oxadiazol como agonistas de S1P1: WO03/105771, WO05/058848, WO06/047195, WO06/100633, WO06/115188 y WO06/131336, WO07/024922 y WO07/116866.

Las siguientes solicitudes de patente describen derivados de tetrahidroisoquinolinil-oxadiazol como agonistas del receptor S1P1: WO06/064757, WO06/001463 y WO04/113330.

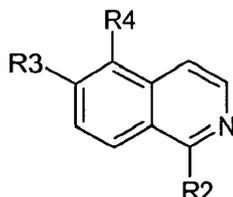
- 5 La siguiente solicitud de patente describe derivados de indol-oxadiazol como agentes antipicornavirales: WO96/009822. Las siguientes solicitudes de patentes describen derivados de ácido indol-carboxílico como antagonistas del receptor de leucotrieno, pesticidas y fungicidas agroquímicos respectivamente: WO06/090817, EP 0 439 785 y DE 39 39 238,

- 10 La solicitud de patente internacional WO06/001463 describe diferentes compuestos como agonistas del receptor S1P1. La solicitud de patente internacional PCT/EP2007/064185 describe compuestos de indol-oxadiazol como agonistas del receptor S1P1.

La solicitud de patente internacional WO07/093827 describe compuestos de trifluoroetanolona sustituida como inhibidores de histona desacetilasas. La solicitud de patente internacional WO05/040157 describe moduladores de la hormona concentradora de melanina.

- 15 Se ha encontrado ahora una clase de compuestos estructuralmente nuevos que proporcionan agonistas del receptor S1P1,

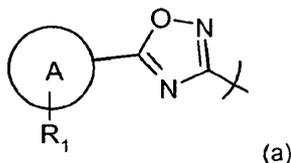
La presente invención proporciona por tanto compuestos de fórmula (I) o una de sus sales:



(I)

en la que

- 20 uno de R₃ y R₄ es hidrógeno y el otro es (a)

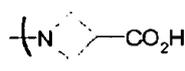


(a)

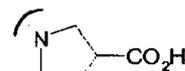
A es un fenilo o un anillo heteroarilo de 6 miembros;

- 25 R₁ es hidrógeno o hasta dos sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo C₍₁₋₄₎, alcoxi C₍₁₋₄₎, trifluorometoxi, difluorometoxi, (2,2,2-trifluoroetil)oxi, ciclopropiloxi, (ciclopropilmetil)oxi, 3-oxetaniloxi, trifluorometilo, ciano y pirrolidinilo sustituido con flúor;

R₂ es hidrógeno, -(alquil C₁₋₅)COOH, o -NH(alquil C₁₋₅)COOH, -(alquil C₁₋₅)OH, -(alquil C₁₋₄)CONR₅R₆, -(alquil C₁₋₂)NR₅R₆, -(alquil C₁₋₄)NR₈COR₉, -(alquil C₁₋₄)NR₁₀SO₂R₁₁, -(CH₂)₂SO₂Me, -NR₅R₆ o cualquiera de los grupos (i) a (xii):



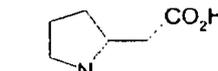
(i)



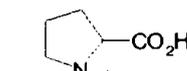
(ii)



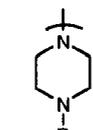
(iii)



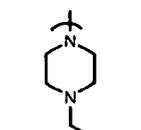
(iv)



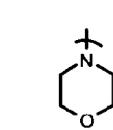
(v)



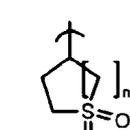
(vi)



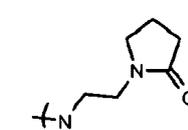
(vii)



(viii)

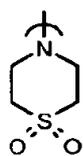


(ix)

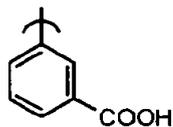


(x)

30



(xi)



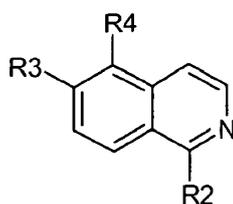
(xii)

R₅₋₈, R₁₀ y R₁₂ se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno y alquilo C₁₋₃;

R₉ y R₁₁ se seleccionan cada uno independientemente de alquilo C₁₋₃; y

n es 1 ó 2.

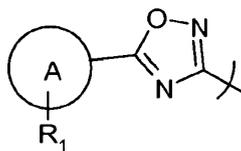
5 La presente invención proporciona por tanto compuestos de fórmula (IA) o una de sus sales:



(IA)

en la que

uno de R₃ y R₄ es hidrógeno y el otro es (a)

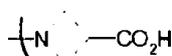


(a)

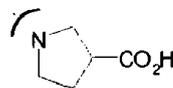
10 A es un fenilo o un anillo heteroarilo de 5 o 6 miembros;

R₁ es hidrógeno o hasta dos sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo C₍₁₋₄₎, alcoxi C₍₁₋₄₎, trifluorometoxi, difluorometoxi, (2,2,2-trifluoroetil)oxi, ciclopropiloxi, (ciclopropilmetil)oxi, 3-oxetaniloxi, trifluorometilo y ciano;

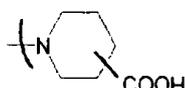
15 R₂ es hidrógeno, -(alquil C₁₋₅)COOH, o -NH(alquil C₁₋₅)COOH, -(alquil C₁₋₅)OH, -(alquil C₁₋₄)CONR₅R₆, -(alquil C₁₋₂)NR₅R₆, -(alquil C₁₋₄)NR₈COR₉, -(alquil C₁₋₄)NR₁₀SO₂R₁₁, -(CH₂)₂SO₂Me, -NR₅R₆ o cualquiera de los grupos (i) a (xi):



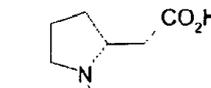
(i)



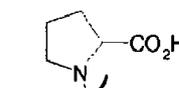
(ii)



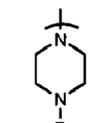
(iii)



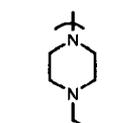
(iv)



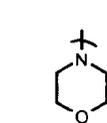
(v)



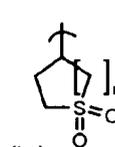
(vi)



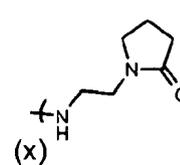
(vii)



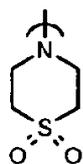
(viii)



(ix)



(x)



(xi)

R₅₋₈, R₁₀ y R₁₂ se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno y alquilo C₁₋₃;

R₉ y R₁₁ se seleccionan cada uno independientemente de alquilo C₁₋₃; y

n es 1 ó 2.

- 5 El término "alquilo" en forma de un grupo o parte de un grupo, por ejemplo alcoxi o hidroxialquilo, se refiere a un grupo alquilo lineal o ramificado en todas las formas isoméricas. La expresión "alquilo C₍₁₋₅₎" se refiere a un grupo alquilo, como se definió anteriormente, que contiene al menos 1, y como máximo 5 átomos de carbono. Los ejemplos de tales grupos alquilo incluyen metilo, etilo, propilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *iso*-butilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, *n*-pentilo, 1-metilbutilo o 1,1-dimetilpropilo. Los ejemplos de tales grupos alcoxi incluyen metoxi, etoxi, propoxi, *iso*-propoxi, butoxi, *iso*-butoxi, *sec*-butoxi, *terc*-butoxi, pentiloxi, (1-etilpropil)oxi, (1-metilbutil)oxi, (2-metilbutil)oxi, (3-metilbutil)oxi, (1,1-dimetilpropil)oxi, (2,2-dimetilpropil)oxi.

Según se usa en este documento, el término "halógeno" se refiere a flúor (F), cloro (Cl), bromo (Br) o yodo (I) y el término "halo" se refiere al halógeno: fluoro (-F), cloro (-Cl), bromo (-Br) y yodo (-I).

- 15 El término "heteroarilo" representa un anillo insaturado que comprende uno o más heteroátomos seleccionados de O, N o S. Los ejemplos de tales anillos heteroarilo de 5 ó 6 miembros incluyen pirrolilo, triazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, furazanilo, furanilo, tienilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo y triazinilo.

Una realización de la invención es un compuesto de la fórmula (I) en la que

R₃ es hidrógeno y R₄ es (a); y

- 20 A es fenilo o piridilo; y

R₁ es hasta dos sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alcoxi C₍₁₋₄₎, trifluorometoxi, difluorometoxi, (ciclopropilmetil)oxi, ciano y pirrolidinilo sustituido con flúor;

R₂ es hidrógeno, -(alquil C₂₋₃)COOH, -NH(alquil C₂)COOH, -(alquil C₃)OH, grupo (i), grupo (ii), grupo (iii), grupo (v), grupo (vi) o grupo (xii); y

- 25 R₁₂ es hidrógeno.

En una realización de la invención R₃ es hidrógeno y R₄ es (a).

En una realización de la invención A es fenilo o piridilo. En otra realización de la invención A es fenilo.

- 30 En una realización de la invención R₁ es hasta dos sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alcoxi C₍₁₋₄₎, trifluorometoxi, difluorometoxi, propeniloxi, (ciclopropilmetil)oxi, ciano y pirrolidinilo sustituido con flúor. En otra realización de la invención R₁ es cloro e isopropoxi. En una realización adicional R₁ es cloro en la posición 3 e isopropoxi en la posición 4 cuando A es fenilo o R₁ es cloro en la posición 5 e isopropoxi en la posición 6 cuando A es piridilo. En otra realización R₁ es isopropoxi y ciano. En una realización adicional, R₁ es ciano en la posición 3 e isopropoxi en la posición 4 cuando A es fenilo o R₁ es cloro en la posición 5 e isopropoxi en la posición 6 cuando A es piridilo.

- 35 En una realización de la invención R₂ es hidrógeno, -(alquil C₂₋₃)COOH, -NH(alquil C₂)COOH, -(alquil C₃)OH, grupo (i), grupo (ii), grupo (iii), grupo (v), grupo (vi) o grupo (xii).

En una realización de la invención R₁₂ es hidrógeno.

Una realización de la invención es un compuesto de la fórmula (IA) en la que

R₃ es hidrógeno y R₄ es (a); y

- 40 A es fenilo; y

R₁ es hasta dos sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno y alcoxi C₍₁₋₄₎;

R₂ es hidrógeno, -(alquil C₁₋₅)COOH, -NH(alquil C₁₋₅)COOH, -(alquil C₁₋₅)OH, grupo (iii) o grupo (vi); y

R₁₂ es hidrógeno.

Otra realización de la invención es un compuesto de fórmula (IA) en la que

R₃ es hidrógeno y R₄ es (a); y

5 A es fenilo; y

R₁ es hasta dos sustituyentes seleccionados independientemente de cloro e isopropoxi;

R₂ es hidrógeno, -(CH₂)₂COOH, -NH(CH₂)₂COOH, (CH₂)₃OH, ácido 4-carboxílico piperidin-1-ilo o grupo (vi); y

R₁₂ es hidrógeno.

10 La invención se extiende a todos los isómeros ópticos tales como las formas estereoisoméricas de los compuestos de fórmula (I) incluyendo enantiómeros, diastereómeros y sus mezclas, tales como los racematos. Las diferentes formas estereoisoméricas se pueden separar o resolver unas de otras por métodos convencionales, o cualquier isómero dado se puede obtener por síntesis convencionales estereoselectivas o asimétricas.

Son compuestos adecuados de la invención:

- 15 Ácido 3-[5-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1-isoquinolinil]propanoico
- N-[5-(5-{3-Cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1-isoquinolinil]-β-alanina
- 3-[5-(5-{3-Cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1-isoquinolinil]-1-propanol
- 5-(5-{3-Cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)isoquinolina
- Ácido 1-[5-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1-isoquinolinil]-4-piperidincarboxílico
- 5-(5-{3-Cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1-(1-piperazinil)isoquinolina
- 20 Sal de amonio de ácido 1-[5-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1-isoquinolinil]-3-azetidincarboxílico
- N-[5-(5-{3-Cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1-isoquinolinil]-L-alanina
- 1-[5-(5-{3-Cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1-isoquinolinil]prolina
- Ácido 1-[5-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1-isoquinolinil]-3-pirrolidincarboxílico
- 25 N-[5-(5-{3-Cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-isoquinolinil]-L-valina
- 5-{5-[4-[(1-Metiletil)oxi]-3-(metiloxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}isoquinolina
- 5-(5-{4-[(1,1-Dimetiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)isoquinolina
- 5-{5-[4-(Etiloxi)-3,5-difluorofenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}isoquinolina
- 5-(5-{4-[(1-Metilpropil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)isoquinolina
- 30 5-{5-[3,5-Dicloro-4-(propiloxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}isoquinolina
- 4-[3-(5-Isoquinolinil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1-(2-metilpropil)-2(1H)-piridinona
- 5-(5-{6-[(2,2,2-Trifluoroetil)oxi]-3-piridinil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)isoquinolina
- 5-(5-{4-[(Trifluorometil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)isoquinolina
- 5-(5-{4-[(Difluorometil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)isoquinolina
- 35 5-(5-{2-Cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)isoquinolina
- Ácido 3-[5-(5-{3-cloro-4-[(ciclopropilmetil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1-isoquinolinil]propanoico
- Ácido 3-[5-(5-{3-cloro-4-[(difluorometil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1-isoquinolinil]propanoico
- Hidrocloruro de ácido 3-[5-(5-{3-cloro-4-[(2,2,2-trifluoroetil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1-isoquinolinil]propanoico

Ácido 3-[5-(5-{3-ciano-4-[(ciclopropilmetil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1-isoquinolinil]propanoico
 Hidrocloruro de ácido 3-[5-(5-{3-ciano-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1-isoquinolinil]propanoico
 Ácido 3-[5-(5-{5-cloro-6-[(1-metiletil)oxi]-3-piridinil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1-isoquinolinil]propanoico
 Ácido 3-[5-(5-{3-ciano-4-[(2,2,2-trifluoroetil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1-isoquinolinil]propanoico
 5 Ácido 3-(5-{3-ciano-4-(3-fluoro-1-pirrolidinil)fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1-isoquinolinil]propanoico
 Ácido 4-[5-(5-{5-cloro-6-[(1-metiletil)oxi]-3-piridinil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1-isoquinolinil]butanoico
 Ácido 4-[5-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1-isoquinolinil]butanoico
 Ácido 3-[5-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1-isoquinolinil]benzoico
 o sales de los mismos.

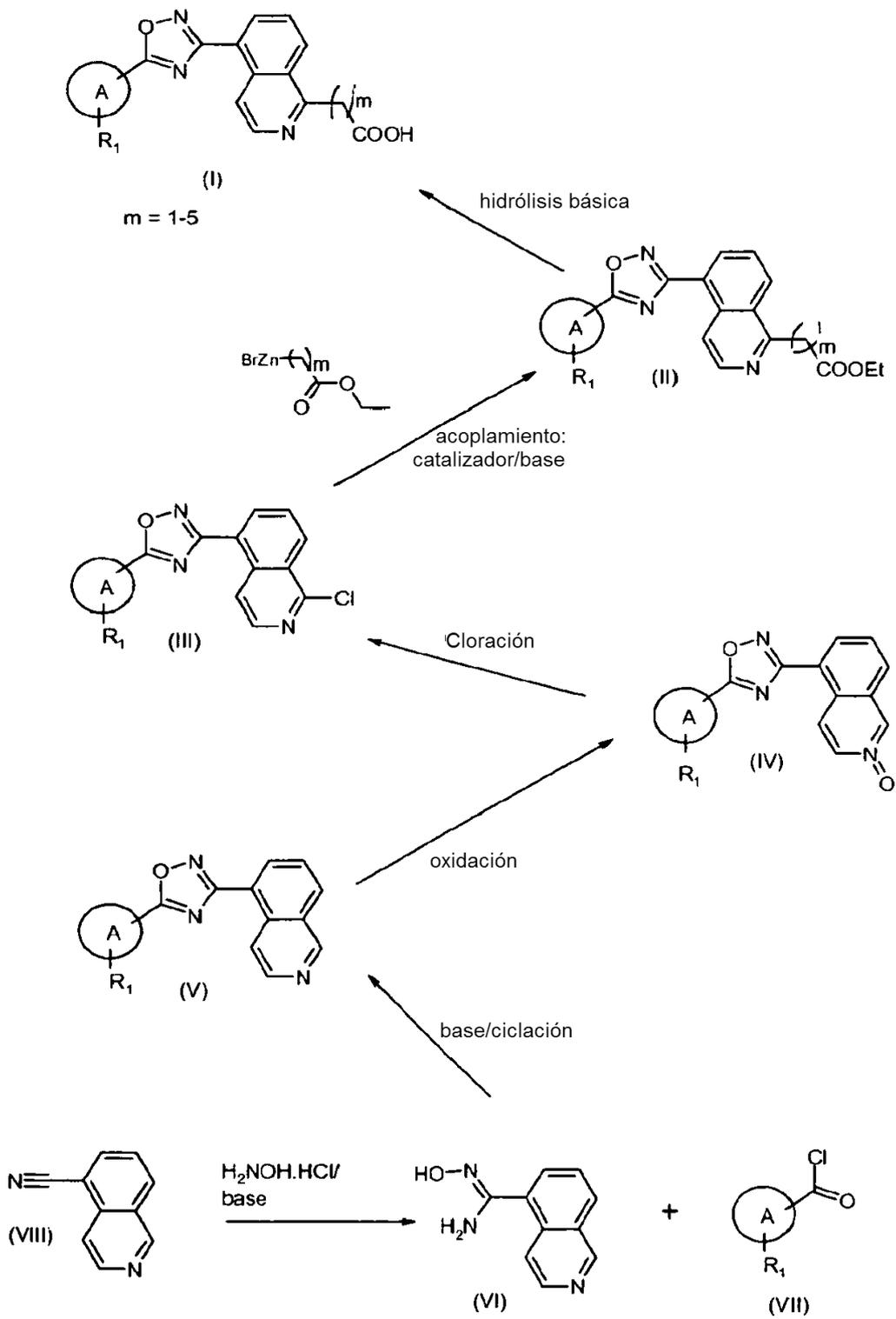
10 Los derivados farmacéuticamente aceptables de compuestos de fórmula (I) incluyen cualquier sal, éster o sal de dicho éster de un compuesto de fórmula (I) farmacéuticamente aceptable que, después de la administración al receptor, sea capaz de proporcionar (directa o indirectamente) un compuesto de fórmula (I) o un metabolito o resto activo del mismo.

15 Ciertos ésteres de los compuestos de la fórmula (I) se describen aquí como intermedios en la síntesis de algunos de los ejemplos descritos. Dichos ésteres pueden presentar también actividad como agonistas de S1P1, y como tales forman parte de la invención.

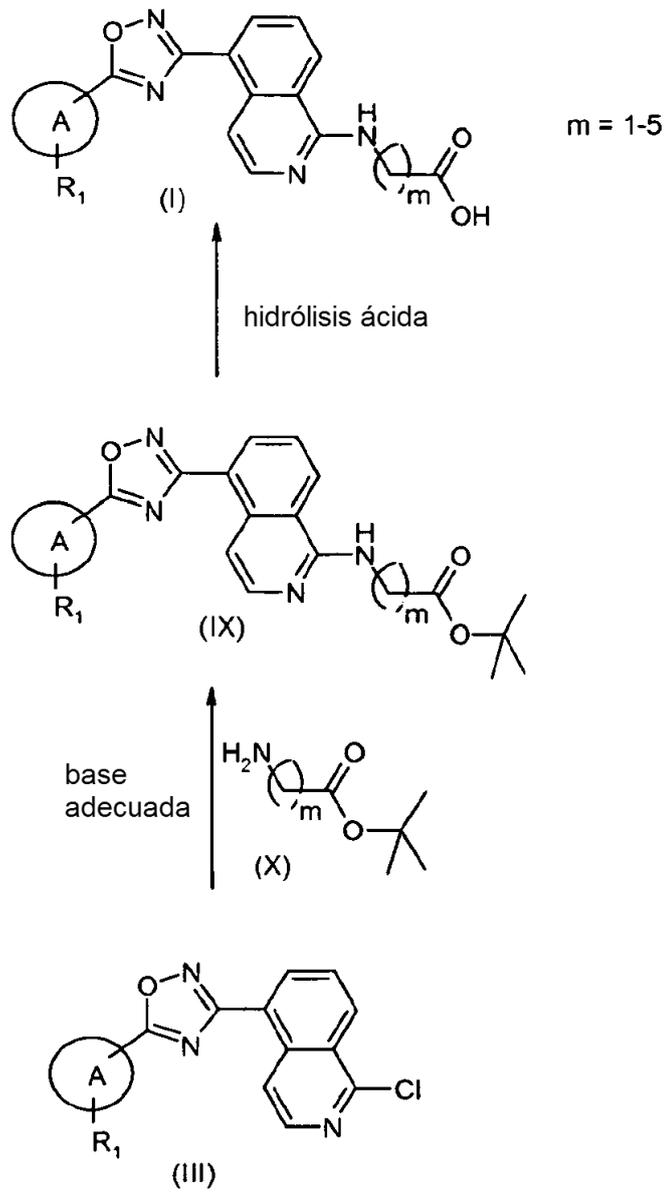
Los compuestos de fórmula (I) pueden formar sales. Se comprenderá que para su uso en medicina, las sales de los compuestos de la fórmula (I) deberían ser farmacéuticamente aceptables. Las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas serán evidentes para los expertos en la técnica e incluirán las descritas en J. Pharm. Sci., 1977, 66, 1-19, tales como las sales de adición de ácidos formadas con ácidos inorgánicos, por ejemplo ácido hidrocórico, hidrobromico, sulfúrico, nítrico o fosfórico; y con ácidos orgánicos, por ejemplo ácido succínico, maleico, acético, fumárico, cítrico, tartárico, benzoico, p-toluensulfónico, metanosulfónico o naftalensulfónico. Ciertos compuestos de fórmula (I) pueden formar sales de adición de ácidos con uno o más equivalentes del ácido. La presente invención incluye dentro de su alcance todas las formas estequiométricas y no estequiométricas posibles. Las sales se pueden preparar también a partir de bases farmacéuticamente aceptables incluyendo bases inorgánicas y bases orgánicas. Las sales derivadas de bases inorgánicas incluyen sales de aluminio, amonio, calcio, cobre, férricas, ferrosas, de litio, magnesio, sales mangánicas, manganosas, de potasio, sodio, cinc y similares. Las sales derivadas de bases orgánicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de aminas primarias, secundarias, y terciarias; aminas sustituidas incluyendo las aminas sustituidas naturales; y las aminas cíclicas. Las bases orgánicas farmacéuticamente
 20
 25
 30
 35
 40
 45
 50

Los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar en forma cristalina o no cristalina y, si se obtienen en forma cristalina, pueden estar opcionalmente hidratados o solvatados. Esta invención incluye dentro de su alcance hidratos o solvatos estequiométricos así como compuestos que contienen cantidades variables de agua y/o de disolvente.

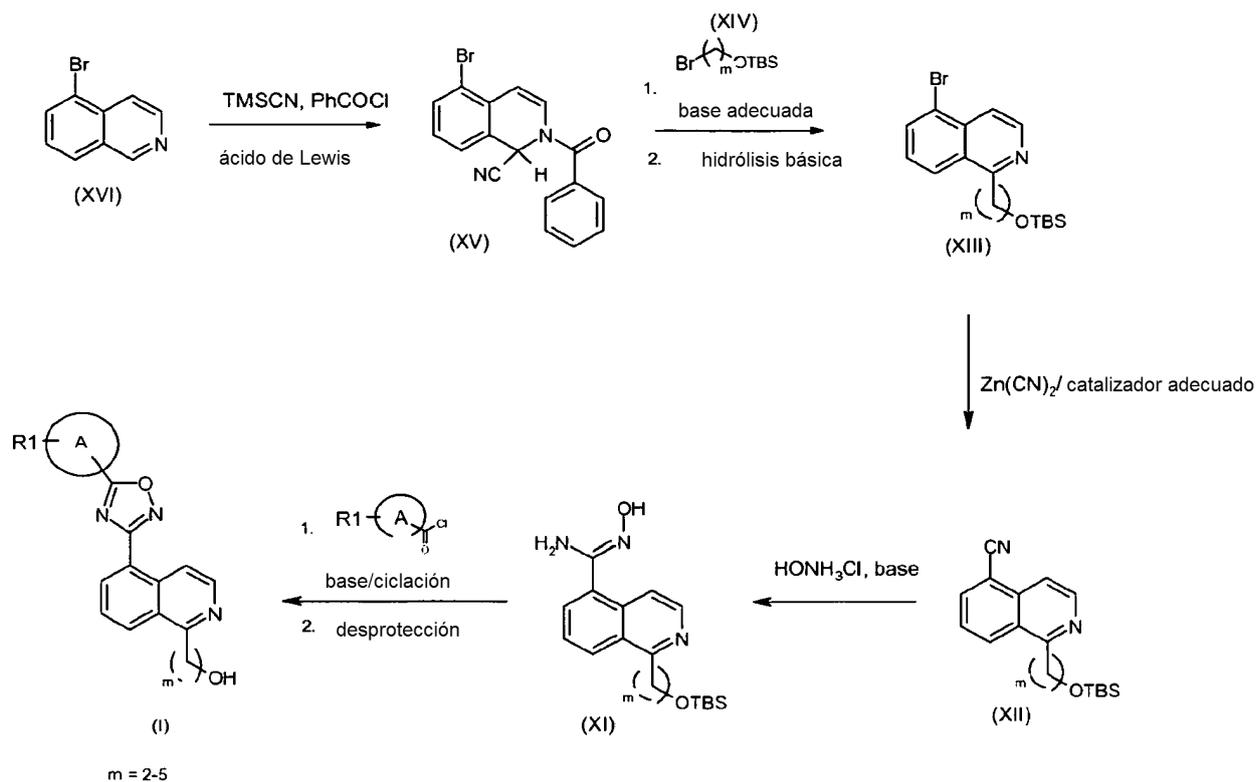
En un aspecto adicional, esta invención proporciona procedimientos para la preparación de un compuesto de la fórmula (I). El experto en la técnica apreciará que los esquemas 1 a 6 son aplicables también a la producción de compuestos de fórmula (I) en la que R₃ es (a) (en lugar de que R₄ sea (a) como se representa) mediante el uso de los intermedios adecuados. Los compuestos de fórmula (VIII) y (XVI) se conocen en la bibliografía, y están disponibles comercialmente para los isómeros en los que R₃ es (a) o R₄ es (a). Los compuestos de fórmula (VII), (X), y (XIV) están disponibles comercialmente, se conocen en la bibliografía, o se pueden producir por medios convencionales.



Esquema 1



Esquema 2

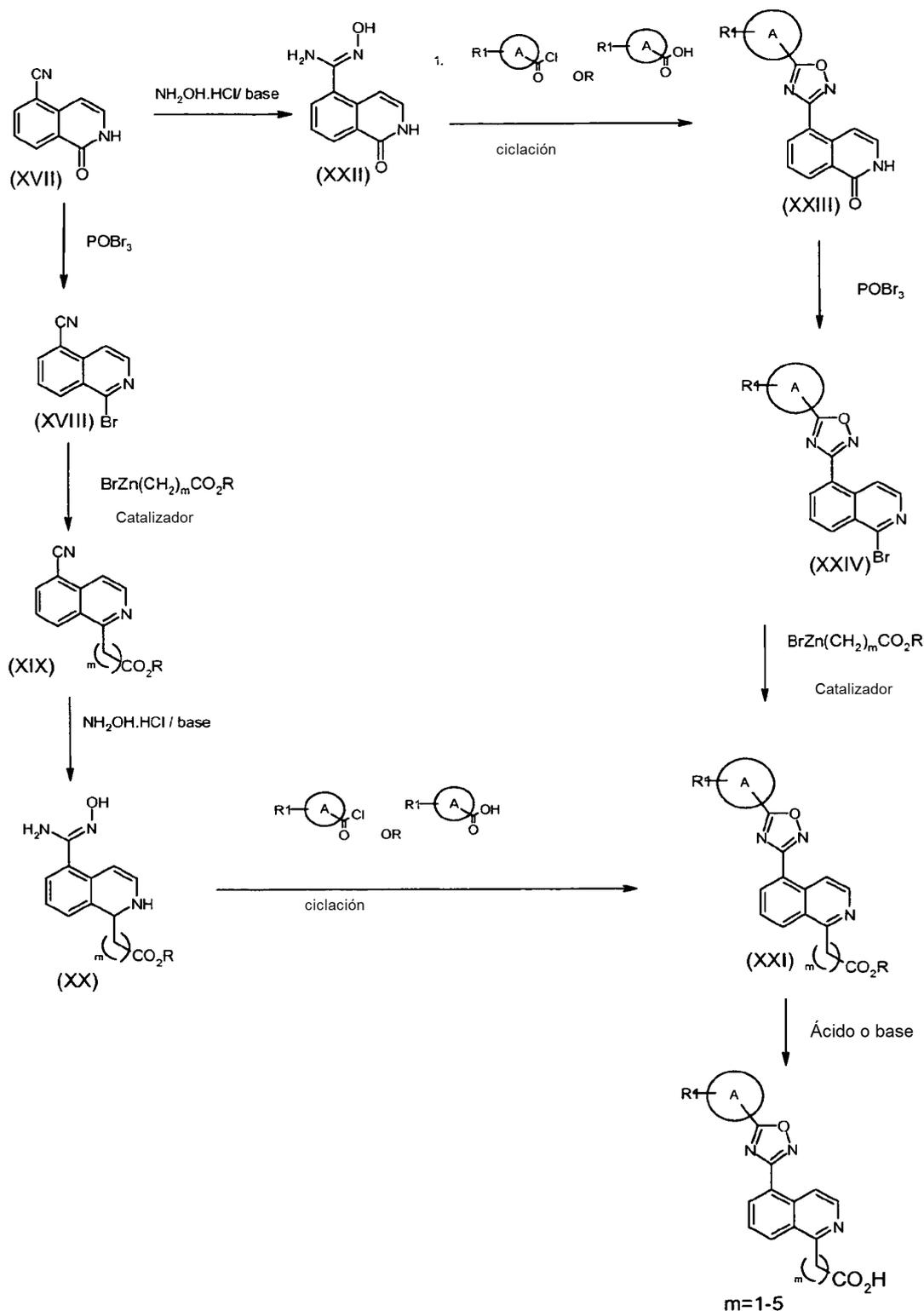


Esquema 3

Ciertos compuestos de fórmula (I) se pueden preparar de manera alternativa mediante el uso de la ruta resumida en el esquema 4. El compuesto (XVII) se puede convertir en el compuesto (XXII) mediante tratamiento con hidrocloreto de hidroxilamina y una base adecuada, tal como bicarbonato sódico, en un disolvente tal como metanol o etanol a una temperatura elevada tal como la temperatura de reflujo. El compuesto (XXII) se puede convertir en los compuestos de fórmula (XXIII) mediante tratamiento con un cloruro de ácido carboxílico adecuado o mediante tratamiento con un ácido carboxílico adecuado en presencia de un agente de acoplamiento de amida adecuado tal como hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDAC) y 1-hidroxibenzotriazol (HOBT) en un disolvente adecuado tal como DMF. Los compuestos de fórmula (XXIII) se pueden convertir en compuestos de fórmula (XXIV) mediante bromación, por ejemplo mediante el uso de oxibromuro de fósforo. Los compuestos de fórmula (XXIV) se pueden convertir en compuestos de fórmula (XXI) mediante reacción con un reactivo de bromuro de zinc adecuado, tal como bromo[3-(etiloxi)-3-oxopropil]zinc en presencia de un catalizador adecuado, tal como dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II) en presencia de una base adecuada tal como carbonato potásico. Los compuestos de fórmula (XXI) se pueden convertir en ciertos compuestos de fórmula mediante tratamiento con una base tal como hidróxido sódico acuoso en un disolvente alcohólico tal como metanol o etanol cuando, por ejemplo, R=etilo o mediante reacción con un ácido adecuado tal como ácido trifluoroacético cuando R=BOC

De manera alternativa, los compuestos de fórmula (XXI) se pueden preparar convirtiendo el compuesto (XVII) en el compuesto (XVIII) mediante bromación, por ejemplo mediante el uso de oxibromuro de fósforo. El compuesto (XVIII) se puede convertir después en compuestos de fórmula (XIX) mediante reacción con un reactivo de bromuro de zinc adecuado, tal como bromo[3-(etiloxi)-3-oxopropil]zinc en presencia de un catalizador adecuado, tal como dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II) en presencia de una base adecuada tal como carbonato potásico. Los compuestos de fórmula (XIX) se pueden convertir en compuestos de fórmula (XX) mediante tratamiento con hidrocloreto de hidroxilamina y una base adecuada, tal como bicarbonato sódico, en un disolvente tal como metanol o etanol a una temperatura elevada, tal como a temperatura de reflujo. El compuesto (XX) se puede convertir en los compuestos de fórmula (XXI) mediante tratamiento con un cloruro de ácido carboxílico adecuado o mediante tratamiento con un ácido carboxílico adecuado en presencia de un agente de acoplamiento de amida adecuado tal como hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDAC) y 1-hidroxibenzotriazol (HOBT) en un disolvente adecuado tal como DMF.

Esquema 4

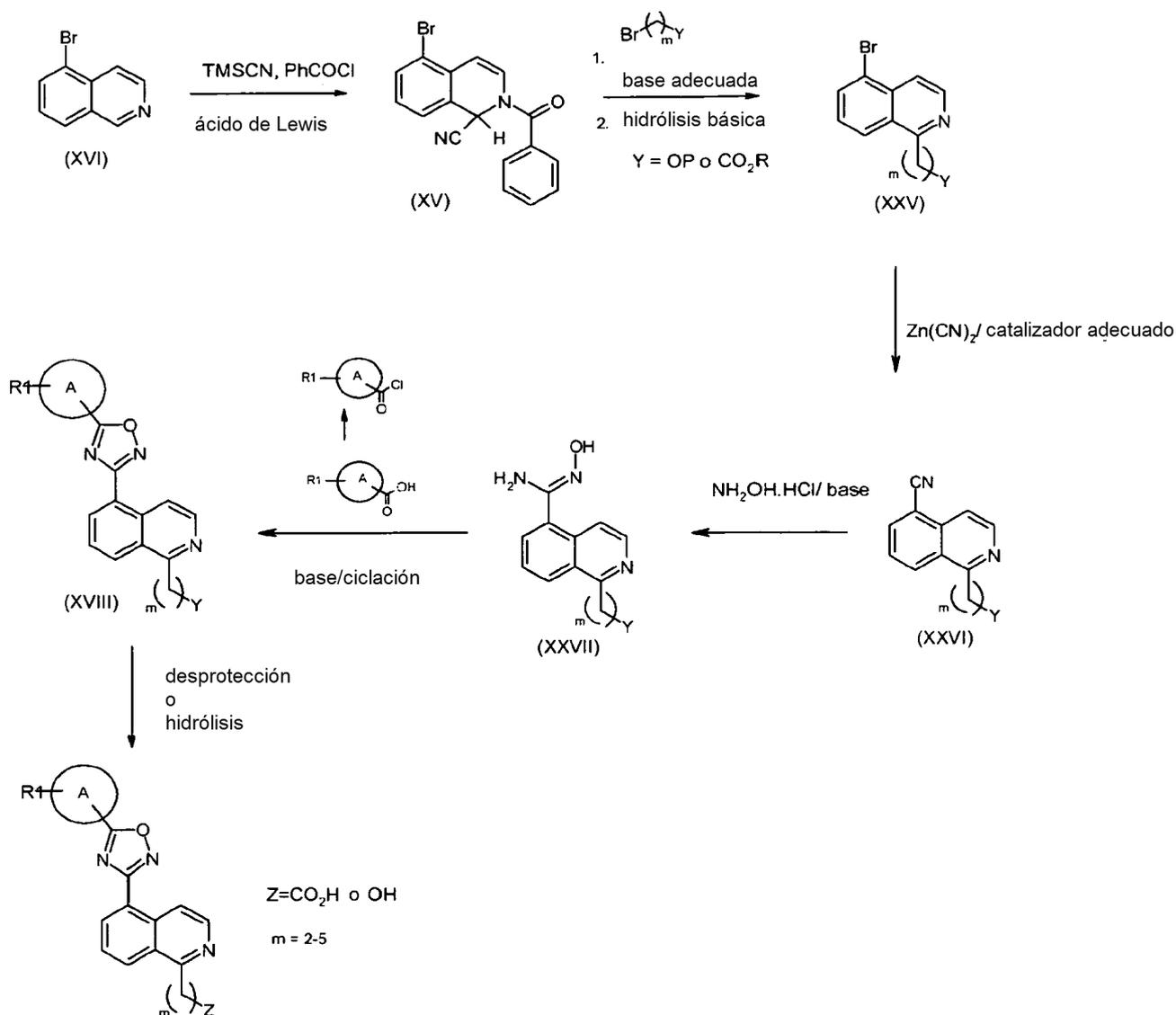


5

Ciertos compuestos de fórmula (I) se pueden preparar de manera alternativa mediante el uso de la ruta resumida en el esquema 5 en el que $\text{Z}=\text{CO}_2\text{H}$ o OH . El compuesto (XVI) se puede convertir en el compuesto (XV) mediante tratamiento con cianuro de trimetilsililo y cloruro de benzoilo en presencia de cloruro de aluminio en un disolvente adecuado tal como diclorometano. El compuesto (XV) se puede convertir en compuestos de fórmula (XXV) mediante reacción con un haluro de alcoxi protegido adecuado, tal como (bromopropoxi)-terc-butildimetilsilano disponible comercialmente o un haloéster adecuado tal como 3-bromopropanoato de 1,1-dimetiletilo en presencia de una base adecuada tal como hidruro sódico en un disolvente adecuado tal como DMF. Los compuestos de fórmula (XXV) se pueden convertir en compuestos de fórmula (XXVI) mediante tratamiento con una fuente de cianuro adecuada, tal

5 como cianuro de zinc en presencia de un catalizador tal como tetrakis(trifenilfosfina) paladio (0) en un disolvente adecuado, tal como dimetilformamida (DMF) a una temperatura elevada, tal como 120 °C. Los compuestos de fórmula (XXVI) se pueden convertir en compuestos de fórmula (XXVII) mediante tratamiento con hidroxilamina y una base adecuada, tal como bicarbonato sódico, en un disolvente tal como metanol o etanol a una temperatura elevada, tal como 65 °C. Los compuestos de fórmula (XXVII) se pueden convertir en compuestos de fórmula (XXVIII) mediante tratamiento con un cloruro de ácido carboxílico adecuado en presencia de una base tal como trietilamina en un disolvente adecuado tal como 1,4-dioxano. Tales reacciones se agitan típicamente durante un periodo de tiempo a temperatura ambiente, y después a una temperatura elevada, tal como a 145 °C. Los cloruros de ácido están disponibles comercialmente o se pueden preparar a partir del ácido correspondiente por medios convencionales. De manera alternativa, los compuestos de fórmula (XXVII) se pueden convertir en compuestos de fórmula (XVIII) mediante tratamiento con un ácido carboxílico en presencia de un agente de acoplamiento de amida adecuado tal como hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDAC) y 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) en un disolvente adecuado tal como DMF. Dichas reacciones se llevan a cabo típicamente a temperatura elevada, tal como 50-80 °C. Típicamente, se agita el ácido, EDAC y HOBt durante un periodo de tiempo a temperatura ambiente antes de la adición del compuesto de fórmula (XXVII). Típicamente, los compuestos de fórmula (XVIII) en la que Y=OTBDMS se pueden desproteger después mediante tratamiento con un reactivo adecuado tal como cloruro de litio para proporcionar ciertos compuestos de fórmula (I) en la que Z=OH. Los compuestos en los que Y=CO₂R y por ejemplo R= tBu se pueden convertir en ciertos compuestos de fórmula (I) en la que Z=CO₂H mediante tratamiento con un ácido adecuado tal como ácido trifluoroacético.

Esquema 5

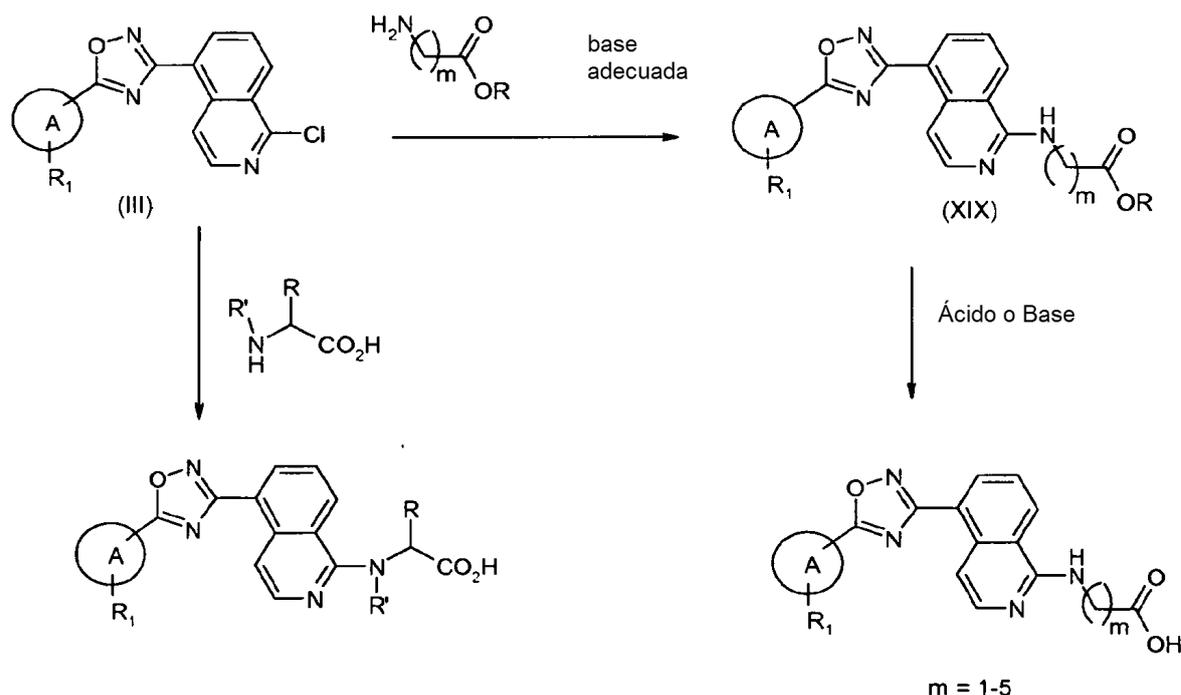


20

En un aspecto adicional, esta invención proporciona procedimientos para la preparación de ciertos compuestos (I) como se muestra en el esquema 6.

- 5 Los compuestos de fórmula (III) se pueden convertir en ciertos compuestos de fórmula (I) mediante tratamiento con un aminoácido adecuado en presencia de una base adecuada tal como hidruro sódico en un disolvente adecuado tal como DMSO. La reacción de los compuestos de fórmula (III) con un aminoéster adecuado en presencia de una base adecuada tal como DIPEA en un disolvente adecuado tal como NMP a una temperatura elevada tal como 180°C proporciona compuestos de fórmula (XIX) que se pueden convertir después en ciertos compuestos de fórmula (I) mediante reacción con un ácido adecuado tal como ácido trifluoroacético cuando R=t-butilo o una base adecuada tal como hidróxido sódico cuando, por ejemplo, R=Etilo

Esquema 6



- 10 Por lo tanto, los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables son útiles en el tratamiento de enfermedades o trastornos que están mediados por el receptor S1P1. En particular, los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables son útiles en el tratamiento de artritis reumatoide, artritis psoriásica, aterosclerosis, esclerodermia, síndrome de Sjögren primario, trastornos alérgicos, anafilaxia, enfermedad de Still, lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple, enfermedades autoinmunitarias, trastornos inflamatorios crónicos, asma, neuropatías inflamatorias, artritis, trasplante, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, lupus eritematoso, psoriasis,
- 15 lesión por isquemia-reperusión, tumores sólidos, y metástasis tumoral, enfermedades asociadas a la angiogénesis, enfermedades vasculares, afecciones dolorosas, enfermedades virales agudas, afecciones intestinales inflamatorias, diabetes insulino dependiente y no insulino dependiente (denominados más adelante en la presente memoria "Trastornos de la Invención").

- 20 Por lo tanto, los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables son útiles en el tratamiento de lupus eritematoso.

Por lo tanto, los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables son útiles en el tratamiento de psoriasis.

Por lo tanto, los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables son útiles en el tratamiento de esclerosis múltiple.

- 25 Debe entenderse que "tratamiento", como se usa en esta memoria, incluye tanto la profilaxis como el alivio de síntomas manifiestos.

- De esta manera, la invención proporciona también un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para uso como una sustancia terapéutica, en particular en el tratamiento de las enfermedades o trastornos mediados por el receptor S1P1. En particular, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para el uso como sustancia terapéutica en el tratamiento de artritis reumatoide, artritis psoriásica, aterosclerosis, esclerodermia, síndrome de Sjögren primario, trastornos alérgicos, anafilaxia, enfermedad de Still, lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple, enfermedades autoinmunitarias, trastornos inflamatorios crónicos, asma, neuropatías inflamatorias, artritis, trasplante, enfermedad de Crohn, colitis
- 30

- 5 ulcerosa, lupus eritematoso, psoriasis, lesión por isquemia-reperusión, tumores sólidos, y metástasis tumoral, enfermedades asociadas a la angiogénesis, enfermedades vasculares, afecciones dolorosas, enfermedades virales agudas, afecciones intestinales inflamatorias, diabetes insulínica dependiente y no insulínica dependiente. La invención proporciona además un método de tratamiento de enfermedades o trastornos en mamíferos, incluidos los seres humanos, que pueden estar mediados por el receptor S1P1, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente segura y eficaz de un compuesto de fórmula (I) o de una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.
- Por lo tanto, los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables son útiles como sustancias terapéuticas en el tratamiento de lupus eritematoso.
- 10 Por lo tanto, los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables son útiles como sustancias terapéuticas en el tratamiento de psoriasis.
- Por lo tanto, los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables son útiles como sustancias terapéuticas en el tratamiento de esclerosis múltiple.
- 15 En otro aspecto, la invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de las enfermedades o trastornos mediados por el receptor S1P1.
- En otro aspecto, la invención proporciona el uso de un compuesto de la fórmula (I) o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de las enfermedades o trastornos mediados por el receptor S1P1.
- 20 Los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables son útiles en la preparación de un medicamento para uso en el tratamiento de lupus eritematoso.
- Los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables son útiles en la preparación de un medicamento para uso en el tratamiento de psoriasis.
- 25 Los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables son útiles en la preparación de un medicamento para uso en el tratamiento de esclerosis múltiple.
- Para utilizar los compuestos de fórmula (I) en terapia, normalmente se formularán en una composición farmacéutica según las prácticas farmacéuticas convencionales. La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 30 En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un proceso para preparar una composición farmacéutica, comprendiendo el proceso mezclar un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 35 Una composición farmacéutica de la invención, que se puede preparar por mezcla, adecuadamente a temperatura ambiente y a presión atmosférica, se adapta normalmente para administración oral, parenteral o rectal y, como tal, puede estar en forma de comprimidos, cápsulas, preparaciones líquidas orales, polvos, nódulos, comprimidos para chupar, polvos reconstituibles, soluciones o suspensiones inyectables o para infusión o supositorios. Se prefieren generalmente las composiciones administrables por vía oral.
- 40 La potencia y eficacia de los compuestos de esta invención para el receptor S1P1 se pueden determinar mediante un ensayo de GTPγS llevado a cabo con el receptor humano clonado como se describe en la presente memoria. Los compuestos de fórmula (I) han demostrado actividad agonista en el receptor S1P1, mediante el uso de los ensayos funcionales descritos en la presente memoria.
- 45 Los comprimidos y cápsulas para administración oral pueden estar en forma de dosis unitarias y pueden contener excipientes convencionales, tales como agentes aglutinantes (por ejemplo, almidón de maíz pregelatinizado, polivinilpirrolidona o hidroxipropilmetilcelulosa); agentes de carga (por ejemplo, lactosa, celulosa microcristalina o hidrogenofosfato de calcio); lubricantes para compresión (por ejemplo, estearato de magnesio, talco o sílice); disgregantes (por ejemplo, almidón de patata o glicolato sódico de almidón); y agentes humectantes aceptables (p. ej., laurilsulfato de sodio). Los comprimidos pueden recubrirse según métodos bien conocidos en la práctica farmacéutica normal.
- 50 Las preparaciones líquidas orales pueden estar, por ejemplo, en forma de suspensiones, soluciones, emulsiones, jarabes o elixires acuosos u oleosos, o pueden estar en forma de un producto seco que se reconstituirá con agua u otro vehículo adecuado antes de su uso. Tales preparaciones líquidas pueden contener aditivos convencionales tales como agentes de suspensión (p. ej., jarabe de sorbitol, derivados de celulosa o grasas comestibles hidrogenadas), agentes emulsionantes (p. ej., lecitina o goma arábiga), vehículos no acuosos (que pueden incluir aceites comestibles, p. ej., aceite de almendras, ésteres oleosos, alcohol etílico o aceites vegetales fraccionados), conservan-

tes (p. ej., p-hidroxibenzoatos de metilo o propilo o ácido sórbico) y, si se desea, agentes saporíferos o colorantes convencionales, sales tamponadoras y agentes edulcorantes en la medida apropiada. Las preparaciones para administración oral pueden formularse adecuadamente para dar una liberación controlada del compuesto activo.

5 Para la administración parenteral se preparan formas de dosificación unitaria fluidas utilizando un compuesto de la invención o su sal farmacéuticamente aceptable, y un vehículo estéril. Las formulaciones para inyección se pueden presentar en forma de administración unitaria, p. ej., en ampollas o multi-dosis, utilizando un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable de mismo y un vehículo estéril, opcionalmente con un conservante añadido. Las composiciones pueden tomar formas tales como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos, y pueden contener agentes de formulación tales como agentes de suspensión, estabilizantes y/o dispersantes. Como alternativa, el principio activo puede estar en forma de polvo para reconstitución con un vehículo adecuado, p. ej. agua estéril libre de pirógenos, antes de su uso. El compuesto, dependiendo del vehículo y de la concentración usados, puede estar suspendido o disuelto en el vehículo. En la preparación de soluciones, el compuesto se puede disolver para inyección y esterilizar por filtración antes de cargarlo en un vial o ampolla adecuado y sellarlo. De manera ventajosa, se disuelven en el vehículo coadyuvantes tales como anestésicos locales, conservantes y agentes tamponadores. Para mejorar la estabilidad, se puede congelar la composición después de introducida en el vial, y se puede eliminar el agua bajo vacío. Las suspensiones parenterales se preparan esencialmente de la misma manera, con la excepción de que el compuesto se suspende en el vehículo en lugar de disolverse, y la esterilización no puede efectuarse por filtración. El compuesto se puede esterilizar por exposición a óxido de etileno antes de la suspensión en un vehículo estéril. Ventajosamente, se incluye un tensioactivo o agente humectante en la composición para facilitar la distribución uniforme del compuesto.

Las lociones pueden formularse con una base acuosa u oleosa y, en general, también contendrán uno o más agentes emulsionantes, agentes estabilizantes, agentes de dispersión, agentes de suspensión, agentes espesantes o agentes colorantes. Las gotas pueden formularse con una base acuosa o no acuosa que también comprende uno o más agentes dispersantes, agentes estabilizantes, agentes solubilizantes o agentes de suspensión. También pueden contener un conservante.

Los compuestos de la invención también pueden formularse en composiciones rectales tales como supositorios o enemas de retención, por ejemplo que contienen bases de supositorio convencionales tales como manteca de cacao u otros glicéridos.

30 Los compuestos de la invención también pueden formularse como preparaciones de depósito. Estas formulaciones de actuación prolongada pueden administrarse por implantación (por ejemplo, por vía subcutánea o por vía intramuscular) o por inyección intramuscular. De esta manera, por ejemplo, los compuestos de la invención se pueden formular con materiales poliméricos o hidrófobos adecuados (por ejemplo, como una emulsión en un aceite aceptable) o resinas de intercambio iónico o como derivados poco solubles, por ejemplo, como una sal poco soluble.

35 Para administración intranasal, los compuestos de la invención pueden formularse como soluciones para administración a través de un dispositivo adecuado de dosificación unitaria o medida o, como alternativa, como una mezcla en polvo con un vehículo adecuado para la administración usando un dispositivo de liberación adecuado. Por lo tanto, los compuestos de fórmula (I) pueden formularse para administración oral, bucal, parenteral, tópica (incluyendo oftálmica y nasal), de depósito o rectal o en una forma adecuada para administración por inhalación o insuflación (a través de la boca o la nariz).

40 Los compuestos de fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden formularse para administración tópica en forma de pomadas, cremas, geles, lociones, óvulos vaginales, aerosoles o gotas (por ejemplo, gotas para los ojos, oídos o nariz). Las pomadas y las cremas pueden formularse, por ejemplo, con una base acuosa u oleosa con la adición de agentes espesantes y/o gelificantes adecuados. Las pomadas para administración en el ojo pueden fabricarse de una manera estéril usando componentes esterilizados.

45 La composición puede contener de 0,1% a 99% en peso, preferiblemente de 10 a 60% en peso, del material activo, dependiendo del método de administración. La dosis del compuesto usada en el tratamiento de los trastornos mencionados anteriormente variará de manera habitual con la gravedad de los trastornos, el peso del paciente y otros factores similares. Sin embargo, como norma general, las dosis unitarias adecuadas pueden ser de 0,05 a 1000 mg, de 1,0 a 500 mg o de 1,0 a 200 mg, y dichas dosis unitarias se pueden administrar más de una vez al día, por ejemplo dos o tres veces al día.

Los compuestos de la fórmula (I) o las farmacéuticamente aceptables sales de los mismos se pueden usar en preparaciones de asociación. Por ejemplo, los compuestos de la invención se pueden usar en asociación con ciclosporina A u otros compuestos terapéuticamente activos.

55 La presente invención también incluye compuestos marcados con isótopos, que son idénticos a los citados en las fórmulas I y siguientes, salvo por el hecho de que uno o más átomos se han reemplazado por un átomo que tiene una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico encontrado habitualmente en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que se pueden incorporar en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor, yodo y cloro, tales como ^3H , ^{11}C , ^{14}C , ^{18}F , ^{123}I y ^{125}I .

- Los compuestos de la fórmula (I) y las sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos que contienen los isótopos mencionados antes y/o otros isótopos de otros átomos están dentro del alcance de la presente invención. Los compuestos marcados con isótopos de la presente invención, por ejemplo aquellos en los que se incorporan isótopos radiactivos tales como ^3H , ^{14}C , son útiles en los ensayos de distribución de fármacos y/o sustratos en tejidos. Se prefieren particularmente los isótopos tritio, es decir ^3H , y carbono-14, es decir, ^{14}C , por su facilidad de preparación y de detección. Los isótopos ^{11}C y ^8F son particularmente útiles en PET (tomografía de emisión de positrones), y los isótopos ^{125}I son particularmente útiles en SPECT (tomografía computerizada de emisión de fotón único), todas ellas útiles en la formación de imágenes del cerebro. Además, la sustitución con isótopos más pesados, tales como deuterio, es decir, ^2H , puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo una mayor semivida *in vivo* o menores necesidades de dosificación y, por lo tanto, puede preferirse en algunas circunstancias. Los compuestos marcados con isótopos de fórmula I y siguientes de esta invención pueden prepararse en general realizando los procedimientos descritos en los Esquemas y/o en los Ejemplos que se muestran a continuación, sustituyendo un reactivo marcado con isótopos fácilmente disponible por un reactivo no marcado con isótopos.
- Las siguientes Descripciones y Ejemplos ilustran la preparación de compuestos de la invención.

Abreviaturas

- | | | |
|----|--------------------------------|--|
| | h – | horas |
| | g – | gramos |
| | mg – | miligramos |
| 20 | ml – | mililitros |
| | μl – | microlitros |
| | CHCl_3 – | cloroformo |
| | MeCN – | acetonitrilo |
| | MeOH – | metanol |
| 25 | EtOH – | etanol |
| | EtOAc – | acetato de etilo |
| | DCM – | diclorometano |
| | DMF – | N,N-dimetilformamida |
| | DMSO – | dimetilsulfóxido |
| 30 | DIPEA – | diisopropiletilamina (base de Hunig) |
| | NMP – | N-metil-2-pirrolidinona |
| | THF – | Tetrahidrofurano |
| | HATU – | {hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio} |
| | $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ – | dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II) |
| 35 | dppf – | 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno |
| | RT – | temperatura ambiente |
| | $^{\circ}\text{C}$ – | grados Celsius |
| | M – | Molar |
| | H – | protón |
| 40 | a – | ancho |
| | s – | singlete |
| | d – | doblete |

- t – triplete
 c – cuarteto
 s – septeto
 m – multiplete
- 5 RMN – resonancia magnética nuclear
 HPLC – Cromatografía líquida de alto rendimiento
 MS – espectrometría de masas
 [MH⁺] – ión másico + H⁺
 [M-H⁺] – ión másico - H⁺
- 10 MDAP – cromatografía líquida preparativa automática dirigida por masas

SCX se refiere a una columna de extracción en fase sólida (SPE) con residuos de ácido bencenosulfónico inmovilizados sobre la fase sólida (p.ej., columnas Biotage Isololute™ SCX-2).

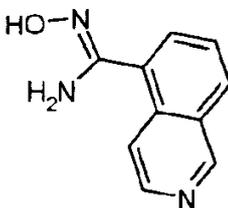
'Frita Hidrófoba' se refiere a un medio de filtración de PTFE (frita), tamaño de poro de 5,0 µm, alojado en un tubo de polipropileno (p.ej. Whatman)

15 Química General

Los intermedios para la preparación de los ejemplos no han sido necesariamente preparados a partir del lote específico descrito.

Descripción 1

N-Hidroxi-5-isoquinolincarboximidamida (D1)

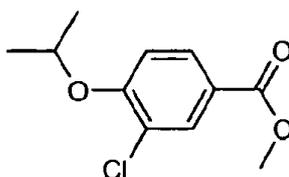


- 20 Se añadió 5-isoquinolincarbonitrilo (2 g, 13 mmol; disponible de Fulcrum Scientific Product List), hidrocloreto de hidroxilamina (7,21 g, 104 mmol) y bicarbonato sódico (10,9 g, 130 mmol) a un matraz de fondo redondo de 0,5 L que contenía etanol (250 ml). La mezcla de reacción se calentó a 65 °C durante 3 horas y se agitó durante 12 horas.
- 25 La mezcla de reacción enfriada se evaporó hasta un volumen más pequeño a presión reducida y se sometió a cromatografía en una columna de sílice de 102x152 mm eluyendo con etanol para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (2,9 g).

MS: (electronebulización iónica +ve) *m/z* 188 [MH⁺], ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ (entre otros) 9,29 (1H,s), 8,49 (1H, d, J 6,0 Hz), 8,22 (1H, d, J 8,4 Hz), 8,19 (1H, d, J 6,0 Hz), 7,97-7,91 (1 H, m), 7,79-7,73 (1 H, m).

Descripción 2

30 **3-Cloro-4-[(1-metiletil)oxi]benzoato de metilo (D2)**

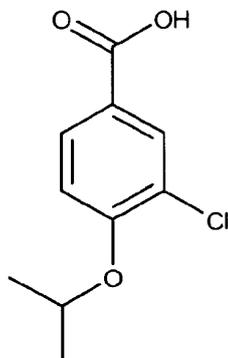


- 35 Se agitó 3-cloro-4-hidroxibenzoato de metilo (50 g, 0,27 moles; disponible de Alfa Aesar), carbonato potásico (74 g, 0,54 moles) y 2-yodopropano (29,5 ml, 0,23 moles) a temperatura ambiente en DMF (100 ml). Después de 18 horas, el disolvente se eliminó mediante evaporación a vacío y el residuo se sometió a cromatografía en una columna de sílice 60 eluyendo con acetato de etilo/hexano (1:1) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite

(55 g). MS: m/z (API-ES) 229 $[MH^+]$; 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ (entre otros) 8,05 (1H, d), 7,89 (1H, dd), 6,94 (1H, d), 4,60-4,72 (1H, m), 3,89 (3H, s), 1,41 (6H, d).

Descripción 3

Ácido 3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]benzoico (D3)



5

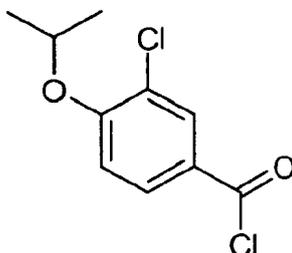
Se suspendió 3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]benzoato de metilo (D2; 100 g) en una mezcla de metanol (555 ml) y disolución de NaOH 2 N (555 ml). Se observó una suspensión blanca insoluble, pero con el tiempo se observó una solubilidad completa. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y el exceso de metanol se eliminó mediante evaporación hasta que salió agua. La disolución básica se acidificó a pH 1-2 y se retiró mediante filtración un sólido blanco que se lavó con agua (500 ml) y se secó a vacío durante la noche para proporcionar el compuesto del título (82 g).

10

MS: m/z 213, 215 $[M-H]$

Descripción 4:

Cloruro de 3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]benzoilo (D4)



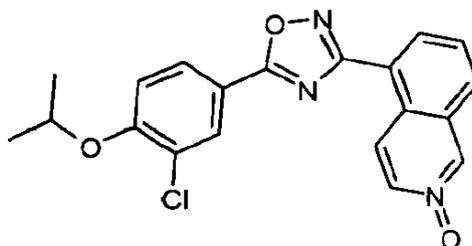
15

Se agitó ácido 3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]benzoico (D3; 4 g, 18 mmol), diclorometano (DCM) (30 ml), cloruro de oxalilo (1,88 ml), 21,4 mmol) y DMF (1,4 μ l, 0,019 mmol) bajo una capa de nitrógeno durante 18 h. El disolvente se eliminó a vacío para proporcionar un aceite amarillo que cristalizó en reposo. El sólido se disolvió en DCM y el disolvente se eliminó a vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (4,2 g).

20 MS: m/z 270 $[MH^+]$

Descripción 6

2-Óxido de 5-(5-(3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)isoquinolina (D6)

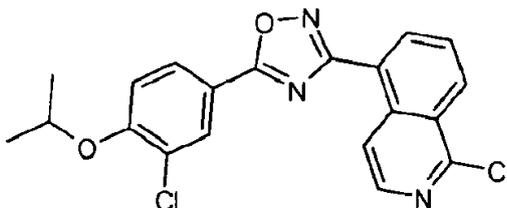
25 Se disolvió 5-(5-(3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)isoquinolina (E6; 1,2 g, 3,28 mmol) en diclorometano (100 ml), y la disolución se agitó con ácido *m*-cloroperbenzoico (3,4 g, 19,7 mmol) a temperatura ambiente durante 1,5 h. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con disolución de carbonato potásico, y

la capa orgánica se evaporó hasta sequedad. Se añadió cloroformo al residuo y el material insoluble se retiró mediante filtración; la evaporación hasta sequedad proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido blanco (1,18 g).

- 5 MS: (electronebulización iónica +ve) m/z 382 $[MH^+]$; 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ (entre otros) 9,02 (1H, d, J 7,6 Hz), 8,83 (1H, d, J 2 Hz), 8,51 (1H, dd, J 0,8 y 7,2 Hz), 8,26-8,29 (2H, m), 8,11 (1H, dd, J 2,0 Hz y 8,8 Hz), 7,88 (1H, d, J 4,4 Hz), 7,76 (1H, dd, J 7,6 Hz y 8,4 Hz), 7,09 (1 H, d, J 8,8 Hz), 4,70-4,79 (1 H, m), 1,47 (6H, d, J 6,0 Hz)

Descripción 7

1-Cloro-5-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)isoquinolina (D7)

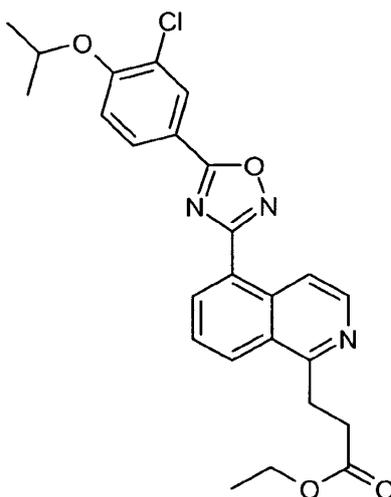


- 10 Se agitó 2-óxido de 5-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)isoquinolina (D6; 1,18 g, 3,09 mmol) y oxiclورو de fósforo (5,76 ml, 61,8 mmol) bajo una atmósfera de argón a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla se calentó después a 65°C durante 15 minutos, el oxiclورو de fósforo se evaporó a presión reducida, y el residuo se sometió a destilación azeotrópica con tolueno y se secó a vacío durante la noche. El residuo sólido amarillo pálido se disolvió en diclorometano (50 ml) y se agitó con NaOH 2 M (10 ml). La capa orgánica se separó, se secó con $MgSO_4$ y se evaporó hasta sequedad a presión reducida para proporcionar un sólido amarillo pálido (1,14 g) que se sometió a cromatografía en sílice eluyendo con diclorometano para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (0,85 g).

- 15 MS: (electronebulización iónica +ve) m/z 400 $[MH^+]$; 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ (entre otros) 8,87 (1H, dd, J 0,8 Hz y 6 Hz), 8,66 (1H, dd, J 1,2 y 7,2 Hz), 8,60 (1H, dd, J 1,2 y 8,8 Hz), 8,44 (1H, d, J 5,6 Hz), 8,29 (1H, d, J 2,4 Hz), 8,11 (1H, dd, J 2,4 Hz y 8,8 Hz), 7,84 (1H, dd, J 7,6 Hz y 8,4 Hz), 7,09 (1H, d, J 9,2 Hz), 4,77-4,70 (1H, m), 1,47 (6H, d, J 6 Hz). Se eluyeron de la columna otros 300 mg del producto que contenían una impureza.

Descripción 8

3-[5-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1-isoquinolinil]propanoato de etilo (D8)



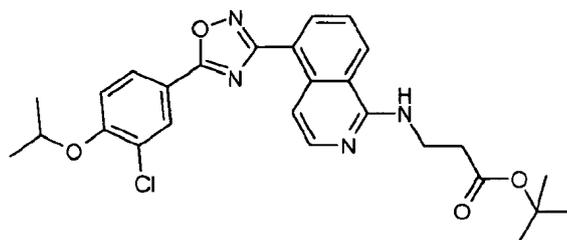
- 25 1-Cloro-5-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)isoquinolina (D7; 600 mg, 1,50 mmol), dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II) (122 mg, 0,150 mmol), y carbonato potásico (207 mg, 1,50 mmol), se dividieron en 3 lotes iguales y cada uno se introdujo en 3 viales de microondas diferentes. Se añadió NMP seca (6 ml) a cada recipiente y las mezclas se agitaron enérgicamente durante 5 minutos. Tras este tiempo, se añadió bromo[3-(etiloxi)-3-oxopropil]zinc en THF (6 ml), 3,00 mmol; disponible de Alfa Aesar) (2 ml a cada vial). Los recipientes de reacción se sellaron y se calentaron con irradiación de microondas a 120 °C durante 60 min. Tras este tiempo, se añadió una alícuota adicional de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II) (122 mg, 0,150 mmol) (41 mg a cada vial). El recipiente de reacción se selló y se calentó con irradiación de microondas a 120 °C durante 60 min.

El contenido de los tres viales se mezcló con la mezcla de reacción de una preparación previa de D6 (mediante el uso del mismo método y 100 mg de material de partida de cloroquinolina), y la mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó secuencialmente con salmuera (x2) y agua (x2). Las capas orgánicas se concentraron a vacío para proporcionar un aceite rojo que se disolvió en diclorometano, y se purificó mediante cromatografía rápida en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de diclorometano/acetato de etilo (2% a 20% de EtOAc). Las fracciones relevantes se mezclaron y se concentraron a vacío para proporcionar un sólido rojo que se trituró con éter dietílico. El sólido de color ladrillo resultante se recogió mediante filtración y se secó a vacío para proporcionar el compuesto del título (80 mg, 8%).

MS: m/z 466, 468 [MH⁺]

10 Descripción 9

N-[5-(5-(3-cloro-4-[(1-metiletil)oxil]fenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1-isoquinolinil]-β-alaninato de 1,1-dimetiletilo (D9)

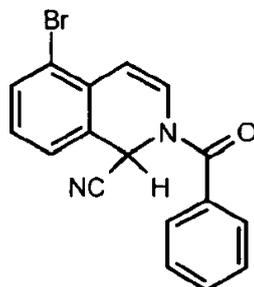


Se colocó 1-cloro-5-(5-(3-cloro-4-[(1-metiletil)oxil]fenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)isoquinolina (D7; 200 mg, 0,5 mmol), diisopropiletilamina (0,873 ml, 1,0 mmol) y β-alaninato de 1,1-dimetiletilo (726 mg, 5 mmol; disponible, p.ej., de Novabiochem) en un vial de microondas de 20 ml, y se añadió N-metil-2-pirrolidinona (NMP, 8 ml). La mezcla se calentó con irradiación de microondas a 180°C durante una hora, se diluyó con metanol y se sometió a cromatografía en una columna de intercambio catiónico SCX (Biotage), que se lavó con metanol y diclorometano y se eluyó con amoniaco metanólico. Los lavados y el eluido de la columna SCX se combinaron y se evaporaron a vacío hasta que sólo quedó NMP. Se añadió agua (20 ml) a la mezcla de reacción, y se formó un precipitado sólido. El precipitado se recogió mediante filtración y se sometió a destilación azeotrópica dos veces con tolueno. El sólido se disolvió en diclorometano (5 ml) y se sometió a cromatografía en una columna de sílice eluyendo con diclorometano para proporcionar el compuesto del título (38 mg) en forma de un sólido amarillo pálido.

MS: (electronebulización iónica +ve) m/z 508,9 [MH⁺]; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (entre otros) 8,43 (1H, dd, J 1,0 Hz y 6,4 Hz), 8,28 (1H, d, J 2,0 Hz), 8,10 (2H, m), 8,02 (1H, m), 7,97 (1H, d, J 8,4 Hz), 7,57 (1H, m), 7,08 (1H, d, J 9,2 Hz), 6,12 (1H, t, J 5,6 Hz), 4,73 (1H, m), 3,91 (2H, m), 2,68 (2H, m), 1,45-1,51 (15H, m).

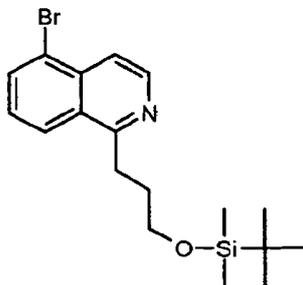
Descripción 10

5-Bromo-2-(fenilcarbonyl)-1,2-dihidro-1-isoquinolincarbonitrilo (D10)

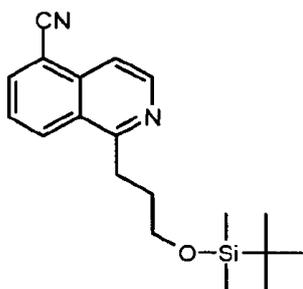


Un matraz de fondo redondo se cargó con 5-bromoisoquinolina (disponible de Aldrich; 4 g, 19,2 mmol), diclorometano (DCM) (50 ml), cianuro de trimetilsililo (4,81 ml, 38,5 mmol) y cloruro de aluminio (15 mg, 0,112 mmol). A la mezcla se le añadió cloruro de benzoilo (4,46 ml, 38,5 mmol) lentamente a lo largo de un periodo de 5 minutos. La mezcla se calentó a 30°C durante 3 h, tras cuyo tiempo se trató con agua (50 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Las capas orgánicas se recogieron y se lavaron secuencialmente con HCl 2 N, NaOH 2 N y salmuera. Las capas orgánicas se hicieron pasar a través de una frita hidrófoba antes de concentrarlas a vacío para proporcionar un sólido naranja. El sólido se trituró con éter dietílico, y la suspensión espesa se filtró. El sólido aislado se secó a vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido gris (3,9 g).

¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 7,55 - 7,67 (m, 4 H), 7,49 (t, $J=7,5$ Hz, 2 H), 7,31 (d, $J=7,5$ Hz, 1 H), 7,20 (t, $J=7,5$ Hz, 1 H), 6,73 (d, $J=7,5$ Hz, 1 H), 6,55 (s ancho, 1 H), 6,42 (d, $J=7,5$ Hz, 1 H)

Descripción 11**5-Bromo-1-(3-[[1,1-dimetiletil](dimetil)silil]oxi}propil)isoquinolina (D11)**

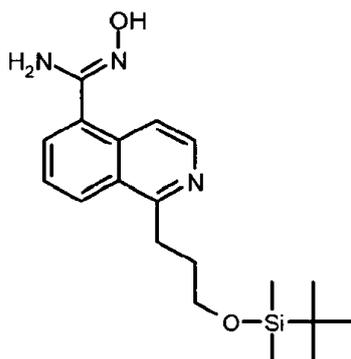
- 5 Un matraz de fondo redondo seco se cargó con 5-bromo-2-(fenilcarbonil)-1,2-dihidro-1-isoquinolincarbonitrilo (D10; 687 mg, 2,03 mmol) y *N,N*-dimetilformamida (DMF) seca purgada con nitrógeno (15 ml). La disolución se enfrió a -10°C con agitación en un baño de hielo/metanol, a cuya temperatura se evacuó el matraz. El matraz se cerró desde el vacío y se dejó calentar a temperatura ambiente antes de reintroducir el vacío, y el recipiente se rellenó después con nitrógeno. Se añadió (3-bromopropoxi)-terc-butildimetilsilano (disponible de Aldrich; 0,563 ml, 2,43 mmol), el recipiente se purgó con nitrógeno tres veces y la disolución se enfrió de nuevo a -10°C. A la disolución se le añadió hidruro sódico (97 mg, 2,43 mmol) en una única porción. La mezcla se mantuvo a -10°C durante 5 minutos antes de dejarla calentar a temperatura ambiente y agitarla bajo nitrógeno durante 5 horas. A la mezcla se le añadió carbonato potásico (560 mg, 4,05 mmol). La suspensión espesa se calentó a 80°C durante 3 horas antes de filtrarla a través de un tapón de celite (eluyente de acetato de etilo). Las capas orgánicas se diluyeron adicionalmente con acetato de etilo y se repartieron con agua (x3) y después salmuera. Las fracciones acuosas se descartaron, y las capas orgánicas se hicieron pasar a través de una frita hidrófoba antes de concentrarlas a vacío para proporcionar un aceite marrón. El aceite se disolvió en DCM y se purificó mediante cromatografía en columna rápida de sílice mediante el uso de un 0% a 20% de acetato de etilo en una elución en gradiente con ciclohexano. Las fracciones relevantes se mezclaron y se concentraron a vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un semisólido amarillo (0,64 g).
- 10
- 15
- 20 MS: *m/z* 380, 382, 383 [MH⁺]

Descripción 12**1-(3-[[1,1-Dimetiletil](dimetil)silil]oxi}propil)-5-isoquinolincarbonitrilo (D12)**

- 25 Un vial de microondas se cargó con 5-bromo-1-(3-[[1,1-dimetiletil](dimetil)silil]oxi}propil)isoquinolina (D11; 640 mg, 1,68 mmol), *N,N*-dimetilformamida (DMF) seca y desgasificada (8 ml), cianuro de zinc (217 mg, 1,85 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (194 mg, 0,168 mmol). El recipiente de reacción se selló y se calentó mediante el uso de irradiación de microondas a 120°C durante 60 min. Después de enfriar, la mezcla se diluyó con acetato de etilo, las capas orgánicas se repartieron con agua (x3) y la capa acuosa se descartó. Las capas orgánicas se hicieron pasar a través de una frita hidrófoba antes de concentrarlas a vacío. El aceite amarillo resultante se purificó mediante cromatografía en columna rápida de sílice mediante el uso de un 2% a 20% de acetato de etilo en ciclohexano como eluyente. Las fracciones relevantes se mezclaron y se concentraron a vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (417 g).
- 30
- MS: *m/z* 327, 328, 329 [MH⁺]

Descripción 13

- 35 **1-(3-[[1,1-Dimetiletil](dimetil)silil]oxi}propil)-*N*-hidroxi-5-isoquinolincarboximidamida (D13)**

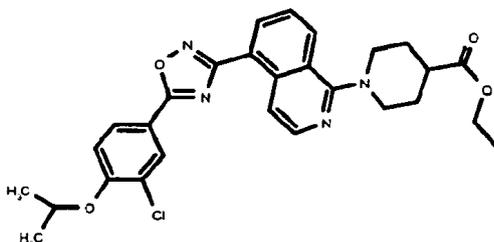


5 Se cargó un matraz de fondo redondo con 1-(3-((1,1-dimethylethyl)dimethylsilyloxy)propyl)-5-isoquinolincarbonitrilo (D12; 417 mg, 1,28 mmol), etanol (10 ml), bicarbonato sódico (107 mg, 12,8 mmol) e hidrocloreto de hidroxilamina (710 mg, 10,2 mmol). Se ajustó un condensador de reflujo al recipiente y se calentó a 65°C durante la noche. La suspensión espesa resultante se diluyó con acetato de etilo y se filtró a través de celite. El filtrado se concentró a vacío para proporcionar un aceite amarillo que se purificó mediante cromatografía en columna rápida de sílice con el uso de un 0% a 100% de acetato de etilo en ciclohexano como eluyente. Las fracciones relevantes se mezclaron y se concentraron a vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (280 g).

MS: m/z 360 $[MH^+]$

10 **Descripción 14**

1-[5-(5-{3-Cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1-isoquinolinil]-4-piperidincarboxilato de etilo (D14)

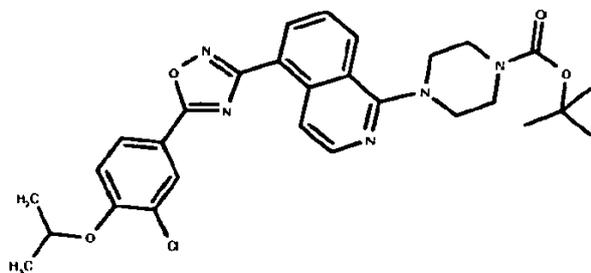


15 1-Cloro-5-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)isoquinolina (D7; 50 mg, 0,125 mmol), 4-piperidincarboxilato de etilo (disponible de Fluorochem; 0,077 ml, 0,500 mmol) y n-butanol (0,75 ml) se calentaron con irradiación de microondas a 175°C durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (35 mg).

MS: m/z 521 y 523 $[MH^+]$

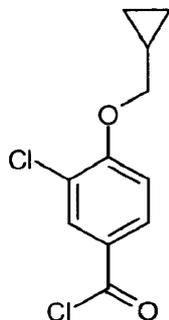
20 **Descripción 15**

4-[5-(5-{3-Cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1-isoquinolinil]-1-piperazincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D15)

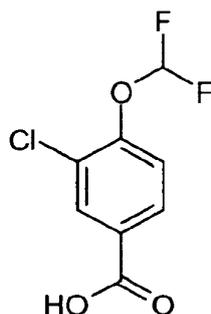


25 1-Cloro-5-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)isoquinolina (D7; 50 mg), 1-piperazincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (93 mg) y n-butanol (0,5 ml) se calentaron con irradiación de microondas a 180 °C durante 1 h. Después de enfriar, la mezcla de reacción se filtró y el compuesto del título se aisló en forma de un sólido blanco (24 mg).

MS: m/z 550 $[MH^+]$

Descripción 16**Cloruro de 3-cloro-4-[(ciclopropilmetil)oxi]benzoilo (D16)**

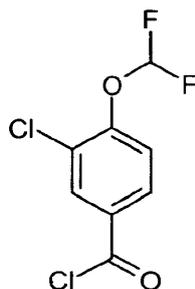
- 5 Se añadió cloruro de oxalilo (0,053 mL, 0,6 mmol) a una disolución agitada de ácido 3-cloro-4-[(ciclopropilmetil)oxi]benzoico (documento WO 2005058848; 68 mg, 0,3 mmol) en diclorometano (DCM) (2 ml) que contenía N,N-dimetilformamida (DMF) (0,02 ml) a 0° bajo nitrógeno, y la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente con agitación durante la noche. El disolvente se evaporó para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (aprox. 80 mg) que se usó en bruto en la reacción posterior (D46).

Descripción 17**10 Ácido 3-cloro-4-[(difluorometil)oxi]benzoico (D17)**

- 15 Se añadió ácido cloro(difluoro)acético (1,028 ml, 10,72 mmol) a 3-cloro-4-hidroxibenzoato de metilo (Alfa Aesar; 1,0 g, 5,36 mmol) y carbonato potásico (1,629 g, 11,79 mmol) en N,N-dimetilformamida (DMF) (10 ml) y agua (2 ml), y la mezcla se calentó a 100° con agitación bajo nitrógeno durante 18,5 h. La mezcla enfriada se repartió entre agua (100 ml) y acetato de etilo (3x50 ml), y la capa orgánica se lavó con cloruro sódico acuoso saturado, se secó (MgSO₄) y se evaporó a vacío para proporcionar el éster de metilo en forma de un aceite incoloro (1,06 g).

La capa acuosa se acidificó con ácido clorhídrico acuoso 2 N y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄) y se evaporó a vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (0,28 g).

- 20 MS (ES) C₈H₅³⁵ClF₂O₃ requiere 222; encontrado 221 [M-H]⁺.

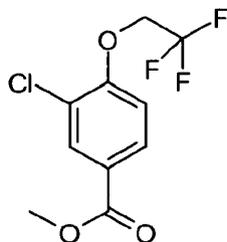
Descripción 18**Cloruro de 3-cloro-4-[(difluorometil)oxi]benzoilo (D18)**

- 25 Se agitó ácido 3-cloro-4-[(difluorometil)oxi]benzoico (D17; 0,28 g, 1,258 mmol) a temperatura ambiente con cloruro de oxalilo (0,220 mL, 2,52 mmol) y N,N-dimetilformamida (DMF) (0,05 ml) en diclorometano (DCM) seco (5 ml) bajo

nitrógeno durante 16 h. El disolvente se evaporó a vacío para proporcionar un semi-sólido amarillo (380 mg) que se usó en bruto en la reacción posterior D47.

Descripción 19

3-Cloro-4-[(2,2,2-trifluoroetil)oxi]benzoato de metilo (D19)



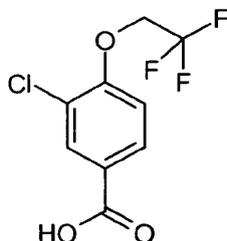
5 Se añadió 1,1,1-trifluoro-2-yodoetano (1,162 ml, 11,80 mmol) a 3-cloro-4-hidroxibenzoato de metilo (Alfa Aesar; 1,0 g, 5,36 mmol) y carbonato potásico anhidro (0,889 g, 6,43 mmol) en N,N-dimetilformamida (DMF) (30,0 ml), y la mezcla se calentó a reflujo con agitación bajo nitrógeno durante 16 h.

10 La mezcla de reacción enfriada se transfirió a un vial de microondas y se calentó con irradiación de microondas a 135° durante 1 h. La mezcla de reacción fría se repartió entre agua (150 ml) y acetato de etilo (3x100 ml), y la capa orgánica se lavó con 50:50 de salmuera: agua y salmuera, se secó (MgSO₄) y se evaporó a vacío para proporcionar un sólido de color crema (1,39 g). El producto bruto se purificó mediante cromatografía rápida en gel de sílice, eluyendo con un 0-100% de diclorometano-ciclohexano. Las fracciones adecuadas se combinaron y se evaporaron a vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (0,989 g).

15 ¹H RMN (CLOROFORMO-d) Desplazamiento: 8,11 (s, 1H), 7,95 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,47 (q, J = 8,0 Hz, 2H), 3,91 (s, 3H)

Descripción 20

Ácido 3-cloro-4-[(2,2,2-trifluoroetil)oxi]benzoico (D20)



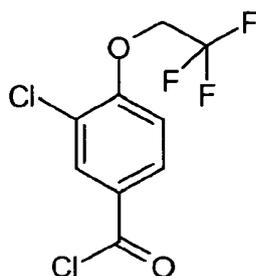
20 Una mezcla de 3-cloro-4-[(2,2,2-trifluoroetil)oxi]benzoato de metilo (D19; 0,989 g, 3,68 mmol) e hidróxido de litio (0,176 g, 7,36 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (10 ml) y agua (1 ml) se agitó bajo nitrógeno a temperatura ambiente durante 18 h.

25 Se añadió metanol (10 ml) y más agua (4 ml), y se continuó con la agitación a temperatura ambiente durante 4 h. Los disolventes se evaporaron a vacío para proporcionar un sólido blanco que se acidificó con ácido clorhídrico 2 N (10 ml), y se repartió entre agua (80 ml) y acetato de etilo (3x50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con cloruro sódico acuoso saturado, se secaron (MgSO₄) y se evaporaron a vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (0,890 g)

MS (ES) C₉H₆³⁵ClF₃O₃ requiere 254; encontrado 253 [M-H]⁺.

Descripción 21

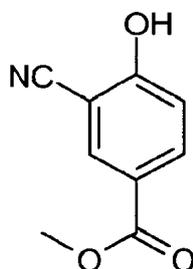
30 **Cloruro de 3-cloro-4-[(2,2,2-trifluoroetil)oxi]benzoilo (D21)**



- 5 Se añadió cloruro de oxalilo (0,053 ml, 0,6 mmol) a una disolución agitada del ácido 3-cloro-4-[(2,2,2-trifluoroetil)oxi]benzoico (D20; 76 mg, 0,30 mmol) en diclorometano (DCM) (2 ml) que contenía N,N-dimetilformamida (DMF) (0,02 ml) a 0° bajo nitrógeno, y la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente con agitación durante la noche. El disolvente se evaporó para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (aprox. 90 mg) que se usó en bruto en la siguiente reacción (D48).

Descripción 22

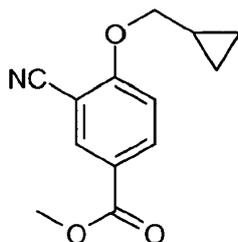
3-Ciano-4-hidroxibenzoato de metilo (D22)



- 10 Una mezcla de 3-bromo-4-hidroxibenzoato de metilo (Journal of Organic Chemistry (1997), 62(13), 4504-4506; 3,47 g, 15,0 mmol), ferrocianuro potásico trihidrato (1,394 g, 3,30 mmol), acetato de paladio (0,034 g, 0,150 mmol), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (0,166 g, 0,300 mmol), y carbonato sódico (1,590 g, 15,00 mmol) en N,N-dimetilacetamida (DMA) seca (30 ml) se desgasificó mediante evacuación y relleno con nitrógeno, y la mezcla se calentó bajo nitrógeno a 125° durante 18 h. Se añadió más ferrocianuro potásico trihidrato (700 mg), acetato de paladio (34 mg) y
- 15 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (166 mg), y se continuó con la agitación bajo nitrógeno a 130° durante 21,5 h. Se añadió más carbonato sódico (1,59 g), acetato de paladio (0,034 g, 0,150 mmol) y 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (0,166 g, 0,300 mmol), y se continuó con el calentamiento a 130° con agitación bajo nitrógeno durante 4 h. El disolvente se evaporó a vacío y el residuo se trató con ácido acético glacial (3 ml) y se repartió entre agua (100 ml) y acetato de etilo (100 ml). Las capas se separaron escasamente, y por tanto la mezcla se filtró a través de un filtro
- 20 auxiliar de Celite, y la capa acuosa se extrajo además con acetato de etilo (70 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con cloruro sódico acuoso saturado, se secaron (MgSO₄) y se evaporaron a vacío para proporcionar un sólido negro que se purificó mediante cromatografía rápida en sílice, eluyendo con un 0-50% de acetato de etilo-ciclohexano. Las fracciones adecuadas se combinaron y se evaporaron a vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (1,01 g).
- 25 MS (ES) C₉H₇NO₃ requiere 177; encontrado 176 [M-H]⁺.

Descripción 23

3-Ciano-4-[(ciclopropilmetil)oxi]benzoato de metilo (D23)



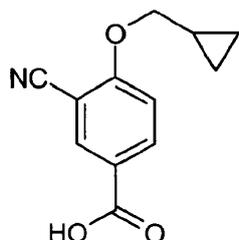
- 30 Una mezcla de 3-ciano-4-hidroxibenzoato de metilo (D22; 120 mg, 0,677 mmol), (bromometil)ciclopropano (Aldrich; 0,099 ml, 1,016 mmol), y carbonato potásico (140 mg, 1,016 mmol) en N,N-dimetilformamida (DMF) seca (2 ml) se calentó con irradiación de microondas a 150° durante 90 mins. La mezcla enfriada se repartió entre agua (30 ml) y acetato de etilo (3x25 ml), y la capa orgánica se lavó con 50:50 de salmuera: agua y salmuera, se secó (MgSO₄) y

se evaporó a vacío para proporcionar un sólido cristalino marrón claro que se purificó mediante cromatografía rápida en gel de sílice, eluyendo con un 0-30% de acetato de etilo-ciclohexano. Las fracciones adecuadas se combinaron y se evaporaron a vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (74 mg)

MS (ES) $C_{13}H_{13}NO_3$ requiere 231; encontrado 232 $[M-H]^+$.

5 **Descripción 24**

Ácido 3-ciano-4-[(ciclopropilmetil)oxi]benzoico (D24)

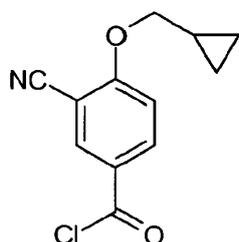


10 3-Ciano-4-[(ciclopropilmetil)oxi]benzoato de metilo (D23; 74 mg, 0,320 mmol) se agitó a temperatura ambiente bajo nitrógeno con hidróxido de litio (15,33 mg, 0,640 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (2 ml), metanol (2 ml) y agua (1 ml) durante 20 h. La mezcla se repartió entre agua (20 ml), ácido clorhídrico 2 N (5 ml) y acetato de etilo (3x20 ml), y la capa orgánica se lavó con cloruro sódico acuoso saturado, se secó ($MgSO_4$) y se evaporó a vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (51 mg)

MS (ES) $C_{12}H_{11}NO_3$ requiere 217; encontrado 216 $[M-H]^+$.

Descripción 25

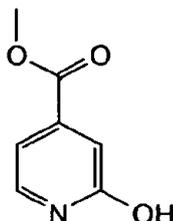
15 **Cloruro de 3-ciano-4-[(ciclopropilmetil)oxi]benzoilo (D25)**



20 Se añadió cloruro de oxalilo (0,040 ml, 0,460 mmol) a una disolución agitada de ácido 3-ciano-4-[(ciclopropilmetil)oxi]benzoico (D24; 50 mg, 0,230 mmol) en diclorometano (DCM) (2 ml) que contenía N,N-dimetilformamida (DMF) (0,02 ml) a temperatura ambiente bajo nitrógeno, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El disolvente se evaporó a vacío para proporcionar el compuesto del título (54,2 mg) que se usó en la etapa posterior (D49) sin purificación.

Descripción 26

2-Hidroxi-4-piridincarboxilato de metilo (D26)



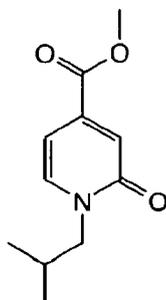
25 A una suspensión de ácido 2-hidroxi-4-piridincarboxílico (Journal of the Chemical Society (1960), 1430-4; 8,45 g, 60,8 mmol) en metanol (200 ml) bajo nitrógeno se le añadió cloruro de tionilo (7,23 g, 60,8 mmol) gota a gota a temperatura ambiente. La mezcla se calentó después bajo reflujo durante 4 hrs antes de enfriarla a temperatura ambiente. El disolvente se eliminó a vacío y el residuo se disolvió en acetato de etilo. Se añadió una disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico que formó un precipitado que se eliminó mediante filtración. El filtrado se basificó además con hidróxido sódico acuoso 2 N. Las capas se separaron y la fase orgánica se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (x2), se secaron sobre sulfato magnésico y se con-

30

centraron a vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite marrón pálido (3,4 g). MS: m/z 154 $[MH^+]$.

Descripción 27

1-(2-Metilpropil)-2-oxo-1,2-dihidro-4-piridincarboxilato de metilo (D27)



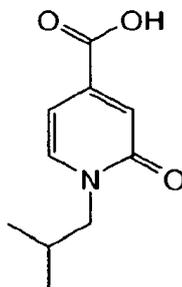
5

A una disolución de 2-hidroxi-4-piridincarboxilato de metilo (D26; 1,02 g, 6,66 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (20 ml) se le añadió hidruro sódico (60%; 0,293 g, 7,33 mmol). La disolución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 mins. Después se añadió 1-bromo-2-metilpropano (0,87 ml, 7,99 mmol) y la mezcla se agitó a 80°C durante 2 hrs. La reacción se paró con metanol y el disolvente se eliminó a vacío. El residuo se repartió entre acetato de etilo y agua, la capa orgánica se secó sobre sulfato magnésico y se concentró a vacío. El material bruto se purificó mediante cromatografía en sílice, y la elución con un 50-80% de acetato de etilo en ciclohexano proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido azul claro (450 mg). MS: m/z 210 $[MH^+]$. También se aisló material O-alquilado.

10

Descripción 28

15 Ácido 1-(2-metilpropil)-2-oxo-1,2-dihidro-4-piridincarboxílico (D28)



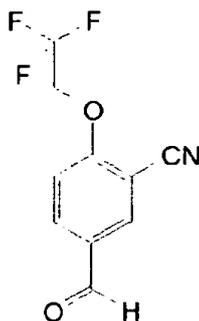
20

Se añadió una disolución acuosa 2 M de hidróxido sódico (5,38 ml, 10,75 mmol) a una disolución de 1-(2-metilpropil)-2-oxo-1,2-dihidro-4-piridincarboxilato de metilo (D27; 0,45 g, 2,151 mmol) en metanol (10 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 hrs y después se eliminó el disolvente a vacío. El residuo se resuspendió con agua, se neutralizó con HCl 2 M y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato magnésico y se concentró a vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (400 mg).

MS: m/z 196 $[MH^+]$.

Descripción 29

25 5-Formil-2-[(2,2,2-trifluoroetil)oxi]benzonitrilo (D29)

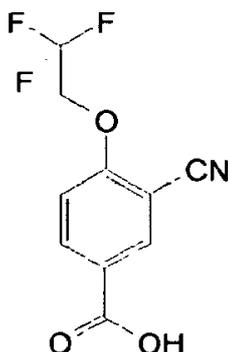


Una disolución de 2,2,2-trifluoroetanol (0,098 ml, 1,341 mmol) en DMF (9 ml) se enfrió en un baño de hielo. Se añadió hidruro sódico (60%; 38,6 mg, 0,965 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 10 mins antes de añadir 2-fluoro-5-formilbenzonitrilo (Aldrich; 200 mg, 1,341 mmol). El baño de hielo se eliminó y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se repartió entre acetato de etilo (15 ml) y salmuera (7 ml). La capa orgánica se lavó con agua (2 x 8 ml) y salmuera (7 ml), se hizo pasar a través de un cartucho de separación de fases y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de sílice, y la elución con un 0-40% de acetato de etilo en ciclohexano proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido blanco (155 mg).

MS: m/z 113 [M-H].

10 Descripción 30

Ácido 3-ciano-4-[(2,2,2-trifluoroetil)oxi]benzoico (D30)

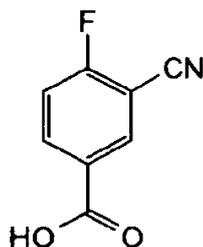


Se disolvió 5-formil-2-[(2,2,2-trifluoroetil)oxi]benzonitrilo (D29; 155 mg, 0,676 mmol) en *t*-butanol (2 ml). Se añadió una disolución de fosfato monopotásico (23,01 mg, 0,169 mmol) y clorito sódico (184 mg, 2,029 mmol) en agua (2 ml), seguido de 2-metil-2-buteno (1,015 ml, 2,029 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 hrs. Se añadió cuidadosamente una disolución de disulfito sódico (450 mg) en agua (10 ml). Después se añadió DCM (15 ml) y las fases se separaron. Después la capa acuosa se extrajo una vez más con DCM (15 ml). Los extractos orgánicos combinados se hicieron pasar a través de un cartucho de separación de fases, se concentraron a vacío y se secaron en un horno de vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (173 mg).

MS: m/z 113 [M-H].

Descripción 31

Ácido 3-ciano-4-fluorobenzoico (D31)

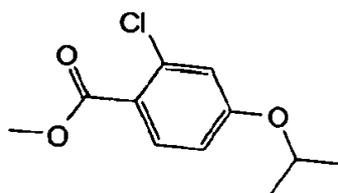


Se añadió clorito sódico (1,819 g, 20,12 mmol) y fosfato monopotásico (0,228 g, 1,676 mmol) en agua (20,00 ml) a 2-fluoro-5-formilbenzonitrilo (Aldrich; 1 g, 6,71 mmol) en *t*-butanol (20 ml), seguido de 2-metil-2-buteno (10,06 ml, 20,12 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 hrs. Después se añadió cuidadosamente una disolución de disulfito sódico (4,5 mg) en agua (100 ml). Se añadió DCM (150 ml) y las fases se separaron. Después la capa acuosa se extrajo una vez más con DCM (150 ml). Los extractos orgánicos combinados se hicieron pasar a través de un cartucho de separación de fases, se concentraron a vacío y se secaron en un horno de vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (1,09 mg).

MS: m/z 164 [M-H].

Descripción 32

2-Cloro-4-[(1-metiletil)oxi]benzoato de metilo (D32)

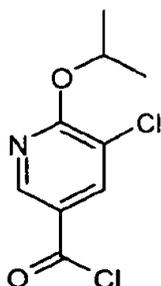


5 Se agitó 2-cloro-4-hidroxibenzoato de metilo (Acros Organics; 0,2 g, 1,072 mmol) con 2-bromopropano (0,201 ml, 2,144 mmol) y carbonato potásico (296 mg, 2,144 mmol) en DMF (2 ml) a 100 °C durante 1,5 hr. Se dejó enfriar la mezcla a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a vacío y el residuo se purificó mediante HPLC auto-preparativa dirigida por masas (modificador de ácido fórmico) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (150 mg).

MS: m/z 229 $[MH]^+$.

Descripción 33

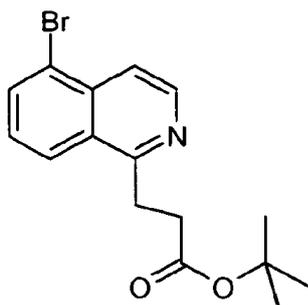
Cloruro de 5-cloro-6-[(1-metiletil)oxi]-3-piridincarbonilo (D33)



10 Se añadió cloruro de oxalilo (0,07 ml, 0,800 mmol) a una disolución agitada de ácido 5-cloro-6-[(1-metiletil)oxi]-3-piridincarboxílico (documento WO 2008074820; 86 mg, 0,40 mmol) en diclorometano (DCM) (2 ml) que contenía N,N-dimetilformamida (DMF) (0,02 ml) a 0° bajo nitrógeno, y la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente con agitación durante la noche. El disolvente se evaporó a vacío para proporcionar una goma amarilla (123 mg) que se usó en la reacción posterior (D53) sin purificación adicional

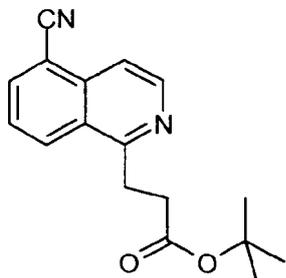
Descripción 34

3-(5-Bromo-1-isoquinolinil)propanoato de 1,1-dimetiletilo (D34)



20 Una disolución de 5-bromo-2-(fenilcarbonil)-1,2-dihidro-1-isoquinolincarbonitrilo (D10; 70 g, 206 mmol) y 3-bromo-propanoato de 1,1-dimetiletilo (Aldrich; 37,9 ml, 227 mmol) en DMF seco y desgasificado (250 ml) se añadió gota a gota a lo largo de 40 mins a una suspensión de hidruro sódico (60%; 24,76 g, 619 mmol) en DMF seco y desgasificado (750 ml) a -10 °C bajo nitrógeno. La mezcla se agitó a -10 °C durante 10 mins y después se dejó calentar a temperatura ambiente durante 3 h. Se añadió cuidadosamente agua (1500 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3x500 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (5x500 ml) y se secaron ($MgSO_4$). El disolvente se evaporó para proporcionar un aceite marrón. El intermedio bruto se disolvió en THF (700 ml) y se añadió hidróxido de litio (24,71 g, 1032 mmol) en agua (100 ml) (nota: no fue completamente soluble). La mezcla se agitó enérgicamente durante 30 h, después se almacenó en el refrigerador durante el fin de semana. La mezcla se repartió entre agua (700 ml) y acetato de etilo (3x500 ml), y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (2x500 ml) y se secaron ($MgSO_4$). El disolvente se evaporó y el residuo se purificó mediante cromatografía en sílice, y la elución con un 5-15% de acetato de etilo en isohexano proporcionó el compuesto del título (48,2 g)

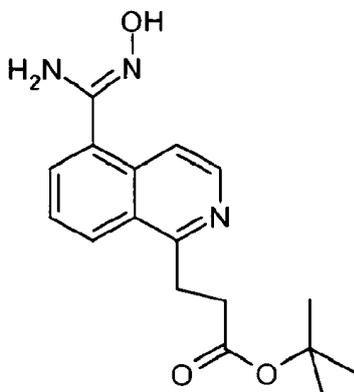
30 MS (ES) $C_{16}H_{18}BrNO_2$ requiere 336; encontrado 336/338 $[M+H]^+$.

Descripción 35**3-(5-Ciano-1-isoquinolinil)propanoato de 1,1-dimetiletilo (D35)**

5 Se suspendió 3-(5-bromo-1-isoquinolinil)propanoato de 1,1-dimetiletilo (D34: 60 g, 178 mmol) en DMA seca (600 ml), seguido de la adición de hexacianoferrato potásico hexahidrato (22,61 g, 53,5 mmol) y después acetato de paladio (0,801 g, 3,57 mmol) dppf (3,96 g, 7,14 mmol) y después finalmente carbonato sódico (22,7 g, 214 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 120°C durante la noche, se enfrió y se diluyó con acetato de etilo (500 ml) y se filtró a través de Celite. El filtrado se concentró a vacío, y el residuo oscuro se resuspendió en DCM (250 ml) y se filtró a través de Celite y algodón hidrófilo.

10 La disolución en DCM (250 ml) se purificó mediante cromatografía con el uso de un sistema en gradiente del 0-100% de acetato de etilo en isohexano para proporcionar el compuesto del título (25,3 g)

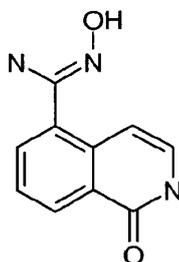
MS (ES) $C_{17}H_{18}N_2O_2$ requiere 282; encontrado 283 $[M+H]^+$.

Descripción 36**3-{5-[(Hidroxiimino)imino]metil}-1-isoquinolinil}propanoato de 1,1-dimetiletilo (D36)**

15 Se añadió hidrocloreto de hidroxilamina (24,51 g, 353 mmol) a una mezcla de 3-(5-ciano-1-isoquinolinil)propanoato de 1,1-dimetiletilo (D35; 24,9 g, 88 mmol) y bicarbonato sódico (44,5 g, 529 mmol) en etanol (200 ml), y la mezcla se calentó a 60 °C durante 5 h. La mezcla enfriada se filtró y el filtrado se concentró a vacío. El residuo se repartió entre agua (100 ml) y acetato de etilo (3x100 ml), y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (100 ml) y se secaron ($MgSO_4$). El disolvente se evaporó para proporcionar un sólido amarillo pálido que se trituró bajo éter

20 y se secaron ($MgSO_4$). El disolvente se evaporó para proporcionar un sólido amarillo pálido que se trituró bajo éter (100 ml) y se filtró para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (19,91 g)

MS (ES) $C_{17}H_{21}N_3O_3$ requiere 315; encontrado 316 $[M+H]^+$.

Descripción 37**N-Hidroxi-1-oxo-1,2-dihidro-5-isoquinolincarboximidamida (D37)**

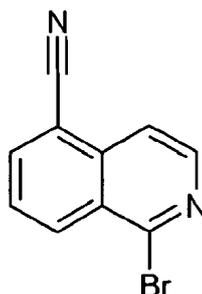
25

Se añadió hidrocloreto de hidroxilamina (3,18 g) y bicarbonato sódico (5,7 g) a una suspensión de 1-oxo-1,2-dihidro-5-isoquinolincarbonitrilo (Journal of Organic Chemistry (1964), 29(9), 2534-42; 3,9 g) en etanol (600 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a reflujo y se agitó durante 48 horas. Después de enfriar, la suspensión se filtró. El sólido se recogió, se lavó con agua (2 x 100 ml) y etanol (100 ml) para proporcionar el compuesto del título (2,75 g).

^1H RMN: δH (DMSO- d_6 , 400 MHz): 5,94 (2H, s), 6,85 (1 H, dd), 7,18 (1 H, d), 7,47 (1H, t), 7,69 (1 H, dd), 8,22 (1H, d), 9,58 (1H, s ancho), 11,30 (1H, s ancho). MS (ES): $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_2$ requiere 203; Encontrado 204,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Descripción 38

1-Bromo-5-isoquinolincarbonitrilo (D38)

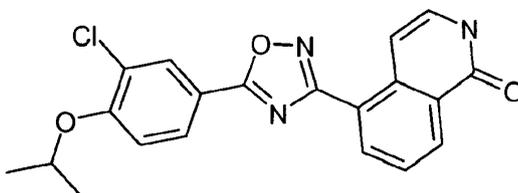


Se añadió oxibromuro de fósforo (6,7 g) a una suspensión de 1-oxo-1,2-dihidro-5-isoquinolincarbonitrilo (2 g) en 1,2-dicloroetano (100 ml). La suspensión resultante se calentó a reflujo durante la noche. El disolvente se eliminó a vacío y el residuo se lavó con NaHCO_3 ac. (2 N, 2 x 15 ml) para proporcionar, después de secar, el compuesto del título (2,27 g). δH (DMSO- d_6 , 400 MHz): 7,99 (2H, m), 8,54 (3H, m).

MS (ES): $\text{C}_{10}\text{H}_5\text{BrN}_2$ requiere 232; encontrado 233,0 (M)

Descripción 39

5-(5-{3-Cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1(2H)-isoquinolinona (D39)

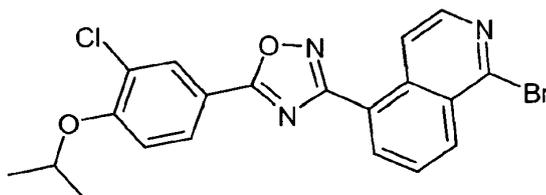


Se añadió hidrocloreto de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (EDCI; 5,2 g) e hidroxibenzotriazol (HOBt; 3,6 g) a una disolución de ácido 3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]benzoico (D3; 2,9 g) en DMF (200 ml) a temperatura ambiente, y la disolución resultante se agitó durante 30 minutos. Se añadió N-hidroxi-1-oxo-1,2-dihidro-5-isoquinolincarbonitrilo (D37, 2,75 g) y la suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se calentó a 140°C y se agitó durante 1 hora. El disolvente se evaporó y el residuo se lavó con agua, seguido de acetato de etilo, para proporcionar el compuesto del título (2,6 g).

MS (ES): $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{ClN}_3\text{O}_3$ requiere 381; encontrado 382,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Descripción 40

1-Bromo-5-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)isoquinolina (D40)



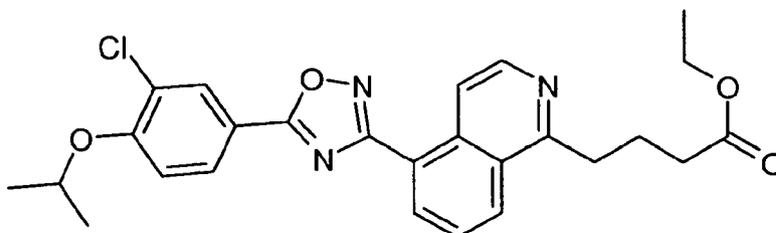
Se añadió oxibromuro de fósforo (3,9 g) a una suspensión de 5-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1(2H)-isoquinolinona (D39; 2,6 g) en 1,2-dicloroetano (300 ml) a temperatura ambiente. La suspensión resultante se calentó a reflujo y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en NaHCO_3 ac. sat. frío, y se separó la capa orgánica. La capa acuosa se extrajo con DCM (100 ml). Las fracciones orgánicas se combinaron y se seca-

ron sobre sulfato sódico anhidro. La disolución seca se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar el compuesto del título (1 g).

δ H (CDCl₃, 400 MHz): 1,48 (6H, d), 4,76 (1H, m), 7,11 (1H, d), 8,10 (2H, m), 8,29 (1H, d), 8,57 (1H, d), 8,71 (1H, d), 8,95 (1H, dd), 9,40 (1 H, d). MS (ES): C₂₀H₁₅BrClN₃O₂ requiere 443; encontrado 444,0 (M).

5 **Descripción 41**

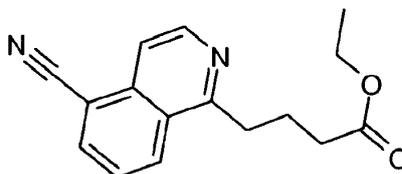
4-[5-(5-(3-Cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1-isoquinolinil]butanoato de etilo (D41)



Se añadió bromo[4-(etiloxi)-4-oxobutil]zinc (Aldrich; 0,5 M en THF, 2 ml) gota a gota a una disolución de 1-bromo-5-(5-(3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)isoquinolina (D40; 0,15 g) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (50 mg) en THF (5 ml). La disolución resultante se calentó a reflujo durante 1 hora. El disolvente se evaporó a vacío y el residuo se disolvió en DCM (20 ml). La disolución orgánica se lavó con NaOH ac. 0,5 M (8 ml), después se secó sobre sulfato sódico anhidro. La solución seca se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar el compuesto del título (0,1 g). MS (ES): C₂₆H₂₆ClN₃O₄ requiere 479; Encontrado 480,2 (M+H⁺).

15 **Descripción 42**

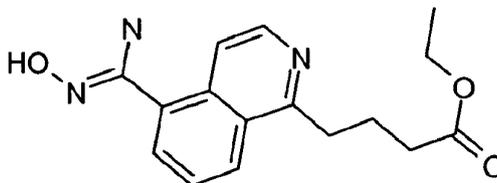
4-(5-Ciano-1-isoquinolinil)butanoato de etilo (D42)



Se añadió bromo[4-(etiloxi)-4-oxobutil]zinc (0,5 M en THF, 26 ml) gota a gota a una disolución de 1-bromo-5-isoquinolincarbonitrilo (D38; 1 g) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (20 mg) en THF (5 ml). La disolución resultante se calentó a reflujo durante 3 horas. El disolvente se evaporó a vacío y el residuo se disolvió en DCM (50 ml). La disolución orgánica se lavó con NaOH ac. 0,5 M (15 ml), seguido de lavado con agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro. La solución seca se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar el compuesto del título (0,65 g). δ H (CDCl₃, 400 MHz): 1,28 (3H, t), 2,20 (2H, m), 2,50 (2H, m), 3,41 (2H, q), 7,71 (1H, dd), 7,93 (1H, d), 8,12 (1H, dd), 8,54 (1 H, d), 8,63 (1H, d). MS (ES): C₁₆H₁₆N₂O₂ requiere 268; encontrado 269,1 (M+H⁺).

Descripción 43

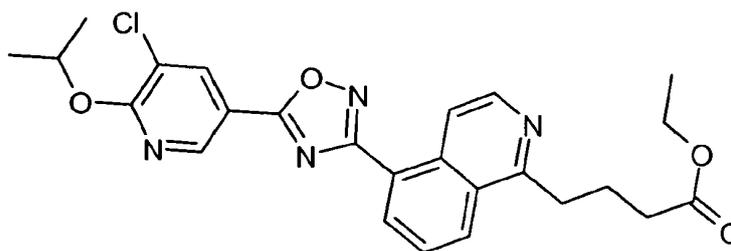
4-{5-[(Hidroxiamino)(imino)metil]-1-isoquinolinil}butanoato de etilo (D43)



Se añadió hidrocloreto de hidroxilamina (0,36 g) a una suspensión de 4-(5-ciano-1-isoquinolinil)butanoato de etilo (D42; 0,65 g) y NaHCO₃ (0,66 g) en etanol (20 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 24 horas. El disolvente se evaporó a vacío. El residuo se lavó con agua (2 x 10 ml) para proporcionar, después de secar, el compuesto del título (0,6 g). MS (ES): C₁₆H₁₉N₃O₃ requiere 301; encontrado 302,2 (M+H⁺).

Descripción 44

4-[5-(5-(5-Cloro-6-[(1-metiletil)oxi]-3-piridinil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1-isoquinolinil]butanoato de etilo (D44)

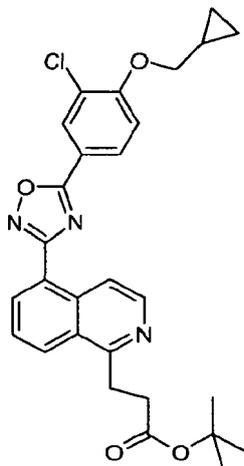


Se añadió hidrocloreto de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (EDCI; 0,77 g) e hidroxibenzotriazol (HOBt; 0,54 g) secuencialmente a una disolución de ácido 5-cloro-6-[(1-metiletil)oxi]-3-piridincarboxílico (documento WO 2008128951; 0,43 g) en THF (20 mL) a temperatura ambiente, y la disolución resultante se agitó durante 30 minutos.

5 Se añadió 4-[5-[(hidroxiamino)(imino)metil]-1-isoquinolinil]butanoato de etilo (D43; 0,6 g), y la suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió fluoruro de tetra-*n*-butilamonio (TBAF; 1,57 g) a la mezcla de reacción y la disolución resultante se calentó a reflujo durante la noche. El disolvente se evaporó a vacío y el residuo se disolvió en acetato de etilo (50 ml). La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, después se secó sobre sulfato sódico anhidro. La solución seca se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar el compuesto del título (0,36 g). δ H (CDCl₃, 400 MHz): 1,29 (3H, t), 1,47 (6H, d), 2,25 (2H, m), 2,54 (2H, m), 3,50 (2H, m), 4,18 (2H, q), 5,52 (1 H, m), 7,81 (1H, dd), 8,45 (1H, d), 8,53 (1 H, d), 8,61 (2H, m), 8,79 (1H, d), 8,94 (1H, d). MS (ES): C₂₅H₂₅ClN₄O₄ requiere 480; encontrado 481,2 (M+H⁺).

Descripción 45

15 **3-[5-(5-[3-Cloro-4-[(ciclopropilmetil)oxi]fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1-isoquinolinil]propanoato de 1,1-dimetiletilo (D45)**

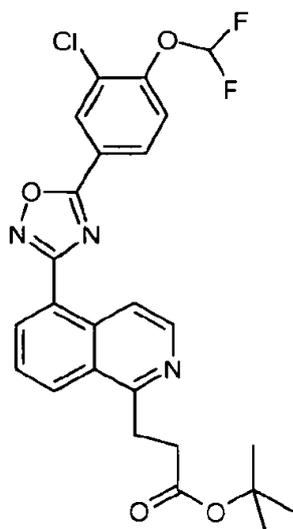


20 Se añadió una disolución de cloruro de 3-cloro-4-[(ciclopropilmetil)oxi]benzoilo (D16; 73,5 mg, 0,3 mmol) en DMF seca (1,5 ml) a una disolución agitada de 3-[5-[(hidroxiamino)(imino)metil]-1-isoquinolinil]propanoato de 1,1-dimetiletilo (D36; 85 mg, 0,270 mmol) y trietilamina (0,063 ml, 0,450 mmol) en DMF seca (1,5 ml) a 0°, y la mezcla se agitó a 0° durante 1,5 h. La mezcla se calentó después a 100° con agitación bajo nitrógeno durante 16 h. La mezcla enfriada se repartió entre bicarbonato sódico acuoso saturado (30 ml) y acetato de etilo (3x20 ml), y la capa orgánica se lavó con 50:50 de salmuera: agua y salmuera, se secó (MgSO₄) y se evaporó a vacío para proporcionar un aceite marrón. El producto bruto se purificó mediante cromatografía rápida en gel de sílice, eluyendo con un 0-30% de acetato de etilo-ciclohexano. Las fracciones adecuadas se combinaron y se evaporaron a vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (22 mg).

25 MS (ES) C₂₈H₂₈³⁵ClN₃O₄ requiere 505; encontrado 506 [M+H]⁺.

Descripción 46

3-[5-(5-[3-Cloro-4-[(difluorometil)oxi]fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1-isoquinolinil]propanoato de 1,1-dimetiletilo (D46)

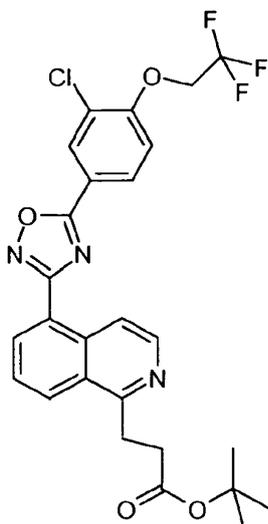


Se añadió una disolución de cloruro de 3-cloro-4-[(difluorometil)oxi]benzoilo (D18; 69,5 mg, 0,289 mmol) en DMF seca (1 ml) a una disolución agitada de 3-{5-[(hidroxiamino)(imino)metil]-1-isoquinolinil}propanoato de 1,1-dimetiletilo (D36; 70 mg, 0,222 mmol) y trietilamina (0,046 ml, 0,333 mmol) en DMF seca (2 ml) a 0° bajo nitrógeno, y la agitación continuó a temperatura ambiente durante 50 min, y después se calentó a 100° durante 5 h. La mezcla enfriada se repartió entre bicarbonato sódico acuoso saturado (30 ml) y acetato de etilo (3x20 ml), y la capa orgánica se lavó con 50:50 de salmuera: agua y salmuera, se secó (MgSO₄) y se evaporó a vacío para proporcionar una goma marrón. El producto bruto se purificó mediante cromatografía rápida en gel de sílice, eluyendo con un 0-30% de acetato de etilo-ciclohexano. Las fracciones adecuadas se combinaron y se evaporaron a vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (32 mg).

MS (ES) C₂₅H₂₂³⁵ClF₂N₃O₄ requiere 501; encontrado 502 [M+H]⁺.

Descripción 47

3-[5-(5-(3-Cloro-4-[(2,2,2-trifluoroetil)oxi]fenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1-isoquinolinil]propanoato de 1,1-dimethyl-tilo (D47)

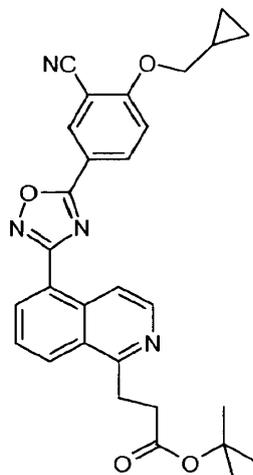


Una disolución de cloruro de 3-cloro-4-[(2,2,2-trifluoroetil)oxi]benzoilo (D21; 82 mg, 0,30 mmol) en DMF seca (1,5 ml) se añadió a una disolución agitada de 3-{5-[(hidroxiamino)(imino)metil]-1-isoquinolinil}propanoato de 1,1-dimetiletilo (D36; 85 mg, 0,270 mmol) y trietilamina (0,063 ml, 0,450 mmol) en DMF seca (1,5 ml) a 0° y la mezcla se agitó a 0° durante 1,5 h y después a 100° con agitación bajo nitrógeno durante 16 h. La mezcla enfriada se repartió entre bicarbonato sódico acuoso saturado (30 ml) y acetato de etilo (3x20 ml), y la capa orgánica se lavó con 50:50 de salmuera: agua y salmuera, se secó (MgSO₄) y se evaporó a vacío para proporcionar un aceite marrón (130 g). El producto bruto se purificó mediante cromatografía rápida en gel de sílice, eluyendo con un 0-30% de acetato de etilo-ciclohexano. Las fracciones adecuadas se combinaron y se evaporaron a vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (55 mg).

MS (ES) $C_{26}H_{23}^{35}ClF_3N_3O_4$ requiere 533; encontrado 534 $[M+H]^+$.

Descripción 48

3-[5-(5-{3-Ciano-4-[(ciclopropilmetil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1-isoquinolinil]propanoato de 1,1-dimetiletilo (D48)



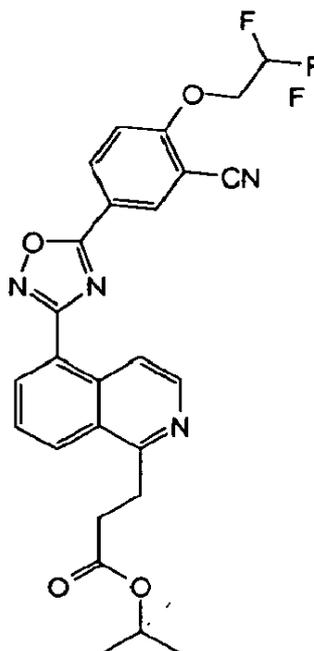
5

Se añadió una disolución de cloruro de 3-ciano-4-[(ciclopropilmetil)oxi]benzoilo (D25; 54,2 mg, 0,23 mmol) en DMF seca (1,5 ml) a una disolución agitada de 3-[5-[(hidroxiamino)(imino)metil]-1-isoquinolinil]propanoato de 1,1-dimetiletilo (D36; 68,9 mg, 0,219 mmol) y trietilamina (0,048 ml, 0,345 mmol) en DMF seca (1,5 ml) a 0°, y la mezcla se agitó a 0° durante 1,5 h. La mezcla se calentó después a 100° con agitación bajo nitrógeno durante 16 h. La mezcla enfriada se repartió entre bicarbonato sódico acuoso saturado (40 ml) y acetato de etilo (3x25 ml), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con 50:50 de salmuera: agua y salmuera, se secaron ($MgSO_4$) y se evaporaron a vacío para proporcionar un aceite marrón que se purificó mediante cromatografía rápida en gel de sílice, eluyendo con un 0-40% de acetato de etilo-ciclohexano. Las fracciones adecuadas se combinaron y se evaporaron a vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (36 mg).

15 MS (ES) $C_{29}H_{28}N_4O_4$ requiere 496; encontrado 497 $[M+H]^+$.

Descripción 49

3-[5-(5-{3-Ciano-4-[(2,2,2-trifluoroetil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1-isoquinolinil]propanoato de 1,1-dimetiletilo (D49)

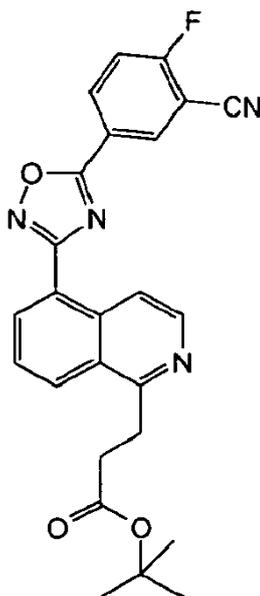


- 5 Se agitó ácido 3-ciano-4-[(2,2,2-trifluoroetil)oxi]benzoico (D29; 0,171 g, 0,698 mmol) en DMF (4,5 ml) con HATU (0,318 g, 0,837 mmol) y DIPEA (0,366 ml, 2,093 mmol) a temperatura ambiente durante 20 mins. Se añadió 3-{5-[(hidroxiamino)(imino)metil]-1-isoquinolinil}propanoato de 1,1-dimetiletilo (D36, 0,22 g, 0,698 mmol) y la mezcla resultante se calentó a 120 °C durante 30 mins en un microondas Biotage Initiator. El disolvente se eliminó a vacío y se añadió éter dietílico al residuo para proporcionar un sólido incoloro. Se añadió metanol para disolver el aceite marrón restante, y la mezcla se filtró. Se recogió un sólido blanco, que se secó en un horno de vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (164 mg).

MS: m/z 525/526 [MH⁺].

Descripción 50

- 10 **3-{5-[5-(3-Ciano-4-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1-isoquinolinil}propanoato de 1,1-dimetiletilo (D50)**

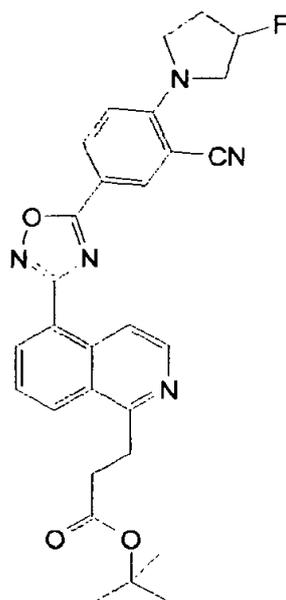


- 15 Se agitó ácido 3-ciano-4-fluorobenzoico (D31; 0,288 g, 1,744 mmol) a temperatura ambiente en 5 ml de DMF con HATU (0,723 g, 1,903 mmol) y DIPEA (0,831 ml, 4,76 mmol) durante 10 mins. Se añadió 3-{5-[(hidroxiamino)(imino)metil]-1-isoquinolinil}propanoato de 1,1-dimetiletilo (D36, 0,5 g, 1,585 mmol) y 5 ml de DMF, y la mezcla resultante se agitó en un microondas Biotage Initiator a 120 °C durante 30 mins. El disolvente se eliminó a vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de sílice, eluyendo con un 0-40 % de acetato de etilo en ciclohexano, para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (67 mg).

MS: m/z 445/446 [MH⁺].

Descripción 51

- 20 **3-(5-{5-[3-Ciano-4-(3-fluoro-1-pirrolidinil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1-isoquinolinil}propanoato de 1,1-dimetiletilo (D51)**

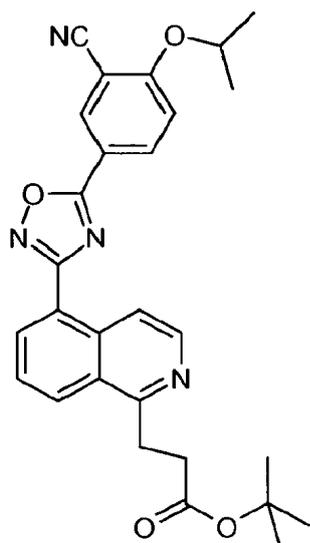


Una disolución de 3-fluoropirrolidina (Anichem Product List; 16,39 mg, 0,130 mmol) en DMF (2,5 ml) se enfrió en un baño de hielo y se añadió hidruro sódico (6,89 mg, 0,172 mmol). La mezcla se agitó durante 10 mins y después se añadió 3-[5-[5-(3-ciano-4-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1-isoquinolinil]propanoato de 1,1-dimetiletilo (D50; 58 mg, 0,130 mmol). El baño de hielo se retiró, y la disolución se agitó a temperatura ambiente durante 3 hrs. Se añadió más hidruro sódico (3,13 mg, 0,078 mmol) y la disolución resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se repartió entre acetato de etilo y salmuera. La capa orgánica se secó con sulfato magnésico y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante HPLC Auto-Preparativa dirigida por masas (modificador de ácido fórmico) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color crema (14 mg).

10 MS: m/z 514/515 [MH⁺].

Descripción 52

3-[5-(5-(3-Ciano-4-[(1-metiletil)oxi]fenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1-isoquinolinil]propanoato de 1,1-dimetiletilo (D52)



15 Se añadió una disolución de cloruro de 3-ciano-4-[(1-metiletil)oxi]benzoilo (documento WO2008128951; 89 mg, 0,4 mmol) en DMF seca (1,5 ml) a una disolución agitada de 3-[5-[(hidroxiamino)(imino)metil]-1-isoquinolinil]propanoato de 1,1-dimetiletilo (D36; 114 mg, 0,360 mmol) y trietilamina (0,084 mL, 0,600 mmol) en DMF seca (1,5 ml) a 0°, y la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 45 min.

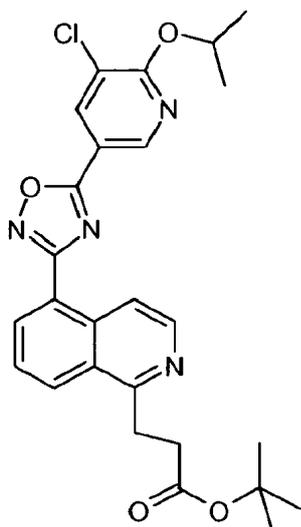
20 La mezcla se repartió entre bicarbonato sódico acuoso saturado (30 ml) y acetato de etilo (3x20 ml), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con 50:50 de salmuera: agua y salmuera, se secaron (MgSO₄) y se evaporaron a vacío para proporcionar una goma marrón (150 mg) que se purificó mediante cromatografía rápida en gel de sílice,

eluyendo con un 0-40% de acetato de etilo-ciclohexano. Las fracciones adecuadas se combinaron y se evaporaron a vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (66 mg).

MS (ES) $C_{28}H_{28}N_4O_4$ requiere 484; encontrado 485 $[M+H]^+$.

Descripción 53

- 5 **3-[5-(5-[5-Cloro-6-[(1-metiletil)oxi]-3-piridinil]-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1-isoquinolinil]propanoato de 1,1-dimetiletilo (D53)**



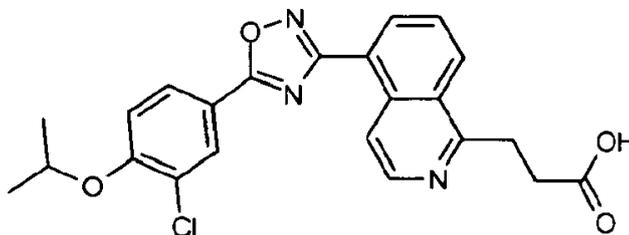
- 10 Se añadió una disolución de cloruro de 5-cloro-6-[(1-metiletil)oxi]-3-piridincarbonilo (D33; 94 mg, 0,4 mmol) en DMF seca (1,5 ml) a una disolución agitada de 3-[5-[(hidroxiamino)(imino)metil]-1-isoquinolinil]propanoato de 1,1-dimetiletilo (D36; 114 mg, 0,360 mmol) y trietilamina (0,084 mL, 0,600 mmol) en DMF seca (1,5 ml) a 0°, y la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 45 min.

- 15 La mezcla se repartió entre bicarbonato sódico acuoso saturado (30 ml) y acetato de etilo (3x20 ml), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con 50:50 de salmuera: agua y salmuera, se secaron ($MgSO_4$) y se evaporaron a vacío para proporcionar una goma marrón que se purificó mediante cromatografía rápida en gel de sílice, eluyendo con un 0-40% de acetato de etilo-ciclohexano. Las fracciones adecuadas se combinaron y se evaporaron a vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (150 mg).

MS (ES) $C_{26}H_{27}ClN_4O_4$ requiere 494; encontrado 495 $[M+H]^+$.

Ejemplo 1

- 20 **Sal de litio de ácido 3-[5-(5-[3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1-isoquinolinil]propanoico (E1)**



- 25 Se agitó 1-cloro-5-(5-[3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il)isoquinolina (D7; 80 mg, 0,2 mmol), carbonato potásico (138 mg, 1 mmol) y complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II) diclorometano (16 mg, 0,02 mmol) en un vial de microondas de 20 ml hasta que los sólidos se mezclaron bien. Se añadió N-metil-2-pirrolidinona (12 ml) y se hizo burbujear argón a través de la mezcla, que después se dejó con agitación a temperatura ambiente bajo argón durante 8 minutos, en cuyo momento tuvo una apariencia de color marrón rojizo. El tubo se selló y se añadió una disolución 0,5 M de bromo[3-(etilo)xi]-3-oxopropil]zinc en THF (disponible de Alfa Aesar; 2 ml, 1 mmol), y la suspensión se agitó durante 30 minutos para proporcionar una apariencia amarillo pálido / marrón. La mezcla se calentó con irradiación de microondas a 100°C durante 5 minutos, momento en el cual contuvo de manera predominante el producto.
- 30

Este procedimiento se repitió hasta que se consumieron 750 mg del material de partida, en cuyo momento las mezclas de reacción se combinaron y se sometieron a cromatografía en una columna de intercambio catiónico SCX (Biotage, 50 g) que se lavó con metanol y se eluyó primero con amoniaco metanólico 0,5 M y después una disolución 1 M de amoniaco en una mezcla de metanol y diclorometano. El eluato se evaporó hasta sequedad y se sometió a cromatografía en una columna de sílice eluyendo con diclorometano/ETOAC (9:1) para proporcionar una mezcla de los ésteres de etilo y metilo del compuesto del título, que se trituraron con éter para proporcionar un sólido de color ante (369 mg). MS (electronebulización iónica +ve) m/z 452 (MH^+ éster de metilo), m/z 466 (MH^+ éster de etilo).

Los ésteres (365 mg) se disolvieron en una mezcla de metanol/THF/agua (1:1:1, 6 ml) y se agitaron con LiOH.H₂O (34 mg, 0,8 mmol) durante 2 horas y después se calentaron a 80°C durante 5 minutos. La mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad y se trituró con éter para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color ante (314 mg).

MS: (electronebulización iónica +ve) m/z 438 [MH^+]; ¹H RMN (400 MHz, D₆DMSO) δ (entre otros) 8,63 (1H, d, J 8,4 Hz), 8,58-8,50 (3H, m), 8,24 (1H, d, J 2 Hz), 8,18 (1H, dd, J 2,4 Hz y 8,8 Hz), 7,89 (1H, dd, J 7,2 Hz y 8,4 Hz), 7,45 (1H, d, J 9,2 Hz), 4,93-4,84 (1H, m), 3,57-3,49 (2H, m), 2,45-2,40 (2H, m), 1,47 (6H, d, J 6 Hz).

15 **Ejemplo 1 (Procedimiento alternativo)**

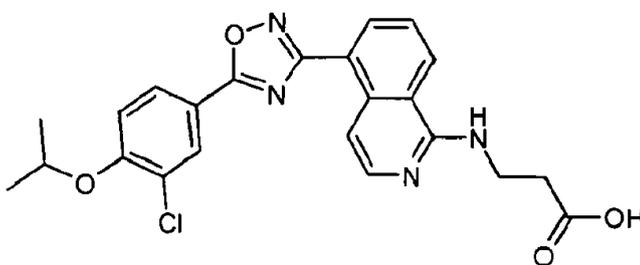
Sal de litio de ácido 3-[5-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1-isoquinolinil]propanoico (E1)

Se cargó un matraz de fondo redondo con 3-[5-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1-isoquinolinil]propanoato de etilo (D8; 80 mg, 0,172 mmol), tetrahidrofurano (THF) (4,00 ml), metanol (4,00 ml), agua (2 ml) e hidróxido de litio (4,11 mg, 0,172 mmol). La mezcla se calentó a 80°C durante 2 h, tras cuyo tiempo se eliminó el disolvente a vacío y el sólido rojo resultante se trituró con éter dietílico. La suspensión espesa resultante se filtró y el sólido se secó a vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color ladrillo (60 mg).

MS: m/z 438, 440 [MH^+]

Ejemplo 2

25 Sal de hidroclicuro de N-[5(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1-isoquinolinil]- β -alanina (E2)

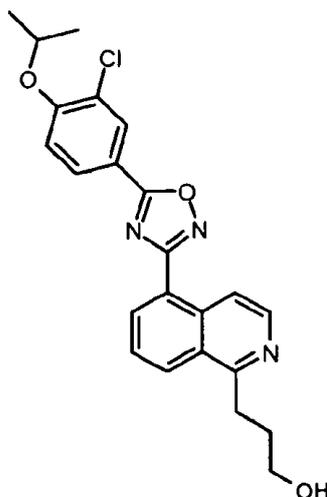


Se agitó N-[5(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1-isoquinolinil]- β -alaninato de 1,1-dimetiletilo (D9; 20 mg, 0,039 mmol) y HCl 0,5 M en 1,4-dioxano (10 ml) a temperatura ambiente durante 2,5 h. La mezcla de reacción se calentó después a 50°C durante otros 30 minutos, se enfrió y se evaporó hasta sequedad. El sólido resultante se trituró con éter y 1,4-dioxano para proporcionar el compuesto del título (20 mg) en forma de un sólido blanco.

MS: (electronebulización iónica +ve) m/z 452,9 [MH^+]; ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ (entre otros) 8,71 (1H, dd, J 1,2 Hz y 6,4 Hz), 8,61 (1H, d, J 8,4 Hz), 8,27 (2H, m), 8,17 (1H, m), 7,92 (1H, m), 7,76 (1H, d, J 7,6 Hz), 7,34 (1H, d, J 9,2 Hz), 4,85 (1H, m), 3,89 (2H, m), 2,89 (2H, t, J 6,4 Hz), 1,43 (6H, d, J 6,4 Hz).

Ejemplo 3

3-[5-(5-{3-Cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1-isoquinolinil]-1-propanol (E3)



Se cargó un matraz de fondo redondo con 1-(3-[[1,1-dimetiletil)(dimetil)silil]oxi]propil)-N-hidroxi-5-isoquinolinocarboximidamida (D13; 220 mg, 0,612 mmol) y 1,4-dioxano (10 ml). A la disolución agitada se le añadió trietilamina (0,1 ml, 0,721 mmol) seguido de cloruro de 3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]benzoilo (D4; 336 mg, 1,44 mmol) en forma de una disolución en acetonitrilo (1 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo una capa de nitrógeno durante 1 hora. Después se ajustó un condensador de reflujo al recipiente y se calentó a 145°C durante la noche.

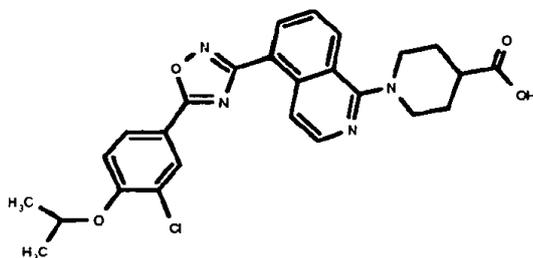
El disolvente se eliminó a vacío y se substituyó por THF/MeOH/agua (2:2:1, 10 ml). A la disolución se le añadió hidróxido de litio (88 mg, 0,919 mmol) y la mezcla se calentó a 80°C durante 3 horas. Después se añadieron otros 88 mg de hidróxido de litio y la mezcla se calentó a 100°C durante 1 hora. El disolvente se eliminó a vacío y la goma resultante se purificó mediante cromatografía en columna rápida de sílice mediante el uso de un 0% a 100% de acetato de etilo en ciclohexano y después un 10% de MeOH en DCM como eluyente. Las fracciones relevantes se concentraron a vacío para proporcionar una goma marrón. La goma se disolvió en DCM y se lavó con bicarbonato sódico saturado (x2) y después salmuera antes de hacerla pasar a través de una frita hidrófoba. La disolución se concentró a vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un semi-sólido marrón (115 mg).

MS: m/z 424, 425 $[MH^+]$

1H RMN (400 MHz, *CLOROFORMO-d*) δ ppm 8,72 (d, $J=6,5$ Hz, 1 H), 8,55 - 8,58 (m, 1 H), 8,55 (d, $J=6,5$ Hz, 1 H), 8,42 (d, $J=8,5$ Hz, 1 H), 8,30 (d, $J=2,5$ Hz, 1 H), 8,12 (dd, $J=8,5, 2,5$ Hz, 1 H), 7,75 (dd, $J=8,5, 7,5$ Hz, 1 H), 7,09 (d, $J=8,5$ Hz, 1 H), 4,74 (spt, $J=6,0$ Hz, 1 H), 3,77 (t, $J=6,0$ Hz, 2 H), 3,58 (t, $J=7,0$ Hz, 2 H), 2,14 - 2,26 (m, 2 H), 1,47 (d, $J=6,0$ Hz, 6 H)

Ejemplo 4

Sal de litio de ácido 1-[5-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1-isoquinolinil]-4-piperidincarboxílico (E4)



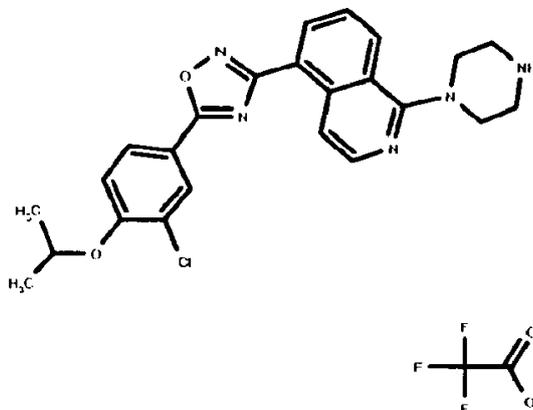
Una mezcla de 1-[5-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1-isoquinolinil]-4-piperidincarboxilato de etilo (D14; 35 mg, 0,067 mmol), tetrahidrofurano (THF) (2,0 ml), metanol (2,0 ml), agua (1 ml) e hidróxido de litio (1,61 mg, 0,067 mmol) se dejó con agitación a 80°C durante 3 h. El disolvente se eliminó a vacío y el residuo se trituró con éter dietílico. La mezcla se filtró para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color melocotón pálido (20 mg).

MS: m/z 493/495 $[MH^+]$

1H RMN (400 MHz, *DMSO-d6*) δ ppm 8,46 (d, $J=7,0$ Hz, 1 H), 8,31 (d, $J=8,5$ Hz, 1 H), 8,21 - 8,26 (m, 2 H), 8,14 - 8,19 (m, 2 H), 7,77 (dd, $J=8,5, 7,5$ Hz, 1 H), 7,47 (d, $J=9,0$ Hz, 1 H), 4,90 (spt, $J=6,0$ Hz, 1 H), 3,63 - 3,70 (m, 2 H), 2,87 - 3,07 (m, 3 H), 1,72 - 2,08 (m, 4H), 1,37 (d, $J=6,0$ Hz, 6 H)

Ejemplo 5

Sal de ácido trifluoroacético y 5-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1-(1-piperazini)isoquinolina (E5)



5

Se agitó 4-[5-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1-isoquinolinil]-1-piperazincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D15; 24 mg, 0,044 mmol), ácido trifluoroacético (1 ml, 13,0 mmol) y diclorometano (1 ml) a temperatura ambiente durante 1 h. Las muestras se disolvieron en DMSO (1 ml) y se purificaron mediante HPLC preparativa dirigida por masas (columna de fase de alquilamida supelcosil ABZ+Plus), eluyendo con los disolventes A/B (A: Agua + 0,1% de ácido fórmico, B: MeCN:Agua 95:5 + 0,05% de ácido fórmico). El disolvente se eliminó a vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (16 mg).

10

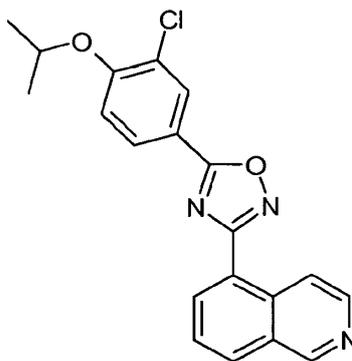
MS: 450 [MH⁺]

1 H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,89 (s ancho, 2 H), 8,53 (d, J=7,0 Hz, 1 H), 8,45 (d, J=8,5 Hz, 1 H), 8,30 - 8,38 (m, 2 H), 8,23 (s ancho, 1 H), 8,12 - 8,19 (m, 1 H), 7,83 (t, J=7,5 Hz, 1 H), 7,48 (d, J=9,0 Hz, 1 H), 4,90 (spt, J=6,0 Hz, 1 H), 3,35 - 3,59 (m, 8 H), 1,37 (d, J=6,0 Hz, 6 H)

15

Ejemplo 6

5-(5-{3-Cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)isoquinolina (E6)



Un vial de microondas se cargó con HATU (2,5 g, 6,57 mmol), trietilamina (1,48 ml, 10,7 mmol), ácido 3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]benzoico (D3; 1,15 g, 5,34 mmol) y N-hidroxi-5-isoquinolincarboximidamida (D1; 1 g, 5,34 mmol). La disolución se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El recipiente de reacción se selló y se calentó con irradiación de microondas a 130 °C durante 120 min. Después de enfriar, la mezcla de reacción se filtró. El sólido gris-marrón aislado se lavó con acetonitrilo antes de secarlo a vacío a 60°C para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido gris (738 mg, 37%).

20

MS: m/z [MH⁺] 366, 368.

25

1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 9,36 (s, 1 H), 8,87 (d, J=6,0 Hz, 1 H), 8,70 (d, J=6,0 Hz, 1 H), 8,63 (dd, J=7,0, 1,0 Hz, 1 H), 8,30 (d, J=2,0 Hz, 1 H), 8,17 (d, J=8,0 Hz, 1 H), 8,12 (dd, J=8,5, 2,0 Hz, 1 H), 7,76 (t, J=8,0, 7,0 Hz, 1 H), 7,09 (d, J=8,5 Hz, 1 H), 4,74 (spt, J=6,0 Hz, 1 H), 1,47 (d, J=6,0 Hz, 6 H)

Ejemplo 6 (Preparación alternativa)

5-(5-{3-Cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)isoquinolina (E6)

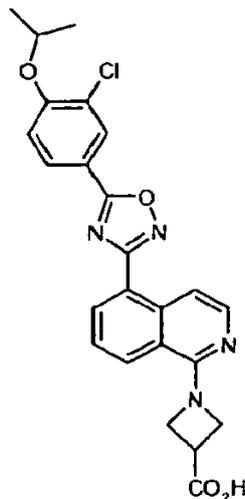
30

Se añadió N-hidroxi-5-isoquinolincarboximidamida (D1; 1,18 g, 6,30 mmol) a una disolución de cloruro de 3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]benzoilo (D4; 1,54 g, 6,62 mmol), trietilamina (0,966 ml, 6,93 mmol) y *N,N*-dimetilformamida (DMF) (10 ml) a 0°C bajo una capa de nitrógeno. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente durante 1 h y después se calentó a 120°C bajo nitrógeno durante la noche. La mezcla se dejó enfriar y después se filtró. Se recogió un sólido blanquecino y se lavó con acetonitrilo para proporcionar el compuesto del título (2,01 g).

MS: m/z 366 [MH⁺]

Ejemplo 7

Sal de amonio de ácido 1-[5-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1-isoquinolinil]-3-azetidincarboxílico (E7)



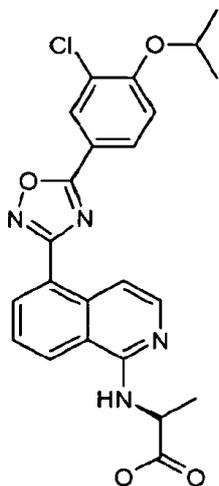
Una mezcla de ácido 3-azetidincarboxílico (Aldrich; 27,8 mg, 0,275 mmol), hidruro sódico (60%; 8,79 mg, 0,220 mmol) en sulfóxido de dimetilo (DMSO) (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 mins. Después se añadió 1-cloro-5-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)isoquinolina (D7; 44 mg, 0,110 mmol), y la mezcla de reacción se calentó a 120°C bajo nitrógeno durante la noche. La mezcla de reacción fría se cargó en una columna 10 g SCX y se eluyó con acetonitrilo seguido de un 10% de amoniaco en acetonitrilo. Las fracciones de amoniaco se combinaron y se evaporaron, y el residuo se disolvió en diclorometano y después se lavó con agua. La fase orgánica se hizo pasar a través de una frita hidrófoba y el disolvente se eliminó a vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (9 mg)

MS (ES) C₂₄H₂₁³⁵ClN₄O₄ requiere 464; encontrado 465 [M+H]⁺.

1 H RMN (DMSO-d₆) Desplazamiento: 8,44 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 8,10 - 8,26 (m, 4H), 7,99 (d, J = 6,0 Hz, 1 H), 7,64 - 7,73 (m, 1H), 7,46 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 4,89 (spt, J = 6,0 Hz, 1 H), 4,36 - 4,66 (m, 4H), 1,37 (d, J = 6,0 Hz, 6H)

Ejemplo 8

N-[5-(5-{3-Cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1-isoquinolinil]-L-alanina (E8)



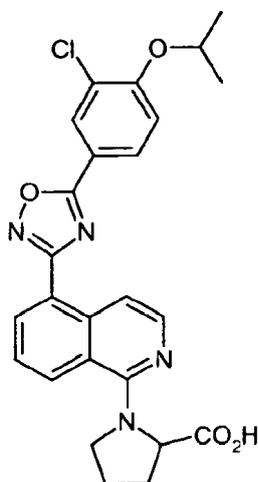
- 5 Una mezcla de L-alanina (27,8 mg, 0,312 mmol) e hidruro sódico (60%; 9,99 mg, 0,250 mmol) en sulfóxido de dimetilo (DMSO) (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 mins. Se añadió 1-cloro-5-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)isoquinolina (D7; 50 mg, 0,125 mmol) y la mezcla de reacción se dejó con agitación a 120°C bajo nitrógeno durante 48 hrs. La mezcla de reacción se cargó en una columna 10 g SCX y se lavó con acetonitrilo, y después se eluyó con un 10% de amoniaco en acetonitrilo. El disolvente se evaporó de las fracciones adecuadas y el residuo se disolvió en diclorometano y se lavó con agua. La fase orgánica se hizo pasar a través de una frita hidrófoba y el disolvente se eliminó a vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido naranja (29 mg)

MS (ES) $C_{23}H_{21}^{35}ClN_4O_4$ requiere 452; encontrado 453 $[M+H]^+$.

- 10 1H RMN (DMSO-d6) Desplazamiento: 8,68 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 8,44 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 8,23(d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,16 (dd, J = 9,0, 2,0 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,70 - 7,74 (m, 2H), 7,47 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 4,90 (spt, J = 6,0 Hz, 1H), 4,64 (quin, J = 7,5 Hz, 1H), 1,53 (d, J = 7,5 Hz, 3H), 1,37 (d, J = 6,0 Hz, 6H)

Ejemplo 9

1-[5-(5-{3-Cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1-isoquinolinil]prolina (E9)



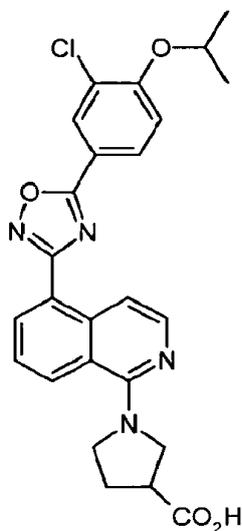
- 15 Una mezcla de hidruro sódico (60%; 9,99 mg, 0,250 mmol), sulfóxido de dimetilo (DMSO) (2 ml) y prolina (36,0 mg, 0,312 mmol) se agitó a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante 1 hora. Se añadió 1-cloro-5-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)isoquinolina (D7; 50 mg, 0,125 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 120°C bajo nitrógeno durante 3 hr. La mezcla de reacción enfriada se cargó en una columna SCX. La columna se lavó con metanol y después se eluyó mediante el uso de amoniaco metanólico 2 M. Las fracciones adecuadas se combinaron y el disolvente se eliminó a vacío para proporcionar un aceite naranja que se disolvió en DCM y se lavó con agua. La fase orgánica se hizo pasar a través de una frita hidrófoba y el disolvente se eliminó a vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido naranja (40 mg).

MS (ES) $C_{25}H_{23}^{35}ClN_4O_4$ requiere 478; encontrado 479 $[M+H]^+$.

- 25 1H RMN (DMSO-d6) Desplazamiento: 12,42 (s ancho, 1 H), 8,54 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 8,41 (d, J = 7,0 Hz, 1 H), 8,22 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,15 (dd, J = 9,0, 2,0 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,65 (dd, J = 8,5, 7,0 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 4,90 (spt, J = 6,0 Hz, 1 H), 4,74 (t, J = 7,5 Hz, 1 H), 4,08 - 4,18 (m, 1 H), 3,85 - 3,93 (m, 1H), 2,29 - 2,38 (m, 1 H), 2,02 - 2,13 (m, 1 H), 1,85 - 2,02 (m, 2H), 1,37 (d, J = 6,0 Hz, 6H)

Ejemplo 10

- 30 **Ácido 1-[5-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1-isoquinolinil]-3-pirrolidincarboxílico (E10)**



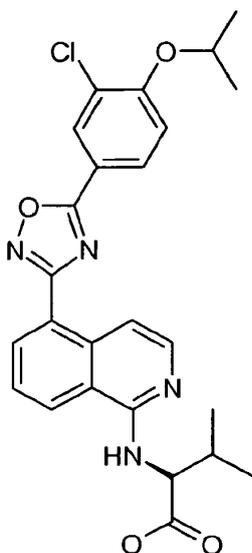
Una mezcla de ácido 3-pirrolidincarboxílico (ABCR Product List; 36,0 mg, 0,312 mmol), e hidruro sódico (60%; 9,99 mg, 0,250 mmol) en sulfóxido de dimetilo (DMSO) (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadió 1-cloro-5-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)isoquinolina (D7; 50 mg, 0,125 mmol) y la mezcla de reacción se dejó con agitación a 120°C bajo nitrógeno durante 3 horas. La mezcla de reacción enfriada se cargó en una columna SCX. La columna se lavó con metanol y después el producto deseado se eluyó con amoníaco 2 M en metanol. El disolvente se eliminó a vacío de las fracciones adecuadas para proporcionar un sólido amarillo. Se añadió hidróxido de litio (2,99 mg, 0,125 mmol), metanol (2,00 ml), agua (1 ml) y tetrahidrofurano (THF) (2,00 ml), y la mezcla se agitó a 80°C durante 1 hora. El disolvente se eliminó a vacío para proporcionar un sólido naranja que se trituró en éter y se filtró. El sólido se disolvió en agua y después se extrajo con éter. La fase orgánica se hizo pasar a través de una frita hidrófoba y el disolvente se eliminó a vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (9 mg).

MS (ES) $C_{25}H_{23}^{35}ClN_4O_4$ requiere 478; encontrado 479 $[M+H]^+$.

1 H RMN (DMSO-d₆) Desplazamiento: 12,46 (s ancho, 1H), 8,47 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,42 (d, J = 7,5 Hz, 1 H), 8,23 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 8,16 (dd, J = 9,0, 2,0 Hz, 1 H), 8,09 (d, J = 6,0 Hz, 1 H), 7,96 (d, J = 6,0 Hz, 1 H), 7,67 (t, J = 8,5, 7,5 Hz, 1 H), 7,47 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 4,90 (spt, J = 6,0 Hz, 1H), 3,90 - 4,02 (m, 2H), 3,77 - 3,89 (m, 2H), 3,19 (quin, J = 7,0 Hz, 1H), 2,11 - 2,27 (m, 2H), 1,37 (d, J = 6,0 Hz, 6H)

Ejemplo 11

N-[5-(5-{3-Cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1-isoquinolinil]-L-valina (E11)



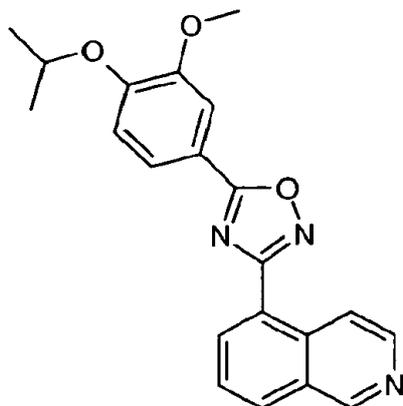
Una mezcla de L-valina (36,6 mg, 0,312 mmol) e hidruro sódico (60%; 9,99 mg, 0,250 mmol) en sulfóxido de dimetilo (DMSO) (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadió 1-cloro-5-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)isoquinolina (D7; 50 mg, 0,125 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 120°C bajo

nitrógeno durante 48 hr. La mezcla de reacción enfriada se cargó en una columna SCX. La columna se lavó con acetonitrilo y después el producto deseado se eluyó con un 20% de amoníaco en acetonitrilo. El disolvente se eliminó a vacío de las fracciones adecuadas para proporcionar un sólido naranja que se disolvió en DCM y se lavó con agua. La fase orgánica se hizo pasar a través de una frita hidrófoba y el disolvente se eliminó a vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido naranja (22 mg). MS (ES) $C_{25}H_{25}^{35}N_4O_4$ requiere 480; encontrado 481 $[M+H]^+$.

¹H RMN (DMSO-d₆) Desplazamiento: 8,77 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,44 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,15 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 6,0 Hz, 1 H), 7,86 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,72 (dd, J = 8,5, 7,5 Hz, 1 H), 7,46 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 7,5 Hz, 1 H), 4,89 (spt, J = 6,0 Hz, 1 H), 4,49 (t, J = 7,5 Hz, 1 H), 2,30 (dspt, J = 7,5, 6,5 Hz, 1H), 1,37 (d, J = 6,0 Hz, 6H), 1,10 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 1,05 (d, J = 6,5 Hz, 3H)

Ejemplo 12

5-{5-[4-[(1-metiletil)oxi]-3-(metiloxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}isoquinolina (E12)



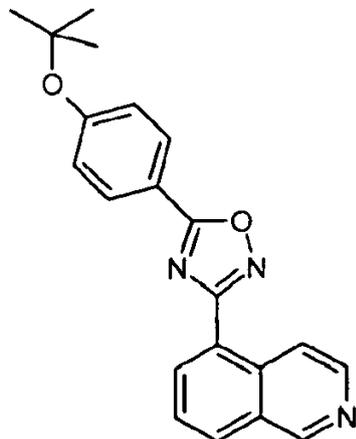
Una mezcla de ácido 4-[(1-metiletil)oxi]-3-(metiloxi)benzoico (Journal of the American Chemical Society (1955), 77 757-8; 135 mg, 0,641 mmol), HATU (244 mg, 0,641 mmol), base de Hunig (0,3 ml, 1,718 mmol) en N,N-dimetilformamida (DMF) (1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hr antes de la adición de N-hidroxi-5-isoquinolin-carboximidamida (D1; 100 mg, 0,534 mmol) en N,N-dimetilformamida (DMF) (1 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2-3 hrs y después se calentó en un microondas a 140 °C durante 1,5 hr. La mezcla de reacción se concentró a vacío, se disolvió en 1-2 ml de N-metilpirrolidinona y se purificó mediante HPLC preparativa (columna Waters Sunfire C18, eluyendo con los disolventes A/B (A: Agua + 0,1% de ácido fórmico, B: MeCN + 0,1% de ácido fórmico)). Se evaporó el disolvente a vacío para proporcionar el compuesto del título (5 mg).

MS (ES) $C_{21}H_{19}N_3O_3$ requiere 361; encontrado 362 $[M+H]^+$.

¹H RMN (DMSO-d₆) Desplazamiento: 9,54 (d, J = 1,0 Hz, 1 H), 8,79 (dt, J=6,0, 1,0 Hz, 1H), 8,72 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 8,66 (dd, J = 7,5, 1,0 Hz, 1 H), 8,45 (dt, J = 8,0, 1,0 Hz, 1H), 7,94 (dd, J = 8,0, 7,5 Hz, 1H), 7,84 (dd, J = 8,5, 2,0 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,78 (spt, J = 6,0 Hz, 1H), 3,91 (s, 3H), 1,33 (d, J = 6,0 Hz, 6H)

Ejemplo 13

5-(5-[4-[(1,1-dimetiletil)oxi]fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}isoquinolina (E13)

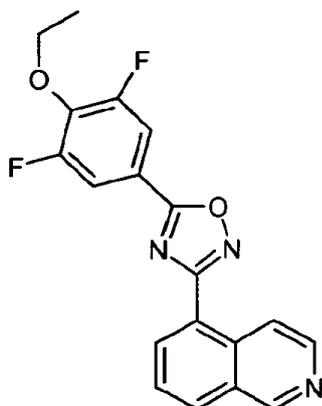


Una mezcla de ácido 4-[(1,1-dimetiletil)oxi]benzoico (Apin chemicals) (117 mg, 0,603 mmol), HATU (232 mg, 0,610 mmol), base de Hunig (0,263 mL, 1,506 mmol) en N,N-Dimetilformamida (DMF) (1 ml) se agitó durante 1 hr antes de la adición de N-hidroxi-5-isoquinolincarboximidamida (D1; 94 mg, 0,502 mmol) en N,N-dimetilformamida (DMF) (1 ml). La reacción se dejó con agitación a temperatura ambiente durante 2 hrs y después se calentó a 120 °C durante 2 hr en el microondas. La mezcla de reacción se concentró a vacío y se purificó mediante HPLC preparativa (columna Waters Sunfire C18, eluyendo con los disolventes A/B (A: Agua + 0,1% de ácido fórmico, B: MeCN + 0,1% de ácido fórmico)) para proporcionar el compuesto del título (31,5 mg)

MS (ES) $C_{21}H_{19}N_3O_2$ requiere 345; encontrado 346 $[M+H]^+$. 1 H RMN (DMSO-d₆) Desplazamiento: 9,57 (s, 1 H), 8,82 (d, J = 6,0 Hz, 1 H), 8,72 (d, J = 6,0 Hz, 1 H), 8,66 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 8,47 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 8,17 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,96 (dd, J = 8,5, 7,5 Hz, 1 H), 7,28 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 1,44 (s, 9H)

Ejemplo 14

5-{5-[4-(etiloxi)-3,5-difluorofenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}isoquinolina (E14)



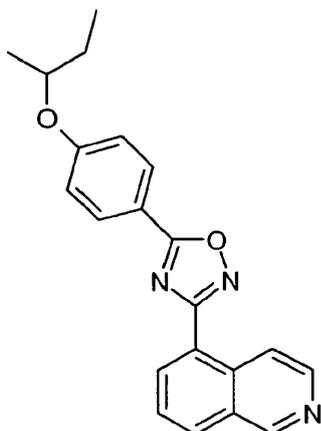
Una mezcla de ácido 4-(etiloxi)-3,5-difluorobenzoico (JRD Fluorochemicals Ltd; 130 mg, 0,641 mmol), HATU (244 mg, 0,641 mmol), base de Hunig (0,3 ml, 1,718 mmol) en N,N-dimetilformamida (DMF) (1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hr antes de la adición de N-hidroxi-5-isoquinolincarboximidamida (D1; 100 mg, 0,534 mmol) en N,N-dimetilformamida (DMF) (1 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2-3 hrs y después se calentó en un microondas a 140 °C durante 1,5 hr. La mezcla de reacción se concentró a vacío y se purificó mediante HPLC preparativa (columna Waters Atlantis, eluyendo con los disolventes A/B (A: Agua + 0,1% de ácido fórmico, B: MeCN + 0,1% de ácido fórmico)) para proporcionar el compuesto del título (11 mg)

MS (ES) $C_{19}H_{13}F_2N_3O_2$ requiere 353; encontrado 354 $[M+H]^+$.

1 H RMN (DMSO-d₆) Desplazamiento: 9,50 (s, 1 H), 8,74 (d, J = 6,0 Hz, 1 H), 8,71 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 8,60-8,64 (m, 1 H), 8,44 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,92 (dd, J = 8,0, 7,5 Hz, 1H), 4,38 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 1,37 (t, J = 7,0 Hz, 3H)

Ejemplo 15

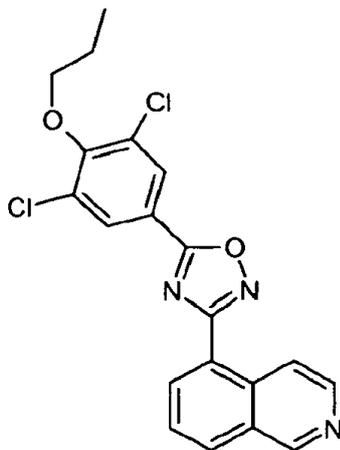
5-(5-{4-[(1-metilpropil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il}isoquinolina (E15)



- Una mezcla de 5-(5-{4-[(1-metilpropil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)isoquinolina, ácido 4-[(1-metilpropil)oxi]benzoico (Journal of the American Chemical Society (1939), 61, 3050; 125 mg, 0,641 mmol), HATU (244 mg, 0,641 mmol), base de Hunig (0,3 ml, 1,718 mmol) en N,N-dimetilformamida (DMF) (1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hr antes de la adición de N-hidroxi-5-isoquinolincarboximidamida (D1; 100 mg, 0,534 mmol) en N,N-dimetilformamida (DMF) (1 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2-3 hrs y después se calentó en un microondas a 140 °C durante 1,5 hr. La mezcla enfriada se concentró a vacío, se disolvió en 1-2 ml de N-metilpirrolidinona y se purificó mediante HPLC preparativa (columna Waters Sunfire C18, eluyendo con los disolventes A/B (A: Agua + 0,1% de ácido fórmico, B: MeCN + 0,1% de ácido fórmico)) para proporcionar el compuesto del título (16 mg)
- 10 MS (ES) $C_{21}H_{19}N_3O_2$ requiere 345; encontrado 346 $[M+H]^+$.
- 1 H RMN (DMSO-d₆) Desplazamiento: 9,56 (s, 1 H), 8,82 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 8,72 (d, J = 6,0 Hz, 1 H), 8,66 (dd, J = 7,5, 1,0 Hz, 1 H), 8,47 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,18 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,95 (dd, J = 8,0, 7,5 Hz, 1 H), 7,21 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 4,60 (sxt, J = 6,0 Hz, 1H), 1,59 - 1,78 (m, 2H), 1,30 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 0,95 (t, J = 7,5 Hz, 3H)

Ejemplo 16

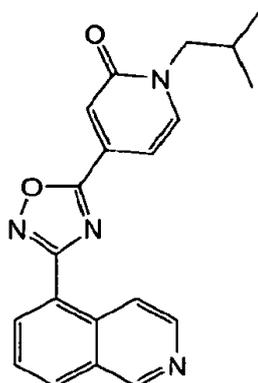
- 15 **5-{5-[3,5-Dicloro-4-(propiloxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}isoquinolina (E16)**



- Una mezcla de ácido 3,5-dicloro-4-(propiloxi)benzoico, (Maybridge) (150 mg, 0,603 mmol), HATU (232 mg, 0,610 mmol), base de Hunig (0,263 mL, 1,506 mmol) y N,N-dimetilformamida (DMF) (1 ml) se agitó durante 1 hr antes de la adición de N-hidroxi-5-isoquinolincarboximidamida (D1; 94 mg, 0,502 mmol) en N,N-dimetilformamida (DMF) (1 ml). La mezcla de reacción se dejó con agitación durante 2 hrs a temperatura ambiente y después se calentó a 120 °C durante 2 hr en un microondas. La mezcla de reacción enfriada se concentró a vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa dirigida por masas (columna Supelcosil ABZ+Plus, eluyendo con los disolventes A/B (A: Agua + 0,1% de ácido fórmico, B: MeCN:Agua 95:5 + 0,05% de ácido fórmico)) para proporcionar el compuesto del título (23 mg)
- 20 MS (ES) $C_{20}H_{15}^{35}Cl_2N_3O_2$ requiere 400; encontrado 401 $[M+H]^+$.
- 1 H RMN (DMSO-d₆) Desplazamiento: 9,49 (d, J = 1,0 Hz, 1 H), 8,74 (dt, J = 6,0, 1,0 Hz, 1H), 8,71 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 8,63 (dd, J = 7,5, 1,0 Hz, 1H), 8,43 (dt, J = 8,0, 1,0 Hz, 1 H), 8,32 (s, 2H), 7,91 (dd, J = 8,0, 7,5 Hz, 1H), 4,10 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 1,84 (qt, J = 7,5, 6,5 Hz, 2H), 1,06 (t, J = 7,5 Hz, 3H)

Ejemplo 17

- 30 **4-[3-(5-Isoquinolinil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1-(2-metilpropil)-2(1H)-piridinona (E17)**



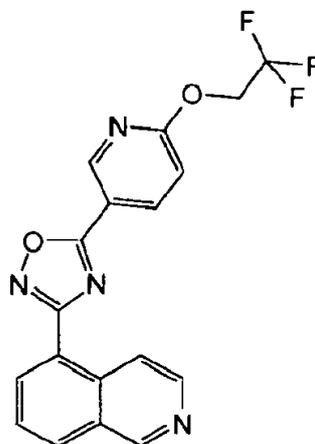
- 5 Se agitó ácido 1-(2-metilpropil)-2-oxo-1,2-dihidro-4-piridincarboxílico (D28; 57 mg, 0,294 mmol) en DMF (0,5 ml) con HATU (122 mg, 0,321 mmol) y DIPEA (0,14 ml, 0,802 mmol) a temperatura ambiente durante 30 mins antes de añadir una disolución de N-hidroxi-5-isoquinolincarboximidamida (D1, 50 mg, 0,267 mmol) en DMF (0,5 ml). La mezcla resultante se calentó a 120°C durante 40 mins en un microondas Biotage Initiator. El disolvente se eliminó a vacío, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de sílice, eluyendo con un 0-4 % de metanol en diclorometano. Las fracciones relevantes se combinaron y se concentraron a vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo pálido (5 mg).

MS: m/z 347/348 [MH⁺].

- 10 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (entre otros): 9,37 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 8,85 (dt, J = 6,0, 1,0 Hz, 1 H), 8,71 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 8,63 (dd, J = 7,5, 1,0 Hz, 1 H), 8,19 (dt, J = 8,0, 1,0 Hz, 1 H), 7,77 (dd, J = 8,0, 7,5 Hz, 1 H), 7,50 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 7,45 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 6,92 (dd, J = 7,0, 2,0 Hz, 1H), 3,84 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 2,18 - 2,33 (m, 1H), 1,00 (d, J = 6,5 Hz, 6H).

Ejemplo 18

- 15 **5-(5-{6-[(2,2,2-Trifluoroetil)oxi]-3-piridinil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)isoquinolina (E18)**



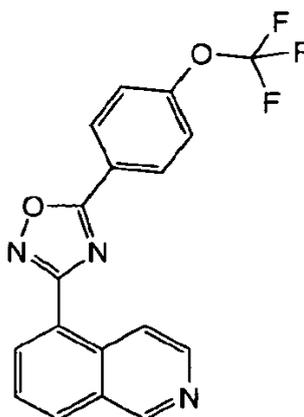
- 20 Se agitó ácido 6-[(2,2,2-trifluoroetil)oxi]-3-piridincarboxílico (Fluorochem; 130 mg, 0,642 mmol) en DMF (1 ml) con HATU (244 mg, 0,642 mmol) y DIPEA (0,28 ml, 1,605 mmol) a temperatura ambiente durante 30 mins antes de añadir una disolución de N-hidroxi-5-isoquinolincarboximidamida (D1, 100 mg, 0,535 mmol) en DMF (1 ml). La mezcla resultante se calentó a 120°C durante 30 mins en un microondas Biotage Initiator. El disolvente se eliminó a vacío, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de sílice, eluyendo con un 0-60 % de acetato de etilo en ciclohexano. Las fracciones relevantes se combinaron y se concentraron a vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (28 mg).

MS: m/z 373/374 [MH⁺].

- 25 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 9,37 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 9,09 (dd, J = 2,5, 0,5 Hz, 1H), 8,87 (dt, J = 6,0, 1,0 Hz, 1 H), 8,71 (d, J = 6,0 Hz, 1 H), 8,65 (dd, J = 7,5, 1,0 Hz, 1H), 8,49 (dd, J = 9,0, 2,5 Hz, 1 H), 8,19 (dt, J = 8,0, 1,0 Hz, 1 H), 7,78 (dd, J = 8,0, 7,5 Hz, 1 H), 7,09 (dd, J = 9,0, 0,5 Hz, 1 H), 4,90 (q, J = 8,5 Hz, 2H).

Ejemplo 19

- 5-(5-{4-[(Trifluorometil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)isoquinolina (E19)**



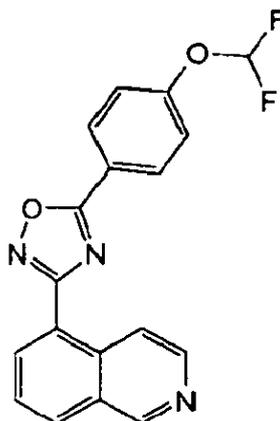
- 5 Se agitó ácido 4-[(trifluorometil)oxi]benzoico (Aldrich; 132 mg, 0,642 mmol) en DMF (1 ml) con HATU (244 mg, 0,642 mmol) y DIPEA (0,28 ml, 1,605 mmol) a temperatura ambiente durante 30 mins antes de añadir una disolución de *N*-hidroxi-5-isoquinolincarboximidamida (D1, 100 mg, 0,535 mmol) en DMF (1 ml). La mezcla resultante se calentó a 120°C durante 30 mins en un microondas Biotage Initiator. El disolvente se eliminó a vacío, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de sílice, eluyendo con un 0-80 % de acetato de etilo en ciclohexano. Las fracciones relevantes se combinaron y se concentraron a vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (88 mg).

MS: m/z 358/359 [MH⁺].

- 10 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9,50 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 8,75 (dt, J = 6,0, 1,0 Hz, 1 H), 8,71 (d, J = 6,0 Hz, 1 H), 8,63 (dd, J = 7,5, 1,0 Hz, 1H), 8,44 (dt, J = 8,0, 1,0 Hz, 1H), 8,41 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,93 (dd, J = 8,0, 7,5 Hz, 1H), 7,71 (dq, J = 9,0, 1,0 Hz, 2H).

Ejemplo 20

5-(5-{4-[(Difluorometil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)isoquinolina (E20)

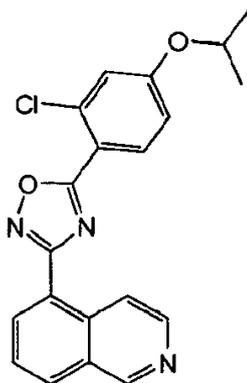


- 15 Se agitó ácido 4-[(difluorometil)oxi]benzoico (Aldrich; 121 mg, 0,642 mmol) en DMF (1 ml) con HATU (244 mg, 0,642 mmol) y DIPEA (0,28 ml, 1,605 mmol) a temperatura ambiente durante 30 mins antes de añadir una disolución de *N*-hidroxi-5-isoquinolincarboximidamida (D1, 100 mg, 0,535 mmol) en DMF (1 ml). La mezcla resultante se calentó a 110 °C durante 2 hrs en un microondas Biotage Initiator. El disolvente se eliminó a vacío, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de sílice, eluyendo con un 0-100 % de acetato de etilo en ciclohexano. Las fracciones relevantes se combinaron y se concentraron a vacío para proporcionar un material bruto, que se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa dirigida por masas (columna Supelcosil ABZ+Plus, eluyendo con los disolventes A/B (A: Agua + 0,1% de ácido fórmico, B: MeCN:Agua 95:5 + 0,05% de ácido fórmico)) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (48 mg).

- 25 MS: m/z 340/341 [MH⁺].

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 9,36 (s, 1H), 8,87 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 8,71 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 8,64 (dd, J = 7,5, 1,0 Hz, 1H), 8,31 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 8,18 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,77 (t, J = 8,0, 7,5 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,66 (t, J = 73,0 Hz, 1H).

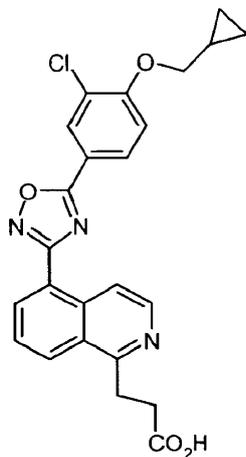
Ejemplo 21

5-(5-{2-Cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)isoquinolina (E21)

5 Se agitó *N*-hidroxi-5-isoquinolincarboximidamida (D1, 30 mg, 0,160 mmol) en DMF (0,7 ml) con 2-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]benzoato de metilo (D32; 40,3 mg, 0,176 mmol) e hidruro sódico (60%; 4,61 mg, 0,115 mmol) en un microondas Biotage Initiator a 100 °C durante 30 mins. La mezcla enfriada se concentró a vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa dirigida por masas (columna Supelcosil ABZ+Plus, eluyendo con los disolventes A/B (A: Agua + 0,1% de ácido fórmico, B: MeCN:Agua 95:5 + 0,05% de ácido fórmico)) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido (8 mg).

MS: *m/z* 366/368 [MH⁺].

10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 9,36 (d, J = 1,0 Hz, 1 H), 8,93 (dt, J = 6,0, 1,0 Hz, 1H), 8,69 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 8,65 (dd, J = 7,5, 1,0 Hz, 1H), 8,18 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,17 (dt, J = 8,0, 1,0 Hz, 1 H), 7,76 (dd, J = 8,0, 7,5 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 2,5 Hz, 1 H), 6,96 (dd, J = 9,0, 2,5 Hz, 1 H), 4,67 (spt, J = 6,0 Hz, 1 H), 1,41 (d, J = 6,0 Hz, 6H).

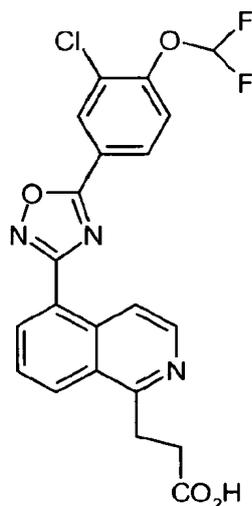
Ejemplo 22**Ácido 3-[5-(5-{3-cloro-4-[(ciclopropilmetil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1-isoquinolinil]propanoico (E22)**

15 Una disolución de 3-[5-(5-{3-cloro-4-[(ciclopropilmetil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1-isoquinolinil]propanoato de 1,1-dimetiletilo (D45; 22 mg, 0,043 mmol) en HCl 4 N en 1,4-dioxano (4 ml) se dejó reposar a temperatura ambiente durante 2 h. El disolvente se evaporó para proporcionar un sólido blanco, que se trituró con éter seco para proporcionar un sólido blanco (15 mg). La muestra se disolvió en NMP (0,5 ml) y se purificó mediante HPLC preparativa dirigida por masas (columna Supelcosil ABZ+Plus, eluyendo con los disolventes A/B (A: Agua + 0,1% de ácido fórmico, B: MeCN:Agua 95:5 + 0,05% de ácido fórmico)). Se evaporó el disolvente a vacío para proporcionar el compuesto del título (5 mg).

MS (ES) C₂₄H₂₀³⁵ClN₃O₄ requiere 449; encontrado 450 [M+H]⁺.

25 1H RMN (DMSO-d₆) Desplazamiento: 12,03 (s ancho, 1H), 8,54 - 8,62 (m, 4H), 8,25 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,17 (dd, J = 9,0, 2,0 Hz, 1H), 7,89 (dd, J = 8,5, 7,5 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 4,09 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 3,61 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,89 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 1,26 - 1,37 (m, 1 H), 0,60 - 0,66 (m, 2H), 0,39 - 0,43 (m, 2H)

Ejemplo 23**Ácido 3-[5-(5-{3-cloro-4-[(difluorometil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1-isoquinolinil]propanoico (E23)**



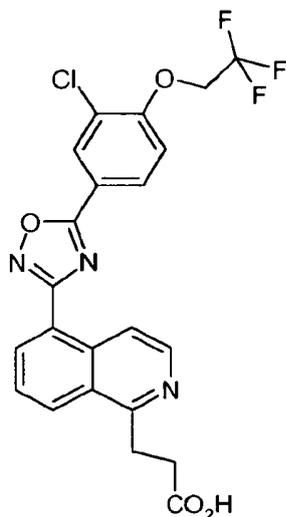
5 Se disolvió 3-[5-(5-(3-cloro-4-[(difluorometil)oxi]fenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1-isoquinolinil]propanoato de 1,1-dimetiletilo (D46; 32 mg, 0,064 mmol) en cloruro de hidrógeno 4 M en 1,4-dioxano, y la disolución se dejó reposar a temperatura ambiente durante 2 h. El disolvente se evaporó a vacío para proporcionar un sólido blanco que se trituró bajo éter seco (3x5 ml) para proporcionar un sólido blanco. La muestra se disolvió en 1:1 de MeOH:DMSO (1 ml) y se purificó mediante HPLC preparativa dirigida por masas (columna Supelcosil ABZ+Plus, eluyendo con los disolventes A/B (A: Agua + 0,1% de ácido fórmico, B: MeCN:Agua 95:5 + 0,05% de ácido fórmico)). El disolvente se evaporó a vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (12,8 mg)

MS (ES) $C_{21}H_{14}^{35}ClF_2N_3O_4$ requiere 445; encontrado 446 $[M+H]^+$.

10 1H RMN (DMSO- d_6) Desplazamiento: 12,04 (s ancho, 1H), 8,55 - 8,65 (m, 4H), 8,43 (s, 1H), 8,30 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,91 (dd, J = 8,5, 7,5 Hz, 1 H), 7,67 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,54 (t, J = 72,0 Hz, 1H), 3,62 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,89 (t, J = 7,0 Hz, 2H), la mala calidad de la línea impide la observación de acoplamiento finos < 2 Hz.

Ejemplo 24

15 **Hidrocloruro de ácido 3-[5-(5-(3-cloro-4-[(2,2,2-trifluoroetil)oxi]fenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1-isoquinolinil]propanoico (E24)**



20 Se disolvió 3-[5-(5-(3-cloro-4-[(2,2,2-trifluoroetil)oxi]fenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1-isoquinolinil]propanoato de 1,1-dimetiletilo (D47; 55 mg, 0,103 mmol) en HCl 4 N en 1,4-dioxano (4 ml), y la disolución se dejó reposar a temperatura ambiente durante 2 h. Se formó un precipitado blanco que se retiró mediante filtración, se lavó con éter seco y se secó para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (33 mg)

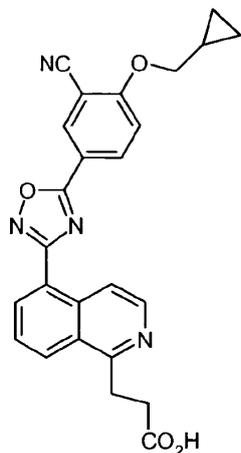
MS (ES) $C_{22}H_{15}^{35}ClF_3N_3O_4$ requiere 477; encontrado 478 $[M+H]^+$.

1H RMN (DMSO- d_6) Desplazamiento: 8,82 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 8,77 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,72 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 8,63 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 8,33 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,26 (dd, J = 9,0, 2,0 Hz, 1H), 8,03 (dd, J = 8,5, 7,0 Hz, 1H), 7,59 (d, J =

9,0 Hz, 1H), 5,09 (q, J = 8,5 Hz, 2H), 3,73 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,92 (t, J = 7,0 Hz, 2H), grado de sal de HCl sin determinar.

Ejemplo 25

Ácido 3-[5-(5-{3-ciano-4-[(ciclopropilmetil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1-isoquinolinil]propanoico (E25)



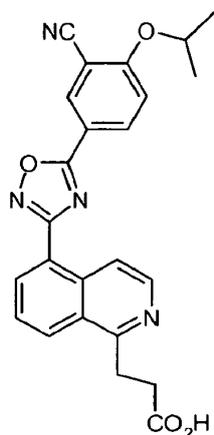
Se disolvió 3-[5-(5-{3-ciano-4-[(ciclopropilmetil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1-isoquinolinil]propanoato de 1,1-dimetiletilo (D48; 36 mg, 0,072 mmol) en HCl 4 N en 1,4-dioxano (4 ml), y la mezcla se dejó reposar a temperatura ambiente durante 4,5 h. El disolvente se evaporó a vacío y el residuo se trituró con éter seco para proporcionar un sólido blanco que se disolvió en N-metil-2-pirrolidiona (1 ml) y se purificó mediante HPLC preparativa dirigida por masas (columna Supelcosil ABZ+Plus, eluyendo con los disolventes A/B (A: Agua + 0,1% de ácido fórmico, B: MeCN:Agua 95:5 + 0,05% de ácido fórmico)). El disolvente se secó bajo una corriente de nitrógeno para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (10,5 mg)

MS (ES) $C_{25}H_{20}N_4O_4$ requiere 440; encontrado 441 $[M+H]^+$.

1H RMN (DMSO-d₆) Desplazamiento: 8,54 - 8,63 (m, 5H), 8,47 (dd, J = 9,0, 2,0 Hz, 1H), 7,90 (dd, J = 8,0, 7,5 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 4,18 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 3,61 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,88 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 1,22 - 1,39 (m, 1 H), 0,61 - 0,69 (m, 2H), 0,39 - 0,47 (m, 2H)

Ejemplo 26

Hidrocloruro de ácido 3-[5-(5-{3-ciano-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1-isoquinolinil]propanoico (E26)



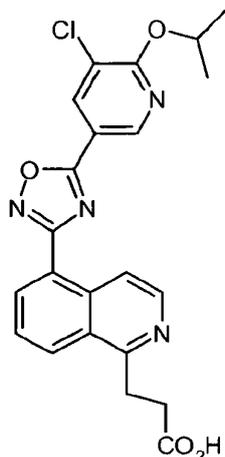
Se disolvió 3-[5-(5-{3-ciano-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1-isoquinolinil]propanoato de 1,1-dimetiletilo (D52; 66 mg, 0,133 mmol) en cloruro de hidrógeno 4 M en 1,4-dioxano (4 ml), y la mezcla se dejó reposar a temperatura ambiente durante 2 h. El disolvente se evaporó a vacío para proporcionar una goma incolora que se trituró bajo éter seco (5 ml) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (54 mg).

MS (ES) $C_{24}H_{20}^{35}ClN_4O_4$ requiere 428; encontrado 429 $[M+H]^+$.

1H RMN (DMSO-d6) Desplazamiento: 8,85 (d, J = 6,5 Hz, 1 H), 8,79 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,72 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 8,64 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 8,59 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,47 (dd, J = 9,0, 2,0 Hz, 1 H), 8,05 (dd, J = 8,5, 7,5 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 5,00 (spt, J = 6,0 Hz, 1H), 3,74 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,93 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 1,40 (d, J = 6,0 Hz, 6H)

5 **Ejemplo 27**

Ácido 3-[5-(5-{5-cloro-6-[(1-metiletil)oxi]-3-piridinil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1-isoquinolinil]propanoico (E27)



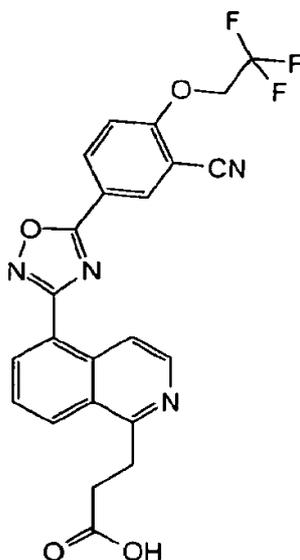
10 Se disolvió 3-[5-(5-{5-cloro-6-[(1-metiletil)oxi]-3-piridinil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1-isoquinolinil]propanoato de 1,1-dimetiletilo (D53; 54 mg, 0,111 mmol) en cloruro de hidrógeno 4 M en 1,4-dioxano (10 ml), y la mezcla se dejó reposar a temperatura ambiente durante 2 h. El disolvente se evaporó a vacío para proporcionar una goma incolora que se trituró bajo éter seco (5 ml) para proporcionar un sólido blanco que se disolvió en NMP (0,5 ml) y se purificó mediante HPLC preparativa dirigida por masas (columna Supelcosil ABZ+Plus, eluyendo con los disolventes A/B (A: Agua + 0,1% de ácido fórmico, B: MeCN:Agua 95:5 + 0,05% de ácido fórmico)). Se evaporó el disolvente a vacío para proporcionar el compuesto del título (2,2 mg).

15 MS (ES) $C_{22}H_{19}^{35}ClN_4O_4$ requiere 438; encontrado 439/440 $[M+H]^+$.

1H RMN (DMSO-d6) Desplazamiento: 8,98 (1H, d), 8,57 (5H, m), 7,89 (1H, dd), 5,46 (spt, 1H), 3,61 (t, 2H), 2,88 (t, 2H), 1,40 (d, 6H)

Ejemplo 28

Ácido 3-[5-(5-{3-ciano-4-[(2,2,2-trifluoroetil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1-isoquinolinil]propanoico (E28)



20 Se agitó 3-[5-(5-{3-ciano-4-[(2,2,2-trifluoroetil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1-isoquinolinil]propanoato de 1,1-dimetiletilo (D49; 164 mg, 0,313 mmol) en HCl 4 M en dioxano (3 ml) a temperatura ambiente durante 2,5 hrs. El disolvente

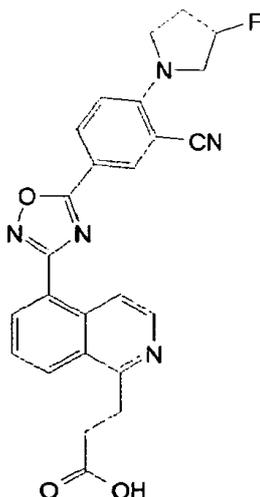
se eliminó a vacío y el residuo se trituró bajo éter dietílico. La filtración proporcionó un sólido que se secó en un horno de vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (125 mg).

MS: m/z 469/470 [MH^+].

1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 8,67 - 8,81 (m, 4H), 8,62 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 8,58 (dd, $J = 9,0, 2,0$ Hz, 1H), 8,02 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,69 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 5,20 (q, $J = 8,5$ Hz, 2H), 3,70 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H), 2,92 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H).

Ejemplo 29

Ácido 3-(5-{5-[3-ciano-4-(3-fluoro-1-pirrolidinil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1-isoquinolinil)propanoico (E29)



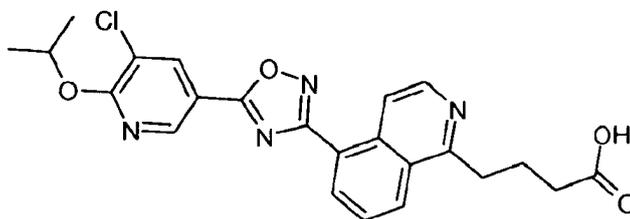
Se agitó 3-(5-{5-[3-ciano-4-(3-fluoro-1-pirrolidinil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1-isoquinolinil)propanoato de 1,1-dimetiletilo (D51; 14 mg, 0,027 mmol) en HCl 4 M en dioxano (1 ml) a temperatura ambiente durante 7 hrs. La mezcla se concentró en un aparato de purga y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa dirigida por masas (columna Supelcosil ABZ+Plus, eluyendo con los disolventes A/B (A: Agua + 0,1% de ácido fórmico, B: MeCN:Agua 95:5 + 0,05% de ácido fórmico)) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (2 mg).

MS: m/z 458/459 [MH^+].

1H RMN (DMSO- d_6) δ : 8,54 - 8,61 (m, 4H), 8,34 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,18 (dd, $J = 9,0, 2,0$ Hz, 1H), 7,88 (dd, $J = 8,0, 7,5$ Hz, 1H), 7,05 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 5,43 - 5,61 (m, 1H), 3,76 - 4,10 (m, 4H), 3,61 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H), 2,88 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H), 2,12 - 2,42 (m, 2H).

Ejemplo 30

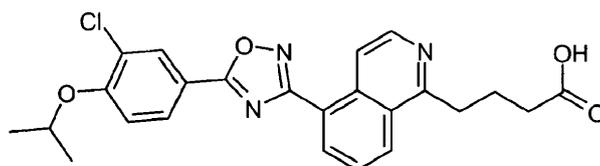
Ácido 4-[5-(5-{5-cloro-6-[(1-metiletil)oxi]-3-piridinil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1-isoquinolinil]butanoico (E30)



Se añadió hidróxido sódico (50 mg) a una suspensión de 4-[5-(5-{5-cloro-6-[(1-metiletil)oxi]-3-piridinil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1-isoquinolinil]butanoato de etilo (D44; 0,36 g) en isopropanol (5 ml) y agua (5 ml). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 2 horas. Después de enfriar, el isopropanol se evaporó a vacío y la disolución acuosa restante se acidificó con HCl ac. (0,5 N) a pH=5. El sólido se recogió y se lavó con DMF (5 ml) y acetonitrilo (5 ml) para proporcionar el compuesto del título (0,19 g). δH (DMSO- d_6 , 400 MHz): 1,39 (6H, d), 2,05 (2H, m), 2,40 (2H, m), 3,37 (2H, m), 5,46 (1H, m), 7,88 (1H, dd), 8,57 (5H, m), 8,97 (1H, d), 12,04 (1H, s). MS (ES): $C_{23}H_{21}ClN_4O_4$ requiere 452; Encontrado 453,2 ($M+H^+$).

Ejemplo 31

Ácido 4-[5-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1-isoquinolinil]butanoico (E31)

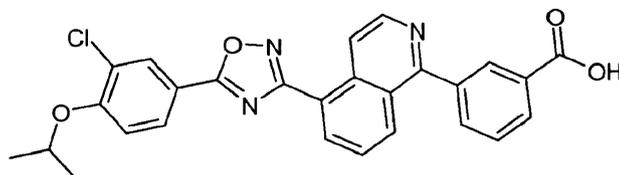


Se añadió hidróxido sódico (16 mg) a una suspensión de 4-[5-(5-(3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-isoquinolinil]butanoato de etilo (D41; 0,1 g) en isopropanol (10 ml) y agua (10 ml). La mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 2 horas. Después de enfriar, el isopropanol se evaporó a vacío y la disolución acuosa restante se acidificó con HCl ac. (0,5 N) a pH=1. La disolución acuosa se extrajo con DCM (2 x 20 ml). Las fracciones orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato sódico anhidro. La solución seca se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se lavó con THF (3 x 10 ml) para proporcionar el compuesto del título (15 mg). δ H (DMSO- d_6 , 400 MHz): 1,37 (6H, d), 2,04 (2H, m), 2,40 (2H, m), 3,34 (2H, m), 4,89 (1 H, m), 7,47 (1 H, d), 7,88 (1 H, dd), 8,17 (1 H, dd), 8,24 (1 H, d), 8,57 (4H, m), 12,11 (1 H, s).

MS (ES): $C_{24}H_{22}ClN_3O_4$ requiere 451; Encontrado 452,2 ($M+H^+$).

Ejemplo 32

Ácido 3-[5-(5-(3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1-isoquinolinil]benzoico (E32)



Se añadió carbonato sódico (85 mg) y $PdCl_2(dppf)_2$ (50 mg) secuencialmente a una suspensión de 1-bromo-5-(5-(3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)isoquinolina (D40; 180 mg) y ácido 3-(dihidroboranil)benzoico (Aldrich; 99 mg) en 1,2-dimetoxietano (DME; 2 ml), etanol (1 ml) y agua (1 ml). La suspensión resultante se calentó a 80 °C y se agitó durante la noche. El disolvente se evaporó a vacío y el residuo se purificó mediante MDAP para proporcionar el compuesto del título (20 mg). δ H (DMSO- d_6 , 400 MHz): 1,37 (6H, d), 4,90 (1 H, m), 7,48 (1H, d), 7,73 (1 H, t), 7,86 (1 H, t), 7,95 (1 H, dd), 8,19 (5H, m), 8,60 (1 H, dd), 8,78 (2H, m), 13,17 (1 H, s ancho).

MS (ES): $C_{27}H_{20}ClN_3O_4$ requiere 485; Encontrado 486,2 ($M+H^+$).

Ensayo de unión de GTPyS y S1P1

Para las preparaciones de las membranas todas las etapas se realizaron a 4 °C. Se cultivaron células de hepatoma de rata que expresaban de manera estable el receptor humano S1P1 o células de leucemia basófila de rata (RBL) que expresaban de manera estable el receptor humano S1P3 hasta el 80% de confluencia antes de ser recolectadas en 10 ml de solución salina tamponada con fosfato (PBS) y centrifugadas a 1200 rpm durante 5 minutos. Después de la eliminación del sobrenadante, se resuspendió el sedimento y las células se homogeneizaron en un mezclador Waring de vidrio durante 2 ráfagas de 15 segundos en 200 ml de tampón (HEPES 50 mM, leupeptina 1 mM, bacitracina 25 μ g/ml, EDTA 1 mM, PMSF 1 mM, pepstatina A 2 μ M). Se sumergió el mezclador en hielo durante 5 minutos después de la primera ráfaga y 10-40 minutos después de la ráfaga final para permitir que se disipara la espuma. Después se centrifugó el material a 500 g durante 20 minutos y el sobrenadante se centrifugó durante 36 minutos a 48.000 g. El sedimento se resuspendió en el mismo tampón como antes pero sin PMSF y Pepstatina A. A continuación, el material se hizo pasar a través de una aguja de 0,6 mm, ajustado al volumen requerido (normalmente 4x el volumen del sedimento celular original), se dividió en alícuotas y se almacenó congelado a -80°C.

Las membranas del hepatoma de rata con S1P1 humano (1,5 μ g/pocillo) se adhirieron a perlas del ensayo de proximidad de centelleo (SPA) recubiertas con aglutinina de germen de trigo (WGA) (0,125 mg/pocillo) en tampón de ensayo (HEPES 20 mM, $MgCl_2$ 10 mM, NaCl 100 mM y pH ajustado a 7,4 usando KOH 5 M, y también se añadieron GDP 10 μ M FAC (concentración final de ensayo) y saponina a 90g/ml FAC).

Después de 30 minutos de pre-acoplamiento en hielo, la suspensión de perlas y membranas se dispensó en una placa Greiner blanca de 384 pocillos LV de polipropileno (5 μ l/pocillo), que contenía 0,1 μ l del compuesto. Se añadieron entonces a las placas del agonista 5 μ l/pocillo de [35 S]-GTPyS (concentración final del radioligando 0,5 nM) preparado en tampón de ensayo. Se centrifugó entonces el cóctel del ensayo final (10,1 μ l) a 1000 rpm durante 5 minutos y después se leyó inmediatamente en un lector Viewlux.

Todos los compuestos de ensayo se disolvieron en DMSO a una concentración 10 mM y se prepararon en DMSO al 100% usando una etapa de dilución 1 en 4 para proporcionar curvas de dosis-respuesta de 11 puntos. Se transfirieron las diluciones a las placas de ensayo asegurando que la concentración de DMSO era constante en toda la placa para todos los ensayos.

Todos los datos se normalizaron a la media de 16 pocillos control altos y 16 pocillos control bajos en cada placa. Se aplicó después un ajuste de la curva de cuatro parámetros.

Los ejemplos 1 a 6 de la invención tuvieron una pEC50 > 6 en este ensayo.

Método alternativo para el ensayo de GTPyS y S1P1

5 Se homogeneizaron membranas RH7777 que expresan S₁P₁ (1,5 µg/pocillo) haciéndolas pasar a través de una aguja 23G. Después, se adhirieron a perlas SPA recubiertas con WGA (0,125 mg/pocillo) en tampón de ensayo (HEPES 20 mM, MgCl₂ 10 mM, NaCl 100 mM y pH ajustado a 7,4 usando KOH 5 M). También se añadieron GDP 10 µM FAC y saponina 90 µg/ml FAC.

10 Después de 30 minutos de preacoplamiento en hielo, la suspensión de perla y membrana se dispensó en placas Greiner de color blanco de 384 pocillos LV de polipropileno (5 µl/pocillo), que contenían 0,1 µl de compuesto. Después, se añadieron a las placas 5 µl/pocillo de [³⁵S]-GTPyS (concentración final de radioligando 0,5 nM para S₁P₁ o 0,3 nM para S₁P₃) preparado en tampón de ensayo. Después, la mezcla final de ensayo (10,1 µl) se cerró herméticamente, se centrifugó en una centrifuga y después se leyó inmediatamente en un instrumento Viewlux.

En uno de los ensayos de unión de GTPyS y S1P1:

15 Los Ejemplos 2, 3, 6, 7, 8, 16, 22 a 25, 28, 29 y 31 a 32 tuvieron una pEC50 >7.

Los Ejemplos 1, 4 24, 26, 27 y 30 tuvieron una pEC50 ≥8.

Ensayo de unión de GTPyS y S1P3

20 Las membranas de S1P3 procedentes de células de leucemia basófila de rata (RBL-2H3) (1,5 µg/pocillo) se adhirieron a perlas SPA recubiertas con WGA (0,125 mg/pocillo) en tampón de ensayo (HEPES 20 mM, MgCl₂ 3 mM, NaCl 100 mM y pH ajustado a 7,4 usando KOH 5 M), y también se añadieron GDP 10 µM FAC y saponina a 90 µg/ml FAC).

25 Después de 30 minutos de pre-acoplamiento en hielo, la suspensión de perlas y membranas se dispensó en una placa Greiner blanca de 384 pocillos LV de polipropileno (5µl/pocillo), que contenía 0,1µl del compuesto. Se añadieron entonces a las placas del agonista 5µl/pocillo de [³⁵S]-GTPyS (concentración final del radioligando 0,5 nM) preparado en tampón de ensayo. Se centrifugó entonces el cóctel del ensayo final (10,1µl) a 1000 rpm durante 5 minutos y después se leyó inmediatamente en un lector Viewlux.

30 Todos los compuestos de ensayo se disolvieron en DMSO a una concentración 10 mM y se prepararon en DMSO al 100% usando una etapa de dilución 1 en 4 para proporcionar curvas de dosis-respuesta de 11 puntos. Se transfirieron las diluciones a las placas de ensayo asegurando que la concentración de DMSO era constante en toda la placa para todos los ensayos.

Todos los datos se normalizaron a la media de 16 pocillos control altos y 16 pocillos control bajos en cada placa. Se aplicó después un ajuste de la curva de cuatro parámetros.

Los Ejemplos 1 a 6 tuvieron una pEC50 < 4,5.

Método alternativo para el ensayo de GTPyS y S1P3

35 Se homogeneizaron membranas RBL que expresaban S₁P₃ (1,5 µg/pocillo) haciéndolas pasar a través de una aguja 23G. Después, se adhirieron a perlas SPA recubiertas con WGA (0,125 mg/pocillo) en tampón de ensayo (HEPES 20 mM, MgCl₂ 10 mM, NaCl 100 mM y pH ajustado a 7,4 usando KOH 5 M). También se añadieron GDP 10 µM FAC y saponina 90 µg/ml FAC.

40 Después de 30 minutos de preacoplamiento en hielo, la suspensión de perla y membrana se dispensó en placas Greiner de color blanco de 384 pocillos LV de polipropileno (5 µl/pocillo), que contenían 0,1 µl de compuesto. Después, se añadieron a las placas 5 µl/pocillo de [³⁵S]-GTPyS (concentración final de radioligando 0,5 nM para S₁P₁ o 0,3 nM para S₁P₃) preparado en tampón de ensayo. Después, la mezcla final de ensayo (10,1 µl) se cerró herméticamente, se centrifugó en una centrifuga y después se leyó inmediatamente en un instrumento Viewlux.

En uno de los ensayos de unión de GTPyS y S1P3:

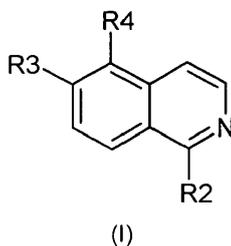
45 Los Ejemplos 7 a 29 tuvieron una pEC50 de <4,5.

Los Ejemplos 30 a 32 tuvieron una pEC50 de <5.

El Ejemplo 4 tuvo una pCE50 de 5,5.

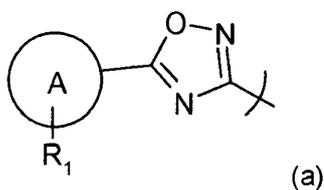
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo:



en la que

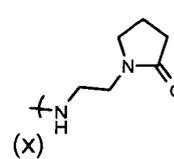
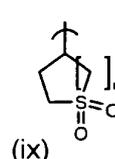
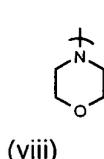
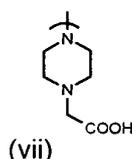
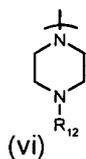
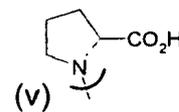
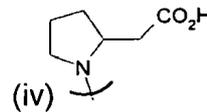
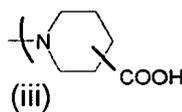
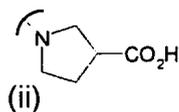
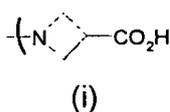
5 uno de R_3 y R_4 es hidrógeno y el otro es (a)



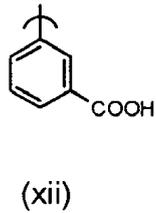
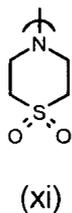
A es un fenilo o un anillo heteroarilo de 5 o 6 miembros;

10 R_1 es hidrógeno o hasta dos sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo $C_{(1-4)}$, alcoxi $C_{(1-4)}$, trifluorometoxi, difluorometoxi, (2,2,2-trifluoroetil)oxi, ciclopropiloxi, (ciclopropilmetil)oxi, 3-oxetaniloxi, trifluorometilo, ciano, alquenoxi $C_{(1-4)}$ y pirrolidinilo sustituido con halógeno;

R_2 es hidrógeno, $-(alquil\ C_{1-5})COOH$, o $-NH(alquil\ C_{1-5})COOH$, $-(alquil\ C_{1-5})OH$, $-(alquil\ C_{1-4})CONR_5R_6$, $-(alquil\ C_{1-2})NR_5R_6$, $-(alquil\ C_{1-4})NR_8COR_9$, $-(alquil\ C_{1-4})NR_{10}SO_2R_{11}$, $-(CH_2)_2SO_2Me$, $-NR_5R_6$ o cualquiera de los grupos (i) a (xii):



15



R_{5-8} , R_{10} y R_{12} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno y alquilo C_{1-3} ;

R_9 y R_{11} se seleccionan cada uno independientemente de alquilo C_{1-3} ; y

n es 1 ó 2.

2. Un compuesto según la reivindicación 1 en el que,

R₃ es hidrógeno y R₄ es (a); y

A es fenilo o piridilo; y

5 R₁ es hasta dos sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alcoxi C₍₁₋₄₎, trifluorometoxi, difluorometoxi, propeniloxi, (ciclopropilmetil)oxi, ciano y pirrolidinilo sustituido con flúor;

R₂ es hidrógeno, -(alquil C₂₋₃)COOH, -NH(alquil C₂)COOH, -(alquil C₃)OH, grupo (i), grupo (ii), grupo (iii), grupo (v), grupo (vi) o grupo (xii); y

R₁₂ es hidrógeno.

3. Un compuesto según las reivindicaciones 1 ó 2 seleccionado de:

- 10 Ácido 3-[5-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1-isoquinolinil]propanoico
 N-[5-(5-{3-Cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1-isoquinolinil]-β-alanina
 3-[5-(5-{3-Cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1-isoquinolinil]-1-propanol
 5-(5-{3-Cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)isoquinolina
 Ácido 1-[5-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1-isoquinolinil]-4-piperidincarboxílico
- 15 5-(5-{3-Cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1-(1-piperazinil)isoquinolina
 Sal de amonio de ácido 1-[5-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1-isoquinolinil]-3-azetidincarboxílico
 N-[5-(5-{3-Cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1-isoquinolinil]-L-alanina
 1-[5-(5-{3-Cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1-isoquinolinil]prolina
- 20 Ácido 1-[5-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1-isoquinolinil]-3-pirrolidincarboxílico
 N-[5-(5-{3-Cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1-isoquinolinil]-L-valina
 5-{5-[4-[(1-Metiletil)oxi]-3-(metiloxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}isoquinolina
 5-(5-{4-[(1,1-dimetiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)isoquinolina
 5-{5-[4-(Etiloxi)-3,5-difluorofenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}isoquinolina
- 25 5-(5-{4-[(1-Metilpropil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)isoquinolina
 5-{5-[3,5-Dicloro-4-(propiloxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}isoquinolina
 4-[3-(5-Isoquinolinil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1-(2-metilpropil)-2(1H)-piridinona
 5-(5-{6-[(2,2,2-Trifluoroetil)oxi]-3-piridinil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)isoquinolina
 5-(5-{4-[(Trifluorometil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)isoquinolina
- 30 5-(5-{4-[(Difluorometil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)isoquinolina
 5-(5-{2-Cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)isoquinolina
 Ácido 3-[5-(5-{3-cloro-4-[(ciclopropilmetil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1-isoquinolinil]propanoico
 Ácido 3-[5-(5-{3-cloro-4-[(difluorometil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1-isoquinolinil]propanoico
 Ácido 3-[5-(5-{3-cloro-4-[(2,2,2-trifluoroetil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1-isoquinolinil]propanoico
- 35 Ácido 3-[5-(5-{3-ciano-4-[(ciclopropilmetil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1-isoquinolinil]propanoico
 Ácido 3-[5-(5-{3-ciano-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1-isoquinolinil]propanoico
 Ácido 3-[5-(5-{5-cloro-6-[(1-metiletil)oxi]-3-piridinil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1-isoquinolinil]propanoico
 Ácido 3-[5-(5-{3-ciano-4-[(2,2,2-trifluoroetil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1-isoquinolinil]propanoico

Ácido 3-(5-{5-[3-ciano-4-(3-fluoro-1-pirrolidinil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1-isoquinolinil)propanoico

Ácido 4-[5-(5-{5-cloro-6-[(1-metiletil)oxi]-3-piridinil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1-isoquinolinil]butanoico

Ácido 4-[5-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1-isoquinolinil]butanoico

Ácido 3-[5-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1-isoquinolinil]benzoico

5 o una sal del mismo.

4. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 para el uso en el tratamiento de afecciones o trastornos, en el que la afección o el trastorno es artritis reumatoide, artritis psoriásica, aterosclerosis, esclerodermia, síndrome de Sjögren primario, trastornos alérgicos, anafilaxia, enfermedad de Still, lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple, enfermedades autoinmunitarias, trastornos inflamatorios crónicos, asma, neuropatías inflamatorias, artritis, trasplante, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, lupus eritematoso, psoriasis, lesión por isquemia-reperfusión, tumores sólidos, y metástasis tumoral, enfermedades asociadas a la angiogénesis, enfermedades vasculares, afecciones dolorosas, enfermedades virales agudas, afecciones intestinales inflamatorias, diabetes insulino-dependiente y no insulino-dependiente.

5. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 para el uso según la reivindicación 4, en el que la afección o el trastorno es artritis reumatoide.

6. El uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 para la fabricación de un medicamento para el uso en el tratamiento de afecciones o trastornos, en el que la afección o el trastorno es artritis reumatoide, artritis psoriásica, aterosclerosis, esclerodermia, síndrome de Sjögren primario, trastornos alérgicos, anafilaxia, enfermedad de Still, lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple, enfermedades autoinmunitarias, trastornos inflamatorios crónicos, asma, neuropatías inflamatorias, artritis, trasplante, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, lupus eritematoso, psoriasis, lesión por isquemia-reperfusión, tumores sólidos, y metástasis tumoral, enfermedades asociadas a la angiogénesis, enfermedades vasculares, afecciones dolorosas, enfermedades virales agudas, afecciones intestinales inflamatorias, diabetes insulino-dependiente y no insulino-dependiente.

7. El uso según la reivindicación 6 en el que la afección o el trastorno es artritis reumatoide.

8. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3.

9. Un procedimiento para la preparación de una composición farmacéutica según la reivindicación 8.