

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 400 163**

51 Int. Cl.:

C07D 413/04 (2006.01)

C07D 417/04 (2006.01)

A61K 31/4439 (2006.01)

A61P 37/00 (2006.01)

A61P 19/00 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.09.2007 E 07826286 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.12.2012 EP 2069335**

54 Título: **Derivados de piridil-3-ilo como agentes de inmunomodulación**

30 Prioridad:

08.09.2006 WO PCT/IB2006/053187

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

08.04.2013

73 Titular/es:

**ACTELION PHARMACEUTICALS LTD. (100.0%)
GEWERBESTRASSE 16
4123 ALLSCHWIL, CH**

72 Inventor/es:

**BOLLI, MARTIN;
LEHMANN, DAVID;
MATHYS, BORIS;
MUELLER, CLAUS;
NAYLER, OLIVER;
STEINER, BEAT y
VELKER, JÖRG**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 400 163 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de piridil-3-ilo como agentes de inmunomodulación

Campo de la invención

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

Antecedentes de la invención

10 El sistema inmunológico humano esta diseñado para defender al cuerpo contra los microorganismos externos y sustancias que causan infección o enfermedad. Los complejos mecanismos reguladores aseguran que la respuesta inmune esta dirigida contra la sustancia u organismo intruso y no contra el huésped. En algunos casos, estos mecanismos de control están desregulados y puede desarrollarse una respuesta autoinmune. Una consecuencia de la respuesta inflamatoria incontrolada es un daño grave de un órgano, célula, tejido o articulación. Con el tratamiento
15 actual, el sistema inmunológico completo usualmente se suprime por completo y la capacidad del cuerpo para reaccionar a las infecciones es también severamente comprometida. Los típicos fármacos de esta clase incluyen azatioprina, clorambucilo, ciclofosfamida, ciclosporina, o metotrexato. Los corticosteroides que reducen la inflamación y suprimen la respuesta inmune, pueden causar efectos secundarios cuando se utilizan en tratamientos por largos periodos. Los fármacos anti-inflamatorios no esteroideos (NSAID) pueden reducir el dolor e inflamación,
20 sin embargo, muestran efectos secundarios considerables. Los tratamientos alternativos incluyen agentes que activan o bloquean la señalización por citocinas.

Compuestos activos oralmente con propiedades inmunomoduladoras, sin alteración de la respuesta inmune y con efectos secundarios reducidos podrían mejorar significativamente los actuales tratamientos de enfermedades inflamatorias descontroladas.

25 En el ámbito del trasplante de órganos la respuesta inmune del huésped debe suprimirse para evitar el rechazo del órgano. Los receptores del trasplante de un órgano pueden experimentar algún rechazo incluso cuando ellos están tomando fármacos inmunosupresores. El rechazo ocurre con mayor frecuencia en las primeras pocas semanas después del trasplante, pero los episodios de rechazo también pueden ocurrir meses o incluso años después del trasplante. Normalmente se utilizan combinaciones de más de tres o cuatro medicamentos para dar la máxima
30 protección contra el rechazo minimizando al mismo tiempo los efectos secundarios. Los actuales fármacos estándar utilizados para tratar el rechazo de órganos trasplantados interfieren con vías intracelulares discretas en la activación de leucocitos de tipo T o de tipo B. Ejemplos de tales fármacos son las ciclosporinas, daclizumab, basiliximab, everolimus, o FK506, que interfieren con la liberación o señalización por citocinas; azatioprina o leflunomida que inhiben la síntesis de nucleótidos; o 15-deoxiespergualina, un inhibidor de la diferenciación leucocitaria.

35 Los efectos beneficiosos de las terapias inmunosupresoras amplias se relacionan con sus efectos; sin embargo, la inmunosupresión generalizada que producen estos fármacos disminuye la defensa del sistema inmune contra la infección y los tumores malignos. Además, los fármacos inmunosupresores estándar se utilizan a menudo en altas dosis y pueden causar o acelerar el daño orgánico.

40 El documento DE 102 37 883 A1 describe derivados de isoxazol sustituidos y su uso farmacéutico. El documento WO 2004/056789 A1 describe derivados de oxadiazolil-2-fenilamina y tiadiazolil-2-fenilamina que actúan como inhibidores de enzimas MAPK/ERK Cinasa y su uso en inmunomodulación. El documento WO 2005/058848 A1 describe carboxilatos (3,4-disustituidos)propanoicos como agonistas de receptores de SP1 (EDG).

Descripción de la invención

45 La presente invención proporciona compuestos novedosos de Fórmula (I) que son agonistas para el receptor S1P1/EDG1 acoplado a proteína G y tiene un efecto inmunomodulador poderoso y duradero que logra reducir el número de linfocitos T y B circulantes e infiltrantes, sin afectar su maduración, memoria, o expansión. La reducción de los linfocitos T/B circulantes como resultado del agonismo de S1P1/EDG1, posiblemente en combinación con la mejora observada de la función de la capa celular endotelial asociada con la activación de S1P1/EDG1, hace útiles a estos compuestos para tratar la enfermedad inflamatoria incontrolada y mejorar la funcionalidad vascular.

50 Los compuestos de la presente invención pueden ser utilizados solos o en combinación con fármacos estándar que inhiben la activación de linfocitos T, para proveer una nueva terapia inmunomoduladora con una propensión reducida a infecciones cuando se comparó con terapias inmunosupresoras estándar. Además, los compuestos de la presente invención pueden ser utilizados en combinación con dosis reducidas de terapias inmunosupresoras tradicionales, proporcionando por un lado actividad inmunomoduladora efectiva, reduciendo
55 mientras por otro lado el daño orgánico final asociado con dosis más altas de fármacos inmunosupresores estándar. La observación de función de capa celular endotelial mejorada asociada con la activación de S1P1/EDG1

proporciona beneficios adicionales de compuestos para mejorar la función vascular.

La secuencia nucleotídica y la secuencia de aminoácidos para el receptor de S1P1/EDG1 humano se conocen en la técnica y están publicadas por ejemplo en: Hla, T. y Maciag, T. J. Biol. Chem. 265 (1990), 9308-9313; documento WO 91/15583 publicado el 17 de octubre de 1991; documento WO 99/46277 publicado el 16 de septiembre de 1999.

- 5 La potencia y eficacia de los compuestos de Fórmula (I) se evalúa usando un ensayo de GTP γ S para determinar los valores de CE₅₀ y por medición de los linfocitos circulantes en rata después de administración oral, respectivamente (véase en Ejemplos).

Los términos generales utilizados anteriormente y en adelante tienen preferentemente, dentro de esta divulgación, los siguientes significados, a menos que se indique otra cosa:

- 10 Donde la forma plural es utilizada para los compuestos, las sales, las composiciones farmacéuticas, las enfermedades y similares, se entiende que esto también significa un solo compuesto, sal, o similar.

Cualquier referencia anteriormente o en adelante a un compuesto de Fórmula (I) se entenderá que se refiere también a sales, especialmente sales farmacéuticamente aceptables, de un compuesto de Fórmula (I), cuando sea apropiado y oportuno.

- 15 El término **alquilo C₁₋₅**, solo o en combinación con otros grupos, quiere decir grupos saturados, ramificados o de cadena lineal con uno a cinco átomos de carbono. Ejemplos de grupos alquilo C₁₋₅ son metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, n-pentilo e iso-pentilo.

- 20 Asimismo, el término **alquilo C₁₋₄**, solo o en combinación con otros grupos, quiere decir grupos saturados, ramificados o de cadena lineal con uno a cuatro átomos de carbono. Ejemplos de grupos alquilo C₁₋₄ son metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo e iso-butilo.

Asimismo, el término **alquilo C₁₋₃**, solo o en combinación con otros grupos, quiere decir grupos saturados, ramificados o de cadena lineal con uno a tres átomos del carbono y representa un grupo metilo, etilo, n-propilo, o iso-propilo; se prefieren metilo y etilo.

- 25 Asimismo, el término **alquilo C₂₋₅**, solo o en combinación con otros grupos, quiere decir grupos saturados, ramificados o de cadena lineal con dos a cinco átomos de carbono.

Asimismo, el término **alquilo C₂₋₄**, solo o en combinación con otros grupos, quiere decir grupos saturados, ramificados o de cadena lineal con dos a cuatro átomos de carbono. Ejemplos de grupos alquilo C₂₋₄ son etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo e iso-butilo.

- 30 El término **alcoxi C₁₋₄**, solo o en combinación con otros grupos, quiere decir un grupo R-O en el que R es un alquilo C₁₋₄. Ejemplos de grupos alcoxi C₁₋₄ son metoxi, etoxi, propoxi, iso-propoxi e iso-butoxi, se prefieren metoxi, etoxi, propoxi e iso-propoxi.

El término **alcoxi C₂₋₅**, solo o en combinación con otros grupos, quiere decir un grupo R-O en el que R es un alquilo C₂₋₅. Ejemplos de grupos de alcoxi C₂₋₅ son etoxi, propoxi, iso-propoxi, iso-butoxi e iso-pentoxi.

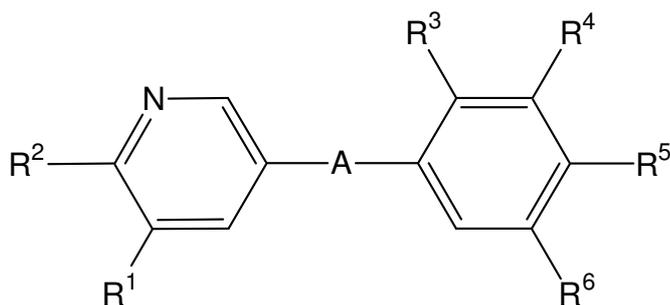
- 35 El término **halógeno** quiere decir flúor, cloro, bromo o yodo, preferentemente flúor o cloro, lo más preferentemente cloro.

Las sales son preferentemente sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de Fórmula (I).

El término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales de adición de ácidos y/o de bases, inorgánicos u orgánicos, no tóxicas, inorgánicas u orgánicas, ácidas y/o básicas; bibliografía: por ejemplo en la bibliografía "Salt selection for Basic drugs", *Int. J. Pharm.* (1986), 33, 201-217.

- 40 Los compuestos de Fórmula (I) pueden contener uno o más centros estereogénicos o asimétricos, tales como uno o más átomos de carbono asimétricos. Puede estar presentes sustituyentes en un enlace doble o un anillo en forma cis (=Z-) o trans (=E-) a menos que se indique de otra forma. Los compuestos de Fórmula (I) pueden así estar presentes como mezclas de estereoisómeros o preferentemente como estereoisómeros puros. Las mezclas de estereoisómeros pueden separarse de una forma conocida por una persona experta en la técnica.

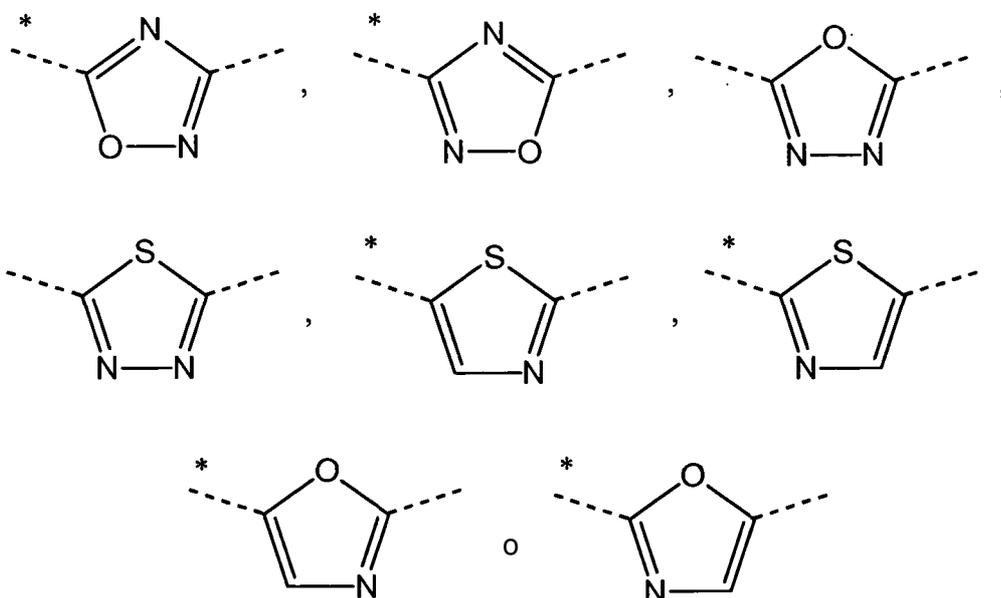
- 45 i) La invención se refiere a los derivados piridin-3-ilo de la Fórmula (I),



Fórmula (I)

en la que

A representa *-CONH-CH₂-, *-CO-CH=CH-, *-CO-CH₂CH₂-,



5

en los que los asteriscos indican el enlace que está unido al grupo piridina de Fórmula (I);

R¹ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₄, o cloro;

R² representa alquilo C₁₋₅ o alcoxi C₁₋₄;

R³ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, o halógeno;

10 **R⁴** representa hidrógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, halógeno, trifluorometilo o trifluorometoxi

15 **R⁵** representa 2,3-dihidroxi-propilo, di-(hidroxialquil C₁₋₄)-alquilo C₁₋₄, -CH₂-(CH₂)_k-NHSO₂R⁵³, -(CH₂)_nCH(OH)-CH₂-NHSO₂R⁵³, -CH₂-(CH₂)_k-NHCOR⁵⁴, -(CH₂)_nCH(OH)-CH₂-NHCOR⁵⁴, -CH₂-(CH₂)_n-CONR⁵¹R⁵², -CO-NHR⁵¹, 1-(3-carboxi-azetidil)-2-acetilo, 1-(2-carboxi-pirrolidinil)-2-acetilo, 1-(3-carboxi-pirrolidinil)-2-acetilo, 1-(3-carboxi-azetidil)-3-propionilo, 1-(2-carboxi-pirrolidinil)-3-propionilo, 1-(3-carboxi-pirrolidinil)-3-propionilo, -(CH₂)_nCH(OH)-CH₂-NR⁵¹R⁵², hidroxil, hidroxil-alcoxi C₂₋₅, di-(hidroxialquil-C₁₋₄)-alcoxi C₁₋₄, 2,3-dihidroxi-propoxi, 2-hidroxi-3-metoxi-propoxi, -OCH₂-(CH₂)_m-NR⁵¹R⁵², 2-[(azetidina-3-ácido carboxílico)-1-il]-etoxi, 2-[(azetidina-3-éster de alquilo C₁₋₅ de ácido carboxílico)-1-il]-etoxi, 2-[(pirrolidina-3-ácido carboxílico)-1-il]-etoxi, 2-[(pirrolidina-3-éster de alquilo C₁₋₅ de ácido carboxílico)-1-il]-etoxi, -OCH₂-CH(OH)-CH₂-NR⁵¹R⁵², 3-[(azetidina-3-ácido carboxílico)-1-il]-2-hidroxi-propoxi, 3-[(azetidina-3-éster de alquilo C₁₋₅ de ácido carboxílico)-1-il]-2-hidroxi-propoxi, 2-hidroxi-3-[(pirrolidina-3-ácido carboxílico)-1-il]-propoxi, 2-hidroxi-3-[(pirrolidina-3-éster de alquilo C₁₋₅ de ácido carboxílico)-1-il]-propoxi, 2-hidroxi-3-[(pirrolidina-2-ácido carboxílico)-1-il]-propoxi, 2-hidroxi-3-[(pirrolidina-2-éster de alquilo C₁₋₅ de ácido carboxílico)-1-il]-propoxi, -OCH₂-(CH₂)_m-NHSO₂R⁵³, -OCH₂-CH(OH)-CH₂-NHSO₂R⁵³, -OCH₂-(CH₂)_m-NHCOR⁵⁴, -OCH₂-CH(OH)-CH₂-NHCOR⁵⁴;

20

25 **R⁵¹** representa hidrógeno, alquilo C₁₋₃, 2-hidroxietilo, 2-hidroxi-1-hidroximetil-etilo, 2,3-dihidroxi-propilo, carboximetilo, 1-(alquil C₁₋₅-carboxi)metilo, 2-carboxietilo, o 2-(alquil C₁₋₅-carboxi)etilo;

R^{52} representa hidrógeno, metilo, o etilo;

R^{53} representa alquilo C_{1-3} , metilamino, etilamino, o dimetilamino;

R^{54} representa hidroximetilo, hidroxietilo, aminometilo, metilaminometilo, dimetilaminometilo, aminoetilo, 2-metilamino-etilo, o 2-dimetilamino-etilo;

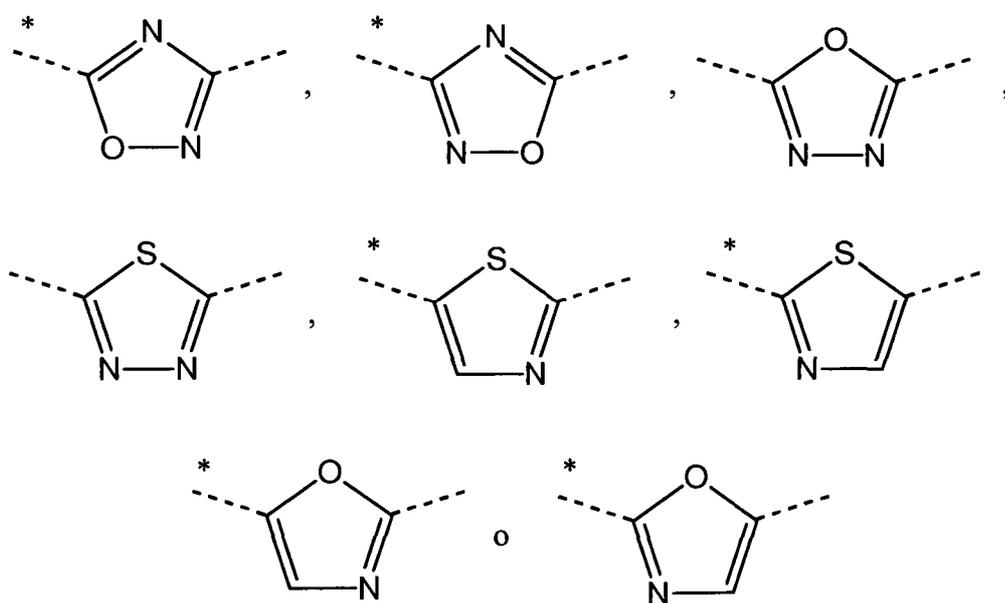
5 k representa el número entero 1, 2, o 3;

m representa el número entero 1 o 2;

n representa 0, 1, o 2; y

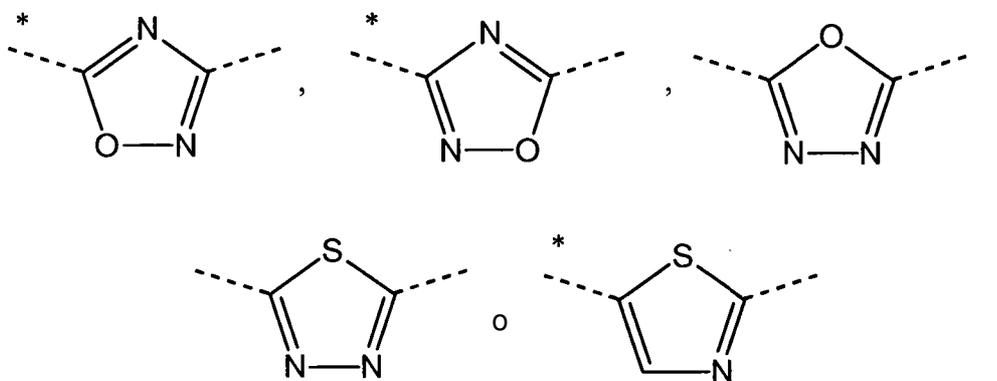
R^6 representa hidrógeno, alquilo C_{1-4} o halógeno.

10 ii) Otra realización de la invención se refiere a los derivados de piridin-3-ilo de acuerdo con la realización i) en los que **A** representa



en los que los asteriscos indican el enlace que está unido al grupo piridina de la Fórmula (I).

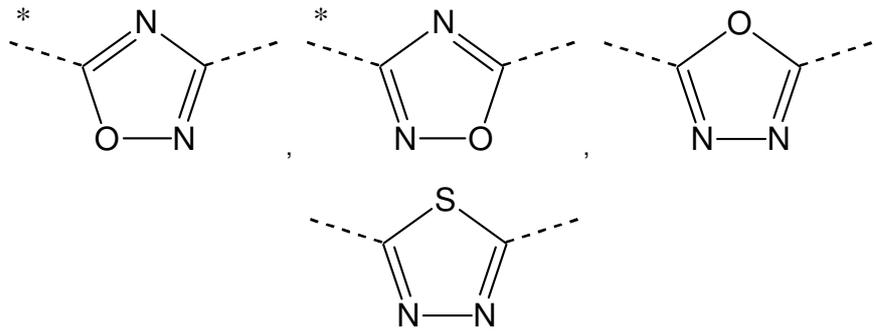
iii) Otra realización de la invención se refiere a los derivados de piridin-3-ilo de acuerdo con la realización i) en los que **A** representa



15

en los que los asteriscos indican el enlace que está unido al grupo piridina de la Fórmula (I).

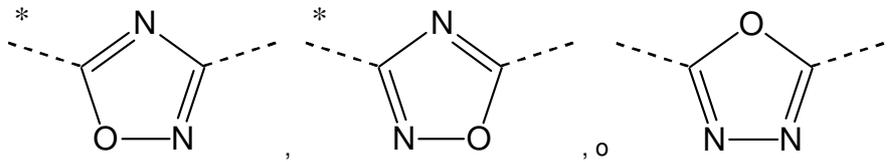
iv) Otra realización de la invención se refiere a los derivados de piridin-3-ilo de acuerdo con la realización i) en los que **A** representa



o

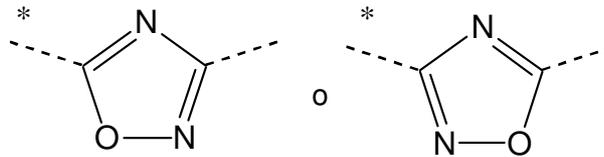
(especialmente **A** representa

5



en los que los asteriscos indican el enlace que está unido al grupo piridina de la Fórmula (I).

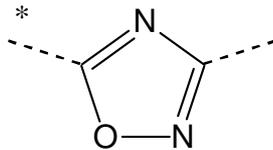
v) Otra realización de la invención se refiere a los derivados de piridin-3-ilo de acuerdo con la realización i) en los que **A** representa



10

en los que los asteriscos indican el enlace que está unido al grupo piridina de la Fórmula (I).

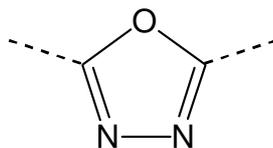
vi) Otra realización de la invención se refiere a los derivados de piridin-3-ilo de acuerdo con la realización i) en los que **A** representa



15

en los que los asteriscos indican el enlace que está unido al grupo piridina de la Fórmula (I).

vii) Otra realización de la invención se refiere a los derivados de piridin-3-ilo de acuerdo con la realización i) en los que **A** representa



20

viii) Otra realización de la invención se refiere a los derivados de piridin-3-ilo de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones i) a vii), en los que **R¹** representa alquilo C₁₋₄ o cloro.

ix) Otra realización de la invención se refiere a los derivados de piridin-3-ilo de acuerdo con una cualquiera de las

- realizaciones i) a vii), en los que R^1 representa alquilo C_{1-4} .
- x) Otra realización de la invención se refiere a los derivados de piridin-3-ilo de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones i) a vi), en los que R^1 representa metilo o etilo.
- 5 xi) Otra realización de la invención se refiere a los derivados de piridin-3-ilo de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones i) a vi), en los que R^1 representa metilo.
- xii) Otra realización de la invención se refiere a los derivados de piridin-3-ilo de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones i) a xi), en los que R^2 representa alquilo C_{1-5} .
- xiii) Otra realización de la invención se refiere a los derivados de piridin-3-ilo de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones i) a xi), en los que R^2 representa alquilo C_{2-4} .
- 10 xiv) Otra realización de la invención se refiere a los derivados de piridin-3-ilo de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones i) a xi), en los que R^2 representa etilo, n-propilo, iso-propilo, o iso-butilo.
- xv) Otra realización de la invención se refiere a los derivados de piridin-3-ilo de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones i) a xi), en los que R^2 representa n-propilo, o iso-butilo.
- 15 xvi) Otra realización de la invención se refiere a los derivados de piridin-3-ilo de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones i) a xi), en los que R^2 representa alcoxi C_{1-4} .
- xvii) Otra realización de la invención se refiere a los derivados de piridin-3-ilo de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones i) a xvi) en los que por lo menos uno de R^3 , R^4 y R^6 representa un grupo distinto de hidrógeno.
- xviii) Otra realización de la invención se refiere a los derivados de piridin-3-ilo de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones i) a xvi), en los que R^3 representa metilo o metoxi (especialmente metoxi) y R^4 y R^6 representan hidrógeno.
- 20 xix) Otra realización de la invención se refiere a los derivados de piridin-3-ilo de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones i) a xvi), en los que R^3 representa hidrógeno.
- xx) Otra realización de la invención se refiere a los derivados de piridin-3-ilo de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones i) a xvi), en los que R^3 representa hidrógeno; y R^4 representa alquilo C_{1-4} , o alcoxi C_{1-4} ; y R^6 representa alquilo C_{1-4} , o halógeno.
- 25 xxi) Otra realización de la invención se refiere a los derivados de piridin-3-ilo de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones i) a xvi), en los que R^3 representa hidrógeno, R^4 representa alquilo C_{1-3} , o metoxi (especialmente metilo, etilo, o metoxi) y R^6 representa metilo, etilo, o un halógeno (especialmente cloro).
- xxii) Otra realización de la invención se refiere a los derivados de piridin-3-ilo de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones i) a xvi), en los que R^3 representa hidrógeno y R^4 y R^6 representan un grupo metilo.
- 30 xxiii) Otra realización de la invención se refiere a los derivados de piridin-3-ilo de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones i) a xvi), en los que R^3 representa hidrógeno, R^4 representa un grupo metilo y R^6 representa un grupo etilo.
- xxiv) Otra realización de la invención se refiere a los derivados de piridin-3-ilo de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones i) a xvi), en los que R^3 representa hidrógeno, R^4 representa un grupo metoxi y R^6 representa cloro.
- 35 xxv) Otra realización de la invención se refiere a los derivados de piridin-3-ilo de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones i) a xvi), en los que R^3 representa hidrógeno, R^4 representa un grupo metilo y R^6 representa cloro.
- xxvi) Otra realización de la invención se refiere a los derivados de piridin-3-ilo de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones i) a xxv), en los que R^5 representa 2,3-dihidroxipropilo, di-(hidroxi-alquil C_{1-4})alquilo- C_{1-4} , $-CH_2-(CH_2)_k-NH_2$, $-CH_2-(CH_2)_k-NHCO_2R^{53}$, $-CH_2-(CH_2)_k-NHCO_2R^{54}$, $(CH_2)_nCH(OH)-CH_2-NHCO_2R^{54}$, $-CH_2-(CH_2)_n-CONR^{51}R^{52}$, $-CO-NHR^{51}$, $(CH_2)_nCH(OH)-CH_2-NR^{51}R^{52}$, hidroxilo, hidroxi-alcoxi- C_{2-5} , di-(hidroxi-alquil C_{1-4})alcoxi C_{1-4} , 2,3-dihidroxipropoxi, 2-hidroxi-3-metoxi-propoxi, $-OCH_2-(CH_2)_m-NR^{51}R^{52}$, $-OCH_2-CH(OH)-CH_2-NR^{51}R^{52}$, $-OCH_2-(CH_2)_m-NHCO_2R^{53}$, $-OCH_2-CH(OH)-CH_2-NHCO_2R^{53}$, $-OCH_2-(CH_2)_m-NHCO_2R^{54}$, o $-OCH_2-CH(OH)-CH_2-NHCO_2R^{54}$.
- 40 xxvii) Otra realización de la invención se refiere a los derivados de piridin-3-ilo de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones i) a xxv), en los que R^5 representa 2,3-dihidroxipropilo, $-CH_2-(CH_2)_k-NR^{51}R^{52}$, $-CH_2-(CH_2)_k-NHCO_2R^{54}$, $(CH_2)_nCH(OH)-CH_2-NHCO_2R^{54}$, $-CH_2-(CH_2)_n-CONR^{51}R^{52}$, $-CO-NHR^{51}$, $(CH_2)_nCH(OH)-CH_2-NR^{51}R^{52}$, hidroxi-alcoxi C_{2-5} , di-(hidroxi-alquil C_{1-4})alcoxi C_{1-4} , 2,3-dihidroxipropoxi, 2-hidroxi-3-metoxi-propoxi, $-OCH_2-(CH_2)_m-NR^{51}R^{52}$, $-OCH_2-CH(OH)-CH_2-NR^{51}R^{52}$, $-OCH_2-(CH_2)_m-NHCO_2R^{54}$, o $-OCH_2-CH(OH)-CH_2-NHCO_2R^{54}$ (especialmente R^5 representa 2,3-dihidroxipropilo, $-CH_2-(CH_2)_k-NR^{51}R^{52}$, $-CH_2-(CH_2)_k-NHCO_2R^{54}$, $(CH_2)_nCH(OH)-CH_2-NHCO_2R^{54}$, $-CH_2-(CH_2)_n-CONR^{51}R^{52}$, $(CH_2)_nCH(OH)-CH_2-NR^{51}R^{52}$, hidroxi-alcoxi C_{2-5} , di-(hidroxi-alquil C_{1-4})alcoxi C_{1-4} , 2,3-dihidroxipropoxi, 2-hidroxi-3-metoxi-propoxi, $-OCH_2-(CH_2)_m-NR^{51}R^{52}$, $-OCH_2-CH(OH)-CH_2-NR^{51}R^{52}$, $-OCH_2-(CH_2)_m-NHCO_2R^{54}$, o $-OCH_2-CH(OH)-CH_2-NHCO_2R^{54}$).
- 45
- 50

CH(OH)-CH₂-NHCOR⁵⁴).

xxviii) Otra realización de la invención se refiere a los derivados de piridin-3-ilo de acuerdo con una cualquiera de los alcances i) a xxv), en los que **R**⁵ representa hidroxi-alcoxi C₂₋₅, di-(hidroxi-alquil C₁₋₄)-alcoxi C₁₋₄, 2,3-dihidroxi-propoxi, -OCH₂-(CH₂)_m-NR⁵¹R⁵², -OCH₂-CH(OH)-CH₂-NR⁵¹R⁵², -OCH₂-(CH₂)_m-NHCOR⁵⁴, o -OCH₂-CH(OH)-CH₂-NHCOR⁵⁴.

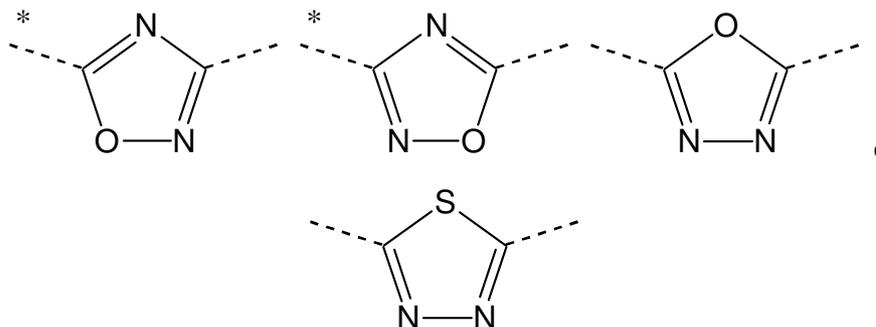
xxix) Otra realización de la invención se refiere a los derivados de piridin-3-ilo de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones i) a xxv), en los que **R**⁵ representa 3-hidroxi-2-hidroximetil-propoxi, 2,3-dihidroxi-propoxi, o -OCH₂-CH(OH)-CH₂-NHCOR⁵⁴ (especialmente **R**⁵ representa 2,3-dihidroxi-propoxi o -OCH₂-CH(OH)-CH₂-NHCOR⁵⁴, en la que **R**⁵⁴ representa hidroximetilo).

xxx) Otra realización de la invención se refiere a los derivados de piridin-3-ilo de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones i) a xxv), en los que **R**⁵ representa -OCH₂-CH(OH)-CH₂-NHCOR⁵⁴, en la que **R**⁵⁴ representa el hidroximetilo.

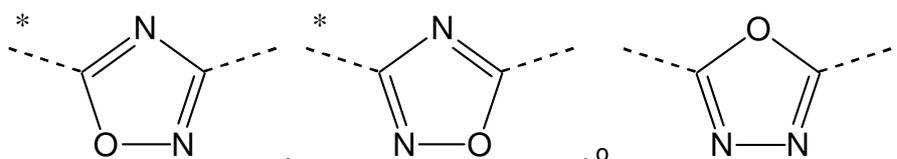
xxxii) Otra realización de la invención se refiere a los derivados de piridin-3-ilo de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones i) a xxv), en los que **R**⁵ representa 2,3-dihidroxi-propoxi.

xxxii) Otra realización de la invención se refiere a los derivados de piridin-3-ilo de acuerdo con la realización i), en los que

A representa



(especialmente **A** representa



en los que los asteriscos indican el enlace que está unido al grupo piridina de la Fórmula (I);

R¹ representa metilo, etilo, o cloro (especialmente metilo, o etilo);

R² representa n-propilo, isobutilo, o isopropoxi (especialmente n-propilo o isobutilo);

R³ representa hidrógeno, metilo, o metoxi (especialmente hidrógeno o metoxi);

R⁴ representa hidrógeno, metilo, etilo o metoxi;

R⁵ representa hidroxi-alcoxi-C₂₋₅, di-(hidroxi-alquil C₁₋₄)-alcoxi C₁₋₄, 2,3-dihidroxi-propoxi, -OCH₂-CH(OH)-CH₂-NR⁵¹R⁵², o OCH₂-CH(OH)-CH₂-NHCOR⁵⁴

(especialmente **R**⁵ representa 2,3-dihidroxi-propoxi, o -OCH₂-CH(OH)-CH₂-NHCOR⁵⁴);

R⁵⁴ representa hidroximetilo, metilaminometilo, o 2-metilamino-etilo; y

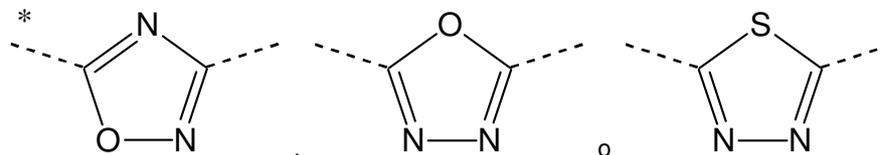
R⁶ representa hidrógeno, metilo, etilo o cloro;

en donde para la presente realización los significados de uno o más de los sustituyentes o grupos puede

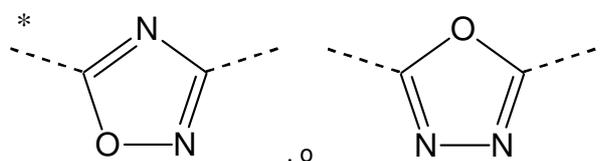
reemplazarse por el/los significado(s) dado(s) para dicho(s) sustituyente(s) o grupo(s) en una cualquiera de las realizaciones v) a vii), x), xi), xv), xvii) a xix), xxii) a xxv) y xxix) al xxxi).

xxxiii) Otra realización de la invención se refiere a los derivados de piridin-3-ilo de acuerdo con la reivindicación i), en los que

5 **A** representa



(especialmente **A** representa



10 en los que los asteriscos indican el enlace que está unido al grupo piridina de la Fórmula (I);

R¹ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₄, o cloro;

R² representa alquilo C₁₋₅ o alcoxi C₁₋₄;

R³ representa hidrógeno;

R⁴ representa alquilo C₁₋₄ o alcoxi C₁₋₄;

15 **R⁵** representa hidroxilo, hidroxilo-alcoxi C₂₋₅, di-(hidroxilo-C₁₋₄-alquil)-C₁₋₄-alcoxi, 2,3-dihidroxi-propoxi, -OCH₂-CH(OH)-CH₂-NR⁵¹R⁵², o -OCH₂-CH(OH)-CH₂-NHCOR⁵⁴;

R⁵¹ representa hidrógeno, 2-hidroxietilo, o 2-hidroxio-1-hidroximetil-etilo (especialmente hidrógeno);

R⁵² representa hidrógeno;

R⁵⁴ representa hidroximetilo; y

20 **R⁶** representa alquilo C₁₋₄ o un halógeno;

en donde para la presente realización los significados de uno o más de los sustituyentes o grupos pueden reemplazarse por el/los significado(s) dado(s) para dicho(s) sustituyente(s) o grupo(s) en una cualquiera de las realizaciones vi) a xvi), xxi) a xxv) y xxix) a xxxi).

xxxiv) Ejemplos de derivados de piridin-3-ilo de acuerdo con la Fórmula (I) se seleccionan de:

25 3-{4-[5-(5-cloro-6-isopropoxi-piridin-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-propano-1,2-diol;

N-(3-{4-[5-(5-cloro-6-isopropoxi-piridin-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;

3-{4-[5-(6-isobutil-5-metil-piridin-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-propano-1,2-diol;

2-hidroxi-N-(2-hidroxi-3-{4-[5-(6-isobutil-5-metil-piridin-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-propil)-acetamida;

30 N-(3-{2-etil-4-[5-(6-isobutil-5-metil-piridin-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;

3-{4-[5-(5,6-diisobutil-piridin-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-propano-1,2-diol;

N-(3-{4-[5-(5,6-dietil-piridin-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2-etil-6-metil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;

2-hidroxi-N-(2-hidroxi-3-{4-[5-(6-isobutil-5-metil-piridin-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3-metil-fenoxi}-propil)-acetamida;

- N-(3-{2-cloro-4-[5-(6-isobutil-5-metil-piridin-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;
- N-(3-{2-cloro-4-[5-(6-isobutil-5-metil-piridin-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metoxi-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;
- 5 N-((R)-3-{2-etil-4-[5-(6-isobutil-5-metil-piridin-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;
- N-((S)-3-{2-etil-4-[3-(6-isobutil-5-metil-piridin-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-6-metil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;
- N-((S)-3-{2-etil-4-[5-(6-isobutil-piridin-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;
- 10 (S)-3-{2-etil-4-[5-(5-etil-6-isobutil-piridin-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi}-propano-1,2-diol;
- N-(3-{2-etil-4-[5-(5-etil-6-isobutil-piridin-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;
- (R)-3-{2-etil-4-[5-(6-isopropoxi-5-metil-piridin-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi}-propano-1,2-diol;
- (S)-3-{2-etil-4-[5-(6-isopropoxi-5-metil-piridin-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi}-propano-1,2-diol;
- 15 N-((R)-3-{2-etil-4-[5-(6-isopropoxi-5-metil-piridin-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;
- N-((S)-3-{2-etil-4-[5-(6-isopropoxi-5-metil-piridin-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;
- 3-{2-etil-4-[5-(6-isopropoxi-5-metil-piridin-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenil}-N-(2-hidroxi-etil)-propionamida;
- (R)-3-{2-etil-4-[3-(6-isopropoxi-5-metil-piridin-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-6-metil-fenoxi}-propano-1,2-diol;
- 20 (S)-3-{2-etil-4-[3-(6-isopropoxi-5-metil-piridin-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-6-metil-fenoxi}-propano-1,2-diol; y
- ácido 3-{2-etil-4-[5-(6-isopropoxi-5-metil-piridin-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenil}-propionico.
- xxxv) En otra realización ejemplos de derivados de piridin-3-ilo de acuerdo con la Fórmula (I) se seleccionan de:
- (R)-3-{4-[5-(5-cloro-6-isopropoxi-piridin-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-propano-1,2-diol;
- (S)-3-{4-[5-(5-cloro-6-isopropoxi-piridin-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-propano-1,2-diol;
- 25 N-((R)-3-{4-[5-(5-cloro-6-isopropoxi-piridin-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;
- N-((S)-3-{4-[5-(5-cloro-6-isopropoxi-piridin-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;
- (R)-3-{4-[5-(6-isobutil-5-metil-piridin-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-propano-1,2-diol;
- 30 (S)-3-{4-[5-(6-isobutil-5-metil-piridin-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-propano-1,2-diol;
- 2-hidroxi-N-((R)-2-hidroxi-3-{4-[5-(6-isobutil-5-metil-piridin-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-propil)-acetamida;
- 2-hidroxi-N-((S)-2-hidroxi-3-{4-[5-(6-isobutil-5-metil-piridin-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-propil)-acetamida;
- 35 N-((R)-3-{2-etil-4-[5-(6-isobutil-5-metil-piridin-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;
- N-((S)-3-{2-etil-4-[5-(6-isobutil-5-metil-piridin-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;
- (R)-3-{4-[5-(5,6-diisobutil-piridin-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-propano-1,2-diol;
- 40 (S)-3-{4-[5-(5,6-diisobutil-piridin-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-propano-1,2-diol;
- N-((R)-3-{4-[5-(5,6-dietil-piridin-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2-etil-6-metil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;
- N-((S)-3-{4-[5-(5,6-dietil-piridin-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2-etil-6-metil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;

- 2-hidroxi-N-((R)-2-hidroxi-3-{4-[5-(6-isobutil-5-metil-piridin-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3-metil-fenoxi}-propil)-acetamida;
 2-hidroxi-N-((S)-2-hidroxi-3-{4-[5-(6-isobutil-5-metil-piridin-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3-metil-fenoxi}-propil)-acetamida;
 N-((R)-3-{2-cloro-4-[5-(6-isobutil-5-metil-piridin-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;
- 5 N-((S)-3-{2-cloro-4-[5-(6-isobutil-5-metil-piridin-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;
 N-((R)-3-{2-cloro-4-[5-(6-isobutil-5-metil-piridin-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metoxi-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;
- 10 N-((S)-3-{2-cloro-4-[5-(6-isobutil-5-metil-piridin-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metoxi-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;
 N-((R)-3-{2-etil-4-[5-(6-isobutil-5-metil-piridin-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;
 N-((S)-3-{2-etil-4-[3-(6-isobutil-5-metil-piridin-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-6-metil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;
- 15 N-((S)-3-{2-etil-4-[5-(6-isobutil-piridin-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;
 (S)-3-{2-etil-4-[5-(5-etil-6-isobutil-piridin-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi}-propano-1,2-diol;
 N-((R)-3-{2-etil-4-[5-(5-etil-6-isobutil-piridin-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;
- 20 N-((S)-3-{2-etil-4-[5-(5-etil-6-isobutil-piridin-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;
 (R)-3-{2-etil-4-[5-(6-isopropoxi-5-metil-piridin-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi}-propano-1,2-diol;
 (S)-3-{2-etil-4-[5-(6-isopropoxi-5-metil-piridin-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi}-propano-1,2-diol;
 N-((R)-3-{2-etil-4-[5-(6-isopropoxi-5-metil-piridin-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;
- 25 N-((S)-3-{2-etil-4-[5-(6-isopropoxi-5-metil-piridin-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;
 3-{2-etil-4-[5-(6-isopropoxi-5-metil-piridin-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenil}-N-(2-hidroxi-etil)-propionamida;
 (R)-3-{2-etil-4-[3-(6-isopropoxi-5-metil-piridin-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-6-metil-fenoxi}-propano-1,2-diol;
 (S)-3-{2-etil-4-[3-(6-isopropoxi-5-metil-piridin-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-6-metil-fenoxi}-propano-1,2-diol; y
- 30 ácido 3-{2-etil-4-[5-(6-isopropoxi-5-metil-piridin-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenil}-propiónico.

Los compuestos de Fórmula (I) y su sales farmacéuticamente aceptables pueden utilizarse como medicamentos, por ejemplo en la forma de composiciones farmacéuticas para administración enteral o parenteral.

La producción de las composiciones farmacéuticas se puede efectuar de una manera tal sea resulta familiar a cualquier persona experta en la técnica (véanse ejemplo, Mark Gibson, Editor, Pharmaceutical Preformulation and Formulation, IHS Health Group, Englewood, CO, EE.UU., 2001; Remington, *The Science and Practice of Pharmacy*, 20ª Edición, Colegio de Ciencia y Farmacia de Filadelfia) generando los compuestos descritos de Fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables, opcionalmente en combinación con otras sustancias terapéuticamente valiosas, en una forma de administración galénica junto con materiales deseables, no tóxicos, inertes, vehículos portadores farmacéuticamente aceptables sólidos o líquidos y si se desea, coadyuvantes farmacéuticos usuales.

Las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de Fórmula (I) son útiles para la prevención y/o tratamiento de enfermedades o trastornos asociados con el sistema inmunológico activado.

Tales enfermedades o trastornos se seleccionan del grupo constituido por rechazo de órganos transplantados, tejidos o células; enfermedades de injerto frente a huésped provocadas por el trasplante; síndromes autoinmunes incluyendo artritis reumatoide; lupus eritematoso sistémico; síndrome antifosfolipídico; tiroiditis de Hashimoto; tiroiditis linfocítica; esclerosis múltiple; miastenia gravis; diabetes tipo I; uveítis; episcleritis; escleritis; enfermedad de Kawasaki, uveo-retinitis; uveítis posterior; uveítis asociada con la enfermedad de Behcet; síndrome de la uveomeningitis; encefalomielititis alérgica; vasculopatía crónica alográfica; enfermedad autoinmune post-infecciosa

que incluye fiebre reumática y glomerulonefritis post-infecciosa; enfermedades de la piel inflamatorias e hiperproliferativas; psoriasis; artritis psoriática; dermatitis atópica; miopatía; miositis; osteomielitis; dermatitis por contacto; dermatitis eccematosa; dermatitis seborreica; liquen plano; pénfigo; penfigoide bulloso; epidermolisis bullosa; urticaria; angioedema; vasculitis; eritema; eosinofilia cutánea; acné; escleroderma; alopecia areata; queratoconjuntivitis; conjuntivitis vernal; queratitis; queratitis herpética; distrofia epitelial corneal; leucoma corneal; pénfigo ocular; úlcera de Mooren; queratitis ulcerosa; escleritis; oftalmopatía de Graves; síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada; sarcoidosis; alergias al polen; enfermedad de las vías respiratorias obstructiva reversible; asma bronquial; asma alérgica; asma intrínseca; asma extrínseca; asma al polvo; asma crónica o inveterata; asma tardía e hipersensibilidad de las vías respiratorias; bronquiolitis; bronquitis; endometriosis; orquitis; úlceras gástricas; enfermedades intestinales isquémicas; enfermedades intestinales inflamatorias; enterocolitis necrotizante; lesiones intestinales asociadas con quemaduras térmicas; enfermedad celíaca; proctitis; gastroenteritis eosinofílica; mastocitosis; enfermedad de Crohn; colitis ulcerosa; daño vascular causado por enfermedades isquémicas y trombosis; aterosclerosis; corazón graso; miocarditis; infarto cardíaco; síndrome de aortitis; caquexia debida a enfermedad viral; trombosis vascular; migraña; rinitis; eccema; nefritis intersticial; nefropatía inducida por IgA; síndrome de Goodpasture; síndrome hemolítico-urémico; nefropatía diabética; glomeruloesclerosis; glomerulonefritis; nefritis tubulointersticial; cistitis intersticial; miositis múltiple; síndrome de Guillain-Barré; enfermedad de Meniere; polineuritis; neuritis múltiple; mielitis; mononeuritis; radiculopatía; hipertiroidismo; enfermedad de Basedow; tirotoxicosis; eritroblastopenia pura; anemia aplásica; anemia hipoplásica; púrpura trombocitopénica idiopática; anemia hemolítica autoinmune; trombocitopenia autoinmune; agranulocitosis; anemia perniciosa; anemia megaloblástica; aneritroplasia; osteoporosis; pulmón fibroide; neumonía intersticial idiopática; dermatomiositis; leucoderma vulgaris; ictiosis vulgar; sensibilidad fotoalérgica; linfoma linfocítico cutáneo; poliarteritis nodosa; corea de Huntington; corea de Sydenham; miocardosis; miocarditis; escleroderma; granuloma de Wegener; síndrome de Sjogren; adiposis; fascitis eosinofílica; lesiones de gingiva, periodontio, hueso alveolar, dentis ósea sustancial; alopecia de patrón masculino o alopecia senil; distrofia muscular; pioderma; síndrome de Sezary; hipofisitis; insuficiencia suprarrenal crónica; enfermedad de Addison; daño por isquemia-reperusión de órganos que ocurre tras preservación; choque endotóxico; colitis pseudomembranosa; colitis causada por fármacos o radiación; insuficiencia renal aguda isquémica; insuficiencia renal crónica; cáncer pulmonar; cáncer de origen linfoide; leucemias linfocíticas agudas o crónicas; linfoma; enfisema pulmonar; cataratas; siderosis; retinitis pigmentosa; degeneración macular senil; cicatrización vítrea; quemadura alcalina corneal; dermatitis eritematosa; dermatitis bullosa; dermatitis cementosa; gingivitis; periodontitis; sepsis; pancreatitis; enfermedad arterial periférica; carcinogénesis; tumores cancerosos sólidos; metástasis de carcinoma; hipobaropatía; hepatitis autoinmune; cirrosis biliar primaria; colangitis esclerosante; resección parcial del hígado; necrosis hepática aguda; cirrosis; cirrosis alcohólica; insuficiencia hepática; insuficiencia hepática fulminante; insuficiencia hepática de aparición tardía e insuficiencia hepática "crónica en fase aguda".

Enfermedades o trastornos particularmente preferidos para tratarse y/o evitarse con los compuestos de Fórmula (I) se seleccionan del grupo constituido por el rechazo de órganos trasplantados tales como riñón, hígado, corazón, pulmón, páncreas, córnea y piel; enfermedades de injerto frente a huésped provocadas por trasplante de células madre; síndromes autoinmunes incluidos artritis reumatoide, esclerosis múltiple, enfermedades intestinales inflamatorias tales como enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, psoriasis, artritis psoriática, tiroiditis tales como tiroiditis de Hashimoto, uveo-retinitis; enfermedades atópicas tales como rinitis, conjuntivitis, dermatitis; asma; diabetes tipo I; enfermedades autoinmunes post-infecciosas incluyendo fiebre reumática y glomerulonefritis post-infecciosa; cánceres sólidos y metástasis tumorales.

Enfermedades o trastornos particularmente preferidos para tratarse y/o evitarse con los compuestos de Fórmula (I) se seleccionan del grupo constituido por rechazo de órganos trasplantados seleccionados de riñón, hígado, corazón y pulmón; enfermedades injerto frente a huésped provocadas por trasplante de células madre; síndromes autoinmunes seleccionados como artritis reumatoide, esclerosis múltiple, psoriasis, artritis psoriática, enfermedad de Crohn y tiroiditis de Hashimoto; y dermatitis atópicas.

La presente invención también se refiere a compuestos para la prevención o el tratamiento de una enfermedad o trastorno aquí mencionado que comprende administrar a un sujeto una cantidad farmacéuticamente activa de un compuesto de Fórmula (I).

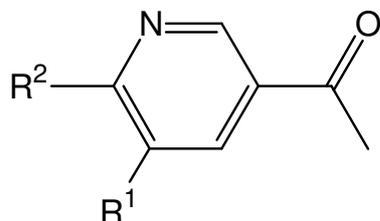
Además, los compuestos de Fórmula (I) son también útiles, en combinación con uno o varios agentes inmunomoduladores, para la prevención y/o tratamiento de las enfermedades y trastornos aquí mencionados. De acuerdo con una realización preferida de la invención, dichos agentes se seleccionan del grupo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

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

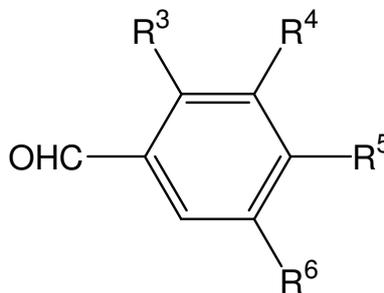
Los compuestos de Fórmula (I) se pueden fabricar por los procedimientos descritos más adelante, por los procedimientos dados en los Ejemplos o por procedimientos análogos. Las condiciones de reacción óptimas pueden variar con los reactivos o disolventes particulares utilizados, pero estas condiciones pueden determinarse por una

persona experta en la técnica por procedimientos de optimización de rutina.

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



Estructura 1

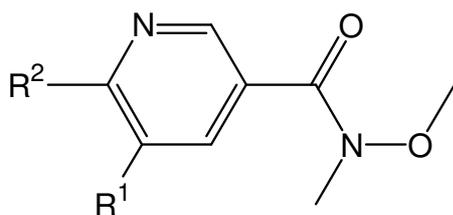


Estructura 2

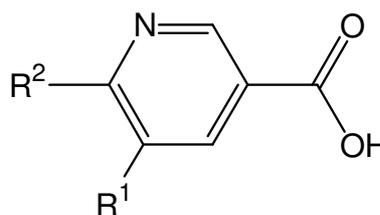
5

En caso de que **A** represente $-\text{CO}-\text{CH}=\text{CH}-$, los compuestos de Fórmula (I) pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de Estructura 1 con un compuesto de Estructura 2 en presencia de una base o un ácido. Los grupos funcionales presentes en los restos R^3 a R^6 pueden requerir la protección temporal o incluso pueden introducirse en etapas adicionales que siguen a la reacción de condensación. Los compuestos de Fórmula (I) en los que **A** representa $-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de Fórmula (I) en el que **A** representa $-\text{CO}-\text{CH}=\text{CH}-$ con hidrógeno en presencia de un catalizador como Pd/C, Pt/C, PtO₂, etc. en un disolvente como EtOH, MeOH, THF, etc. o mezclas de los mismos.

10



Estructura 3

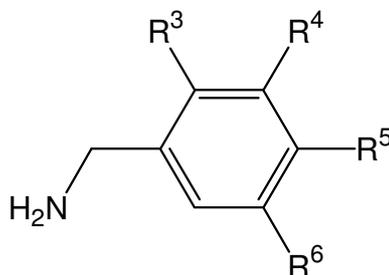


Estructura 4

15

Los compuestos de Estructura 1 pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de Estructura 3 con un reactivo de Grignard de metilo o tratando un compuesto de Estructura 4 con 2 eq. de metil-litio en un disolvente como el éter, THF, etc. a temperaturas entre -20 y 50 °C. El compuesto amida de Weinreb de la Estructura 3 se preparó tratando un compuesto de Estructura 4 con el clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina en presencia de un reactivo de acoplamiento tal como EDC, DCC, etc. (M. Mentzel, H. M. R. Hoffmann, N-Methoxy N-methyl amides (Weinreb amides) in modern organic synthesis, Journal fuer Praktisches Chemie/Chemiker-Zeitung 339 (1997), 517-524; J. Singh, N. Satyamurthi, I. S. Aidhen, The growing synthetic utility of Weinreb's amide, Journal fuer Praktische Chemie (Weinheim, Alemania) 342 (2000) 340-347; V. K. Khlestkin, D. G. Mazhukin, Recent advances in the application of N,O-dialkylhydroxylamines in organic chemistry, Current Organic Chemistry 7 (2003), 967-993).

20



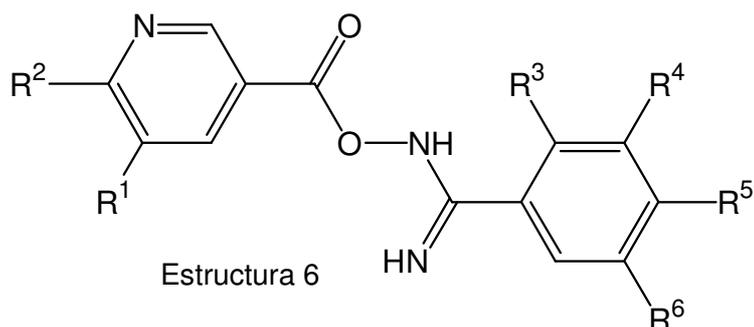
Estructura 5

25

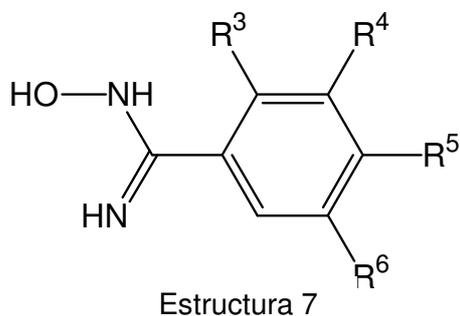
Los compuestos de Fórmula (I) en los que **A** representa $-\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}_2-$ pueden prepararse acoplado un compuesto de Estructura 5 con un compuesto con Estructura 4 usando un reactivo de acoplamiento como EDC, DCC, TBTU, PyBOP, etc. o acoplado un compuesto de Estructura 5 con un compuesto de Estructura 4 con el correspondiente cloruro o bromuro ácido de un compuesto de Estructura 4.

Los compuestos de Fórmula (I) que representan un derivado de 5-piridin-3-il-[1,2,4]oxadiazol, se preparan haciendo reaccionar un compuesto de Estructura 6 en un disolvente como dioxano, THF, DME, xileno, tolueno, benceno,

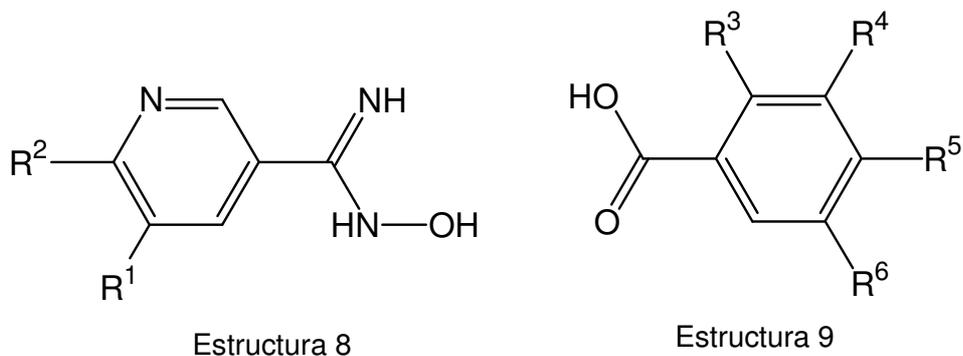
piridina, DMF, DCM, ácido acético, TFA, etc. a temperatura ambiente o a temperaturas elevadas en presencia o ausencia de productos auxiliares tales como ácidos (por ejemplo TFA, ácido acético, HCl, etc.), bases (por ejemplo NaH, NaOAc, Na₂CO₃, K₂CO₃, NEt₃, etc.), sales de tetraalquilamonio, o agua que retira agentes (por ejemplo el cloruro de oxalilo, un anhídrido de ácido carboxílico, POCl₃, PCl₅, P₄O₁₀, tamices moleculares, reactivo de Burgess, etc.) (bibliografía: por ejemplo A. R. Gangloff, J. Litvak, E. J. Shelton, D. Sperandio, V. R. Wang, K. D. Rice, *Tetrahedron Lett.* 42 (2001), 1441-1443; T. Suzuki, K. Iwaoka, N. Imanishi, Y. Nagakura, K. Miyta, H. Nakahara, M. Ohta, T. Mase, *Chem. Pharm. Bull.* 47 (1999), 120-122; R. F. Poulain, A. L. Tartar, B. P. Déprez, *Tetrahedron Lett.* 42 (2001), 1495-1498; R. M. Srivastava, F. J. S. Oliveira, D. S. Machado, R. M. Souto-Maior, *Sintetic Commun.* 29 (1999), 1437-1450; E. O. John, J. M. Shreeve, *Inorganic Chemistry* 27 (1988), 3100-3104; B. Kaboudin, K. Navaee, *Heterocycles* 60 (2003), 2287-2292).



Los compuestos de Estructura 6 pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de Estructura 4 con un compuesto de Estructura 7 en un disolvente tal como DMF, THF, DCM, etc. en presencia o ausencia de uno o más agentes de acoplamiento tales como TBTU, DCC, EDC, HBTU, HOBt, CDI, etc. y en presencia o ausencia de una base tal como NEt₃, DIPEA, NaH, K₂CO₃, etc. (bibliografía: por ejemplo, A. Hamze, J.-F. Hernández, P. Fulcrand, J. Martínez, *J. Org. Chem.* 68 (2003) 7316-7321; y la bibliografía citada arriba).

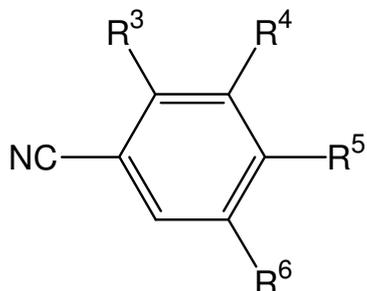


Los compuestos de Fórmula (I) que representan un derivado de 3-piridin-3-il-[1,2,4]oxadiazol se preparan de una forma análoga (bibliografía: por ejemplo C. T. Brain, J. M. Paul, Y. Loong, P. J. Oakley, *Tetrahedron Lett.* 40 (1999) 3275-3278) haciendo reaccionar un compuesto de Estructura 8 con un compuesto de Estructura 9 y la subsiguiente ciclación del intermedio correspondiente éster de hidroxilamina.

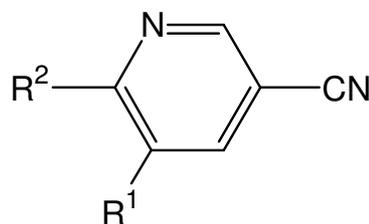


Los compuestos de Estructura 7 y 8 pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de Estructura 10 y 11, respectivamente, con hidroxilamina o una de sus sales en un disolvente tal como MeOH, EtOH, piridina, etc. en presencia o ausencia de una base tal como Na₂CO₃, K₂CO₃, NEt₃, KOtBu, etc. (bibliografía: por ejemplo, T. Suzuki,

K. Iwaoka, N. Imanishi, Y. Nagakura, K. Miyta, H. Nakahara, M. Ohta, T. Mase, Chem. Pharm. Bull. 47 (1999), 120-122; J. Cui, D. Crich, D. Wink, M. Lam, A. L. Rheingold, D. A. Case, W. T. Fu, Y. Zhou, M. Rao, A. J. Olson, M. E. Johnson, Bioorg. Med. Chem. 11 (2003), 3379-3392; R. Miller, F. Lang, Z. J. Song, D. Zewge, document WO 2004/035538 (Merck & Co., Inc., EE.UU.); B. Kaboudin, K. Navaee, Heterocycles 60 (2003), 2287-2292.

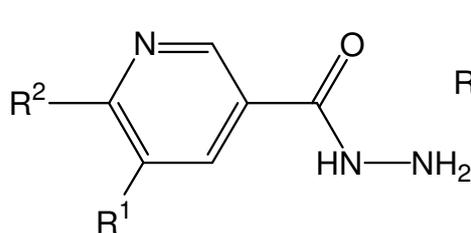


Estructura 10

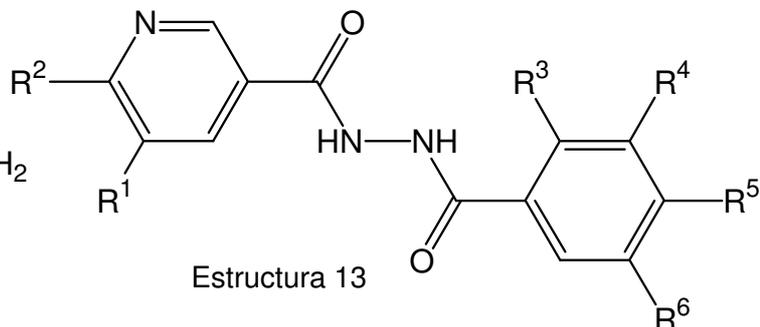


Estructura 11

5 Dependiendo de la naturaleza de las funcionalidades presentes en los restos R^3 a R^6 en las Estructuras 2, 5, 6, 7, 9 y 10, estas funcionalidades pueden requerir protección temporal. Los grupos protectores apropiados se conocen por una persona experta en la técnica e incluyen por ejemplo un grupo bencilo o un grupo trialkilsililo para proteger un alcohol, un cetal para proteger un diol, etc. Estos grupos protectores pueden emplearse de acuerdo con la metodología estándar (por ejemplo T. W. Greene, P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3ª Edición, Wiley Nueva York, 1991; P. J. Kocienski, Protecting Groups, Thieme Stuttgart, 1994). Alternativamente, los restos R^3 a R^6 deseados, en particular R^5 , también puede introducirse en etapas posteriores que siguen al acoplamiento del compuesto de piridina de Estructura 1, 4, 8 u 11 con los derivados de fenilo de Estructura 2, 5, 7, 9 o 10 usando un precursor adecuado de un compuesto de Estructura 2, 5, 7, 9 y 10. Los compuestos de fenilo de Estructura 2, 5, 7, 9 y 10 o sus precursores están comercialmente disponibles o se preparan de acuerdo con procedimientos conocidos por una persona experta en la técnica.

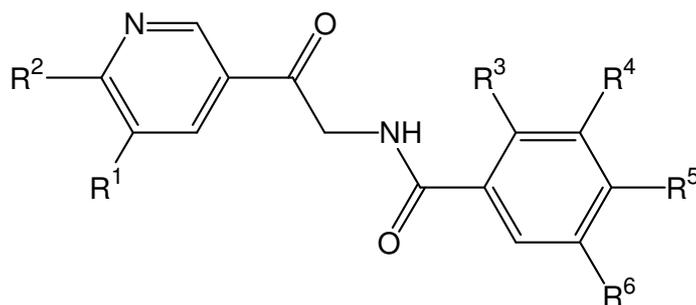


Estructura 12



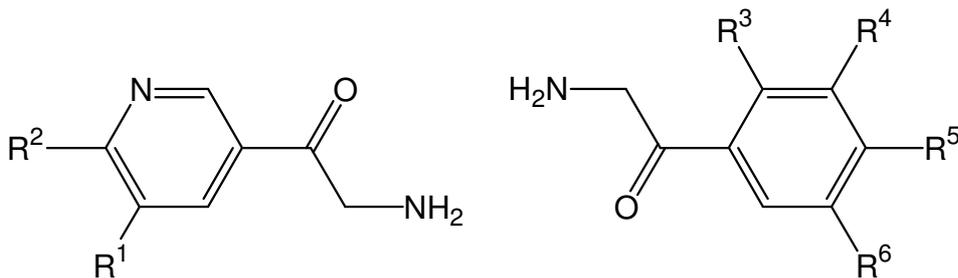
Estructura 13

Los compuestos de Fórmula (I) que representan un 2-piridin-3-il-[1,3,4]oxadiazol o un 2-piridin-3-il-[1,3,4]tiadiazol derivado se preparan similarmente haciendo reaccionar un compuesto de Estructura 4 con hidrazina (usando un reactivo de acoplamiento tal como TBTU, DCC, EDC, HBTU, PyPOB, HOBT, CDI, etc.) para formar un compuesto de Estructura 12 que se acopla después con un compuesto de Estructura 9 para dar un compuesto de Estructura 13. Un compuesto de Estructura 13 también puede prepararse siguiendo el orden de reacción inverso es decir acoplando primero un compuesto de Estructura 9 con hidrazina seguido por hacer reaccionar el correspondiente intermedio de hidrazida con un compuesto de Estructura 4. La deshidratación de un compuesto de Estructura 13 para formar el derivado 2-piridin-3-il-[1,3,4]oxadiazol deseado se afecta tratando un compuesto de Estructura 13 con un reactivo tal como POCl₃, CCl₄ o CBr₄ en combinación con PPh₃, P₂O₅, reactivo de Burgess, etc. en un disolvente como tolueno, MeCN, dioxano, THF, CHCl₃, etc. a temperaturas entre 20 y 120 °C en presencia o ausencia de irradiación de microondas. (bibliografía: por ejemplo M. A. García, S. Martín-Santamaría, M. Cacho, F. Moreno de la Llave, M. Julian, A. Martínez, B. De Pascual-Teresa, A. Ramos, J. Med. Chem. 48 (2005) 4068-4075, C. T. Brain, J. M. Paul, Y. Loong, P. J. Oakley, Tetrahedron Lett. 40 (1999) 3275-3278). Asimismo, los derivados de 2-piridin-3-il-[1,3,4]tiadiazol se obtienen por ciclación de un compuesto de Estructura 13 con el reactivo de Lawesson opcionalmente en combinación con P₂S₅ en presencia o ausencia de un disolvente tal como piridina, tolueno, THF, MeCN, etc. a temperaturas elevadas con o sin irradiación de microondas (bibliografía: por ejemplo A. A. Kiryanov, P. Sampson, A. J. Seed, J. Org. Chem. 66 (2001) 7925-7929).



Estructura 14

Los compuestos de Fórmula (I) que representan un derivado de 5-piridin-3-il-oxazol o un derivado de 5-piridin-3-il-tiazol se preparan tratando un compuesto de Estructura 14 bien con POCl_3 , PCl_5 , I_2 en combinación con PPh_3 y NEt_3 , anhídrido trifluoroacético, reactivo de Burgess, etc. en un disolvente como tolueno, benceno, dioxano, THF, etc. a temperaturas entre 20 y 120 °C o bien con el reactivo de Lawesson opcionalmente en combinación con P_2S_5 en presencia o ausencia de un disolvente como piridina, tolueno, THF, MeCN, etc. a temperaturas elevadas con o sin irradiación de microondas como se menciona anteriormente (bibliografía: por ejemplo N. Sato, T. Shibata, M. Jitsuoka, T. Ohno, T. Takahashi, T. Hirohashi, T. Kanno, H. Iwaasa, A. Kanatani, T. Fukami, Takehiro Bioorg. & Med. Chem. Lett. 14 (2004) 1761-1764). Los compuestos de Estructura 14 se preparan haciendo reaccionar un compuesto de Estructura 15 con un compuesto de Estructura 9. La aminocetona de Estructura 15 puede prepararse a partir de un compuesto de Estructura 1 por procedimientos dados en la bibliografía (por ejemplo J. L. LaMattina, J. Heterocyclic Chem. 20 (1983) 533-538; M. Pesson, M. Antoine, P. Girard, J. L. Benichon, S. Chabassier, P. De Lajudie, S. Patte, F. Roquet, G. Montay, Eur. J. Med. Chem. 15 (1980) 263-268). Los compuestos de Fórmula (I) que representan un derivado 2-piridin-3-il-oxazol o un derivado 2-piridin-3-il-tiazol se preparan de una forma análoga a partir de un compuesto de Estructura 16 y de un compuesto de Estructura 4.



Estructura 15

Estructura 16

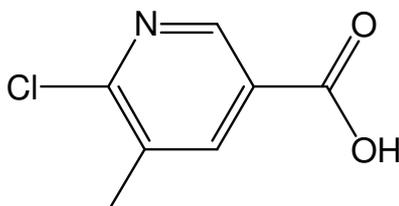
Alternativamente, los enlaces entre la piridina o el anillo fenilo y el anillo heteroaromático central de 5 miembros también pueden formarse aplicando reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por paladio.

Procedimientos que efectúan la transformación de un compuesto de Estructura 4 en un compuesto de Estructura 11, o lo contrario, se conocen por una persona experta en la técnica.

Los compuestos de la Estructura 4 pueden prepararse haciendo reaccionar un éster de ácido 5,6-dicloronicotínico con un reactivo de Grignard de alquilo en presencia de $\text{Fe}(\text{acac})_3$ en un disolvente tal como THF, dioxano, DMF, NMP, etc., o en combinaciones de los mismos, a temperaturas que varían desde -78 a 25 °C (condiciones de Fürstner, bibliografía: por ejemplo A. Fürstner, A. Leitner, M. Méndez, H. Krause J. Am. Chem. Soc. 124 (2002) 13856-13863; A. Fürstner, A. Leitner Angew. Chem. 114 (2002) 632-635). Las condiciones de reacción pueden escogerse de tal modo que se obtendría bien el éster de ácido 5-cloro-6-alquil-nicotínico o bien el éster de ácido 5,6-dialquil-nicotínico como el producto principal. Los dos átomos de cloro en un éster del ácido 5,6-dicloronicotínico también pueden ser substituidos cada uno secuencialmente o en una etapa por dos grupos alqui-1-enil, que pueden ser el mismo o diferentes, tratando éster del ácido 5,6-dicloronicotínico con el apropiado derivado de alqueniil boro en condiciones de acoplamiento de Suzuki conocidas por una persona experta en la técnica. El éster de ácido 5,6-dialqueniil-nicotínico obtenido se hidrogena al correspondiente éster del ácido 5,6-dialquil-nicotínico. Además, puede plantearse un procedimiento en el que las condiciones Fürstner y Suzuki se empleen secuencialmente. El éster de ácido 5,6-dicloronicotínico también puede tratarse con un alcohol o un alcoholato a temperaturas elevadas para proporcionar los ésteres de ácidos 5-cloro-6-alcoxi-nicotínico correspondientes. Finalmente, la hidrólisis de la función éster entrega los compuestos de Estructura 4.

Alternativamente, los compuestos de Estructura 4 en los que R^1 representa un grupo metilo, pueden prepararse a partir de un compuesto de Estructura 17 por medio de formación de los correspondientes ésteres de ácido 6-cloro-5-metil-nicotínico utilizando procedimientos bien conocidos en la técnica, seguido por derivatización utilizando condiciones de Fürstner o de Suzuki como se describe anteriormente y la eliminación subsiguiente de la función

- éster. El compuesto de Estructura 17 se puede preparar a partir de la 6-cloro-3-formil-5-metil-piridina conocida (bibliografía: por ejemplo el documento EP-0702003) por oxidación del grupo formilo al ácido carboxílico utilizando reactivos de oxidación bien conocidos en la técnica tales como el H_2O_2 acuoso en ácido fórmico, KMnO_4 , etc. en presencia o ausencia de un disolvente como tolueno, THF, MeCN, acetona, etc. a temperaturas entre 0 y 120 °C.
- 5 Los compuestos de Estructura 11 en los que R^1 representa un grupo metilo, pueden prepararse alternativamente como se describió anteriormente a partir de los compuestos de Estructura 4 en los que R^1 representa un grupo metilo; o de acuerdo con procedimientos de la bibliografía (bibliografía: por ejemplo J.B.Paine III, J. Heterocyclic Chem. 1987, 351-355).



Estructura 17

- 10 Siempre que los compuestos de fórmula (I) se obtienen en forma de mezclas de enantiómeros, los enantiómeros se pueden separar utilizando procedimientos conocidos para alguien experto en la técnica: por ejemplo, por la formación y separación de sales diastereoméricas o por HPLC sobre una fase estacionaria quiral tal como una columna Regis Whelk-O1(R,R) (10 μm), una columna Daicel ChiralCel OD-H (5-10 μm), o una columna Daicel ChiralPak IA (10 μm) o AD-H (5 μm). Las condiciones típicas de la HPLC quiral son una mezcla isocrática de eluyente A (EtOH, en presencia o ausencia de una amina como NEt_3 , dietilamina) y eluyente B (hexano), a un caudal de 0,8 a 150 ml/min.
- 15

Parte experimental

I) Química

Los siguientes ejemplos ilustran la invención pero no limitan el alcance en absoluto.

- 20 Todas las temperaturas se expresan en °C. Los compuestos se caracterizaron por RMN de ^1H (300 MHz) o por RMN de ^{13}C (75 MHz) (Varian Oxford; los desplazamientos químicos se dan en ppm relativas al disolvente utilizado; multiplicidades: s = singlete, d = doblete, t = triplete; q = quintuplete, st = sextuplete, hept = heptuplete, m = múltiplete, a = ancho, las constantes de acoplamiento se dan en Hz); por CL-EM (Finnigan Navigator con Bomba Binaria HP 1100 y DAD, columna: 4,6 x 50 mm, Zorbax SB-AQ, 5 μm , 120 A, gradiente: MeCN al 5-95 % en agua, 1 minuto, con TFA al 0,04 %, flujo: 4,5 ml/min), t_R se da en minutos, (tiempos de retención marcados con * o con CL-EM* referente a CL hecha funcionar en condiciones básicas, es decir eluyendo con un gradiente de MeCN en agua que contiene 13 mM de hidróxido de amonio, si no condiciones idénticas); por TLC (placas de TLC de Merck, gel de sílice 60 F₂₅₄); o por punto de fusión. Los compuestos son purificados HPLC preparativa (columna: X-terra RP18, 50 x 19 mm, 5 μm , gradiente: MeCN al 10-95 % en agua conteniendo 0,5 % de ácido fórmico) o por MPLC (bomba Labomatic MD-80-100, detector Linear UVIS-201, columna: 350 x 18 mm, Labogel-RP-18-5s-100, gradiente: MeOH al 10 % en agua a MeOH al 100 %). Los racematos pueden separarse en sus enantiómeros por HPLC preparativa (columna: ChiralPaK AD 20 x 250 mm, 5 μm , EtOH al 15 % en hexano).
- 25
- 30

Abreviaturas (como se utilizan aquí):

- | | |
|---------------------|--|
| ac | acuoso |
| 35 atm | atmósfera |
| BSA | seroalbúmina bovina |
| Reactivo de Burgess | hidróxido de metoxicarbonilsulfamoil trietilamonio |
| CC | cromatografía en columna |
| CDI | carbonil diimidazol |
| 40 DCC | diciclohexil carbodiimida |
| DCM | diclorometano |
| DEAD | diazodicarboxilato de dietilo |

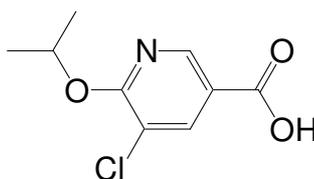
ES 2 400 163 T3

	DIPEA	base de Hünig, dietilisopropilamina
	DME	1,2-dimetoxietano
	DMF	dimetilformamida
	DMSO	dimetilsulfóxido
5	dppf	1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno
	EA	acetato de etilo
	EDC	N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etil-carbodiimida
	éter	éter dietílico
	EtOH	etanol
10	Fe(acac) ₃	complejo hierro (III) acetilacetona
	h	hora(s)
	HBTU	hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio
	HOBt	1-hidroxi-benzotriazol
	HPLC	cromatografía líquida de alto rendimiento
15	HV	condiciones de alto vacío
	Reactivo de Lawesson's	2,4-bis(4-metoxifenil)-1,3,2,4-ditiadifosfoetano-2,4-disulfuro
	CL-EM	cromatografía líquida-espectrometría de masas
	MeCN	acetonitrilo
	MeOH	metanol
20	min	minuto(s)
	MPLC	cromatografía líquida de presión media
	NaOAc	acetato de sodio
	NEt ₃	triethylamina
	NMO	N-metil-morfolina-N-óxido
25	NMP	1-metil-2-pirrolidona
	OAc	acetato
	org.	orgánico
	Ph	fenilo
	PPh ₃	trifenilfosfina
30	PyBOP	hexafluoro-fosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-pirrolidin-fosfonio
	prep.	preparativa
	rac	racémico
	ta	temperatura ambiente
	sat.	saturado
35	S1P	esfingosina 1-fosfato
	TBME	éter metil-terc-butílico
	TBTU	tetrafluoroborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,2,3,3-tetrametiluronio

	terc.	terciario
	TFA	ácido trifluoracético
	THF	tetrahidrofurano
	TLC	cromatografía en capa fina
5	t _R	tiempo de retención

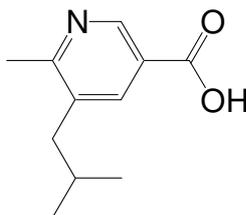
Síntesis de intermedios

Ácido nicotínico 1



10 Se añade ácido 5,6-dicloronicotínico (1,95 g, 10 mmol) a una solución de KOtBu (2,28 g, 20 mmol) en isopropanol (20 ml). La mezcla se calentó a 80 °C durante 15 h. La mezcla se diluye con agua (60 ml) y se acidifica con HCl 1M acuoso. La solución acuosa se extrae con éter (5 x 50 ml) y los extractos orgánicos combinados se secan (Na₂SO₄), se filtran y se evaporan proporcionando ácido 5-cloro-6-isopropoxi-nicotínico; RMN de ¹H (d⁶-DMSO) δ 1,38 (d, J = 6,2 Hz, 7 H), 5,44 (hept, J = 6,2 Hz, 1 H), 8,18 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 8,65 (d, J = 2,1 Hz, 1 H)

Ácido nicotínico 2



15
20 a) Una suspensión de ácido 5,6-dicloronicotínico (5,25 g, 27,3 mmol) en tolueno (200 ml) se calienta a 80 °C y después se trata lentamente con di-terc-butilacetal de N,N-dimetilformamida (20,0 g, 98,0 mmol). La mezcla se pone ligeramente amarilla y clara. Se continúa calentando y agitando durante 3 h antes de que la solución se enfríe a temperatura ambiente, se diluye con éter y se lave con solución de Na₂CO₃ acuosa saturada. La fase orgánica se seca sobre MgSO₄, se filtra y el disolvente se evapora. El residuo se purifica por MPLC (SiO₂) dando éster terc-butílico del ácido 5,6-dicloronicotínico (5,13 g).

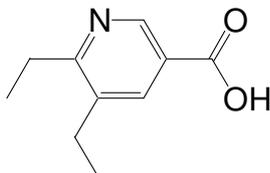
RMN de ¹H (CDCl₃): δ 1,62 (s, 9 H), 8,30 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 8,83 (d, J = 2,0 Hz, 1 H).

25 b) A una solución de éster terc-butílico del ácido 5,6-dicloronicotínico (3,37 g, 13,6 mmol), Fe(acac)₃ (719 mg, 2,04 mmol) y NMP (1,95 ml, 20 mmol) en THF (300 ml), se añade despacio a -78 °C una solución de cloruro de metilmagnesio en THF (3M, 5,4 ml, 16,3 mmol). La solución marrón se torna turbia y negra. La agitación se continúa durante 1 h a -75 °C antes de que se caliente a 0 °C. La reacción es incompleta y la mezcla se enfría de nuevo a -70 °C. Se añade lentamente a -70 °C de bromuro de metilmagnesio en THF (3M, 5,4 ml, 16,3 mmol). La mezcla verde oscura se calienta despacio hasta -20 °C y cuidadosamente se detiene con HCl 0,7 N acuoso (150 ml). La mezcla se extrae con éter (5 x 60 ml). El extracto combinado orgánico se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se evapora dando éster terc-butílico de ácido 5-cloro-6-metil-nicotínico en bruto como un aceite amarillo (4,66 g); CL-EM: t_R = 1,03 min, [M+1]⁺ = 228,22.

35 c) Se disuelven éster terc-butílico de ácido 5-cloro-6-metil-nicotínico (3,09 g, 13,5 mmol), Fe(acac)₃ (719 mg, 2,04 mmol) y NMP (1,95 ml, 20 mmol) en THF (3M, 500 ml) y se enfrían a -78 °C. Una solución de bromuro de isobutilmagnesio en THF (2M, 13,6 mmol) se añade despacio a -75 °C. La solución marrón se torna turbia y amarilla. La agitación se continúa durante 1 h a -75 °C antes de calentarse lentamente a temperatura ambiente. La reacción está incompleta, se añade Fe(acac)₃ adicional (719 mg, 2,04 mmol) y la mezcla se enfría de nuevo a -70 °C. Se añade lentamente bromuro de metilmagnesio adicional en THF (2M, 13,6 mmol) a -70 °C. La mezcla verde oscura se calienta despacio a temperatura ambiente y se agita durante 15 h. La mezcla se desactiva cuidadosamente con HCl 0,7 N acuoso (150 ml). La mezcla se extrae con EA (6 x 60 ml). Los extractos orgánicos combinados se secan sobre Na₂SO₄, se filtran y se evaporan. El residuo se purifica por MPLC de fase inversa dando éster terc-butílico del ácido 6-metil-5-isobutil-nicotínico como un aceite negro (0,50 g); CL-EM: t_R = 0,84 min, [M+1]⁺ = 250,14.

d) Una solución de éster terc-butílico de ácido 6-metil-5-isobutil-nicotínico (0,50 g, 2 mmol) se disuelve en dioxano (20 ml) y se añade HCl 4 N en dioxano (30 ml). La mezcla se agita durante 3 h. El disolvente se evapora dando clorhidrato de ácido 6-metil-5-isobutil-nicotínico (0,52 g); CL-EM: $t_R = 0,54$ min; $[M+1]^+ = 194,29$; RMN de 1H (d^6 -DMSO) δ 0,91 (d, J = 6,5 Hz, 6 H), 1,91 (hept, J = 6,5 Hz), 2,68 (d, J = 7,3 Hz, 2 H), 2,73 (s, 3 H), 8,47 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 8,90 (d, J = 2,0 Hz, 1 H).

Ácido nicotínico 3



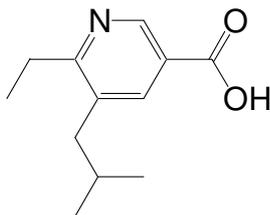
a) A una solución de éster terc-butílico del ácido 5,6-dicloronicotínico (5,00 g, 20,0 mmol) y complejo 2,4,6-trivinilciclotriboroxano piridina (9,700 mg, 40 mmol) en dioxano (30 ml), se añade una solución de K_2CO_3 acuosa 2 M (6 ml) seguida por $Pd(PF_3)_4$ (620 mg, 0,38 mmol) y PPh_3 (620 mg, 3,8 mmol). La mezcla se agita a 100 °C durante 2 h, se enfría a ta y se diluye con éter (200 ml). La mezcla se extrae con NaOH acuoso 1M (2 x 50 ml) y salmuera (50 ml). La fase orgánica se seca (Na_2SO_4), se filtra y se evapora. El residuo se purifica por FC (SiO_2 , EA-heptano) dando el éster terc-butílico de ácido 5-cloro-6-vinil-nicotínico (4,0 g) como un aceite amarillo; CL-EM: $t_R = 1,05$ min, $[M+1+CH_3CN]^+ = 281,36$.

b) Se desgasifica una mezcla de éster terc-butílico de ácido 5-cloro-6-vinil-nicotínico (2,0 g), Cs_2CO_3 (3,4 g), tri(terc-butil)fosfina (0,04 eq.), tris(dibenzilidenacetona)dipaladio (0,02 eq.) y complejo 2,4,6-trivinilciclotriboroxano piridina (2,0 g) en dioxano (30 ml) y se calienta a 100 °C durante 15 h. La mezcla se enfría a temperatura ambiente y se diluye con éter (200 ml). La mezcla se extrae con NaOH acuoso 1M (2 x 50 ml) y salmuera (50 ml). La fase orgánica se seca (Na_2SO_4), se filtra y se evapora. El residuo se purifica por FC (SiO_2 , EA-heptano) dando éster terc-butílico de ácido 5,6-divinil-nicotínico (0,89 g) como un aceite. CL-EM: $t_R = 1,01$ min, $[M+1]^+ = 232,04$.

c) A una solución de éster terc-butílico del ácido 5,6-divinil-nicotínico (890 mg, 3,8 mmol) en THF (20 ml) que contiene algo de MeOH, se añade Pd/C (100 mg, Pd al 10 %) y la mezcla se agita bajo 101.325 pascales (1 atmósfera) de H_2 a temperatura ambiente durante 3 horas. El catalizador se retira por filtración y el filtrado se evapora. El residuo que queda se purifica por FC (SiO_2 , EA-heptano) dando éster terc-butílico del ácido 5,6-dietil-nicotínico (860 mg) como un aceite; CL-EM: $t_R = 0,79$ min, $[M+1]^+ = 236,14$.

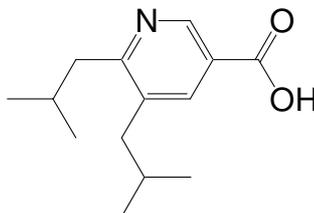
d) Una solución de éster terc-butílico del ácido 5,6-dietil-nicotínico (860 mg, 3,65 mmol) se agita a 65 °C durante 3 h en HCl acuoso 6 N (15 ml) antes que el disolvente se evapore. El residuo se seca a HV dando ácido clorhídrico 5,6-dietil-nicotínico (923 mg) como un aceite; CL-EM: $t_R = 0,50$ min, $[M+1]^+ = 180,05$.

Ácido nicotínico 4



El ácido 6-etil-5-isobutil-nicotínico se prepara por analogía al ácido nicotínico 3 a partir del éster terc-butílico del ácido 5-cloro-6-vinil-nicotínico y el complejo 2,4,6-tri-(2-metil-propenil)-cicloboroxano piridina, preparado por analogía a un procedimiento dado por F. Kerins, D. F. O'Shea J. Org. Chem. 67 (2002) 4968-4971; CL-EM: $t_R = 0,64$ min, $[M+1]^+ = 207,98$.

Ácido nicotínico 5



a) Se agita una solución de ácido 5,6-dicloronicotínico (5,0 g, 26 mmol) en EtOH seco (300 ml) y clorotrimetilsilano

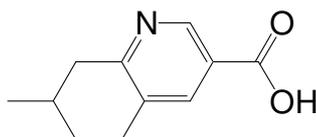
(33 ml, 10 eq.) a temperatura ambiente durante 16 h. El disolvente se evapora, el residuo se disuelve en éter (200 ml) y se lava con una solución saturada de Na_2CO_3 acuosa saturada (75 ml) y salmuera (50 ml). La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 , se filtra y se evapora dando el éster etílico de ácido 5,6-dicloronicotínico (5,8 g) como un sólido; CL-EM: $t_R = 0,96$ min, $[\text{M}+1]^+ = 219,93$.

5 b) A una solución de éster etílico del ácido 5,6-dicloronicotínico (0,8 g, 3,6 mmol) y complejo 2,4,6-tri-(2-metil-propenil)-cicloboroxano piridina (1,78 g, 5,49 mmol) en DME (20 ml), se añade una solución de K_2CO_3 acuoso 2 M (5 ml) seguido por $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (50 mg, 0,068 mmol) y PPh_3 (110 mg, 0,68 mmol). La mezcla se agita a 100 °C durante 2 días antes de que se enfríe a temperatura ambiente y se diluye con éter (100 ml). Las fases se separan y la fase acuosa se re-extrae con éter (50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavan con NaOH 1 M acuoso (2 x 40 ml) y salmuera (40 ml), se secan (Na_2SO_4), se filtran y se evaporan. El producto en bruto se purifica por FC (SiO_2 , EA-heptano) dando éster etílico de ácido 5,6-di(2-metil-propenil)-nicotínico (52 mg) como un aceite incoloro; CL-EM: $t_R = 1,11$ min, $[\text{M}+1]^+ = 260,24$.

15 c) Se disuelve éster etílico de ácido 5,6-di(2-metil-propenil)-nicotínico (52 mg, 0,3 mmol) en THF (10 ml), se añade Pd/C (20 mg, Pd al 10 %) y la mezcla se agita en 101.325 pascales (1 atmósfera) de H_2 a temperatura ambiente durante 15 h. El catalizador se retira por filtración y el filtrado se evapora dando éster etílico de ácido 5,6-diisobutil-nicotínico (52 mg) como un aceite; CL-EM: $t_R = 1,12$ min, $[\text{M}+1]^+ = 264,19$.

20 d) Una solución de éster etílico de ácido 5,6-diisobutil-nicotínico (52 mg, 0,2 mmol) en HCl acuoso 6 N (2 ml) se agita a 65 °C durante 15 h antes de que se enfríe a temperatura ambiente y se extrae con éter (2 x 10 ml). La fase acuosa se evapora y el residuo se seca en HV dando clorhidrato de ácido 5,6-diisobutil-nicotínico (0,12 g) como un sólido incoloro; CL-EM: $t_R = 0,73$ min; $[\text{M}+1]^+ = 236,40$.

Ácido nicotínico 6



25 a) Se calienta oxicluro de fósforo (183 ml, 2 mol) 90 °C y se añade lentamente una mezcla comercialmente disponible de 2-metil-2-butenonitrilo (73 g, 0,9 mol) y DMF (154 ml, 2 mol) manteniendo mientras la temperatura entre 100 y 110 °C. La mezcla se agita a 110 °C durante 15 h, se enfría a temperatura ambiente y se diluye con DCM (500 ml). La mezcla se enfría a 0 °C y se desactiva cuidadosamente con agua (500 ml). Las fases se separan y la fase acuosa se extrae con DCM (un total de 800 ml). Los extractos orgánicos combinados se secan (Na_2SO_4), se filtran y se evaporan. El residuo se cristaliza desde ciclohexano proporcionando 6-cloro-3-formil-5-metil-piridina (28,3 g) como cristales ligeramente amarillos; CL-EM: $t_R = 0,76$ min, $[\text{M}+1]^+ = 156,14$.

30 b) Una solución de 6-cloro-3-formil-5-metil-piridina (10 g, 64 mmol) en ácido fórmico (200 ml) se enfría a 0 °C y una solución acuosa al 50 % en peso de H_2O_2 en agua (9,6 ml, 360 mmol) se añade a esta temperatura. La mezcla se agita a 0 °C durante 15 h, se diluye cuidadosamente con agua (200 ml) y se extrae con DCM (8 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavan con HCl acuoso 1M (100 ml) (comprinando el peróxido que queda), se secan (MgSO_4), se filtran y se evaporan. El residuo se seca dando ácido 6-cloro-5-metil-nicotínico (9,56 g); CL-EM: $t_R = 0,72$ min, $[\text{M}+1]^+ = 172,0$.

40 c) Una solución de ácido 6-cloro-5-metil-nicotínico (13,85 g, 80,75 mmol) en EtOH seco (200 ml) que contiene algunas gotas de H_2SO_4 concentrado se agita a reflujo durante 2 días. La solución se enfría a temperatura ambiente, el disolvente se evapora, el residuo se disuelve en EA (200 ml) y se lava con una solución de Na_2CO_3 acuosa saturada (2 x 80 ml), KHSO_4 acuoso 1M (2 x 80 ml) y salmuera (50 ml). La fase orgánica se seca sobre MgSO_4 , se filtra y se evapora dando éster etílico del ácido 6-cloro-5-metil-nicotínico (12,65 g) como un sólido; CL-EM: $t_R = 0,92$ min; $[\text{M}+1]^+ = 200,10$; RMN de ^1H (CDCl_3) δ 1,43 (t, J = 7,0 Hz, 3 H), 2,46 (s, 3 H), 4,43 (c, J = 7,3 Hz, 2 H), 8,16 (m, 1 H), 8,84 (d, J = 2,0 Hz, 1 H).

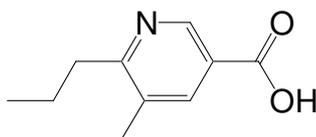
45 d) A una solución de éster etílico de ácido 6-cloro-5-metil-nicotínico (4,98 g, 24,9 mmol), complejo 2,4,6-tri-(2-metil-propenil)-cicloboroxano piridina (5,74 g, 17,7 mmol, preparado por analogía a un procedimiento dado por F. Kerins, D. F. O'Shea J. Org. Chem. 67 (2002) 4968-4971) y PPh_3 (1,15 g, 4,4 mmol) en DME (60 ml), se añade una solución de K_2CO_3 acuosa 2 M (20 ml). La mezcla se desgasificó y evaporó con N_2 antes de añadirse $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (460 mg, 0,4 mmol). La mezcla se agita a 90 °C durante 20 h antes de que se enfríe a temperatura ambiente, se diluye con EA (150 ml) y se lava con una solución saturada de NaHCO_3 acuosa (2 x 50 ml). El extracto orgánico se seca sobre MgSO_4 , se filtra y se evapora. El producto en bruto se purifica por FC (SiO_2 , heptano-EA) dando éster etílico de ácido 5-metil-6-(2-metil-propenil)-nicotínico (3,98 g) como un aceite anaranjado; CL-EM: $t_R = 0,72$ min, $[\text{M}+1]^+ = 220,15$.

50 e) Se disuelve éster etílico del ácido 5-metil-6-(2-metil-propenil)-nicotínico (3,98 g, 18,2 mmol) en THF (100 ml) y MeOH (100 ml), se añade Pd/C (500 mg, 10% Pd) y la mezcla se agita a 101.325 pascales (1 atmósfera) de H_2 a temperatura ambiente durante 15 h. El catalizador se retira por filtración y el filtrado se evapora dando éster etílico

de ácido 6-isobutil-5-metil-nicotínico (3,76 g) como un aceite incoloro; CL-EM: $t_R = 0,75$ min; $[M+1]^+ = 222,15$; RMN de 1H ($CDCl_3$) δ 0,97 (d, J = 6,8 Hz, 6 H), 1,42 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 2,20 (hept, J = 6,8 Hz, 1H), 2,38 (s, 3 H), 2,75 (d, J = 7,0 Hz, 2 H), 4,41 (c, J = 7,3 Hz, 2 H), 8,03 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 9,00 (d, J = 2,0 Hz, 1 H).

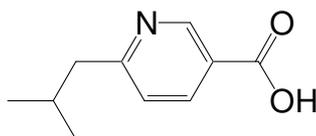
- 5 f) Una solución de éster etílico de ácido 6-isobutil-5-metil-nicotínico (3,75 g, 16,95 mmol) en HCl acuoso al 12,5 % (50 ml) se agita a 65 °C durante 24 h antes de que se evapore el disolvente. El residuo se seca en HV dando ácido clorhídrico 6-isobutil-5-metil-nicotínico (3,55 g) como un polvo blanco; CL-EM: $t_R = 0,57$ min, $[M+1]^+ = 194,25$.

Ácido nicotínico 7



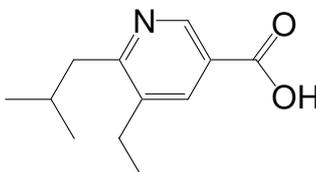
- 10 El ácido 5-metil-6-propil-nicotínico (1,85 g como clorhidrato) se prepara por analogía al ácido nicotínico 6 a partir del éster etílico del ácido 6-cloro-5-metil-nicotínico (2,0 g) y el ácido *trans*-1-propen-1-il-borónico (1,3 g) comercialmente disponible; RMN de 1H (d^6 -DMSO) δ 0,96 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,72 (m, 2 H), 3,05 (t, J = 7,5 Hz, 2 H), 8,66 (m, 1 H), 8,86 (d, J = 1,5 Hz, 1 H).

Ácido nicotínico 8



- 15 El ácido 6-isobutil-nicotínico se prepara por analogía al ácido nicotínico 2 a partir de éster etílico de ácido 6-cloronicotínico y de cloruro de isobutilmagnesio disponibles comercialmente; CL-EM: $t_R = 0,52$ min, $[M+1]^+ = 180,30$.

Ácido nicotínico 9



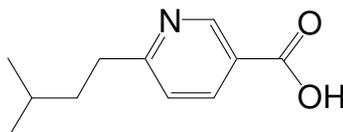
- 20 a) A una solución de éster etílico del ácido 5,6-dicloronicotínico (2,40 g, 10,9 mmol) y de complejo 2,4,6-tris-(2-metil-propenil)-ciclotriboroxano piridina (2,02 g, 6,22 mmol, preparado por analogía al procedimiento dado por F. Kerins, D. F. O'Shea J. Org. Chem. 67 (2002) 4968-4971) en dioxano (40 ml) y solución de K_2CO_3 acuosa 2 M (10 ml), se añade PPh_3 (114 mg, 0,436 mmol). La mezcla se desgasifica y se pone bajo N_2 antes de añadirse $Pd(PPh_3)_4$ (160 mg, 0,218 mmol). La mezcla se agita a 100 °C durante 1,5 h antes de añadirse otra porción del complejo 2,4,6-tris-(2-metil-propenil)-ciclotriboroxano piridina (1,01 g, 3,11 mmol). La agitación se continua a 100 °C durante 3 h antes de que la mezcla se enfríe a temperatura ambiente, se diluya con éter, se lave con una solución de NaOH acuoso 1N seguida por agua, se seque sobre $MgSO_4$, se filtre y se concentre. El producto en bruto se purifica por CC en gel de sílice eluyendo con heptano:EA 9:1 dando éster etílico de ácido 5-cloro-6-(2-metil-propenil)-nicotínico (2,4 g) como un aceite; CL-EM: $t_R = 1,05$ min, $[M+1]^+ = 240,02$. A una solución de este material en dioxano (40 ml), se añade complejo 2,4,6-trivinilciclotriboroxano piridina (1,84 g, 7,63 mmol), Cs_2CO_3 (4,62 g, 14,2 mmol) seguido por triterc-butilfosfina (88 mg, 0,436 mmol). La mezcla se desgasifica y pone en N_2 antes de añadirse el $Pd_2(dba)_3$ (200 mg, 0,218 mmol). La mezcla se agita a 100 °C durante 16 h antes de añadirse otra porción del complejo 2,4,6-trivinilciclotriboroxano piridina (1,84 g, 7,63 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (200 mg, 0,218 mmol). La agitación se continúa a 100 °C durante 24 h antes de diluirse la mezcla con EA, se lava con solución de NaOH acuosa 1 N, se seca sobre $MgSO_4$, se filtra y se concentra. El producto en bruto se purifica por CC en gel de sílice eluyendo con heptano:EA 10:1 dando una primera porción de éster etílico de ácido 6-(2-metil-propenil)-5-vinil-nicotínico. Además, se aísla éster etílico de ácido 5-cloro-6-(2-metil-propenil)-nicotínico que no ha reaccionado. Este material se trata de nuevo con el complejo 2,4,6-trivinilciclotriboroxano piridina como se describió anteriormente. El procesamiento, la purificación y combinar las dos porciones dio éster etílico de ácido 6-(2-metil-propenil)-5-vinil-nicotínico (1,37 g) como un aceite; CL-EM: $t_R = 0,87$ min, $[M+1]^+ = 232,13$.
- 30
- 35
- 40

- b) A la solución de éster etílico del ácido 6-(2-metil-propenil)-5-vinil-nicotínico (1,37 g, 6,74 mmol) en THF (20 ml), se le añade Pd/C (100 mg, Pd al 10 %) seguido por EtOH (20 ml). La mezcla se agita a 101.325 pascales (1 atm) de H_2

a temperatura ambiente durante 24 h. El catalizador se retira por filtración y el filtrado se concentra. El producto en bruto se purifica por CC en gel de sílice eluyendo con heptano:EA 4:1 dando éster etílico de ácido 5-etil-6-isobutil-nicotínico (970 mg) como un aceite incoloro. CL-EM: $t_R = 0,79$ min, $[M+1]^+ = 236,20$; RMN de 1H ($CDCl_3$): δ 0,97 (d, J = 6,8 Hz, 6 H), 1,27 (t, J = 7,5 Hz, 3 H), 1,42 (t, J = 7,0 Hz, 3 H), 2,17–2,28 (m, 1 H), 2,69–2,78 (m, 4 H), 4,42 (c, J = 7,0 Hz, 2 H), 8,07 (s, 1 H), 9,00 (s, 1 H).

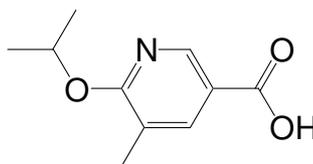
c) Una solución de éster etílico de ácido 5-etil-6-isobutil-nicotínico (970 mg, 4,12 mmol) en HCl acuoso al 25 % se agita a 95 °C durante 8 h. El disolvente se evapora y el residuo se seca en alto vacío dando ácido clorhídrico 5-etil-6-isobutil-nicotínico (1,15 g, presumiblemente como hidrato) como una resina incolora, CL-EM: $t_R = 0,62$ min, $[M+1]^+ = 208,35$.

10 Ácido nicotínico 10



Se prepara ácido 6-(3-metil-butil)-nicotínico haciendo reaccionar el éster etílico de ácido 6-cloro-nicotínico con bromuro de 3-metil-butilmagnesio en condiciones de Fürstner como se describe para el ácido nicotínico 2; CL-EM: $t_R = 0,58$ min, $[M+1]^+ = 194,30$.

15 Ácido nicotínico 11

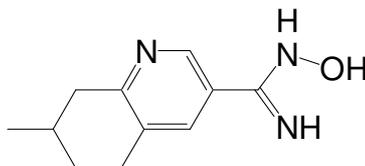


a) A una solución de terc-butolato potásico (1,26 g, 11,3 mmol) en isopropanol (30 ml), se añade 2,5-dibromo-3-picolina (2,89 g, 11,3 mmol). La mezcla se agita a 80 °C durante 15 h antes de añadirse otra porción de terc-butolato potásico (2,53 g, 27,5 mmol). Se continúa agitando a 80 °C durante 24 h antes que la mezcla se diluya con una solución de $NaHCO_3$ acuosa saturada. La mezcla se extrae con éter, el extracto orgánico se seca sobre $MgSO_4$, se filtra y se concentra. El producto en bruto se purifica por CC en gel de sílice eluyendo con heptano:EA 9:1 dando 5-bromo-2-isopropoxi-3-metil-piridina (1,24 g) como un aceite incoloro; CL-EM: $t_R = 1,06$ min; $[M+1]^+ = 230,00$; RMN de 1H ($CDCl_3$): δ 1,35 (d, J = 6,3 Hz, 6 H), 2,16 (s, 3 H), 5,27 (hept, J = 6,3 Hz, 1 H), 7,48 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 8,02 (d, J = 2,0 Hz, 1 H).

b) Una solución de 5-bromo-2-isopropoxi-3-metil-piridina (1,24 g, 5,39 mmol) y complejo 2,4,6-trivinilciclotriboroxano piridina (1,27 g, 5,26 mmol) en DME (12 ml) y K_2CO_3 acuoso 2 M (5 ml) se desgasifica y coloca en argón antes de añadirse $Pd(PPh_3)_4$ (112 mg, 0,097 mmol). La mezcla se agita a 80 °C durante 15 h antes de que se enfríe a temperatura ambiente, se diluye con éter (50 ml), se lava con una solución de $NaHCO_3$ acuosa saturada (2 x 30 ml), se seca sobre $MgSO_4$, se filtra y se concentra. El producto en bruto se purifica por CC en gel de sílice eluyendo con heptano:EA 9:1 dando 2-isopropoxi-3-metil-5-vinil-piridina (703 mg) como un aceite amarillo pálido; CL-EM: $t_R = 1,01$ min; $[M+1]^+ = 178,11$.

c) A una solución de 2-isopropoxi-3-metil-5-vinil-piridina (703 mg, 3,97 mmol) en acetona (80 ml), se añade $KMnO_4$ (1,60 g, 10,1 mmol) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 18 h. La suspensión marrón oscura se filtra y el filtrado incoloro, transparente se evapora a sequedad dando ácido 6-isopropoxi-5-metil-nicotínico (1,06 g, como sal de potasio) como un sólido blanquecino; CL-EM: $t_R = 0,86$ min; $[M+1]^+ = 196,09$; RMN de 1H (D_2O): δ 1,31 (d, J = 6,3 Hz, 6 H), 2,14 (s, 3 H), 5,15 (hept, J = 7,0 Hz, 1 H), 7,91 (s, 1 H), 8,34 (s, 1 H).

N-hidroxi-6-isobutil-5-metil-nicotinamida



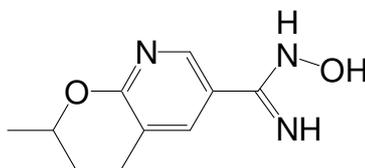
a) Se agita una solución de éster etílico de ácido 6-isobutil-5-metil-nicotínico (2,86 g, 12,9 mmol) en NH_3 7 N en MeOH (80 ml) a 60 °C durante 20 h antes de retirar el disolvente a vacío. El residuo se seca dando 6-isobutil-5-metil-nicotinamida (1,89 g) como un aceite amarillo; CL-EM: $t_R = 0,66$ min, $[M+1]^+ = 193,29$; RMN de 1H (d^6 -DMSO): δ 0,91

(d, J = 6,5 Hz, 6 H), 2,08-2,20 (m, 1 H), 2,32 (s, 3 H), 2,65 (d, J = 7,3 Hz, 2 H), 7,43 (s, 1 H), 7,95 (s, 1 H), 8,01 (m, 1 H), 8,78 (s, 1 H).

5 b) A una solución de 6-isobutil-5-metil-nicotinamida (1,89 g, 9,85 mmol) en DCM (40 ml) y piridina (2,83 g, 39,4 mmol), se añade parte a parte anhídrido de TFA (5,17 g, 24,6 mmol) a 0 °C. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 24 h, se diluye con DCM y se lava con agua, solución de ácido cítrico acuosa al 4 % seguido por solución de NaHCO₃ acuosa saturada. El extracto orgánico se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra. El producto en bruto se purifica por CC en gel de sílice eluyendo con heptano:EA 9:1 dando 6-isobutil-5-metil-nicotinonitrilo (1,35 g) como un sólido blanco; CL-EM: t_R = 0,89 min, [M+1]⁺ = 175,11.

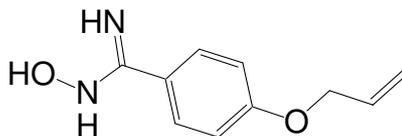
10 c) A una solución de terc-butilato de potasio (3,04 g, 27,1 mmol) en MeOH (60 ml), se añade clorhidrato de hidroxilamina (1,62 g, 23,2 mmol) a 0 °C. A esta suspensión, se añade 6-isobutil-5-metil-nicotinonitrilo (1,35 g, 7,75 mmol). La mezcla se somete a reflujo durante 3 h, se enfría a temperatura ambiente, se filtra y el filtrado se evapora a sequedad. El residuo se suspende en una pequeña cantidad de agua y luego se extrae con EA. El extracto orgánico se concentra y se seca en alto vacío dando N-hidroxi-6-isobutil-5-metil-nicotinamidina (1,53 g) como un aceite amarillo pálido; CL-EM: t_R = 0,68 min, [M+1]⁺ = 208,22; RMN de ¹H (D₆-DMSO): δ 0,91 (d, J = 6,8 Hz, 6 H), 2,06-2,17 (m, 1 H), 2,29 (s, 3 H), 2,61 (d, J = 7,0 Hz, 2 H), 5,85 (s a, 2 H), 7,76 (s, 1 H), 8,60 (s, 1 H), 9,68 (s, 1 H).

N-hidroxi-6-isopropoxi-5-metil-nicotinamidina



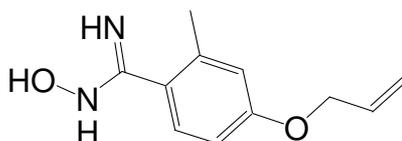
El compuesto del título se prepara por analogía a la N-hidroxi-6-isobutil-5-metil-nicotinamidina del ácido nicotínico 11; CL-EM: t_R = 0,64 min, [M+1]⁺ = 210,08.

20 4-aliloxi-N-hidroxi-benzamidina



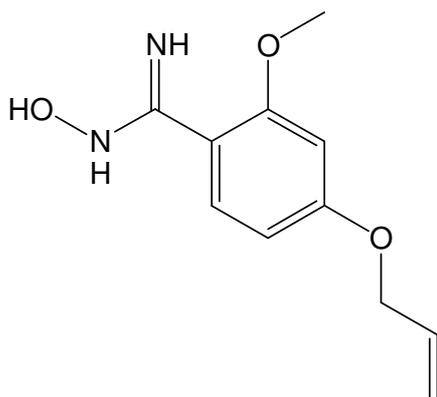
El compuesto del título se prepara por analogía a la 4-aliloxi-N-hidroxi-3,5-dimetil-benzamidina alilando 4-hidroxi-benzonitrilo comercialmente disponible seguido por transformar el nitrilo en la hidroxiamidina; CL-EM: t_R = 0,59 min, [M+1]⁺ = 193,58.

25 4-aliloxi-N-hidroxi-2-metil-benzamidina



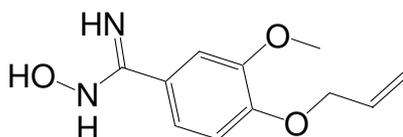
El compuesto del título se prepara por analogía al 4-aliloxi-3-etil-N-hidroxi-5-metil-benzamidina partiendo del 4-hidroxi-2-metil-benzaldehído comercialmente disponible; CL-EM: t_R = 0,62 min, [M+1]⁺ = 207,10; RMN de ¹³C (CDCl₃): δ 20,72, 68,91, 104,72, 112,75, 116,45, 118,32, 118,53, 132,25, 134,19, 144,09, 161,71.

30 4-aliloxi-N-hidroxi-2-metoxi-benzamidina



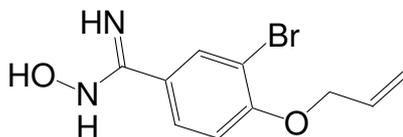
5 El compuesto del título se prepara a partir de 4-hidroxi-2-metoxi-benzaldehído disponible comercialmente siguiendo procedimientos de la bibliografía (bibliografía citada para 3-etil-4,N-dihidroxi-5-metil-benzamidina); CL-EM: $t_R = 0,64$ min; $[M+1]^+ = 223,24$; RMN de 1H (D_6 -DMSO): δ 9,33 (s a, 1H), 7,30 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,60 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 6,50 (dd, $J = 2,3, 8,2$ Hz, 1H), 6,10-5,94 (m, 1H), 5,50 (s, 2H), 5,40 (d, $J = 17,0$ Hz, 1H), 5,24 (d, $J = 10,6$ Hz, 1H), 4,57 (d, $J = 4,7$ Hz, 2H), 3,76 (s, 3H).

4-allyloxi-N-hidroxi-3-metoxi-benzamidina



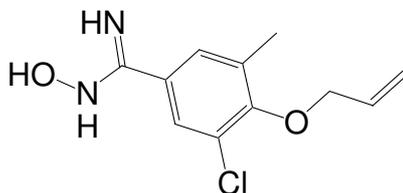
10 El compuesto del título se prepara por analogía a la 4-allyloxi-N-hidroxi-3,5-dimetil-benzamidina alilando 4-hidroxi-3-metoxi-benzonitrilo comercialmente disponible seguido por transformar el nitrilo en la hidroxiamidina; CL-EM: $t_R = 0,59$ min, $[M+1]^+ = 223,18$.

4-allyloxi-3-bromo-N-hidroxi-benzamidina



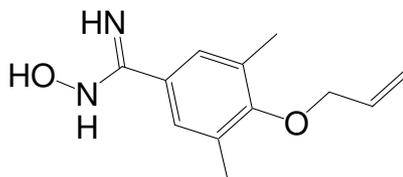
15 El compuesto del título se prepara por analogía a 4-allyloxi-N-hidroxi-3,5-dimetil-benzamidina alilando 3-bromo-4-hidroxi-benzonitrilo comercialmente disponible seguido por transformar el nitrilo en la hidroxiamidina; CL-EM: $t_R = 0,68$ min, $[M+1]^+ = 270,96$.

4-allyloxi-3-cloro-N-hidroxi-5-metil-benzamidina



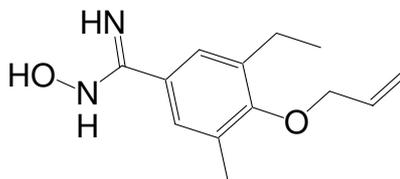
20 El compuesto del título se prepara por analogía a 4-allyloxi-3-etil-N-hidroxi-5-metil-benzamidina partiendo de 3-cloro-4-hidroxi-5-metil-benzaldehído comercialmente disponible; CL-EM: $t_R = 0,69$ min, $[M+1]^+ = 241,10$.

4-allyloxi-N-hidroxi-3,5-dimetil-benzamidina



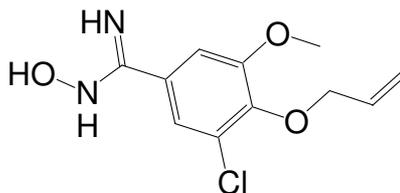
El compuesto del título se prepara alilando 4-hidroxi-3,5-dimetil-benzonitrilo comercialmente disponible con bromuro de alilo en presencia de NaOH en isopropanol a temperatura ambiente. El nitrilo se transforma después en la hidroxiamidina de acuerdo con los procedimientos de la bibliografía (por ejemplo, E. Meyer, A. C. Joussef, H. Gallardo, *Synthesis* 2003, 899-905); RMN de ^1H (CD_3OD): δ 7,27 (s, 2 H), 6,10 (m, 1 H), 5,42 (m, 1 H), 5,26 (m, 1 H), 4,31 (dt, $J = 5,6, 1,5$ Hz, 2 H), 2,29 (s, 6 H).

4-aliloxi-3-etil-5-metil-benzamidina



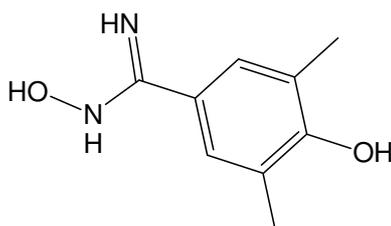
El compuesto del título se prepara alilando 3-etil-4-hidroxi-5-metil-benzaldehído que se prepara a partir de 2-etil-6-metil-fenol siguiendo los procedimientos de la bibliografía (véase 3-etil-4,N-dihidroxi-5-metil-benzamidina). El aldehído se transforma después en la hidroxiamidina correspondiente de acuerdo con los procedimientos de la bibliografía (véase 3-etil-4,N-dihidroxi-5-metil-benzamidina); CL-EM: $t_R = 0,72$ min; $[\text{M}+1]^+ = 235,09$; RMN de ^1H (CD_3OD): δ 7,31 (s, 1 H), 7,29 (s, 1 H), 6,10 (m, 1 H), 5,43 (dd, $J = 17,0, 1,5$ Hz, 1 H), 5,27 (dd, $J = 10,3, 1,2$ Hz, 1 H), 4,81 (s a, 3H), 4,31 (d, $J = 5,6$ Hz, 2 H), 2,67 (c, $J = 7,6$ Hz, 2 H), 2,30 (s, 3 H), 1,23 (t, $J = 7,6$ Hz, 4 H).

4-aliloxi-3-cloro-5-metoxi-benzamidina



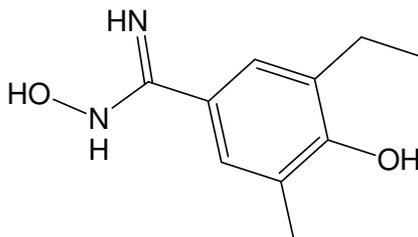
El compuesto del título se prepara alilando 3-cloro-4-hidroxi-5-metoxibenzaldehído comercialmente disponible (véase 4-aliloxi-3-etil-N-hidroxi-5-metil-benzamidina). El aldehído se transforma después en la hidroxiamidina correspondiente de acuerdo con los procedimientos de la bibliografía (véase 3-etil-4,N-dihidroxi-5-metil-benzamidina); CL-EM: $t_R = 0,69$ min; $[\text{M}+1]^+ = 257,26$.

4,N-dihidroxi-3,5-dimetil-benzamidina



El compuesto del título se prepara a partir de 4-hidroxi-3,5-dimetil-benzonitrilo comercialmente disponible de acuerdo con los procedimientos de la bibliografía (por ejemplo E. Meyer, A. C. Joussef, H. Gallardo, *Synthesis* 2003, 899-905); RMN de ^1H (CD_3OD): 7,20 (s, 2H), 2,20 (s, 6H).

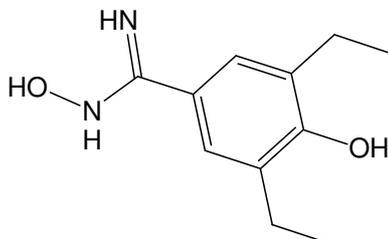
3-etil-4,N-dihidroxi-5-metil-benzamidina



El compuesto del título se prepara a partir de 2-etil-6-metil-fenol comercialmente disponible siguiendo los

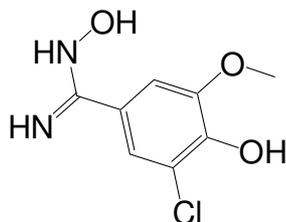
procedimientos de la bibliografía (G. Trapani, A. Latrofa, M. Franco, C. Altomare, E. Sanna, M. Usala, G. Biggio, G. Liso, J. Med. Chem. 41 (1998) 1846-1854; A. K. Chakraborti, G. Kaur, Tetrahedron 55 (1999) 13265-13268; E. Meyer, A. C. Joussef, H. Gallardo, Synthesis 2003, 899-905); CL-EM: $t_R = 0,55$ min; RMN de 1H (d^6 -DMSO): δ 9,25 (s a, 1H), 7,21 (s, 2H), 5,56 (s, 2H), 2,55 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 2,15 (s, 3H), 1,10 (t, J = 7,6 Hz, 3H).

5 **3,5-dietil-4,N-dihidroxi-benzamidina**



El compuesto del título se prepara a partir de 2,6-dietilanilina comercialmente disponible siguiendo procedimientos de la bibliografía (G. G. Ecke, J. P. Napolitano, A. H. Filbey, A. J. Kolka, J. Org. Chem. 22 (1957) 639-642; y la bibliografía citada para 3-etil-4,N-dihidroxi-5-metil-benzamidina); CL-EM: $t_R = 60$ min; $[M+1]^+ = 209,46$.

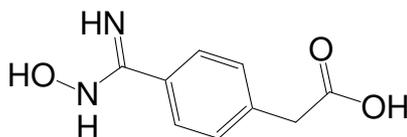
10 **3-cloro-4,N-dihidroxi-5-metoxi-benzamidina**



El compuesto del título se prepara a partir de 3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-benzaldehído comercialmente disponible por analogía a la bibliografía citada para 3-etil-4,N-dihidroxi-5-metil-benzamidina; CL-EM: $t_R = 0,49$ min; $[M+1]^+ = 216,96$; RMN de 1H (d^6 -DMSO): δ 3,84 (s, 3 H), 5,79 (s, 2 H), 7,22 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 7,27 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 9,52 (s, 1 H), 9,58 (s a, 1 H).

15

Ácido [4-(N-hidroxicarbamimidoil)-fenil]-acético

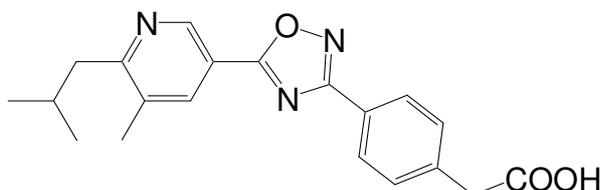


a) A una solución de (4-cianofenil)acetato de metilo (4,00 g, 27,8 mmol) en MeOH (20 ml), se añade clorhidrato de hidroxilamina (3,17 g, 45,7 mmol) y $NaHCO_3$ (3,84 g, 45,7 mmol). La suspensión se agita a 60 °C durante 18 h antes de que se filtre y el filtrado se concentra. El residuo se disuelve en DCM, se lava con agua seguida por salmuera, se seca sobre $MgSO_4$, se filtra, se concentra y se seca dando [4-(N-hidroxicarbamimidoil)-fenil]-acetato de metilo (3,67 g) como un aceite incoloro; CL-EM: $t_R = 0,50$ min, $[M+1]^+ = 209,05$.

b) Una solución de [4-(N-hidroxicarbamimidoil)-fenil]-acetato de metilo (3,67 g, 17,6 mmol) en HCl acuoso al 25 % (15 ml) se agita a 65 °C durante 4 h. El disolvente se retira al vacío y el residuo se seca en alto vacío dando ácido [4-(N-hidroxicarbamimidoil)-fenil]-acético (3,80 g, probablemente como clorhidrato) como un sólido amarillo; CL-EM: $t_R = 0,34$ min, $[M+1]^+ = 195,05$.

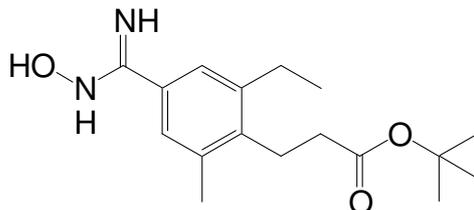
25

Ácido {4-[5-(6-isobutil-5-metil-piridin-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-fenil}-acético

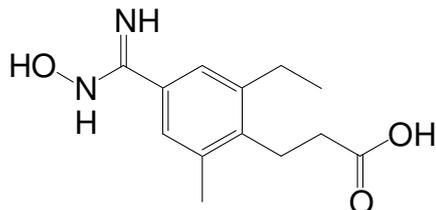


El compuesto del título se prepara a partir del ácido nicotínico 6 y del ácido [4-(N-hidroxicarbamimidoil)-fenil]-acético por analogía al Ejemplo 13; CL-EM: $t_R = 0,96$ min, $[M+1]^+ = 352,39$.

30

Éster terc-butílico del ácido 3-[2-etil-4-(N-hidroxicarbamimidoil)-6-metil-fenil]-propiónico

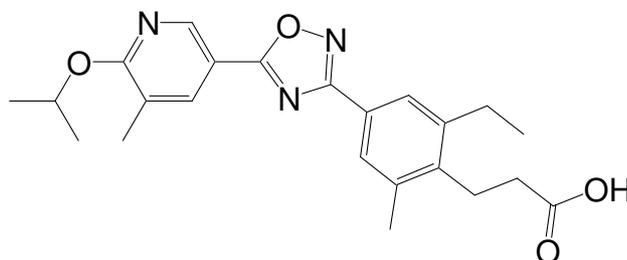
- 5 a) A una solución de ácido 3-etil-4-hidroxi-5-metil-benzoico (80,3 g, 0,446 mol) en DMF (500 ml), se añade KHC₃ (53,5 g, 0,535 mol) seguido por bromuro de bencilo (114,3 g, 0,668 mol). La mezcla se agita a 50 °C durante 18 h antes de que se enfríe a temperatura ambiente, se diluyó con agua (250 ml) y se extraiga con TBME (2 x 250 ml). Los extractos orgánicos se lavan con agua y después de concentran. El producto en bruto se purifica por CC en gel de sílice eluyendo con heptano:EA 19:1 a 9:1 dando éster bencilico del ácido 3-etil-4-hidroxi-5-metil-benzoico (108,5 g) como un sólido *beige*; RMN de ¹H (CDCl₃): δ 1,28 (t, J = 7,5 Hz, 3 H), 2,30 (s, 3 H), 2,68 (c, J = 7,8 Hz, 2 H), 5,24 (s, 1 H), 5,37 (s, 2 H), 7,33–7,45 (m, 3 H), 7,45–7,50 (m, 2 H), 7,77 (s, 1 H), 7,79 (s, 1 H).
- 10 b) A una solución de éster bencilico del ácido 3-etil-4-hidroxi-5-metil-benzoico (97,5 g, 0,361 mol) y piridina (57,1 g, 0,721 mol) en DCM (1.000 ml), se añade una solución de anhídrido trifluorometanosulfónico (122,1 g, 0,433 mol) en DCM (100 ml) gota a gota a 0 °C. Después de la adición completa, la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 2 h antes de que se lave con HCl acuoso 2 N (500 ml) seguido por agua (500 ml). El extracto orgánico se concentra y se seca dando ácido 3-etil-5-metil-4-trifluorometanosulfoniloxi-benzoico (140,5 g) como un aceite naranja;
- 15 RMN de ¹H δ 1,30 (t, J = 7,5 Hz, 3 H), 2,46 (s, 3 H), 2,83 (c, J = 7,5 Hz, 2 H), 5,39 (s, 2 H), 7,35–7,50 (m, 5 H), 7,87 (s, 1 H), 7,91 (s, 1 H).
- c) A una solución de ácido 3-etil-5-metil-4-trifluorometanosulfoniloxi-benzoico (10,0 g, 25 mmol), acrilato de terc-butilo (6,37 g, 50 mmol), NEt₃ (5,03 g, 50 mmol) y DPPP (0,82 g, 2 mmol) en DMF (100 ml), se añade Pd(OAc)₂ (0,45 g, 2 mmol) en una atmósfera de N₂. La mezcla se agita a 115 °C durante 3 h antes de enfriarse a temperatura ambiente, se filtra sobre un lecho corto de celite. El lecho corto se lava con TBME (250 ml) y se añade agua (500 ml) al filtrado. Las capas se separan y la capa orgánica se lava dos veces con agua (2 x 500 ml), se seca sobre MgSO₄ y se evapora a sequedad. Se añade EtOH (100 ml) al producto en bruto. Se forma una suspensión espesa. El material sólido se reúne, se lava con EtOH enfriado en hielo (10 ml) dando el éster bencilico de ácido 4-(2-terc-butoxicarbonil-vinil)-3-etil-5-metil-benzoico (3,8 g) como un sólido blanquecino.
- 20 d) A una solución de éster bencilico del ácido 4-(2-terc-butoxicarbonil-vinil)-3-etil-5-metil-benzoico (10,0 g, 26 mmol) en THF (100 ml), se añade Pd/C (0,5 g, Pd al 20 %) en nitrógeno. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 48 h a 100.000 pascales (1 bar) de H₂. El catalizador se retira por filtración sobre celite y el filtrado se concentra a sequedad dando el ácido 4-(2-terc-butoxicarbonil-etil)-3-etil-5-metil-benzoico (7,64 g) como un sólido blanco; RMN de ¹H δ 1,29 (t, J = 7,5 Hz, 3 H), 1,49 (s, 9 H), 2,36–2,41 (m, 2 H), 2,74 (c, J = 7,5 Hz, 2 H), 2,99–3,05 (m, 2 H), 7,77 (s, 1 H), 7,80 (s, 1 H).
- 30 e) A una solución de ácido 4-(2-terc-butoxicarbonil-etil)-3-etil-5-metil-benzoico (36,0 g, 123 mmol) en isopropanol (400 ml), se añade HOBT (18,3 g, 135 mmol) seguido por EDC HCl (27,1 g, 142 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 1 h antes de añadirse amoniaco acuoso (69 ml de solución al 25 %). Se agita continuamente durante 1 h antes de diluirse la mezcla con DCM (500 ml) y se lava con una solución acuosa semisaturada de NaHCO₃ (3 x 400 ml), seguida por agua (400 ml). El extracto orgánico se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra. El producto en bruto se tritura con TBME (250 ml). El material sólido se recoge, se lava con TBME adicional (50 ml) y se seca en alto vacío dando el éster terc-butílico de ácido 3-(4-carbamoil-2-etil-6-metil-fenil)-propionico (31,91 g) como un sólido blanco.
- 35 f) A una solución de éster terc-butílico de ácido 3-(4-carbamoil-2-etil-6-metil-fenil)-propionico (30,0 g, 103 mmol) y NEt₃ (31,3 g, 309 mmol) en DCM (300 ml), se añade lentamente anhídrido trifluoroacético (23,8 g, 113 mmol). La reacción exotérmica se mantiene por debajo de 5 °C con enfriamiento. Después de la adición completa, la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se lava dos veces con agua (2 x 300 ml) y el extracto orgánico se evapora a sequedad dando el éster terc-butílico del ácido 3-(4-ciano-2-etil-6-metil-fenil)-propionico (28,4 g) como un aceite amarillo pálido; RMN de ¹H δ 1,25 (t, J = 7,5 Hz, 3 H), 1,48 (s, 9 H), 2,32–2,37 (m, 2 H), 2,38 (s, 3 H), 2,70 (c, J = 7,5 Hz, 2 H), 2,95–3,02 (m, 2 H), 7,30 (s, 1 H), 7,34 (s, 1 H).
- 45 g) Una solución de éster terc-butílico de ácido 3-(4-ciano-2-etil-6-metil-fenil)-propionico (37,0 g, 135 mmol), clorhidrato de hidroxilamina (14,1 g, 203 mmol) y NEt₃ (27,4 g, 271 mmol) en MeOH (400 ml) se calienta a reflujo durante 7 h antes de enfriarse a temperatura ambiente. El disolvente se evapora y el residuo se lleva en isopropilacetato (500 ml) y se lava dos veces con agua (500 ml). El extracto orgánico se seca sobre MgSO₄, se filtra, se evapora y se seca dando el éster terc-butílico del ácido 3-[2-etil-4-(N-hidroxicarbamimidoil)-6-metil-fenil]-propionico (40,8 g) como un sólido amarillo pálido; RMN de ¹H δ 1,26 (t, J = 7,5 Hz, 3 H), 1,49 (s, 9 H), 2,33–2,41 (m, 5 H), 2,66–2,74 (m, 2 H), 2,93–3,01 (m, 2 H), 4,85 (s, 1 H), 7,28 (s, 2 H).
- 50

Ácido 3-[2-etil-4-(N-hidroxicarbamimidoil)-6-metil-fenil]-propionico

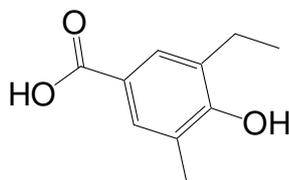
5 a) Se prepara éster etílico del ácido 3-(4-ciano-2-etil-6-metil-fenil)-propiónico por analogía al éster terc-butílico de ácido 3-(4-ciano-2-etil-6-metil-fenil)-propionico; RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1,21–1,31 (m, 6 H), 2,37 (s, 3 H), 2,41–2,47 (m, 2 H), 2,69 (c, $J = 7,5$ Hz, 2 H), 2,99–3,05 (m, 2 H), 4,18 (c, $J = 7,0$ Hz, 2 H), 7,30 (s, 1 H), 7,33 (s, 1 H).

10 b) Una solución de éster etílico de ácido 3-(4-ciano-2-etil-6-metil-fenil)-propionico (55,0 g, 224 mmol) en THF (220 ml) y una solución acuosa de NaOH 1 N (220 ml) se agita a temperatura ambiente durante 2 h antes de diluirse con agua (200 ml) y se extrae con DCM (2 x 200 ml). La fase acuosa se añade a solución de HCl acuosa al 32 % (50 ml) a 15–30 °C. Se forma un precipitado. El material sólido se recoge, se lava con agua y se seca en alto vacío dando el ácido 3-(4-ciano-2-etil-6-metil-fenil)-propiónico (40,87 g) como cristales marrones pálidos; RMN de ^1H (d^6 -DMSO): δ 1,17 (t, $J = 7,5$ Hz, 3 H), 2,30–2,39 (m, 5 H), 2,67 (c, $J = 7,3$ Hz, 2 H), 2,87–2,94 (m, 2 H), 7,47 (s, 2 H), 12,30 (s, 1 H).

15 c) A una solución de ácido 3-(4-ciano-2-etil-6-metil-fenil)-propiónico (10,0 g, 46,0 mmol) en EtOH (80 ml), se añade NEt_3 (13,97 g, 138,1 mmol) seguido por clorhidrato de hidroxilamina (6,40 g, 92,1 mmol). La mezcla se somete a reflujo durante 7 h antes de enfriarse a temperatura ambiente. El disolvente se retira al vacío. El residuo se disuelve en HCl acuoso 2N y el pH se ajusta a 5 añadiendo solución acuosa de NaOH al 32 %. El precipitado que se forma se recoge, se lava con agua y se seca en alto vacío a 40 °C durante 18 h dando el ácido 3-[2-etil-4-(N-hidroxicarbamimidoil)-6-metil-fenil]-propiónico (11,7 g) como un polvo cristalino *beige*; CL-EM: $t_R = 0,60$ min, $[\text{M}+1]^+ = 251,09$.

Ácido 3-[2-etil-4-[5-(6-isopropoxi-5-metil-piridin-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenil]-propiónico

El compuesto del título se prepara a partir del ácido nicotínico 11 y el ácido 3-[2-etil-4-(N-hidroxicarbamimidoil)-6-metil-fenil]-propionico por analogía al Ejemplo 13; CL-EM: $t_R = 1,15$ min, $[\text{M}+1]^+ = 410,10$.

25 Ácido 3-etil-4-hidroxi-5-metil-benzoico

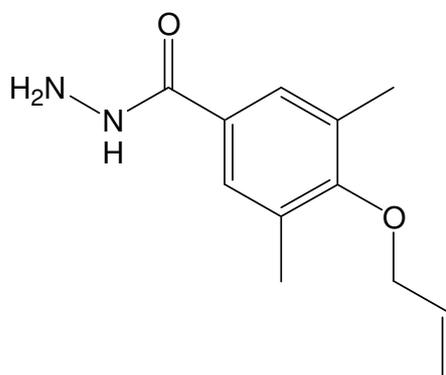
30 a) A una solución enfriada en hielo de H_2SO_4 (150 ml) en agua (250 ml) se añade 2-etil-6-metil-anilina (15,0 g, 111 mmol). La solución se trata con hielo (150 g) antes de que una solución de NaNO_2 (10,7 g, 155 mmol) en agua (150 ml) y hielo (50 g) se añada gota a gota. La mezcla se agita a 0 °C durante 1 h, se añade H_2SO_4 acuoso al 50 % (200 ml) y la agitación se continúa a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla se extrae con DCM, los extractos orgánicos son secados sobre MgSO_4 y se evaporan. El producto en bruto se purifica por CC en gel de sílice eluyendo con heptano:EA 9:1 dando 2-etil-6-metil-fenol (8,6 g) como un aceite carmesí; CL-EM: $t_R = 0,89$ min; RMN de ^1H (CDCl_3): δ 7,03–6,95 (m, 2H), 6,80 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 4,60 (s, 1H), 2,64 (c, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,24 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H).

35 b) Una solución de 2-etil-6-metil-fenol (8,40 g, 61,7 mmol) y hexametilentetraamina (12,97 g, 92,5 mmol) en ácido

acético (60 ml) y agua (14 ml) se calienta a 115 °C. El agua se elimina por destilación a 117 °C y se recoge con un aparato Dean-Stark. Después el separador de agua se reemplaza por un condensador de reflujo y la mezcla se somete a reflujo durante 3 h. La mezcla se enfría a temperatura ambiente, se diluye con agua (100 ml) y se extrae con EA. El extracto orgánico se lava con NaHCO₃ acuoso saturado, se seca sobre MgSO₄ y se evapora. El sólido que queda se disuelve en EA y se trata con heptano iniciando la cristalización. El material sólido se recoge y se seca dando el 3-etil-4-hidroxi-5-metil-benzaldehído (3,13 g) como un polvo cristalino incoloro, RMN de ¹H (CDCl₃): δ 9,83 (s, 1H), 7,58–7,53 (m, 2 H), 5,30 (s a, 1 H), 2,69 (c, J = 7,6 Hz, 2 H), 2,32 (s, 3 H), 1,28 (t, J = 7,6 Hz, 3 H).

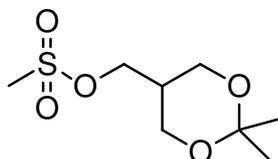
c) A una solución de 3-etil-4-hidroxi-5-metil-benzaldehído (78,8 g, 0,48 mol) en DMSO (585 ml), se añade una solución de dihidrato de NaH₂PO₄ (17,3 g, 0,144 mol) en agua (160 ml) durante un periodo de 13 min. La mezcla se agita a temperatura ambiente y se añade una solución de NaClO₂ (65,17 g, 0,577 mol) en agua (160 ml) mientras la mezcla se enfría en un baño de hielo. La mezcla se agita durante 1 h antes de añadirse una segunda porción de NaClO₂ (43,44 g, 0,480 mol) en agua (100 ml) mientras la temperatura se mantiene entre 25 y 40 °C con un baño de hielo. La suspensión amarilla se agita a temperatura ambiente durante 24 h antes de acidificar a pH 2-3 con HCl acuoso al 32 %. La mezcla se extrae con TBME (250 ml), el extracto orgánico se lava con agua y los lavados se vuelven a extraer con TBEM. El disolvente de los extractos orgánicos combinados se evapora dando ácido 3-etil-4-hidroxi-5-metil-benzoico en bruto (80,3 g) como un sólido amarillo.

Hidrazida de ácido 4-aliloxi-3,5-dimetil-benzoico



A una solución de ácido 4-aliloxi-3,5-dimetil-benzoico (bibliografía: véase documento US 3.262.946) (5,26 g, 25,5 mmol) en CHCl₃ (75 ml) se añade el cloruro de tionilo (7,5 ml) y la mezcla se calienta a reflujo durante 2 h. La mezcla se evapora y el residuo, disuelto en DCM (50 ml), se añade a una solución fría (a 0 °C) de hidrazina 1M en THF (75 ml) en DCM (250 ml). La mezcla se calienta lentamente a temperatura ambiente durante 15 h, se diluye con éter (150 ml) y se lava con HCl acuoso 1M (5 x 50 ml). Los extractos acuosos se lavan con éter (50 ml) y las fases orgánicas se descartan. Los extractos acuosos se basifican con KOH acuoso al 33 % y se extraen con DCM (5 x 50 ml). Los extractos orgánicos se secan (Na₂SO₄), se filtran y se evaporan dando el compuesto del título (5,39 g) como un sólido blanco; CL-EM: t_R = 0,71 min; [M+1]⁺ = 221,20.

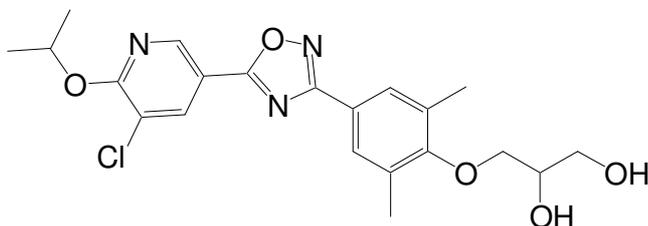
Éster 2,2-dimetil-[1,3]dioxan-5-il metílico del ácido metanosulfónico



El compuesto del título se prepara según los procedimientos dados por B. Xu, A. Stephens, G. Kirschenheuter, A. F. Greslin, X. Cheng, J. Sennelo, M. Cattaneo, M. L. Zighetti, A. Chen, S.-A. Kim, H. S. Kim, N. Bischofberger, G. Cook, K. A. Jacobson, J. Med. Chem. 45 (2002) 5694-5709.

Ejemplos de Síntesis

Ejemplo 1

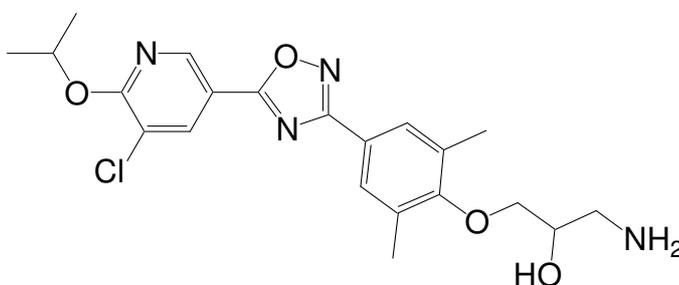


5 a) Una solución de ácido 5-cloro-6-isopropoxi-nicotínico (202,9 mg, 0,94 mmol), TBTU (332 mg, 1,04 mmol), base de Hünig (607 mg, 4,70 mmol) y 4-aliloxi-N-hidroxi-3,5-dimetil-benzamidina (230 mg, 1,04 mmol) en DCM (7 ml) se agita a temperatura ambiente durante 24 h. La mezcla se diluye con éter (150 ml), se lava con una solución de HCl 1 N acuosa (2 x 20 ml), KHSO₄ 1 N acuoso (20 ml) y salmuera (20 ml), se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se concentra. El producto en bruto se purifica por MPLC en gel de sílice eluyendo con un gradiente de EA en heptano dando el éster de ácido 5-cloro-6-isopropoxi-nicotínico (4-aliloxi-N-hidroxi-3,5-dimetil-benzamidina) (258 mg) como un polvo blanco; CL-EM: t_R = 1,12 min, [M+1]⁺ = 418,07.

10 b) Una solución de éster del ácido 5-cloro-6-isopropoxi-nicotínico (4-aliloxi-N-hidroxi-3,5-dimetil-benzamidina) (200 mg, 0,48 mmol) en dioxano (6 ml) se agita a 90 °C durante 2 días. El disolvente se evapora dando 3-[3-(4-aliloxi-3,5-dimetil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-5-cloro-6-isopropoxi-piridina en bruto (279 mg); CL-EM: t_R = 1,27 min.

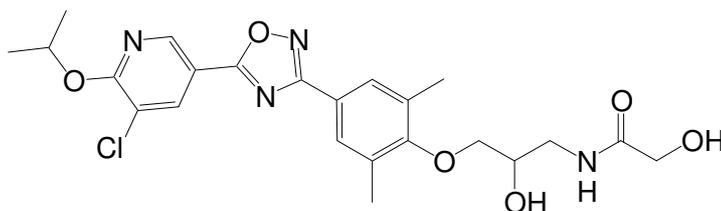
15 c) A una solución de 3-[3-(4-aliloxi-3,5-dimetil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-5-cloro-6-isopropoxi-piridina (191 mg, 0,48 mmol) en acetona (10 ml) y agua (1 ml), se añade NMO (97 mg, 0,72 mmol) seguido por OsO₄ (12 mg, 0,048 mmol). La mezcla se agita a 45 °C durante 16 h antes de que se diluya con una solución acuosa de KHSO₄ 1N y se extraiga con éter (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secan sobre Na₂SO₄, se filtran y se concentran. Una muestra (15 mg) del producto en bruto (299 mg) se purifica por cromatografía en placas (TLC) preparativas con heptano:EA 1:2 dando el (RS)-3-{4-[5-(5-cloro-6-isopropoxi-piridin-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-propano-1,2-diol (10,6 mg); CL-EM: t_R = 1,06 min, [M+1]⁺ = 434,06.

Ejemplo 2



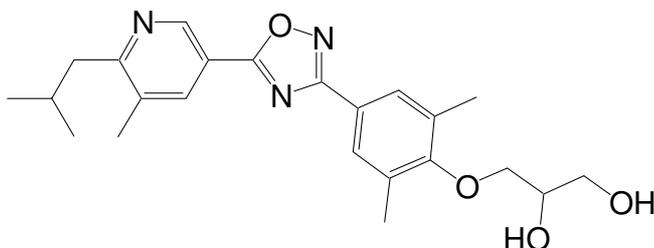
25 A una solución de (RS)-3-{4-[5-(5-cloro-6-isopropoxi-piridin-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-propano-1,2-diol en bruto (265 mg, 0,61 mmol) en THF (5 ml), se añade base de Hünig (158 mg, 1,22 mmol) seguida por metanosulfonilcloruro (77 mg, 0,67 mmol) a 0 °C. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 16 h antes de añadir NH₃ 7 M en MeOH (2 ml). La mezcla se agita a 65 °C durante 16 h antes de eliminar el disolvente al vacío dando (RS)-1-amino-3-{4-[5-(5-cloro-6-isopropoxi-piridin-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-propan-2-ol en bruto; CL-EM: t_R = 0,92 min, [M+1+CH₃CN]⁺ = 474,44.

Ejemplo 3

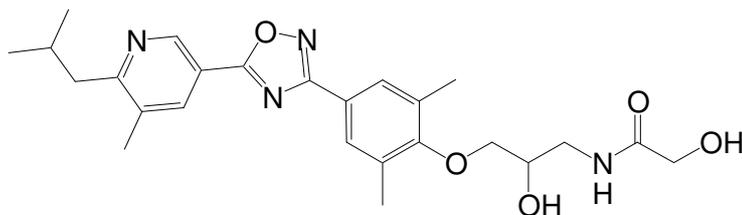


30 A una solución de (RS)-1-amino-3-{4-[5-(5-cloro-6-isopropoxi-piridin-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-propan-2-ol (313 mg, 0,6 mmol) en DCM (10 ml) se añade ácido glicólico (95 mg, 1,25 mmol) y base de Hünig (233 mg, 1,8 mmol). La mezcla se enfría a 0 °C y se añade el TBTU (236 mg, 0,74 mmol). La mezcla se agita a 0 °C

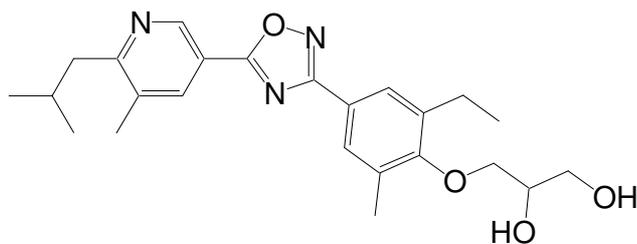
- 5 durante 1 h, después a temperatura ambiente durante 16 h antes de que se diluya con EA (250 ml), se lave con solución acuosa de NaOH 1 N (3 x 25 ml), solución acuosa de KHSO₄ 1N (25 ml) y salmuera (25 ml), se seque sobre Na₂SO₄, se filtre y se concentre. El producto en bruto se purifica por HPLC preparativa dando N-((RS)-3-{4-[5-(5-cloro-6-isopropoxi-piridin-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida (42 mg) como un polvo blanco; CL-EM: t_R = 1,06 min; [M+1]⁺ = 491,48; RMN de ¹H (CD₃OD) δ 1,45 (d, J = 6,3 Hz, 6 H), 2,38 (s, 6 H), 3,47 (dd, J = 13,6, 7,3 Hz, 1 H), 3,66 (dd, J = 13,6, 4,5 Hz, 1 H), 3,87 (m, 2 H), 4,04 (s, 2 H), 4,14 (m, 1 H), 5,52 (m, 1 H), 7,78 (s, 2 H), 8,43 (s, 1 H), 8,85 (s, 1 H)

Ejemplo 4

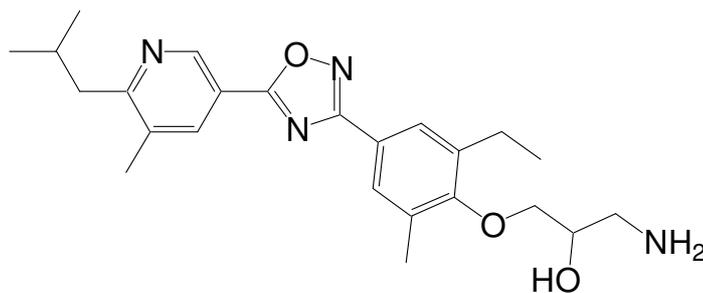
- 10 (RS)-3-{4-[5-(6-isobutil-5-metil-piridin-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-propano-1,2-diol se prepara por analogía al Ejemplo 1; CL-EM: t_R = 0,92 min, [M+1]⁺ = 412,21.

Ejemplo 5

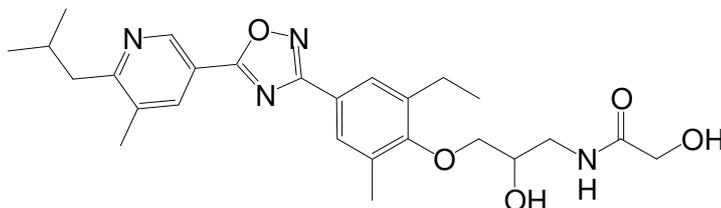
- 15 2-hidroxi-N-((RS)-2-hidroxi-3-{4-[5-(6-isobutil-5-metil-piridin-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-propil)-acetamida se prepara por analogía a los Ejemplos 2 y 3; CL-EM: t_R = 0,89 min, [M+1]⁺ = 469,57.

Ejemplo 6

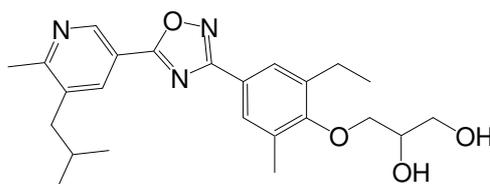
- 20 (RS)-3-{2-etil-4-[5-(6-isobutil-5-metil-piridin-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi}-propano-1,2-diol se prepara por analogía al Ejemplo 1; CL-EM: t_R = 0,95 min, [M+1]⁺ = 426,14.

Ejemplo 7

- (RS)-1-amino-3-{2-etil-4-[5-(6-isobutil-5-metil-piridin-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi}-propan-2-ol se prepara por analogía al Ejemplo 2; CL-EM: t_R = 0,82 min, [M+1]⁺ = 425,17.

Ejemplo 8

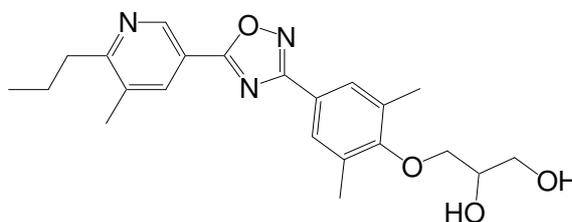
N-((*RS*)-3-{2-etil-4-[5-(6-isobutil-5-metil-piridin-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida se prepara por analogía al Ejemplo 3; CL-EM: $t_R = 0,91$ min, $[M+1]^+ = 483,21$.

5 Ejemplo 9

(*RS*)-3-{2-etil-4-[5-(5-isobutil-6-metil-piridin-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi}-propano-1,2-diol se prepara por analogía al Ejemplo 1; CL-EM: $t_R = 0,96$ min, $[M+1]^+ = 426,12$.

Ejemplo 10

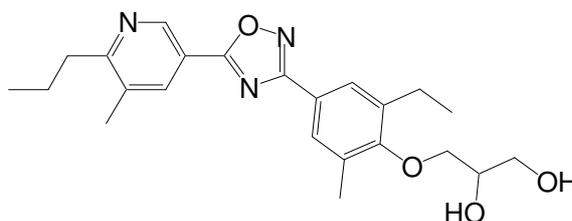
10



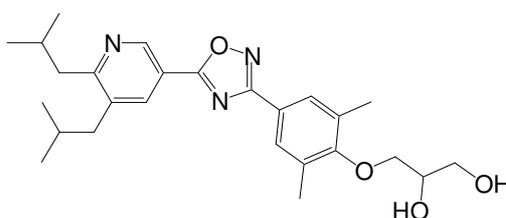
(*RS*)-3-{2,6-dimetil-4-[5-(5-metil-6-propil-piridin-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-fenoxi}-propano-1,2-diol se prepara por analogía al Ejemplo 1; CL-EM: $t_R = 0,87$ min, $[M+1]^+ = 398,54$.

Ejemplo 11

15



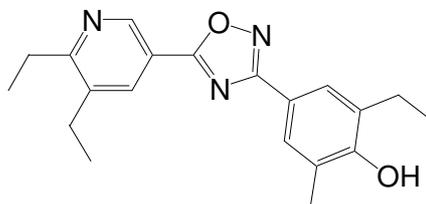
(*RS*)-3-{2-etil-6-metil-4-[5-(5-metil-6-propil-piridin-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-fenoxi}-propano-1,2-diol se prepara por analogía al Ejemplo 1; CL-EM: $t_R = 0,91$ min, $[M+1]^+ = 412,56$.

Ejemplo 12

20 (*RS*)-3-{4-[5-(5,6-diisobutil-piridin-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-propano-1,2-diol se prepara en

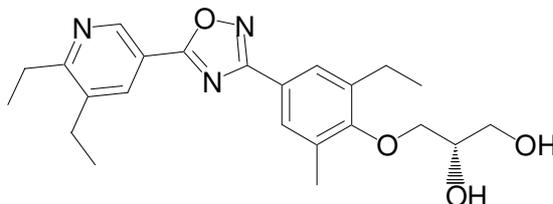
analogía al Ejemplo 1; CL-EM: $t_R = 1,01$ min; $[M+1]^+ = 454,56$.

Ejemplo 13



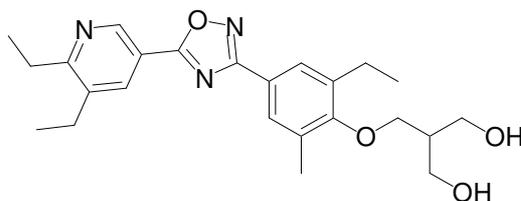
- 5 A una solución de clorhidrato de ácido 5,6-dietil-nicotínico (920 mg, 4,3 mmol) y base de Hünig (2,76 g, 21 mmol) en DCM (50 ml) se añade TBTU (1,785 g, 5,55 mmol) y la mezcla se agita a temperatura ambiente por 5 min. Se añade 3-etil-4,N-dihidroxi-5-metil-benzamidina (1,14 g, 4,7 mmol) y la mezcla se agita durante 0,5 h. La mezcla se diluye con DCM, se lava con solución acuosa saturada de NaHCO_3 , se seca sobre MgSO_4 , se filtra y se concentra. El éster de (3-etil-4,N-dihidroxi-5-metil-benzamidina) de ácido 5,6-dietil-nicotínico en bruto (CL-EM: $t_R = 0,79$ min) se disuelve en dioxano (50 ml) y se calienta a 100°C durante 18 h. El disolvente se evapora y el producto en bruto se purifica por FC en gel de sílice eluyendo con heptano:EA 10:1 dando 4-[5-(5,6-dietil-piridin-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2-etil-6-metil-fenol (0,42 g) como un sólido; CL-EM: $t_R = 1,03$ min, $[M+1]^+ = 338,09$.

Ejemplo 14



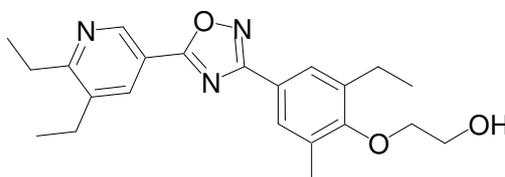
- 15 A una solución de 4-[5-(5,6-dietil-piridin-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2-etil-6-metil-fenol (100 mg, 0,296 mmol) en isopropanol (10 ml) y NaOH acuosa 3 N (3 ml), se añade (S)-3-cloro-1,2-propanodiol (98 mg, 0,89 mmol). La mezcla se agita a 60°C durante 24 h antes de añadir otra porción de (S)-3-cloro-1,2-propanodiol (98 mg, 0,89 mmol). La agitación se continúa a 60°C durante 2 días. La mezcla se diluye con EA y se lava con solución acuosa saturada de NaHCO_3 . El extracto orgánico se seca sobre MgSO_4 , se filtra y se evapora. El producto en bruto se purifica por cromatografía en placas de TLC preparativas con EA-heptano dando (S)-3-{4-[5-(5,6-dietil-piridin-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2-etil-6-metil-fenoxi}-propano-1,2-diol (14 mg) como un aceite rojo; CL-EM: $t_R = 0,93$ min, $[M+1]^+ = 412,16$.

Ejemplo 15



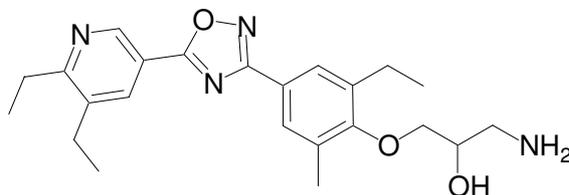
- 25 2-{4-[5-(5,6-dietil-piridin-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2-etil-6-metil-fenoximetil}-propano-1,3-diol se prepara en dos etapas por analogía al Ejemplo 14 usando éster 2,2-dimetil-[1,3]dioxan-5-ilmetílico de ácido metanosulfónico como el agente alquilante. El diol protegido obtenido (32 mg) se disuelve en THF (5 ml) y agua (0,5 ml) y se añade TFA (0,25 ml). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 1 h, se diluye con EA y se lava con NaHCO_3 acuoso saturado. La fase orgánica se evapora y el residuo se purifica por cromatografía en placas de TLC preparativas con DCM-MeOH dando el 2-{4-[5-(5,6-dietil-piridin-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2-etil-6-metil-fenoximetil}-propano-1,3-diol; CL-EM: $t_R = 0,95$ min, $[M+1]^+ = 426,09$.

Ejemplo 16



El 2-{4-[5-(5,6-dietil-piridin-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2-etil-6-metil-fenoxi}-etanol se prepara por analogía al Ejemplo 14 usando bromoetanol como agente alquilante; CL-EM: $t_R = 1,01$ min; $[M+1]^+ = 382,17$; RMN de 1H ($CDCl_3$) δ 1,22-1,45 (m, 9 H), 2,42 (s, 3 H), 2,72-2,87 (m, 4 H), 2,96 (c, $J = 7,5$ Hz, 2 H), 4,00 (m, 5 H), 7,89 (s, 1 H), 7,90 (s, 1 H), 8,24 (s, 1 H), 9,21 (s, 1 H).

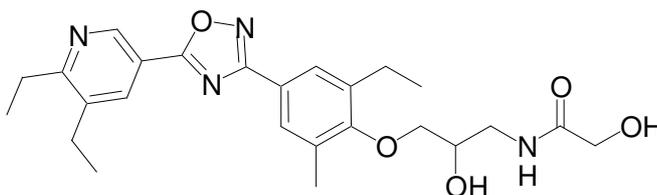
5 Ejemplo 17



a) A una solución de 4-[5-(5,6-dietil-piridin-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2-etil-6-metilfenol (150 mg, 0,445 mmol) en isopropanol (10 ml) y NaOH acuoso 3 N (3 ml), se añade epiclorhidrina (164 mg, 1,78 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 20 h. La mezcla se diluye con EA y se lava con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$. El extracto orgánico se seca sobre $MgSO_4$, se filtra y se evapora. El producto en bruto se purifica por cromatografía en placas de TLC preparativas con EA-heptano dando el (RS)-2,3-dietil-5-[3-(3-etil-5-metil-4-oxiranilmetoxi-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piridina (92 mg) como un aceite.

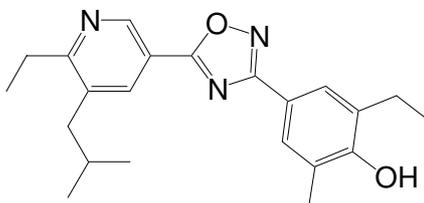
b) (RS)-2,3-dietil-5-[3-(3-etil-5-metil-4-oxiranilmetoxi-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piridina (92 mg) se disuelve en NH_3 7 N en MeOH (20 ml) y se calienta en una botella con tapa de rosca a 60 °C durante 15 h. La mezcla se evapora dando (RS)-1-amino-3-{4-[5-(5,6-dietil-piridin-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2-etil-6-metil-fenoxi}-propan-2-ol en bruto (99 mg); CL-EM: $t_R = 0,80$ min, $[M+1]^+ = 411,09$.

Ejemplo 18



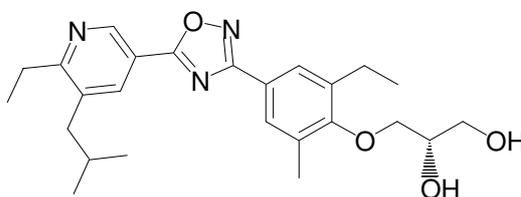
A una solución de (RS)-1-amino-3-{4-[5-(5,6-dietil-piridin-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2-etil-6-metil-fenoxi}-propan-2-ol (99 mg, 0,24 mmol), ácido glicólico (18,5 mg, 0,244 mmol) y base de Hünig (78 mg, 0,61 mmol) en DCM (5 ml) se añade PyBOP (126,7 mg, 0,24 mmol) y la mezcla se agita a temperatura ambiente por 30 min. La mezcla se diluye con EA, se lava con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$, se seca sobre $MgSO_4$, se filtra y se concentra. El producto en bruto se purifica por cromatografía en placas de TLC preparativas eluyendo con DCM:MeOH 10:1 dando N-((RS)-3-{4-[5-(5,6-dietil-piridin-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2-etil-6-metil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida (90 mg) como un aceite; CL-EM: $t_R = 0,88$ min, $[M+1]^+ = 469,25$.

Ejemplo 19



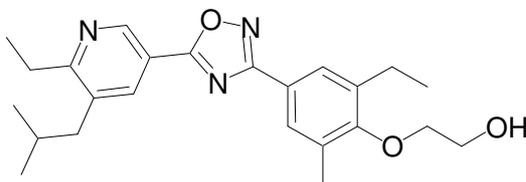
2-etil-4-[5-(6-etil-5-isobutil-piridin-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenol se prepara por analogía al Ejemplo 13; CL-EM: $t_R = 1,09$ min, $[M+1]^+ = 366,19$.

30 Ejemplo 20



(S)-3-{2-etil-4-[5-(6-etil-5-isobutil-piridin-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi}-propano-1,2-diol se prepara por analogía al Ejemplo 14; CL-EM: $t_R = 1,00$ min, $[M+1]^+ = 440,20$.

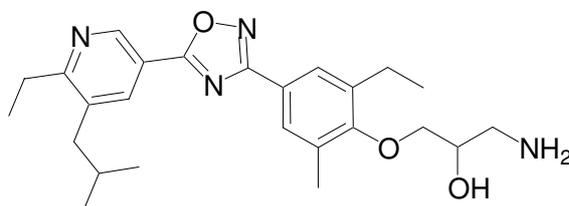
Ejemplo 21



5

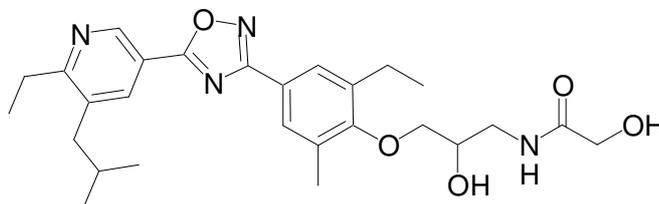
(S)-2-{2-etil-4-[5-(6-etil-5-isobutil-piridin-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi}-etanol se prepara por analogía al Ejemplo 16; CL-EM: $t_R = 1,08$ min, $[M+1]^+ = 410,15$.

Ejemplo 22



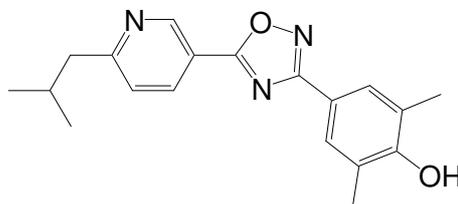
10 (RS)-1-amino-3-{2-etil-4-[5-(6-etil-5-isobutil-piridin-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi}-propan-2-ol se prepara por analogía al Ejemplo 17; CL-EM: $t_R = 0,85$ min, $[M+1]^+ = 439,17$.

Ejemplo 23



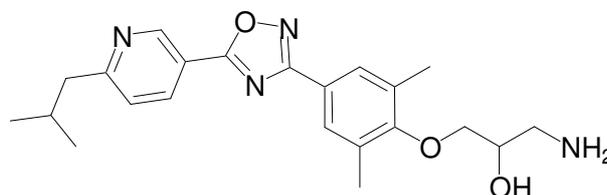
15 N-((RS)-3-{2-etil-4-[5-(6-etil-5-isobutil-piridin-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida se prepara por analogía al Ejemplo 18; CL-EM: $t_R = 0,95$ min, $[M+1]^+ = 497,17$.

Ejemplo 24



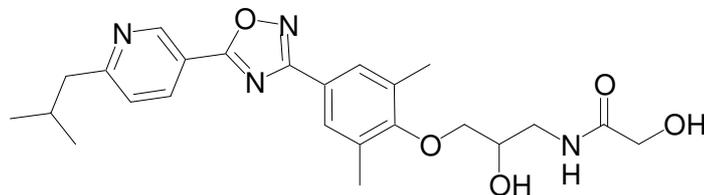
4-[5-(6-isobutil-piridin-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenol se prepara por analogía al Ejemplo 13; CL-EM: $t_R = 1,04$ min, $[M+1]^+ = 324,36$.

20 **Ejemplo 25**



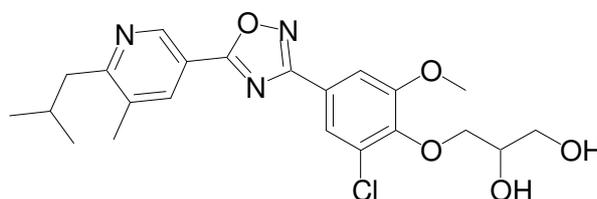
(*RS*)-1-amino-3-{4-[5-(6-isobutil-piridin-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-propan-2-ol se prepara por analogía al Ejemplo 17; CL-EM: $t_R = 0,8$ min.

Ejemplo 26



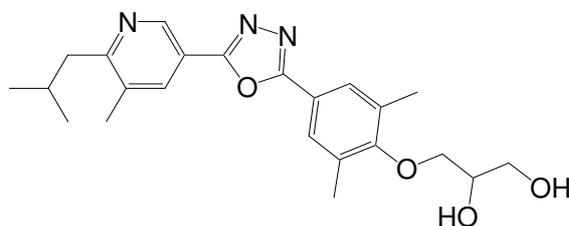
- 5 2-hidroxi-N-((*RS*)-2-hidroxi-3-{4-[5-(6-isobutil-piridin-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-propil)-acetamida se prepara por analogía al Ejemplo 18; CL-EM: $t_R = 0,89$ min, $[M+1]^+ = 455,48$.

Ejemplo 27

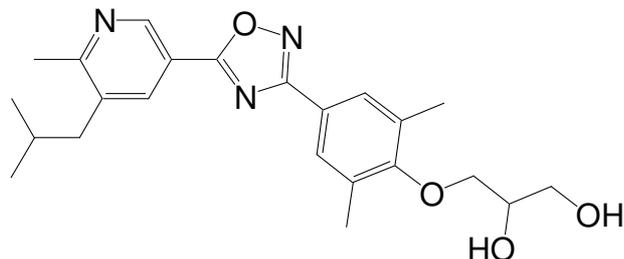


- 10 (*RS*)-3-{2-cloro-4-[5-(6-isobutil-5-metil-piridin-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metoxi-fenoxi}-propano-1,2-diol se prepara por analogía al Ejemplo 1; CL-EM: $t_R = 0,94$ min, $[M+1]^+ = 448,21$.

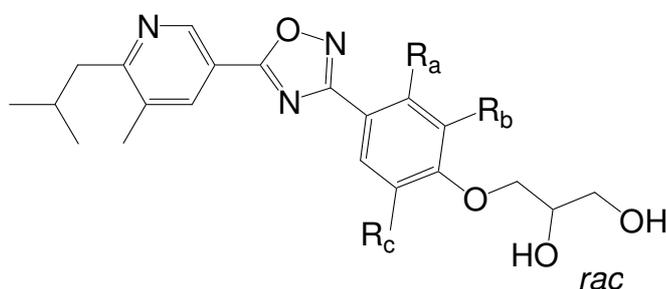
Ejemplo 28



- 15 a) A una solución de clorhidrato de ácido 6-isobutil-5-metil-nicotínico (50 mg, 0,22 mmol), DIPEA (0,12 ml, 0,7 mmol) y TBTU (97 mg, 0,30 mmol) en DCM (5 ml) se añade a 0 °C hidrazida de ácido 4-aliloxi-3,5-dimetil-benzoico (50,6 mg, 0,23 mmol) y la mezcla se agita a 0 °C durante 4 h. La mezcla se diluye con EA (15 ml) y se lava con NaH_2PO_4 acuoso 1M (5 ml), NaOH acuoso 1M (5 ml) y agua (5 ml). La fase orgánica se seca (MgSO_4), se filtra y se evapora proporcionando la N'-(4-aliloxi-3,5-dimetil-benzoil)-hidrazida del ácido 6-isobutil-5-metil-nicotínico (85 mg); CL-EM: $t_R = 0,81$ min, $[M+1]^+ = 396,20$.
- 20 b) Una solución de N'-(4-aliloxi-3,5-dimetil-benzoil)-hidrazida del ácido 6-isobutil-5-metil-nicotínico (89 mg, 0,224 mmol) y reactivo de Burgess (162 mg, 0,68 mmol) en THF (4 ml) se calienta en un horno de microondas a 110 °C durante 6 min. La mezcla se diluye con EA (15 ml) y se lava con NaH_2PO_4 acuoso 1M (5 ml), NaOH 1M acuoso (5 ml) y agua (5 ml). La fase orgánica se seca (MgSO_4), se filtra y se evapora proporcionando 5-[5-(4-aliloxi-3,5-dimetil-fenil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-2-isobutil-3-metil-piridina en bruto (80 mg); CL-EM: $t_R = 1,07$ min, $[M+1]^+ = 378,3$.
- 25 c) (*RS*)-3-{4-[5-(6-isobutil-5-metil-piridin-3-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-propano-1,2-diol se prepara a partir de 5-[5-(4-aliloxi-3,5-dimetil-fenil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-2-isobutil-3-metil-piridina por analogía al Ejemplo 1; CL-EM: $t_R = 0,83$ min; $[M+1]^+ = 412,23$; RMN de ^1H (d^6 -DMSO) δ 0,94 (d, $J = 6,5$ Hz, 6 H), 2,19 (hept, $J = 6,5$ Hz, 1 H), 2,36 (s, 6 H), 2,42 (s, 3 H), 2,73 (d, $J = 7,3$ Hz, 2 H), 3,50 (t, $J = 5,5$ Hz, 2 H), 3,76 (m, 1 H), 3,84 (m, 1 H), 3,89 (m, 1 H), 4,65 (t, $J = 5,5$ Hz, 1 H), 4,97 (d, $J = 5,0$ Hz, 1 H), 7,84 (s, 2 H), 8,24 (d, $J = 1,0$ Hz, 1 H), 9,05 (d, $J = 1,5$ Hz, 1 H).

Ejemplo 29

Partiendo de ácido nicotínico 2, se prepara (*RS*)-3-[4-[5-(5-isobutil-6-metil-piridin-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenoxi]-propano-1,2-diol por analogía al Ejemplo 1; CL-EM: $t_R = 0,93$ min; $[M+H]^+ = 412,18$.

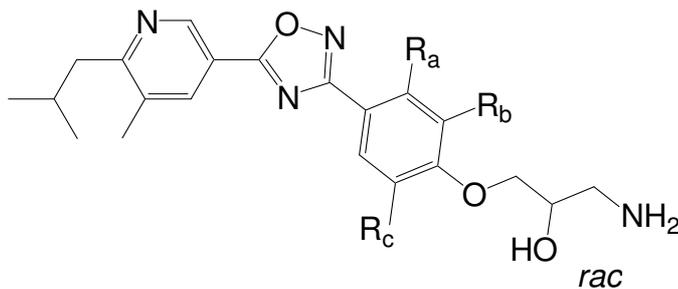
5 Ejemplos 30 a 34

Los siguientes ejemplos se preparan por analogía al Ejemplo 1 partiendo del ácido nicotínico 6.

Ejemplo	R _a	R _b	R _c	CL-EM	
				t _R [min]	[M+H] ⁺
30	H	H	H	0,83	384,50
31	CH ₃	H	H	0,86	398,48
32	H	OCH ₃	H	0,75	414,20
33	H	Br	H	0,93	462,20
34	H	CH ₃	Cl	0,95	432,26

Ejemplo 34

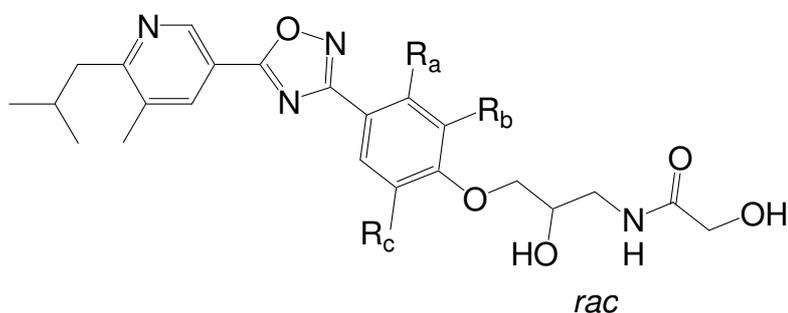
- 10 RMN de ¹H (CDCl₃): δ 1,01 (d, J = 6,8 Hz, 6 H), 2,18-2,31 (m, 1 H), 2,45 (s, 3 H), 2,46 (s, 3 H), 2,80 (d, J = 7,3 Hz, 2 H), 3,82-3,96 (m, 2 H), 4,06-4,13 (m, 2 H), 4,15-4,23 (m, 1 H), 7,95 (d, J = 0,8 Hz, 1 H), 8,09 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 8,21 (s, 1 H), 9,19 (s, 1 H).

Ejemplos 35 a 39

- 15 Los siguientes ejemplos se preparan a partir de los ejemplos anteriores por analogía al Ejemplo 2.

Ejemplo	R _a	R _b	R _c	CL-EM	
				t _R [min]	[M+H] ⁺
35	CH ₃	H	H	0,78	397,07
36	H	OCH ₃	H	0,68	413,17
37	H	CH ₃	Cl	0,82	431,49
38	H	OCH ₃	Cl	0,81	447,15
39	H	CH ₃	CH ₃		

Ejemplos 40 a 43



Los siguientes ejemplos se preparan a partir de los ejemplos anteriores por analogía al Ejemplo 3.

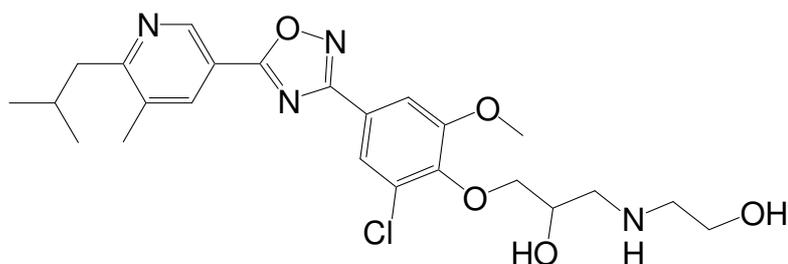
Ejemplo	R _a	R _b	R _c	CL-EM	
				t _R [min]	[M+H] ⁺
40	CH ₃	H	H	0,84	455,45
41	H	OCH ₃	H	0,73	471,22
42	H	CH ₃	Cl	0,90	489,20
43	H	OCH ₃	Cl	0,90	505,16

5

Ejemplo 40

RMN de ¹H (CDCl₃): δ 1,01 (d, J = 6,5 Hz, 6 H), 2,17-2,30 (m, 1 H), 2,46 (s, 3 H), 2,68 (s, 3 H), 2,80 (d, J = 7,3 Hz, 2 H), 3,13-3,19 (m, 1 H), 3,47-3,56 (m, 1 H), 3,72-3,80 (m, 1 H), 3,99-4,08 (m, 2 H), 4,17-4,24 (m, 3 H), 6,85-6,90 (m, 2 H), 7,08 (t a, J = 5,5 Hz, 1 H), 8,06 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 8,21 (s, 1 H), 9,20 (s, 1 H).

10 Ejemplo 44

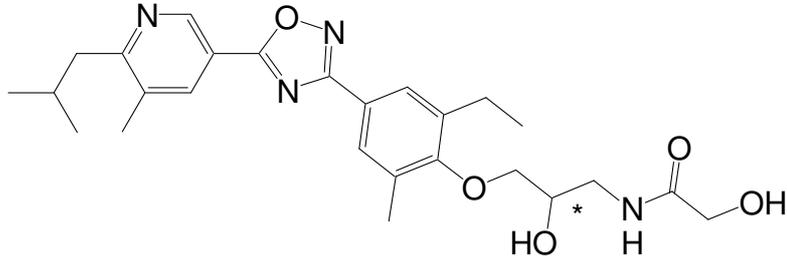


(RS)-1-[2-cloro-4-[5-(6-isobutil-5-metil-piridin-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metoxi-fenoxi]-3-(2-hidroxi-etilamino)propan-2-ol se prepara a partir del Ejemplo 27 por analogía al Ejemplo 2 haciendo reaccionar el intermedio metansulfonilado con etanolamina. CL-EM: t_R = 0,82 min, [M+1]⁺ = 491,06; RMN de ¹H (CDCl₃): δ 1,00 (d, J = 6,5 Hz, 6 H), 2,18-2,29 (m, 1 H), 2,46 (s, 3 H), 2,79 (d, J = 7,3 Hz, 2 H), 2,83-2,92 (m, 4 H), 3,68-3,73 (m, 2 H), 4,01 (s, 3 H),

15

4,04-4,16 (m, 2 H), 4,24-4,31 (m, 1 H), 7,64 (s, 1 H), 7,87 (s, 1 H), 8,21 (s, 1 H), 9,18 (s, 1 H).

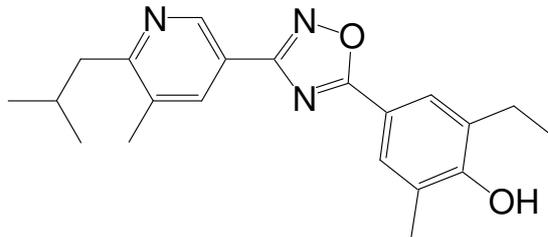
Ejemplos 45 y 46



- 5 El compuesto racémico del Ejemplo 8 se resuelve en sus enantiómeros puros por HPLC preparativa en una fase estacionaria quiral (ChiralPak ADH 4,6 x 250 mm, 5 μ m, EtOH al 20 % que contiene 0,1 % de dietilamina en heptano, 40 min, flujo: 0,8 ml/min).

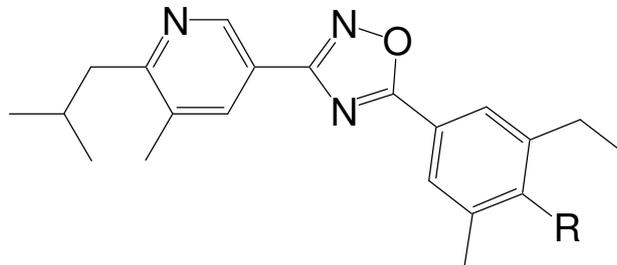
Ejemplo	*Quiralidad	Tiempo de retención (min)
45	R	13,5
46	S	11,8

Ejemplo 47



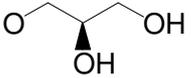
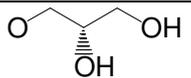
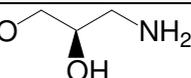
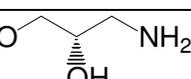
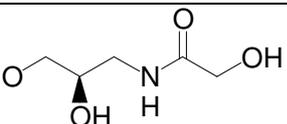
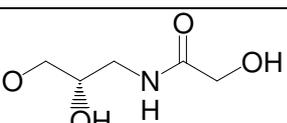
- 10 2-etil-4-[3-(6-isobutil-5-metil-piridin-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-6-metil-fenol se prepara a partir de N-hidroxi-6-isobutil-5-metil-nicotinamidina y de ácido 3-etil-4-hidroxi-5-metil-benzoico por analogía al Ejemplo 13, CL-EM: $t_R = 1,02$ min, $[M+1]^+ = 352,09$.

Ejemplos 48 a 53



15

A partir del Ejemplo 47 los siguientes ejemplos se preparan por analogía a los ejemplos anteriores.

Ejemplo	por analogía al Ejemplo	R	CL-EM	
			t _R [min]	[M+H] ⁺
48	14		0,99	425,82
49	14		0,99	425,90
50	17		0,74	425,08
51	17		0,74	425,24
52	18		0,92	483,12
53	18		0,92	483,07

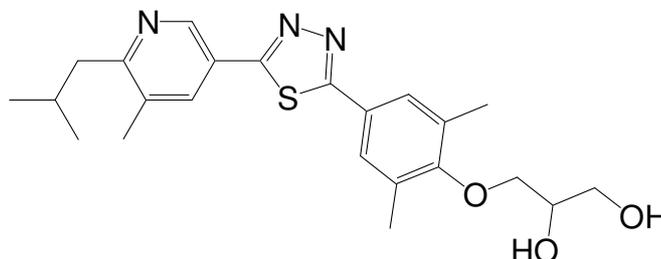
Ejemplo 49

- 5 RMN de ¹H (CDCl₃): δ 1,00 (d, J = 6,3 Hz, 6 H), 1,33 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 2,17-2,27 (m, 2 H), 2,43 (s, 6 H), 2,79 (m, 4 H), 2,90 (s a, 1 H), 3,82-4,01 (m, 4 H), 4,15-4,24 (m, 1 H), 7,93 (s, 1 H), 7,94 (s, 1 H), 8,18 (s, 1 H), 9,15 (s, 1 H).

Ejemplo 53

- 10 RMN de ¹H (CDCl₃): δ 1,01 (d, J = 6,5 Hz, 6 H), 1,33 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 2,16-2,28 (m, 1 H), 2,41 (s, 3 H), 2,44 (s, 3 H), 2,74-2,82 (m, 4 H), 3,39 (s a, 1 H), 3,49-3,58 (m, 1 H), 3,77-3,95 (m, 3 H), 4,20-4,27 (m, 3 H), 7,01 (s a, 1 H), 7,93 (s, 1 H), 7,94 (s, 1 H), 8,19 (s, 1 H), 9,15 (s, 1 H).

Ejemplo 54

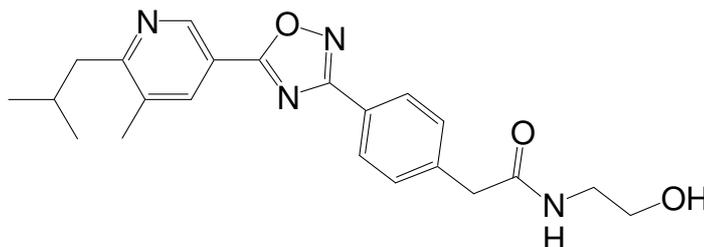


- 15 a) A una solución de ácido nicotínico 6 (50 mg, 0,218 mmol) en DCM (5 ml), se añade una solución de TBTU (97 mg, 0,301 mmol) seguida por DIPEA (90 mg, 0,696 mmol) en DCM (5 ml). La mezcla se agita y enfría a 0 °C antes de añadir hidrazida de ácido 4-aliloxi-3,5-dimetil-benzoico (51 mg, 0,232 mmol). La mezcla se agita a 0 °C durante 16 h antes de que se diluya con EA (15 ml), se lave con solución acuosa de NaHCO₃ saturada (5 ml) y NaOH 1 M acuoso (5 ml), se seque sobre MgSO₄, se filtre y se concentre y se seque a vacío dando el intermedio de hidrazida; CL-EM: t_R = 0,81 min, [M+1]⁺ = 396,37. A una solución de este material en THF (3 ml), se le añade reactivo de Lawesson (129 mg, 0,318 mmol) y la mezcla se calienta en microondas a 110 °C durante 5 min. La mezcla se diluye con EA (30 ml), se lava con solución acuosa saturada de Na₂CO₃, se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se concentra. El
- 20

producto en bruto se purifica en placas de TLC preparativas con DCM que contiene NH_3 7N al 10 % en MeOH dando 5-[5-(4-aliloxi-3,5-dimetil-fenil)-[1,3,4]tiadiazol-2-il]-2-isobutil-3-metil-piridina (67 mg) como un sólido amarillo, CL-EM: $t_R = 1,04$ min, $[\text{M}+1]^+ = 394,10$.

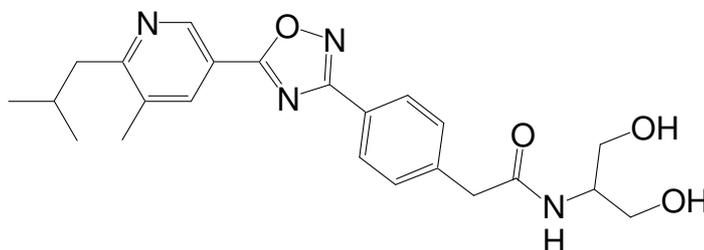
- b) 5-[5-(4-aliloxi-3,5-dimetil-fenil)-[1,3,4]tiadiazol-2-il]-2-isobutil-3-metil-piridina se trata con OsO_4 como se describe en la etapa c) del Ejemplo 1 dando (*RS*)-3-[4-[5-(6-isobutil-5-metil-piridin-3-il)-[1,3,4]tiadiazol-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi]-propano-1,2-diol; CL-EM: $t_R = 0,78$ min, $[\text{M}+1]^+ = 428,50$; RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1,01 (d, $J = 6,5$ Hz, 6 H), 2,17-2,28 (m, 1 H), 2,39 (s, 6 H), 2,43 (s, 3 H), 2,76 (d, $J = 7,3$ Hz, 2 H), 3,82-3,99 (m, 4 H), 4,14-4,21 (m, 1 H), 7,70 (s, 2 H), 8,13 (s, 1 H), 8,90 (s, 1 H).

Ejemplo 55



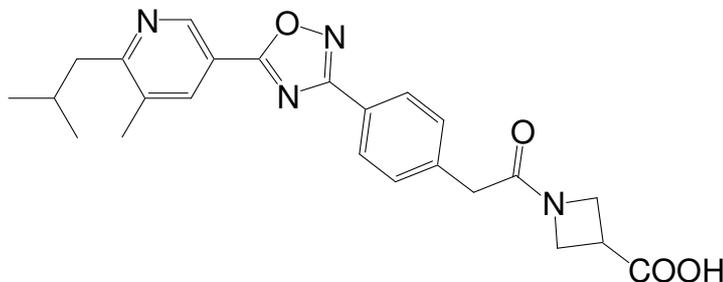
- A una solución del ácido {4-[5-(6-isobutil-5-metil-piridin-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-fenil}-acético (50 mg, 142 μmol) en DMF (3 ml), se añade EDC HCl (33 mg, 171 μmol), HOBT (23 mg, 171 μmol) y DIPEA (28 mg, 213 μmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 5 minutos antes de que se añada etanolamina (10 mg, 157 μmol). La agitación se continúa a temperatura ambiente durante 72 h. La mezcla se diluye con EA, se lava con agua y se concentra. El producto en bruto se purifica en placas de TLC preparativas con DCM que contiene 10 % de MeOH dando el N-(2-hidroxi-etil)-2-[4-[5-(6-isobutil-5-metil-piridin-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-fenil]-acetamida (26 mg) como un sólido blanco; CL-EM: $t_R = 0,82$ min, $[\text{M}+1]^+ = 395,15$; RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1,01 (d, $J = 6,5$ Hz, 6 H), 2,19-2,29 (m, 1 H), 2,46 (s, 3 H), 2,53 (s, 1 H), 2,80 (d, $J = 7,3$ Hz, 2 H), 3,44 (c, $J = 4,8$ Hz, 2 H), 3,69 (s, 2 H), 3,71-3,75 (m, 2 H), 5,96 (s, 1 H), 7,46 (d, $J = 7,5$ Hz, 2 H), 8,18 (d, $J = 7,8$ Hz, 2 H), 8,17 (s), 8,19 (s), 8,22 (s, 1 H), 9,20 (s, 1 H).

Ejemplo 56

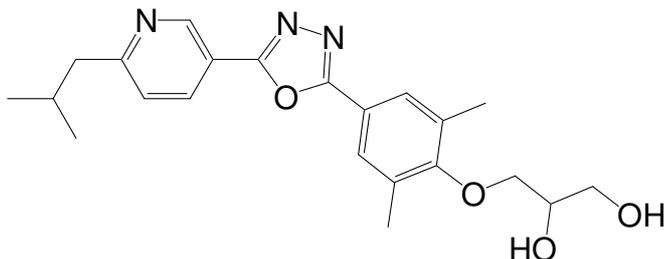


N-(2-hidroxi-1-hidroximetil-etil)-2-[4-[5-(6-isobutil-5-metil-piridin-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-fenil]-acetamida se prepara por analogía al Ejemplo 55 utilizando 2-amino-propano-1,3-diol; $t_R = 0,78$ min, $[\text{M}+1]^+ = 425,19$.

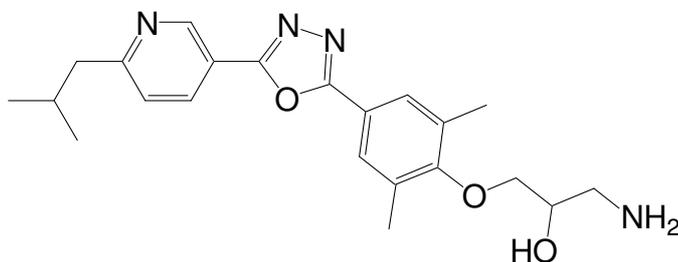
Ejemplo 57



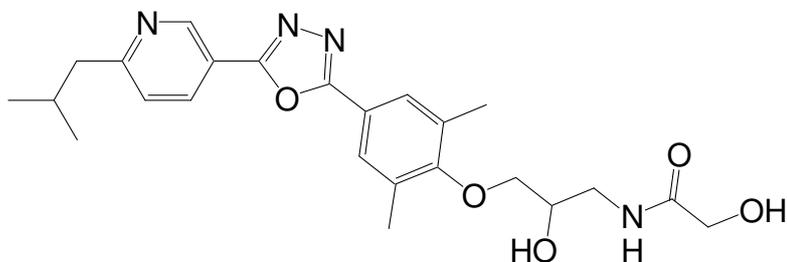
- Se prepara ácido 1-(2-[4-[5-(6-isobutil-5-metil-piridin-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-fenil]-acetil)-azetidina-3-carboxílico a partir del ácido {4-[5-(6-isobutil-5-metil-piridin-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-fenil}-acético y éster metílico de ácido azetidina-3-carboxílico por analogía al Ejemplo 55; agitando este material en NaOH acuoso 3N/dioxano, a temperatura ambiente durante 20 h dando el compuesto deseado; CL-EM: $t_R = 0,60$, $[\text{M}+1]^+ = 434,96$.

Ejemplo 58

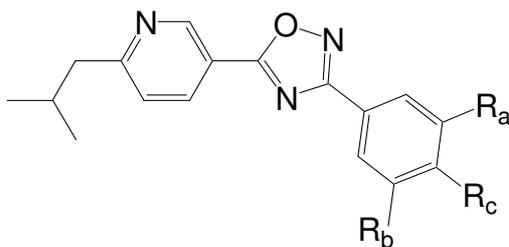
5 (*RS*)-3-(4-[5-(6-isobutil-piridin-3-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi)-propano-1,2-diol se prepara por analogía al Ejemplo 28 partiendo desde el ácido nicotínico 8; CL-EM: $t_R = 0,85$, $[M+1]^+ = 398,36$.

Ejemplo 59

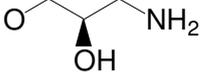
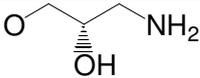
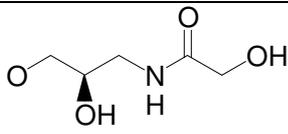
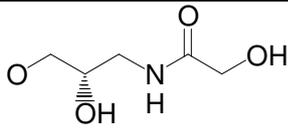
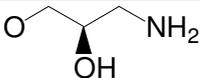
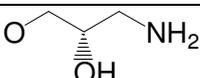
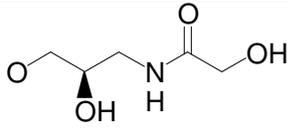
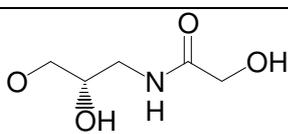
10 (*RS*)-1-amino-3-(4-[5-(6-isobutil-piridin-3-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi)-propan-2-ol se prepara a partir del Ejemplo 58 por analogía al Ejemplo 2; CL-EM: $t_R = 0,75$, $[M+1]^+ = 397,29$.

Ejemplo 60

15 (*RS*)-2-hidroxi-N-(2-hidroxi-3-(4-[5-(6-isobutil-piridin-3-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi)-propil)-acetamida se prepara a partir del Ejemplo 59 por analogía al Ejemplo 3; CL-EM: $t_R = 0,80$, $[M+1]^+ = 455,19$; RMN de 1H (CD_3OD): δ 0,97 (d, $J = 6,7$ Hz, 6 H), 2,06-2,20 (m, 1 H), 2,38 (s, 6 H), 2,76 (d, $J = 7,0$ Hz, 2 H), 3,38-3,57 (m, 1 H), 3,59-3,73 (m, 1 H), 3,78-3,94 (m, 2 H), 4,01 (s, 2 H), 4,05-4,16 (m, 1 H), 7,50 (d, $J = 7,9$ Hz, 1 H), 7,81 (s, 2 H), 8,41 (dd, $J = 8,2, 2,1$ Hz, 1 H), 9,16 (d, $J = 2,1$ Hz, 1 H).

Ejemplos 61 a 70

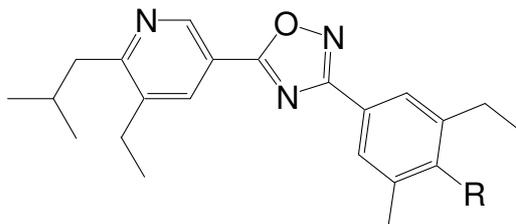
20 Los siguientes ejemplos se preparan por analogía al ejemplo anterior, a partir del ácido nicotínico 8.

Ejemplo	por analogía al Ejemplo	R _a	R _b	R _c	CL-EM	
					t _R [min]	[M+H] ⁺
61	13	CH ₃	CH ₃	OH	1,04	324,36
62	13	OCH ₃	Cl	OH	1,03	360,01
63	17	CH ₂ CH ₃	CH ₃		0,81	411,47
64	17	CH ₂ CH ₃	CH ₃		0,81	411,41
65	18	CH ₂ CH ₃	CH ₃		0,92	469,25
66	18	CH ₂ CH ₃	CH ₃		0,92	469,24
67	17	OCH ₃	Cl		0,81	433,12
68	17	OCH ₃	Cl		0,81	433,10
69	18	OCH ₃	Cl		0,91	491,02
70	18	OCH ₃	Cl		0,91	491,04

Ejemplo 66

5 RMN de ¹H (CDCl₃): δ 0,99 (d, J = 6,5 Hz, 6 H), 1,33 (t, J = 7,5 Hz, 3 H), 2,15-2,26 (m, 1 H), 2,40 (s, 3 H), 2,72-2,83 (m, 4 H), 3,49-3,58 (m, 1 H), 3,78-3,94 (m, 3 H), 4,17-4,26 (m, 3 H), 6,98 (s a, 1 H), 7,34 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 7,88 (s, 1 H), 7,89 (s, 1 H), 8,39 (dd, J = 8,0, 2,0 Hz, 1 H), 9,37 (d, J = 1,3 Hz, 1 H).

Ejemplos 71 a 77



Los siguientes ejemplos se preparan a partir del ácido nicotínico 9 y 3-etil-4,N-dihidroxi-5-metil-benzamidina por analogía a los ejemplos anteriores.

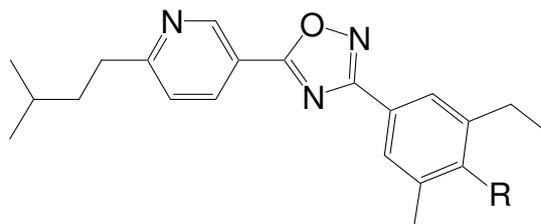
Ejemplo	por analogía al Ejemplo	R	CL-EM	
			t _R [min]	[M+H] ⁺
71	13	OH	1,08	366,10
72	16		1,06	410,15
73	16		1,09	424,32
74	14		0,98	440,29
75	15		1,01	454,37
76	17	 <i>rac</i>	0,85	439,28
77	18	 <i>rac</i>	0,94	497,36

5

Ejemplo 75

RMN de ¹H (CDCl₃): δ 1,01 (d, J = 6,8 Hz, 6 H), 1,33 (m, 6 H), 2,15 (s a, 1 H), 2,22-2,34 (m, 2 H), 2,42 (s, 3 H), 2,73-2,85 (m, 4 H), 3,51 (s, 1 H), 3,96-4,09 (m, 5H), 7,89 (s, 1 H), 7,92 (s, 1 H), 8,25 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 9,21 (d, J = 2,0 Hz, 1 H).

10 Ejemplos 78 a 81



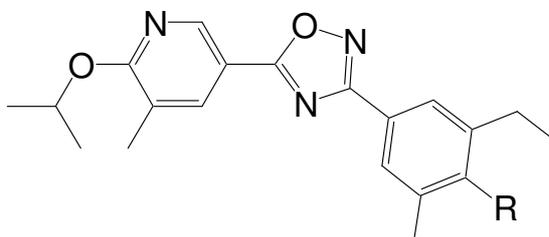
Los siguientes ejemplos se preparan a partir del ácido nicotínico 10 y 3-etil-4,N-dihidroxi-5-metil-benzamidina por analogía a los ejemplos anteriores

Ejemplo	por analogía al Ejemplo	R	CL-EM	
			t _R [min]	[M+H] ⁺
78	13	OH	1,05	352,52
79	16		1,04	396,15
80	14		0,96	426,11
81	15		0,99	440,24

5 **Ejemplo 81**

RMN de ¹H (CDCl₃): δ 1,01 (d, J = 6,0 Hz, 6 H), 1,33 (t, J = 7,8 Hz, 3 H), 1,67-1,77 (m, 2 H), 2,14 (s a, 1 H), 2,27-2,35 (m, 1 H), 2,42 (s, 3 H), 2,77 (c, J = 7,5 Hz, 2 H), 2,93-2,99 (m, 2 H), 3,99-4,09 (m, 5 H), 7,86-7,91 (m, 3 H), 7,94 (s, 1 H), 8,79 (d, J = 5.0 Hz, 1 H).

Ejemplos 82 a 88

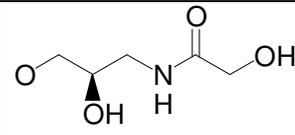
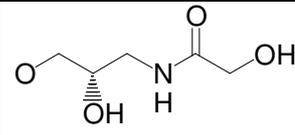


10

Los siguientes ejemplos se preparan por analogía a los ejemplos anteriores que comienzan partiendo del ácido nicotínico 11 y 3-etil-4,N-dihidroxi-5-metil-benzamidina.

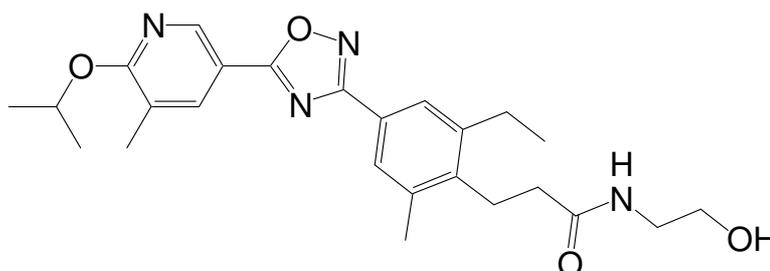
Ejemplo	por analogía al Ejemplo	R	CL-EM	
			t _R [min]	[M+H] ⁺
82	13	OH	1,18	354,14
83	14		1,08	428,21
84	14		1,08	428,21
85	17		0,88	427,13
86	17			

(cont.)

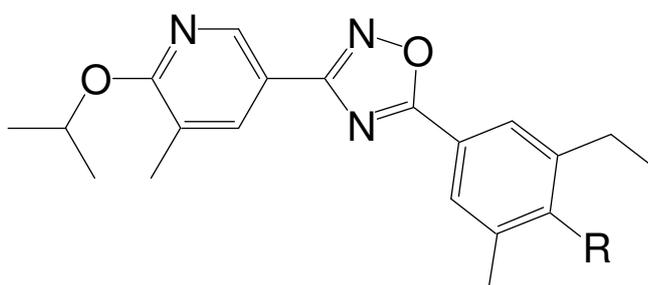
87	18		1,03	485,28
88	18		1,03	485,23

Ejemplo 88

5 RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1,32 (t, $J = 7,5$ Hz, 3 H), 1,42 (d, $J = 6,0$ Hz, 6 H), 2,28 (s, 3 H), 2,39 (s, 3 H), 2,75 (c, $J = 7,5$ Hz, 2 H), 3,41 (m, 1 H), 3,48-3,58 (m, 1 H), 3,76-3,93 (m, 3 H), 4,17-4,25 (m, 3 H), 5,43-5,52 (m, 1 H), 7,03 (t a, $J = 4,3$ Hz, 1 H), 7,85 (s, 1 H), 7,87 (s, 1 H), 8,14 (s, 1 H), 8,84 (s, 1 H).

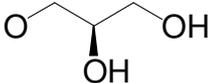
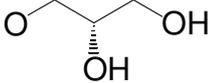
Ejemplo 89

10 3-{2-etil-4-[5-(6-isopropoxi-5-metil-piridin-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenil}-N-(2-hidroxi-etil)-propionamida se prepara partiendo del ácido 3-{2-etil-4-[5-(6-isopropoxi-5-metil-piridin-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenil}-propionico por analogía al Ejemplo 55; CL-EM: $t_R = 1,07$, $[M+1]^+ = 453,23$; RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1,31 (t, $J = 7,3$ Hz, 3 H), 1,42 (d, $J = 5,5$ Hz, 6 H), 2,28 (s, 3 H), 2,38-2,48 (m, 5 H), 2,53 (s a, 1 H), 2,77 (c, $J = 7,3$ Hz, 2 H), 3,06-3,14 (m, 2 H), 3,42-3,50 (m, 2 H), 3,71-3,79 (m, 2 H), 5,42-5,52 (m, 1 H), 5,89 (s a, 1 H), 7,82 (s, 1 H), 7,85 (s, 1 H), 8,15 (s, 1 H), 8,85 (s, 1 H).

Ejemplos 90 a 92

15

Los siguientes ejemplos se preparan por analogía al Ejemplo 13 partiendo del ácido 3-etil-4-hidroxi-5-metil-benzoico y N-hidroxi-6-isopropoxi-5-metil-nicotinamida

Ejemplo	por analogía al Ejemplo	R	CL-EM	
			t _R [min]	[M+H] ⁺
90	13	OH	1,18	354,10
91	14		1,12	428,05
92	14		1,12	428,06

Ejemplo 92

5 RMN de ¹H (CDCl₃): δ 1,34 (t, J = 7,5 Hz, 3 H), 1,41 (d, J = 6,0 Hz, 6 H), 2,03 (t, J = 6,0 Hz, 1 H), 2,27 (s, 3 H), 2,43 (s, 3 H), 2,70 (d, J = 5,0 Hz, 1 H), 2,79 (c, J = 7,3 Hz, 2 H), 3,82-3,99 (m, 4 H), 4,15-4,21 (m, 1 H), 5,41-5,49 (m, 1 H), 7,92 (s, 1 H), 7,96 (s, 1 H), 8,11 (s, 1 H), 8,79 (s, 1 H).

II) Biología**Ensayo de GTPγS para determinar los valores de CE₅₀**

10 Se realizaron ensayos de unión de GTPγS en placas de microtitulación de 96 pocillos (Nunc, 442587) en un volumen final de 200 μl, utilizando preparaciones de membrana de células CHO que expresan el receptor de S1P1 humano recombinante. Las condiciones del ensayo son Hepes 20 mM (Fluka, 54461), NaCl 100 mM (Fluka, 71378), MgCl₂ 5 mM (Fluka, 63064), BSA al 0,1 % (Calbiochem, 126609), GDP 1 μM (Sigma, G-7127), DMSO al 2,5 % (Fluka, 41644), ³⁵S-GTPγS 50 pM (Amersham Biosciences, SJ1320). El pH es 7,4. Los compuestos de prueba se disuelven y se diluyen en DMSO al 100 % y se pre-incuban a temperatura ambiente durante 30 min en 150 μl del tampón de ensayo anterior, en ausencia de ³⁵S-GTPγS. Después de la adición de 50 μl de ³⁵S-GTPγS, el ensayo se incubaba durante 1 h a temperatura ambiente. El ensayo se termina por transferencia de la mezcla de reacción a una placa *Multiscreen* (Millipore, MAHFC1H60) utilizando un cosechador celular de Packard Biosciences y las placas se lavan con Na₂HPO₄ 10 mM/NaH₂PO₄ (70 %/30 %) enfriado en hielo, se secan, se sellan por el fondo y después de la adición de 25 μl de *MicroScint20* (Packard Biosciences, orden #6013621) se sellan por arriba. La unión de ³⁵S-GTPγS a la membrana se mide con un *TopCount* de Packard Biosciences.

CE₅₀ es la concentración de agonista que induce el 50 % de la unión de ³⁵S-GTPγS máxima específica. La unión específica se determina sustrayendo la unión inespecífica de la unión máxima. La unión máxima es la cantidad de cpm unida a la placa *Multiscreen* en presencia de 10 μM de S1P. La unión inespecífica es la cantidad de unión en ausencia de un agonista en el ensayo.

25 Se han medido las actividades agonísticas (valores de CE₅₀) de 62 de los 92 compuestos ejemplificados. Los valores de CE₅₀ medidos están en el intervalo de 0,1 a 9410 nM con un promedio de 492 nM. Las actividades agonísticas de compuestos seleccionados se despliegan en la tabla 1.

Tabla 1:

Compuesto de ejemplo	CE ₅₀ [nM]
1	0,6
5	2,7
42	0,6
43	4,0
77	1,2
88	0,1
89	3,5
92	5,1

Valoración de la eficacia *in vivo*

5 La eficacia de los compuestos de Fórmula (I) se evalúa midiendo los linfocitos circulantes después de la administración oral de 3 a 30 mg/kg de un compuesto de Fórmula (I) a ratas Wistar macho normotensas. Los animales se albergan en condiciones climáticas controladas con un ciclo luz/oscuridad de 12 h y tienen libre acceso a la comida de ratas normal y al agua de bebida. Se les extrae sangre antes y 3, 6 y 24 h después de la administración del fármaco. Toda la sangre se somete a estudio hematológico utilizando el sistema *Advia Hematology* (Bayer Diagnostics, Zürich, Suiza).

10 Todos los datos se presentan como media \pm SEM. Los análisis estadísticos se realizan por análisis de varianza (ANOVA) utilizando *Statistica* (StatSoft) y el procedimiento para comparaciones múltiples de Student-Newman-Keuls. La hipótesis nula es rechazada cuando $p < 0,05$.

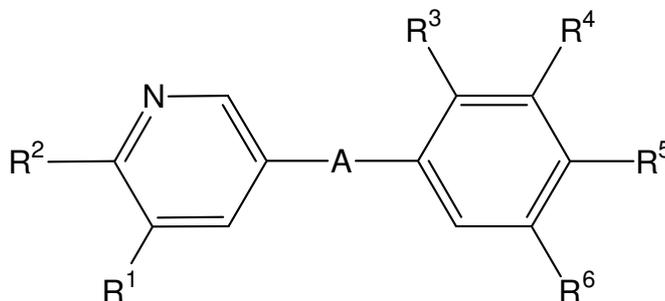
15 Como un ejemplo, la tabla 2 muestra el efecto en el recuento de linfocitos 6 h después de la administración oral de 10 mg/kg de un compuesto de la presente invención en ratas Wistar macho normotensas comparado con un grupo de animales tratados solamente con el vehículo. El recuento de linfocitos 6 h después de la administración oral se ha medido para 6 compuestos ejemplificados y está en el intervalo de -77 % a -61 % con un promedio de -68 %.

Tabla 2:

Compuestos de los Ejemplos	Recuento de linfocitos
3	-71 %
8	-61 %
12	-61 %
74	-77 %
84	-76 %

REIVINDICACIONES

1.- Un compuesto de la Fórmula (I),

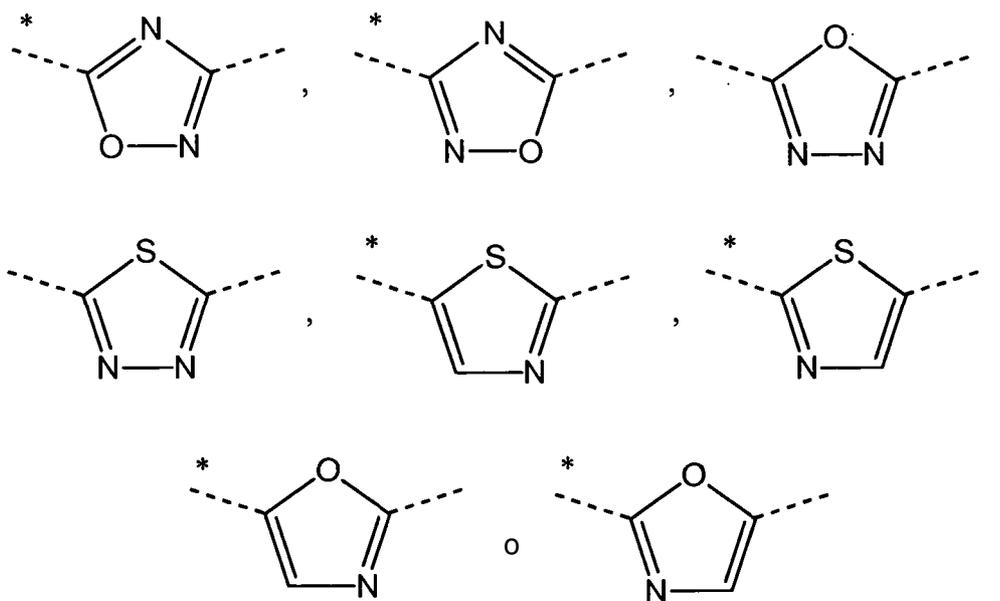


5

Fórmula (I)

en la que

A representa *-CONH-CH₂-, *-CO-CH=CH-, *-CO-CH₂CH₂-,



en los que los asteriscos indican el enlace que está unido al grupo piridina de la Fórmula (I);

10 **R¹** representa hidrógeno, alquilo C₁₋₄, o cloro;

R² representa alquilo C₁₋₅ o alcoxi C₁₋₄;

R³ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, o halógeno;

R⁴ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, halógeno, trifluorometilo o trifluorometoxi

15 **R⁵** representa 2,3-dihidroxi-propilo, di-(hidroxialquil C₁₋₄)-alquilo C₁₋₄, -CH₂-(CH₂)_k-NHSO₂R⁵³, -(CH₂)_nCH(OH)-CH₂-NHSO₂R⁵³, -CH₂-(CH₂)_k-NHCOR⁵⁴, -(CH₂)_nCH(OH)-CH₂-NHCOR⁵⁴, -CH₂-(CH₂)_n-CONR⁵¹R⁵², -CO-NHR⁵¹, 1-(3-carboxi-azetidini)-2-acetilo, 1-(2-carboxi-pirrolidini)-2-acetilo, 1-(3-carboxi-pirrolidini)-2-acetilo, 1-(3-carboxi-azetidini)-3-propionilo, 1-(2-carboxi-pirrolidini)-3-propionilo, 1-(3-carboxi-pirrolidini)-3-propionilo, -(CH₂)_nCH(OH)-CH₂-NR⁵¹R⁵², hidroxilo, hidroxilo-alcoxi C₂₋₅, di-(hidroxialquil-C₁₋₄)-alcoxi C₁₋₄, 2,3-dihidroxi-propoxi, 2-hidroxi-3-metoxi-propoxi, -OCH₂-(CH₂)_m-NR⁵¹R⁵², 2-[(azetidina-3-ácido carboxílico)-1-il]-etoxi, 2-[(azetidina-3-éster de alquilo C₁₋₅ de ácido carboxílico)-1-il]-etoxi, 2-[(pirrolidina-3-ácido carboxílico)-1-il]-etoxi, 2-[(pirrolidina-3-éster de alquilo C₁₋₅ de ácido carboxílico)-1-il]-etoxi, -OCH₂-CH(OH)-CH₂-NR⁵¹R⁵², 3-[(azetidina-3-ácido carboxílico)-1-il]-2-hidroxi-propoxi, 3-[(azetidina-3-éster de alquilo C₁₋₅ de ácido carboxílico)-1-il]-2-hidroxi-propoxi, 2-hidroxi-3-[(pirrolidina-3-ácido carboxílico)-1-il]-propoxi, 2-hidroxi-3-[(pirrolidina-3-éster de alquilo C₁₋₅ de ácido carboxílico)-1-il]-propoxi, 2-hidroxi-3-

[(pirrolidina-2-ácido carboxílico)-1-il]-propoxi, 2-hidroxi-3-[(pirrolidina-2-éster de alquilo C₁₋₅ de ácido carboxílico)-1-il]-propoxi, -OCH₂-(CH₂)_m-NHSO₂R⁵³, -OCH₂-CH(OH)-CH₂-NHSO₂R⁵³, -OCH₂-(CH₂)_m-NHCOR⁵⁴, -OCH₂-CH(OH)-CH₂-NHCOR⁵⁴;

5 **R**⁵¹ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₃, 2-hidroxietilo, 2-hidroxi-1-hidroximetil-etilo, 2,3-dihidroxi-propilo, carboximetilo, 1-(alquil C₁₋₅-carboxi)metilo, 2-carboxietilo, o 2-(alquil C₁₋₅-carboxi)etilo;

R⁵² representa hidrógeno, metilo, o etilo;

R⁵³ representa alquilo C₁₋₃, metilamino, etilamino, o dimetilamino;

R⁵⁴ representa hidroximetilo, hidroxietilo, aminometilo, metilaminometilo, dimetilaminometilo, aminoetilo, 2-metilamino-etilo, o 2-dimetilamino-etilo;

10 k representa el número entero 1, 2, o 3;

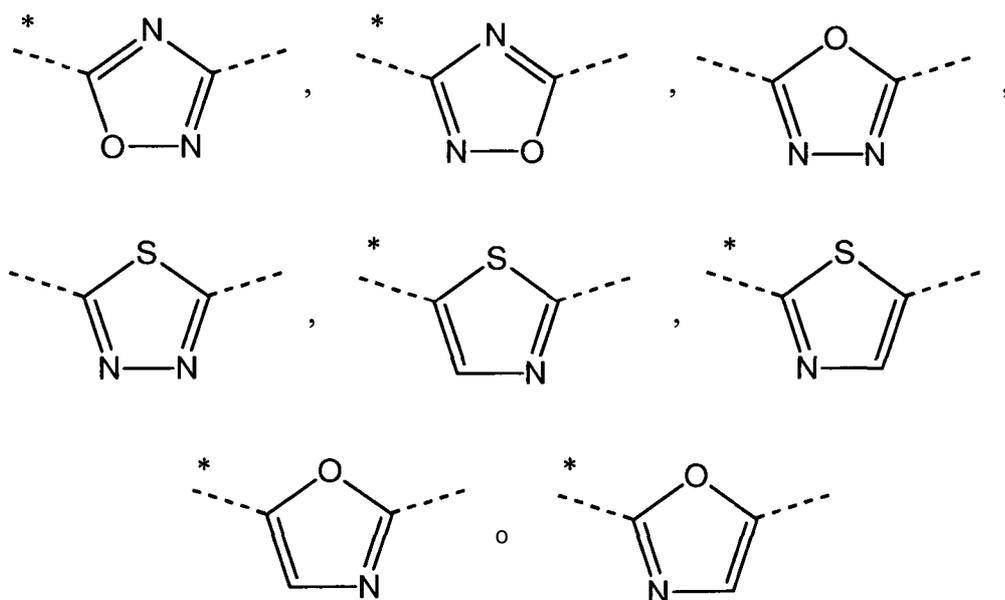
m representa el número entero 1 o 2;

n representa 0, 1, o 2; y

R⁶ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₄ o halógeno;

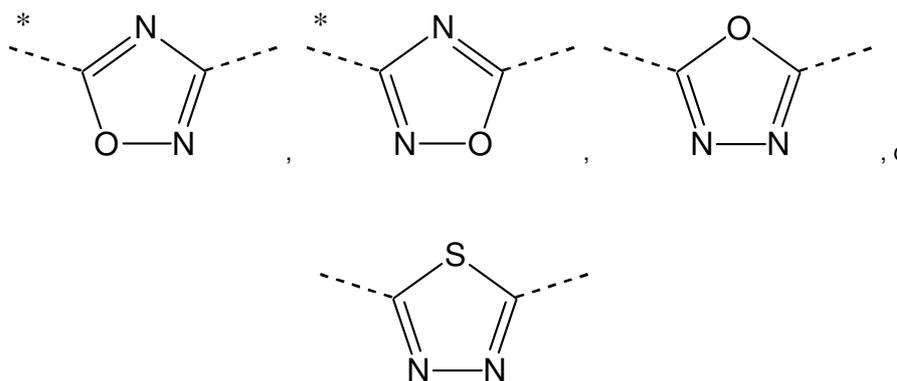
y una sal de tal compuesto.

15 2.- Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que **A** representa



en los que los asteriscos indican el enlace que está unido al grupo piridina de la Fórmula (I); y una sal de tal compuesto.

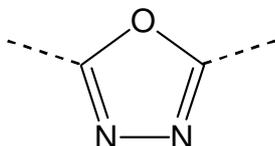
3.- Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que **A** representa



20

en los que los asteriscos indican el enlace que está unido al grupo piridina de la Fórmula (I); y una sal de tal compuesto.

4.- Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que **A** representa



5 y una sal de tal compuesto.

5.- Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que **R¹** representa alquilo C₁₋₄ o cloro; y una sal de tal compuesto.

6.- Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que **R¹** representa alquilo C₁₋₄; y una sal de tal compuesto.

10 7.- Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que **R²** representa alquilo C₁₋₅; y una sal de tal compuesto.

8.- Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que **R²** representa n-propilo, o iso-butilo; y una sal de tal compuesto.

15 9.- Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que **R²** representa alcoxi C₁₋₄; y una sal de tal compuesto.

10.- Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que **R³** representa hidrógeno; y una sal de tal compuesto.

11.- Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que **R³** representa hidrógeno; y **R⁴** representa alquilo C₁₋₄, o alcoxi C₁₋₄; y **R⁶** representa alquilo C₁₋₄, o halógeno; y una sal de tal compuesto.

20 12.- Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que **R³** representa hidrógeno, **R⁴** representa alquilo C₁₋₃, o metoxi y **R⁶** representa metilo, etilo, o halógeno; y una sal de tal compuesto.

25 13.- Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en el que **R⁵** representa 2,3-dihidroxi-propilo, di-(hidroxialquil-C₁₋₄)-alquilo C₁₋₄, -CH₂-(CH₂)_k-NHSO₂R⁵³, -(CH₂)_nCH(OH)-CH₂-NHSO₂R⁵³, -CH₂-(CH₂)_k-NHCOR⁵⁴, -(CH₂)_nCH(OH)-CH₂-NHCOR⁵⁴, -CH₂-(CH₂)_n-CONR⁵¹R⁵², -CO-NHR⁵¹, -(CH₂)_nCH(OH)-CH₂-NR⁵¹R⁵², hidroxil, hidroxil-alcoxi C₂₋₅, di-(hidroxil-alquil C₁₋₄)-alcoxi C₁₋₄, 2,3-dihidroxi-propoxi, 2-hidroxi-3-metoxi-propoxi, -OCH₂-(CH₂)_m-NR⁵¹R⁵², -OCH₂-CH(OH)-CH₂-NR⁵¹R⁵², -OCH₂-(CH₂)_m-NHSO₂R⁵³, -OCH₂-CH(OH)-CH₂-NHSO₂R⁵³, -OCH₂-(CH₂)_m-NHCOR⁵⁴, o -OCH₂-CH(OH)-CH₂-NHCOR⁵⁴; y una sal de tal compuesto.

30 14.- Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en el que **R⁵** representa 2,3-dihidroxi-propilo, -CH₂-(CH₂)_k-NR⁵¹R⁵², -CH₂-(CH₂)_k-NHCOR⁵⁴, -(CH₂)_nCH(OH)-CH₂-NHCOR⁵⁴, -CH₂-(CH₂)_n-CONR⁵¹R⁵², -CO-NHR⁵¹, (CH₂)_nCH(OH)-CH₂-NR⁵¹R⁵², hidroxilalcoxi-C₂₋₅, di-(hidroxialquil-C₁₋₄)-alcoxi C₁₋₄, 2,3-dihidroxi-propoxi, 2-hidroxi-3-metoxi-propoxi, -OCH₂-(CH₂)_m-NR⁵¹R⁵², -OCH₂-CH(OH)-CH₂-NR⁵¹R⁵², -OCH₂-(CH₂)_m-NHCOR⁵⁴, o -OCH₂-CH(OH)-CH₂-NHCOR⁵⁴; y una sal de tal compuesto.

35 15.- Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en el que **R⁵** representa hidroxil-alcoxi C₂₋₅, di-(hidroxil-alquil C₁₋₄)-alcoxi C₁₋₄, 2,3-dihidroxi-propoxi, -OCH₂-(CH₂)_m-NR⁵¹R⁵², -OCH₂-CH(OH)-CH₂-NR⁵¹R⁵², -OCH₂-(CH₂)_m-NHCOR⁵⁴, o -OCH₂-CH(OH)-CH₂-NHCOR⁵⁴; y una sal de tal compuesto.

16.- Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en el que **R⁵** representa 3-hidroxi-2-hidroximetil-propoxi, 2,3-dihidroxi-propoxi, o -OCH₂-CH(OH)-CH₂-NHCOR⁵⁴; y una sal de tal compuesto.

17.- Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado del grupo constituido por:

3-{4-[5-(5-cloro-6-isopropoxi-piridin-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-propano-1,2-diol;

40 N-(3-{4-[5-(5-cloro-6-isopropoxi-piridin-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;

3-{4-[5-(6-isobutil-5-metil-piridin-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-propano-1,2-diol;

2-hidroxi-N-(2-hidroxi-3-{4-[5-(6-isobutil-5-metil-piridin-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-propil)-acetamida;

N-(3-{2-etil-4-[5-(6-isobutil-5-metil-piridin-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-

acetamida;

3-{4-[5-(5,6-diisobutil-piridin-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-propano-1,2-diol;

N-(3-{4-[5-(5,6-dietil-piridin-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2-etil-6-metil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;

2-hidroxi-N-(2-hidroxi-3-{4-[5-(6-isobutil-5-metil-piridin-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3-metil-fenoxi}-propil)-acetamida;

5 N-(3-{2-cloro-4-[5-(6-isobutil-5-metil-piridin-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;

N-(3-{2-cloro-4-[5-(6-isobutil-5-metil-piridin-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metoxi-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;

10 N-((R)-3-{2-etil-4-[5-(6-isobutil-5-metil-piridin-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;

N-((S)-3-{2-etil-4-[3-(6-isobutil-5-metil-piridin-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-6-metil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;

N-((S)-3-{2-etil-4-[5-(6-isobutil-piridin-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;

(S)-3-{2-etil-4-[5-(5-etil-6-isobutil-piridin-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi}-propano-1,2-diol;

15 N-(3-{2-etil-4-[5-(5-etil-6-isobutil-piridin-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;

(R)-3-{2-etil-4-[5-(6-isopropoxi-5-metil-piridin-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi}-propano-1,2-diol;

(S)-3-{2-etil-4-[5-(6-isopropoxi-5-metil-piridin-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi}-propano-1,2-diol;

N-((R)-3-{2-etil-4-[5-(6-isopropoxi-5-metil-piridin-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;

20 N-((S)-3-{2-etil-4-[5-(6-isopropoxi-5-metil-piridin-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;

3-{2-etil-4-[5-(6-isopropoxi-5-metil-piridin-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenil}-N-(2-hidroxi-etil)-propionamida;

(R)-3-{2-etil-4-[3-(6-isopropoxi-5-metil-piridin-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-6-metil-fenoxi}-propano-1,2-diol;

(S)-3-{2-etil-4-[3-(6-isopropoxi-5-metil-piridin-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-6-metil-fenoxi}-propano-1,2-diol; y

25 ácido 3-{2-etil-4-[5-(6-isopropoxi-5-metil-piridin-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenil}-propionico;

y una sal de tal compuesto.

18.- Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

30 19.- Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica según la reivindicación 18, para usar como un medicamento.

20.- Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para usar en la prevención o tratamiento de enfermedades o trastornos asociados con un sistema inmunológico activado.

35 21.- Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para usar en la prevención o tratamiento de enfermedades o trastornos seleccionados del grupo constituido por rechazo de órganos trasplantados tales como riñón, hígado, corazón, pulmón, páncreas, córnea y piel; enfermedades de injerto frente a huésped provocados por el trasplante de células madre; síndromes autoinmunes incluyendo artritis reumatoide, esclerosis múltiple, enfermedades inflamatorias del intestino tales como enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, psoriasis, artritis psoriática, tiroiditis tales como tiroiditis de Hashimoto, uveo-retinitis; enfermedades atópicas tales como rinitis, conjuntivitis, dermatitis; asma; diabetes tipo I; enfermedades autoinmunes post-infecciosas incluyendo fiebre reumática y glomerulonefritis post-infecciosa; cánceres sólidos y metástasis tumorales.

40