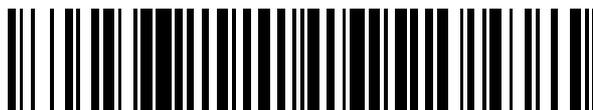


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 429 150**

51 Int. Cl.:

C07D 417/14 (2006.01) **A61P 37/04** (2006.01)

C07D 417/10 (2006.01) **A61P 37/00** (2006.01)

C07D 417/02 (2006.01)

C07D 413/14 (2006.01)

C07D 413/10 (2006.01)

C07D 413/02 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

A61K 31/4178 (2006.01)

A61K 31/4155 (2006.01)

A61P 37/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.06.2010 E 10788597 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.08.2013 EP 2443115**

54 Título: **Derivados de pirrolo-piridina útiles para tratar enfermedades relacionadas con los receptores S1P1**

30 Prioridad:

19.06.2009 GB 0910689

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

13.11.2013

73 Titular/es:

**GLAXO GROUP LIMITED (100.0%)
980 Great West Road
Brentford, Middlesex TW8 9GS, GB**

72 Inventor/es:

**LIN, XICHEN;
MENG, QINGHUA;
ZHANG, HAIBO y
LI, CHENGYONG**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 429 150 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 pirrolo-piridina útiles para tratar enfermedades relacionadas con los receptores S1P1

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

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

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

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

También se le ha atribuido al S1P1 un papel en la modulación de la unión de células endoteliales (Allende et al 2003 102:3665, Blood Singelton et al 2005 *FASEB J* 19:1646). Con respecto a esta acción endotelial, se ha reportado que los agonistas de S1P1 tienen un efecto sobre nódulos linfáticos aislados, que puede estar contribuyendo a un papel en la modulación de trastornos inmunitarios. Los agonistas de S1P1 causaron un cierre de las "puertas" estromales endoteliales de senos linfáticos que drenan los nodos linfáticos e impiden la salida de linfocitos (Wei et al 2005, *Nat. Immunology* 6:1228).

Se ha demostrado que el compuesto inmunosupresor FTY720 (documento JP11080026-A) reduce los linfocitos circulantes en los animales y el hombre, tienen actividad moduladora de enfermedades en modelos animales de trastornos inmunitarios y reducen las tasas de remisión en Esclerosis Múltiple remitente recayente (Brinkman et al 2002 *JBC* 277:21453, Mandala et al 2002 *Science* 296:346, Fujino et al 2003 *J Pharmacology and Experimental Therapeutics* 305:45658, Brinkman et al 2004 *American J Transplantation* 4:1019, Webb et al 2004 *J Neuroimmunology* 153:108, Morris et al 2005 *EurJ Immunol* 35:3570, Chiba 2005 *Pharmacology and Therapeutics* 108:308, Kahan et al 2003, *Transplantation* 76:1079, Kappos et al 2006 *New Eng J Medicine* 335:1124). Este compuesto es un profármaco que es fosforilado in vivo por esfingosina cinasas para dar una molécula que tiene actividad agonista en los receptores S1P1, S1P3, S1P4 y S1P5. Estudios clínicos han demostrado que el tratamiento con FTY720 da como resultado bradicardia en las primeras 24 horas de tratamiento (Kappos et al 2006 *New Eng J Medicine* 335:1124). Se cree que la bradicardia es debida a agonismo en el receptor S1P3, en base a varios experimentos con células y con animales. Estos incluyen el uso de animales desprovistos ("knocked out") de S1P3, que, a diferencia de los ratones de tipo salvaje, no muestran bradicardia después de la administración de FTY720 y el uso de compuestos selectivos a S1P1. (Hale et al 2004 *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 14:3501, Sanna et al 2004 *JBC* 279:13839, Koyrakh et al 2005 *American J Transplantation* 5:529).

Por tanto, hay una necesidad de compuestos agonistas del receptor S1P1 con selectividad sobre S1P3 que se

pueda esperar que muestren una tendencia reducida a inducir bradicardia.

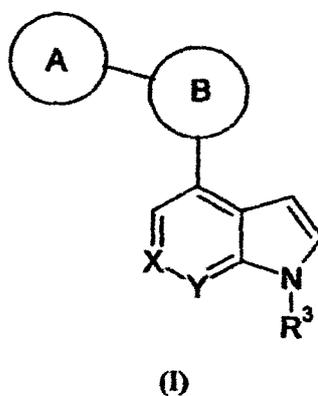
Las siguientes solicitudes de patente internacional describen derivados de oxadiazol como agonistas de S1P1: WO03/105771, WO05/058848, WO06/047195, WO06/100633, WO06/115188, WO06/131336, WO07/024922 y WO07/116866.

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

10 Las solicitudes de patente internacional WO08/074821 y WO08/76356 describen derivados de oxadiazol-indol como agonistas de S1P1.

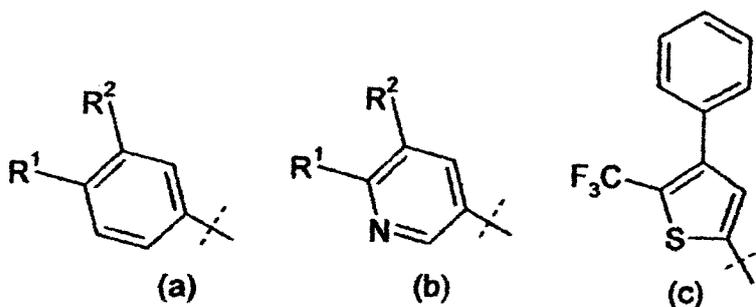
Se ha encontrado ahora una clase estructuralmente nueva de compuestos que proporciona agonistas del receptor S1P1.

La presente invención por lo tanto proporciona compuestos de fórmula (I) o una sal de los mismos:



15 en donde

A es un anillo aromático seleccionado de:

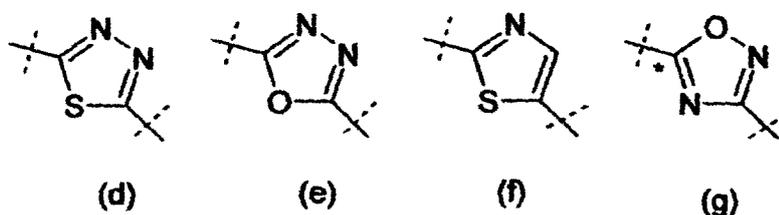


R¹ es alcoxi C₍₁₋₆₎ o alquilo C₍₁₋₆₎;

R² es halógeno, ciano o CF₃;

20 R³ es Z-COOH o alquilo C₍₁₋₆₎OH;

B es un anillo de heteroarilo de 5 miembros seleccionado de:



* indica el punto de unión al anillo A;

Z es alquilo $C_{(1-6)}$ o alqueno $C_{(2-6)}$;

5 cuando Z es alquilo $C_{(1-6)}$ está opcionalmente interrumpido por un ciclopropilo, piperidinilo, azetidino, pirrolidinilo, opcionalmente interrumpido por N o O y opcionalmente sustituido por O, ciclopropilo, halógeno o metilo, cuando Z es alqueno $C_{(2-6)}$ está opcionalmente sustituido por metilo; y

uno de X e Y es CH y el otro es N.

En una realización de la invención R^1 es alcoxi $C_{(1-3)}$. En otra realización R^1 es isopropoxi.

En una realización de la invención R^2 es cloro o ciano. En otra realización R^2 es cloro.

En una realización R^3 es Z-COOH.

10 En una realización Z es alquilo $C_{(1-6)}$ y está opcionalmente interrumpido por un ciclopropilo, piperidinilo, azetidino o pirrolidinilo. En otra realización Z es alquilo $C_{(1-6)}$ opcionalmente interrumpido por N o O. En otra realización Z es alquilo $C_{(1-6)}$ opcionalmente sustituido por O, ciclopropilo, halógeno o metilo.

Cuando Z es alquilo $C_{(1-6)}$ interrumpido por N o O también puede estar sustituido por metilo o O o metilo y O.

En otra realización Z es alquilo $C_{(2-3)}$.

15 En una realización de la invención A es (a) o (b).

En una realización B es (d), (f) o (g). En otra realización, B es (g).

En una realización R^3 es Z-COOH.

En una realización X es N e Y es CH. En otra realización Y es N y X es CH.

En una realización de la invención

20 R^1 es alcoxi $C_{(1-3)}$;

R^2 es ciano o cloro;

R^3 es Z-COOH; y

Z es alquilo $C_{(2-3)}$.

A es (a) o (b);

25 B es (d), (f) o (g); y

uno de X e Y es CH y el otro es N.

En una realización de la invención

R^1 es isopropoxi;

R^2 es ciano o cloro;

30 R^3 es Z-COOH; y

Z es alquilo $C_{(2-3)}$.

A es (a) o (b);

B es (d), (f) o (g); y

uno de X e Y es CH y el otro es N.

35 el término "alquilo" como grupo o parte de un grupo, p.ej. alcoxi o hidroxialquilo, se refiere a un grupo alquilo lineal o ramificado en todas las formas isoméricas. El término "alquilo $C_{(1-6)}$ " se refiere a un grupo alquilo, como se define anteriormente, que contiene al menos 1 y como máximo 6 átomos de carbono. Los ejemplos de tales grupos alquilo incluyen metilo, etilo, propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *iso*-butilo, *sec*-butilo o *terc*-butilo. Los ejemplos de tales grupos alcoxi incluyen metoxi, etoxi, propoxi, *iso*-propoxi, butoxi, *iso*-butoxi, *sec*-butoxi y *terc*-butoxi.

40 El término "alqueno" como grupo o parte de un grupo se refiere a un grupo alqueno lineal o ramificado en todas las formas isoméricas. El término "alqueno $C_{(2-6)}$ " se refiere a un grupo alqueno, como se define anteriormente, que

contiene al menos 2 y como máximo 6 átomos de carbono, que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono. Los ejemplos de tales grupos alquenoilo incluyen etenilo, propenilo y butenilo, pentenilo y hexenilo.

Como se emplea en la presente memoria, el término "halógeno" se refiere a flúor (F), cloro (Cl), bromo (Br), o yodo (I), y el término "halo" se refiere al halógeno: fluoro (-F), cloro (-Cl), bromo (-Br) y yodo (-I).

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

- 10 En ciertos de los compuestos de fórmula (I), dependiendo de la naturaleza del sustituyente, hay átomos de carbono quirales, y por lo tanto los compuestos de fórmula (I) pueden existir como estereoisómeros. La invención se extiende a todos los isómeros ópticos tales como las formas estereoisoméricas de los compuestos de fórmula (I), incluyendo enantiómeros, diastereoisómeros y mezclas de los mismos, tales como racematos. Las diferentes formas estereoisoméricas pueden ser separadas o resueltas una de la otra por métodos convencionales, o cualquier isómero dado se puede obtener por síntesis estereoselectivas o asimétricas.

- 15 Ciertos de los compuestos de la presente memoria pueden existir en diversas formas tautoméricas, y es de entender que la invención abarca todas las tales formas tautoméricas.

Son compuestos adecuados de fórmula (I):

ácido 3-[4-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il]propanoico

ácido 3-[4-(5-{5-cloro-6-[(1-metiletil)oxi]-3-piridinil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il]propanoico

- 20 ácido 4-[4-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il]butanoico

ácido 4-[4-(5-{5-cloro-6-[(1-metiletil)oxi]-3-piridinil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il]butanoico

ácido 3-[4-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il]propanoico

ácido 4-[4-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il]butanoico

ácido 3-[4-(5-{5-cloro-6-[(1-metiletil)oxi]-3-piridinil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il]propanoico

- 25 ácido 4-[4-(5-{5-cloro-6-[(1-metiletil)oxi]-3-piridinil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il]butanoico

ácido 3-[4-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,3,4-tiadiazol-2-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il]propanoico

ácido 4-[4-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,3,4-tiadiazol-2-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il]butanoico

ácido 3-[4-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il]propanoico

ácido 4-[4-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il]butanoico

- 30 ácido 3-[4-(2-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,3-tiazol-5-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il]propanoico

ácido 4-[4-(2-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,3-tiazol-5-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il]butanoico

o sales de los mismos.

- Los derivados farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I) incluyen cualquier sal, éster o sal de tal éster farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula (I) que, tras la administración al receptor, es capaz de proporcionar (directa o indirectamente) un compuesto de fórmula (I) o un metabolito activo o residuo del mismo.

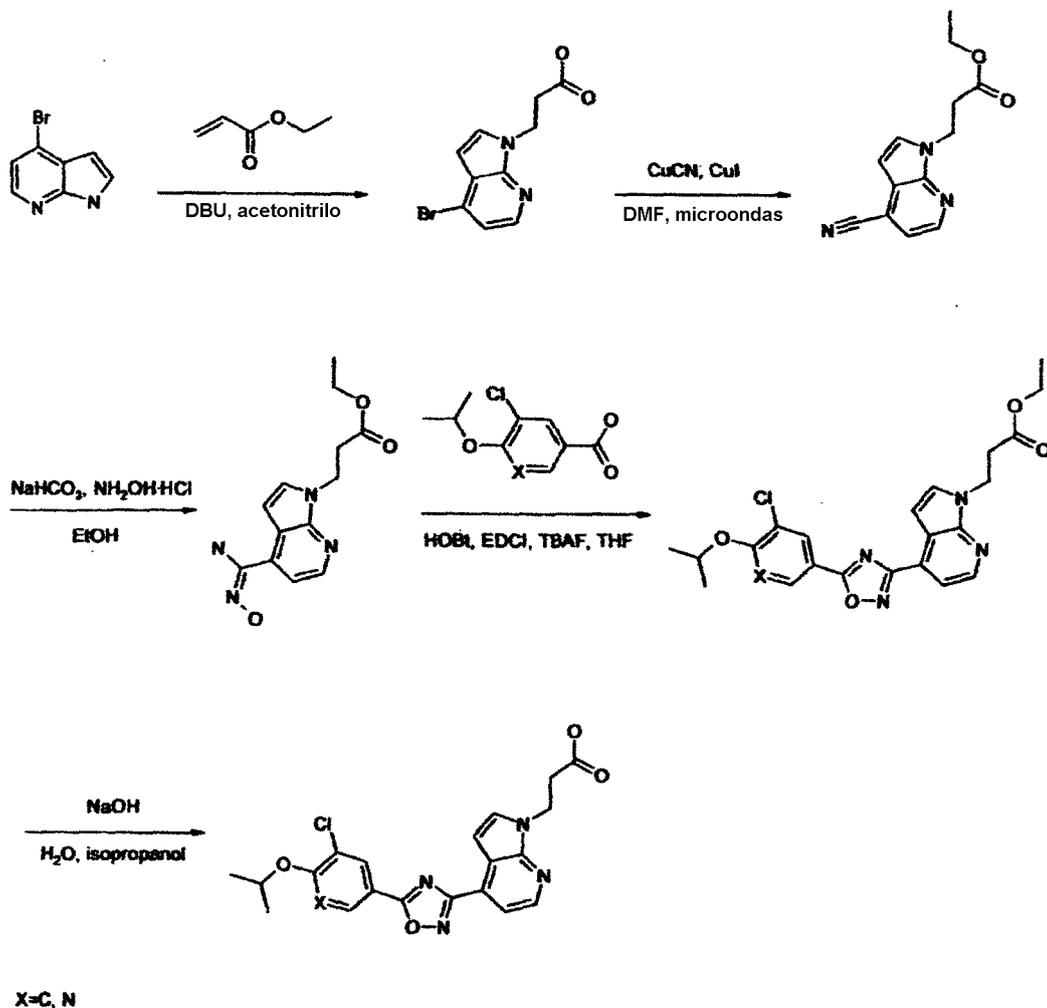
- Los compuestos de fórmula (I) pueden formar sales. Se apreciará que para el uso en medicina las sales de los compuestos de fórmula (I) deben ser farmacéuticamente aceptables. Tales sales farmacéuticamente aceptables serán evidentes para los expertos en la técnica e incluyen las descritas en J. Pharm. Sci., 1977, 66, 1-19, tales como sales de adición de ácido formadas con ácidos inorgánicos, p.ej. ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, nítrico o fosfórico; y ácidos orgánicos, p.ej. ácido succínico, maleico, acético, fumárico, cítrico, tartárico, benzoico, p-toluenosulfónico, metanosulfónico o naftalenosulfónico. Ciertos de los compuestos de fórmula (I) pueden formar sales de adición de ácido con uno o más equivalentes del ácido. La presente invención incluyen dentro de su alcance todas las posibles formas estequiométricas y no estequiométricas. También se pueden preparar sales a partir de bases farmacéuticamente aceptables, incluyendo bases inorgánicas y bases orgánicas. Las sales derivadas de bases inorgánicas incluyen sales de aluminio, amonio, calcio, cobre, férricas, ferrosas, litio, magnesio, mangánicas, manganosas, potasio, sodio, cinc y similares. Las sales derivadas de bases orgánicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias; aminas sustituidas,

incluyendo aminas sustituidas existentes en la naturaleza; y aminas cíclicas. Las bases orgánicas farmacéuticamente aceptables particulares incluyen arginina, betaína, cafeína, colina, N,N'-dibenciletilendiamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etil-morfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lisina, metilglucamina, morfolina, piperazina, piperidina, procaína, purinas, teobromina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina, tris(hidroxi metil)aminometano (TRIS, trometamol) y similares. También se pueden formar sales a partir de resinas de intercambio iónico, por ejemplo resinas de poliamina. Cuando el compuesto de la presente invención es básico, se pueden preparar sales a partir de ácidos farmacéuticamente aceptables, incluyendo ácidos inorgánicos y orgánicos. Tales ácidos incluyen ácido acético, benenosulfónico, benzoico, alcanforsulfónico, cítrico, etanosulfónico, etanodisulfónico, fumárico, glucónico, glutámico, bromhídrico, clorhídrico, isetiónico, láctico, maleico, málico, mandélico, metanosulfónico, mícico, pamoico, pantoténico, fosfórico, propiónico, succínico, sulfúrico, tartárico, p-toluenosulfónico y similares.

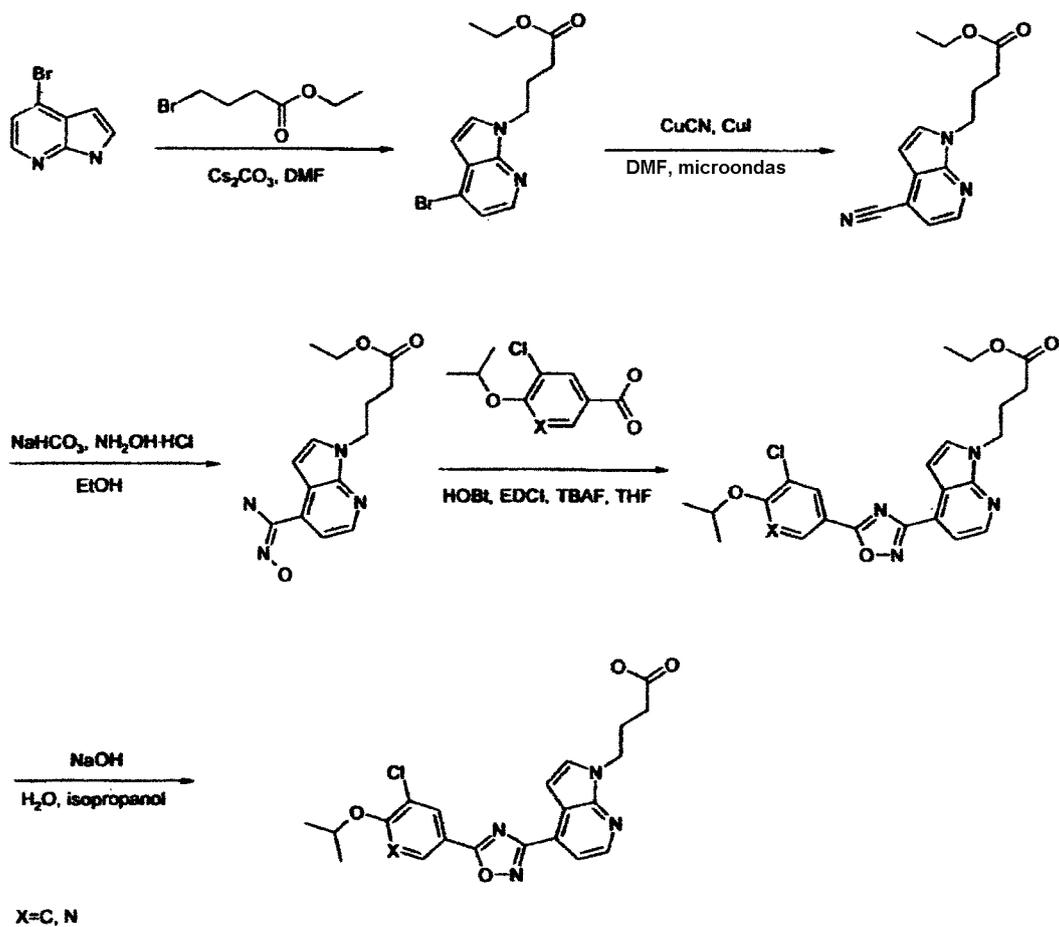
Los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar en forma cristalina o no cristalina, y, si es cristalina, pueden estar opcionalmente hidratados o solvatados. Esta invención incluye dentro de su alcance los hidratos o solvatos estequiométricos, así como compuestos que contienen cantidades variables de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

Dentro del alcance de la invención están incluidas todas las sales, solvatos, hidratos, complejos, polimorfos, derivados radiomarcados, estereoisómeros e isómeros ópticos de los compuestos de fórmula (I).

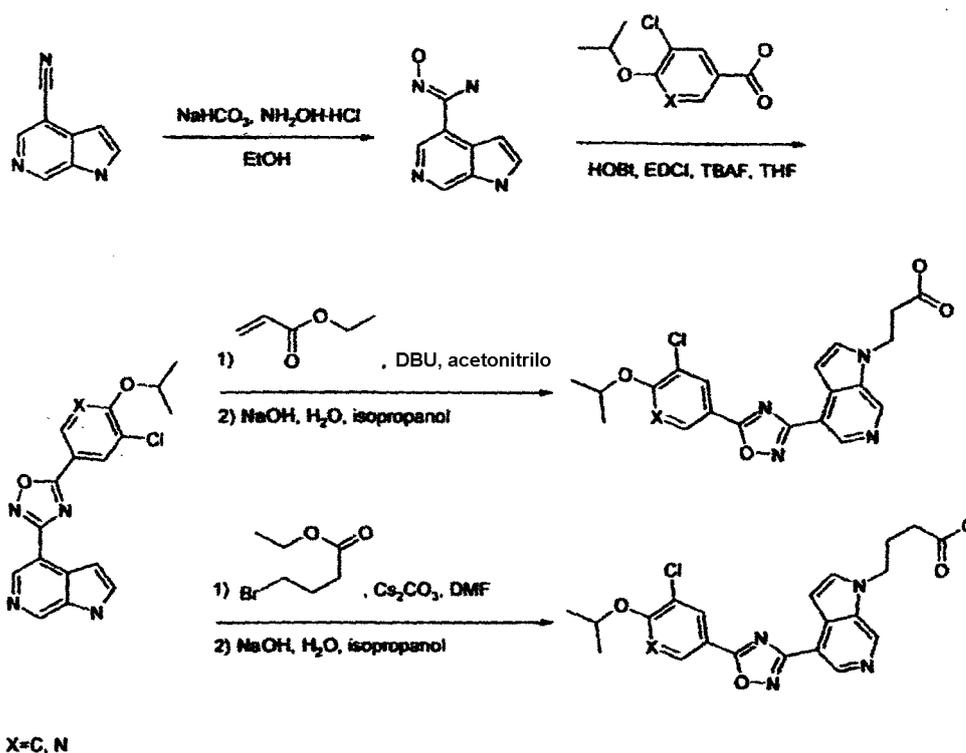
En un aspecto adicional, esta invención proporciona procedimientos para la preparación de un compuesto de fórmula (I). En un aspecto, ciertos compuestos de fórmula (I) fueron preparados por el procedimiento de los Esquemas 1 a 3.



Esquema 1



Esquema 2



Esquema 3

Se pueden preparar sales farmacéuticamente aceptables convencionalmente por reacción con el ácido o derivado de ácido apropiados.

5 Las potencias y eficacias de los compuestos de esta invención para el receptor S1P1 pueden ser determinadas por ensayo GTPγS o el ensayo S1P1 Tango realizado sobre el receptor humano clonado como se describe en la presente memoria. Los compuestos de fórmula (I) han demostrado actividad agonista en el receptor S1P1, usando los ensayos funcionales descritos en la presente memoria.

10 Los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables son por lo tanto de uso en el tratamiento de afecciones o trastornos que son mediados por el receptor S1P1. En particular, los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables son de uso en el tratamiento de esclerosis múltiple, enfermedades autoinmunes, trastornos inflamatorios crónicos, asma, neuropatías inflamatorias, artritis, trasplantes, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, lupus eritematoso, psoriasis, daño por isquemia-reperfusión, tumores sólidos y metástasis tumoral, enfermedades asociadas con angiogénesis, enfermedades vasculares, estados de dolor, enfermedades víricas agudas, afecciones inflamatorias del intestino, diabetes dependiente y no dependiente de insulina.

15 Los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables son por lo tanto de uso en el tratamiento de la esclerosis múltiple.

20 Los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables también pueden ser de uso en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, corea de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica, atrofia muscular espinal, trastornos por expansión de poliglutamina, demencia vascular, síndrome de Down, demencia por HIV, demencia, enfermedades oculares que incluyen glaucoma, degeneración macular relacionada con la edad, cataratas, lesión traumática en el ojo, retinopatía diabética, lesión traumática en el cerebro, apoplejía, tauopatías y pérdida de audición.

Es de entender que "tratamiento", como se emplea en la presente memoria, incluye profilaxis así como alivio de los síntomas establecidos.

25 Por tanto la invención proporciona también un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso como sustancia terapéutica, en particular en el tratamiento de las afecciones o trastornos mediados por el receptor S1P1. En particular, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso como sustancia terapéutica en el tratamiento de esclerosis múltiple, enfermedades autoinmunes, trastornos inflamatorios crónicos, asma, neuropatías inflamatorias, artritis, trasplantes, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, lupus eritematoso, psoriasis, daño por isquemia-reperfusión,

30

tumores sólidos y metástasis tumoral, enfermedades asociadas con angiogénesis, enfermedades vasculares, estados de dolor, enfermedades víricas agudas, afecciones inflamatorias del intestino, diabetes dependiente y no dependiente de insulina.

5 Los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables son de uso como sustancias terapéuticas en el tratamiento de la esclerosis múltiple.

En otro aspecto, la invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de las afecciones o trastornos mediados por el receptor S1P1.

10 Para usar los compuestos de fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismo en terapia, serán formulados normalmente en una composición farmacéutica de acuerdo con la práctica farmacéutica estándar. La presente invención también proporciona una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

15 En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un procedimiento para preparar una composición farmacéutica, comprendiendo el procedimiento mezclar un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

20 Una composición farmacéutica de la invención, que se puede preparar por mezcla, adecuadamente a temperatura ambiente y presión atmosférica, está adaptada usualmente para administración oral, parenteral o rectal y, como tal, puede estar en la forma de comprimidos, cápsulas, preparaciones líquidas orales, polvos, gránulos, pastillas, polvos reconstituibles, soluciones o suspensiones inyectables o infusionables o supositorios. Se prefieren generalmente composiciones administrables por vía oral.

25 Los comprimidos y cápsulas para administración oral pueden estar en forma de dosis unitarias, y pueden contener excipientes convencionales, tales como agentes aglutinantes (p.ej. almidón de maíz pregelatinizado, polivinilpirrolidona o hidroxipropilmetilcelulosa); cargas (p.ej. lactosa, celulosa microcristalina o hidrogenofosfato de calcio); lubricantes para la formación de comprimidos (p.ej. estearato de magnesio, talco o sílice); disgregantes (p.ej. almidón de patata o glicolato de almidón sódico); y agentes humectantes aceptables (p.ej. laurilsulfato de sodio). Los comprimidos pueden ser revestidos según métodos bien conocidos en la práctica farmacéutica normal.

30 Las preparaciones líquidas orales pueden estar en la forma de, por ejemplo, suspensiones acuosas u oleosas, soluciones, emulsiones, jarabes o elixires, o pueden estar en la forma de un producto seco para reconstitución con agua u otro vehículo adecuado antes del uso. Tales preparaciones líquidas pueden contener aditivos convencionales tales como agentes de suspensión (p.ej., jarabe de sorbitol, derivados de celulosa o grasas comestibles hidrogenadas), agentes emulsionantes (p.ej. lecitina o goma arábiga), vehículos no acuosos (que pueden incluir aceites comestibles, p.ej. aceite de almendra, ésteres oleosos, alcohol etílico o aceites vegetales fraccionados), conservantes (p.ej. p-hidroxibenzoatos de metilo o propilo o ácido sórbico), y, si se desea, aromatizantes o colorantes convencionales, sales amortiguadoras y agentes edulcorantes según sea apropiado. Las preparaciones para administración oral se pueden formular adecuadamente para dar una liberación controlada del compuesto activo.

35 Para administración parenteral, se preparan formas de dosificación unitaria fluidas utilizando un compuesto de la invención o sales farmacéuticamente aceptables del mismo y un vehículo estéril. Las formulaciones para inyección se pueden presentar en forma de dosificación unitaria, p.ej. en ampollas, o en multidosis, utilizando un compuesto de la invención o derivados farmacéuticamente aceptables del mismo y un vehículo estéril, opcionalmente con un conservante añadido. Las composiciones pueden tomar formas tales como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos, y pueden contener agentes formulatorios tales como agentes de suspensión, estabilizantes y/o dispersantes. Alternativamente, el ingrediente activo puede estar en forma de polvo para constitución con un vehículo adecuado, p.ej. agua estéril exenta de pirógenos, antes del uso. El compuesto, dependiendo del vehículo y concentración usados, puede ser suspendido o bien disuelto en el vehículo. Al preparar soluciones, el compuesto puede ser disuelto para inyección y esterilizado por filtros antes de llenar con él un vial o ampolla adecuados y sellar. Ventajosamente, se disuelven en el vehículo adyuvantes tales como un anestésico local, conservantes y agentes amortiguadores. Para aumentar la estabilidad, la composición puede ser congelada después de llenar con ella el vial, y el agua se puede retirar a vacío. Las suspensiones parenterales se preparan sustancialmente de la misma manera, excepto que el compuesto se suspende en el vehículo en lugar de ser disuelto, y la esterilización no puede ser llevada a cabo por filtración. El compuesto puede ser esterilizado por exposición a óxido de etileno antes de la suspensión en un vehículo estéril. Ventajosamente, se incluye en la composición un tensioactivo o agente humectante para facilitar la distribución uniforme del compuesto.

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

Los compuestos de fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos también se pueden formular en formulaciones rectales tales como supositorios o enemas de retención, p.ej. que contienen bases convencionales para supositorios tales como manteca de cacao u otros glicéridos.

5 Los compuestos de fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos también se pueden formular como preparaciones para depósitos. Tales formulaciones de larga acción se pueden administrar por implantación (por ejemplo subcutánea o intramuscularmente) o por inyección intramuscular. Así, por ejemplo, los compuestos de la invención se pueden formular con materiales poliméricos o hidrófobos adecuados (por ejemplo como una emulsión en un aceite aceptable) o resinas de intercambio iónico, o como derivados escasamente solubles, por ejemplo, como una sal escasamente soluble.

10 Para administración intranasal, los compuestos de fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se pueden formular como soluciones para administración por medio de un dispositivo de dosis medida o unitaria adecuado o alternativamente como una mezcla en polvo con un vehículo adecuado para administración usando un dispositivo de entrega adecuado. Así, los compuestos de fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se pueden formular para administración oral, bucal, parenteral, tópica (incluyendo oftálmica y nasal), de depósito o rectal, o en una forma adecuada para administración por inhalación o insuflación (a través de la boca o bien de la nariz).

20 Los compuestos de fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se pueden formular para administración tópica en la forma de pomadas, cremas, geles, lociones, pesarios, aerosoles o gotas (p.ej. gotas para el ojo, el oído o la nariz). Las pomadas y cremas se pueden formular, por ejemplo, con una base acuosa u oleosa con la adición de agentes espesantes y/o gelificantes adecuados. Las pomadas para administración al ojo se pueden fabricar de manera estéril usando componentes esterilizados.

25 La composición puede contener de 0,1% a 99% en peso, preferiblemente de 10 a 60% en peso, del material activo, dependiendo del método de administración. La dosis del compuesto usado en el tratamiento de los trastornos mencionados anteriormente variará de manera usual con la gravedad de los trastornos, el peso del paciente, y otros factores similares. Sin embargo, con guía general, dosis unitarias adecuadas pueden ser 0,05 a 1.000 mg, 1,0 a 500 mg ó 1,0 a 200 mg, y tales dosis unitarias se pueden administrar más que una vez al día, por ejemplo dos o tres veces al día.

30 Los compuestos de fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se pueden usar en preparaciones combinadas. Por ejemplo, los compuestos de la invención se pueden usar en combinación con ciclosporina A, metotrexato, esteroides, rapamicina, inhibidores de citocinas proinflamatorias, inmunomoduladores que incluyen compuestos biológicos u otros compuestos terapéuticamente activos.

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

40 Los compuestos de la presente invención y sales farmacéuticamente aceptables de dicho compuestos que contienen los isótopos mencionados anteriormente y/o otros isótopos de otros átomos están dentro del alcance de la presente invención. Los compuestos marcados isotópicamente de la presente invención, por ejemplo aquellos en los que están incorporados isótopos tales como ^3H , ^{14}C , son útiles en ensayos de distribución tisular de fármacos y/o sustratos. Los isótopos tritiados, es decir, ^3H , y el carbono 14, es decir ^{14}C , son particularmente preferidos por su facilidad de preparación y detectabilidad. Los isótopos ^{11}C y ^{18}F son particularmente útiles en PET (tomografía de emisión de positrones), y los isótopos ^{125}I son particularmente útiles en SPECT (tomografía computerizada de emisión de fotón único), todas útiles en la toma de imágenes cerebrales. Además, la sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio, es decir, ^2H , puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas que resultan de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo semivida *in vivo* aumentada o requisitos de dosificación reducidos y, por tanto, se puede preferir en algunas circunstancias. Los compuestos marcados isotópicamente de fórmula (I) y siguientes de esta invención se pueden preparar generalmente llevando a cabo los procedimientos descritos en los Esquemas y/o en los Ejemplos a continuación, sustituyendo un reactivo no marcado isotópicamente por un reactivo marcado isotópicamente fácilmente disponible.

Las siguientes descripciones y ejemplos ilustran la preparación de compuestos de la invención.

Abreviaturas

g - gramos

mg - miligramos

55 ml - mililitros

- min - minutos
- ul - microlitros
- MeCN - acetonitrilo
- MeOH - metanol
- 5 EtOH - etanol
- Et₂O - éter dietílico
- EtOAc - acetato de etilo
- DABCO - 1,4-diazabicyclo[2,2,2]octano
- DCM - diclorometano
- 10 DIAD - azodicarboxilato de diisopropilo
- DME - 1,2-bis(metiloxi)etano
- DMF - *N,N*-dimetilformamida
- DMSO - dimetilsulfóxido
- EDAC - hidrocloreuro de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida
- 15 EDC - hidrocloreuro de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida
- EDCI - hidrocloreuro de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida
- HOBT/HOBt - Hidroxibenzotriazol
- IPA - alcohol isopropílico
- NCS - *N*-clorosuccinimida
- 20 PyBOP - hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxitripirrolidinofosfonio
- THF - tetrahidrofurano
- dba - dibencilidenacetona
- RT - temperatura ambiente
- °C - grados Celsius
- 25 M - molar
- H - protón
- s- singlete
- d- doblete
- t - triplete
- 30 q - cuarteto
- MHz - megahertzios
- MeOD - metanol deuterado
- LCMS - Cromatografía líquida Espectrometría de masas
- LC/MS - Cromatografía líquida Espectrometría de masas
- 35 MS - Espectrometría de masas
- ES - Electropulverización
- MH⁺ - masa del ión + H⁺

MDAP - cromatografía líquida preparativa automatizada dirigida a masas

sat. - saturada

Cromatografía

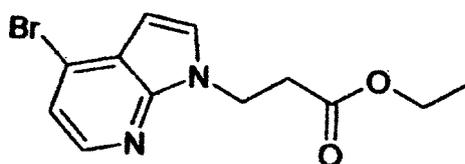
A menos que se indique lo contrario, todas las cromatografías se llevaron a cabo usando columnas de sílice.

5 Sección de química general

Los compuestos intermedios para la preparación de los ejemplos pueden no haber sido preparados necesariamente a partir del lote específico de precursor descrito.

Descripción para D1

3-(4-Bromo-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)propanoato de etilo (D1)



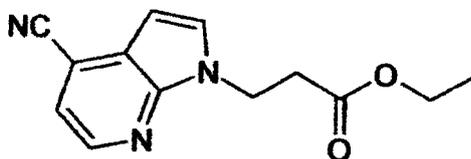
10

A una mezcla de 4-bromo-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina (1,0 g) y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (1,1 g) en acetonitrilo (100 ml) a temperatura ambiente, se añadió 2-propenoato de etilo (3,5 g). La mezcla de reacción se calentó a 70 °C y se agitó a esa temperatura durante 12 horas. La mezcla se concentró para dar 3-(4-Bromo-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)propanoato de etilo (D1) como un aceite claro (3,0 g). MS (ES): C₁₂H₁₃BrN₂O₂ requiere 296 (⁷⁹Br); encontrado 297,0 (M+H⁺, ⁷⁹Br), 299,1 (M+H⁺, ⁸¹Br).

15

Descripción para D2

3-(4-ciano-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)propanoato de etilo (D2)



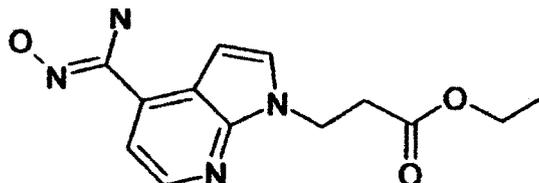
20

A una mezcla de 3-(4-bromo-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)propanoato de etilo (D1) (1,0 g) y cianuro de cobre(I) (1,2 g) en DMF seca (15 ml) en un recipiente de reacción a temperatura ambiente, se añadió yoduro de cobre(I) (513,0 mg). El recipiente de reacción se selló y se calentó en Biotage Initiator hasta 180 °C durante 100 min. La mezcla se filtró y la pasta filtrada se lavó con DMF (10 ml) por 3 veces. La filtración se evaporó y se purificó en cromatografía en columna para dar el 3-(4-ciano-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)propanoato de etilo (D2) como un aceite incoloro (423,0 mg). δH (DMSO-*d*₆, 400 MHz): 1,09 (3H, t), 2,93 (2H, t), 4,01 (2H, q), 4,58 (2H, t), 6,68 (1H, d), 7,61 (1H, d), 7,92 (1H, d), 8,46 (1H, d). MS (ES): C₁₃H₁₃N₃O₂ requiere 243; encontrado 244,1 (M+H⁺)

25

Descripción para D3

3-{4-[(*Z*)-(hidroxiamino)(imino)metil]-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)propanoato de etilo (D3)

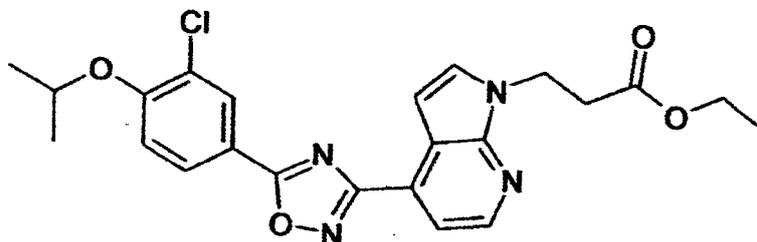


30

A una mezcla de 3-(4-ciano-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)propanoato de etilo (D2) (423,0 mg) e hidrocloreto de hidroxilamina (242,0 mg) en etanol (10 ml) a temperatura ambiente, se añadió bicarbonato de sodio (440,0 mg). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C y se agitó a esa temperatura durante 12 horas. La mezcla se concentró para dar 3-{4-[(*Z*)-(hidroxiamino)(imino)metil]-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)propanoato de etilo (D3) como un aceite marrón (480,0 mg). MS (ES): C₁₃H₁₆N₄O₃ requiere 276; encontrado 277,2 (M+H⁺)

Descripción para D4

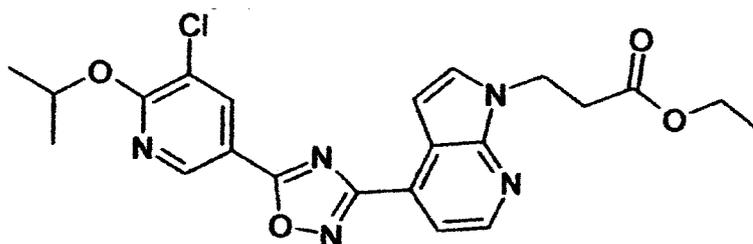
3-[4-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)propanoato de etilo (D4)



- 5 A una disolución de ácido 3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]benzoico (D37) (187,0 mg) en THF (10 ml) a temperatura ambiente, se añadió HOBT (287,0 mg) y EDCI (330,0 mg). Después de agitar la disolución resultante durante 30 min, se añadió a la mezcla de reacción 3-[4-[(*Z*)-(hidroxiamino)(imino)metil]-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)propanoato de etilo (D3) (240,0 mg) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió TBAF (900,0 mg) a la mezcla de reacción a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 80 °C y se agitó a esa temperatura durante 16 horas. La mezcla se concentró y se purificó en cromatografía en columna para dar 3-[4-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)propanoato de etilo (D4) como un aceite marrón (140,0 mg). MS (ES): C₂₃H₂₃ClN₄O₄ requiere 454; encontrado 455,2 (M+H⁺)

Descripción para D5

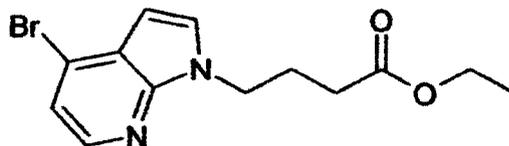
3-[4-(5-{5-cloro-6-[(1-metiletil)oxi]-3-piridinil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)propanoato de etilo (D5)



- 15 A una disolución de ácido 5-cloro-6-[(1-metiletil)oxi]-3-piridinacarboxílico (D38) (211,0 mg) en THF (20 ml) a temperatura ambiente, se añadió HOBT (323,0 mg) y EDCI (375,0 mg). Después de agitar la disolución resultante a temperatura ambiente durante 30 min, se añadió a la mezcla de reacción 3-[4-[(*E*)-(hidroxiamino)(imino)metil]-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)propanoato de etilo (270,0 mg) (D3) a temperatura ambiente y se agitó a esa temperatura durante 2 h. Se añadió TBAF (1,1 g) a la mezcla de reacción a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 90 °C y se agitó a esa temperatura durante 60 horas. La mezcla se concentró y se purificó en cromatografía en columna para dar 3-[4-(5-{5-cloro-6-[(1-metiletil)oxi]-3-piridinil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)propanoato de etilo (D5) como un sólido blanco (211,0 mg). MS (ES): C₂₂H₂₂ClN₅O₄ requiere 455; encontrado 456,2 (M+H⁺)

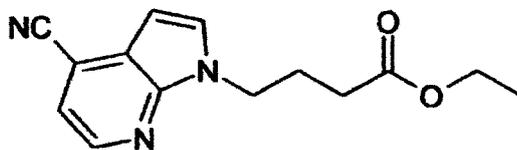
Descripción para D6

- 25 4-(4-bromo-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)butanoato de etilo (D6)



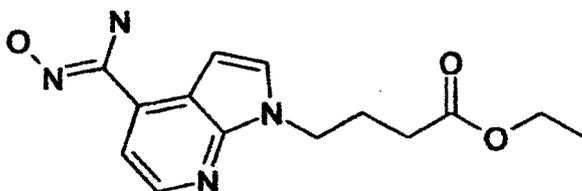
- 30 A una mezcla de 4-bromo-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina (400,0 mg), Cs₂CO₃ (3,7 g) y KI (23,0 mg) en DMF (20 ml) a temperatura ambiente, se añadió 4-bromobutanoato de etilo (2,2 g). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C y se agitó a esa temperatura durante 16 horas. La mezcla se filtró y la pasta filtrada se lavó con DMF (2 ml) por 2 veces. Después la filtración se concentró para dar 4-(4-bromo-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)butanoato de etilo (D6) como un aceite marrón (1,5 g). MS (ES): C₁₃H₁₅BrN₂O₂ requiere 310, ⁷⁹Br; 312, ⁸¹Br; encontrado 311,0, ⁷⁹Br; 313,1, ⁸¹Br (M+H⁺)

Descripción para D7

4-(4-ciano-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)butanoato de etilo (D7)

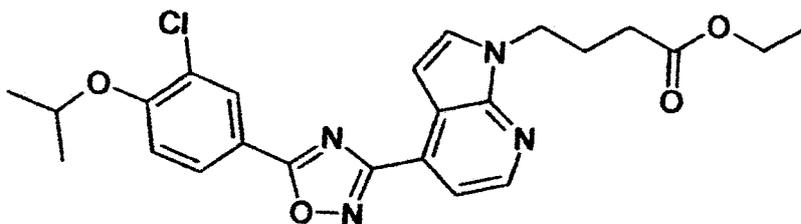
5 A una mezcla de 4-(4-bromo-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)butanoato de etilo (D6) (870,0 mg) y cianuro de cobre(I) (1,0 g) en DMF seca (15 ml) en un recipiente de reacción a temperatura ambiente, se añadió yoduro de cobre(I) (426,0 mg). El recipiente de reacción se selló y se calentó en Biotage Initiator hasta 180 °C durante 100 min. La mezcla se filtró y la pasta filtrada se lavó con DMF (10 ml) por 3 veces. La filtración se evaporó y se purificó en cromatografía en columna para dar el 4-(4-ciano-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)butanoato de etilo (D7) como un aceite marrón (353,0 mg). MS (ES): C₁₄H₁₅N₃O₂ requiere 257; encontrado 258,2 (M+H⁺)

10 Descripción para D8

4-{4-[(*Z*)-(hidroxiamino)(imino)metil]-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il}butanoato de etilo (D8)

15 A una mezcla de 4-(4-ciano-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)butanoato de etilo (D7) (353,0 mg) e hidrocloreto de hidroxilamina (199,0 mg) en etanol (10 ml) a temperatura ambiente, se añadió bicarbonato de sodio (360,0 mg). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C y se agitó a esa temperatura durante 12 horas. La mezcla se concentró para dar 4-{4-[(*Z*)-(hidroxiamino)(imino)metil]-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il}butanoato de etilo (D8) como un aceite marrón (380,0 mg). MS (ES): C₁₄H₁₈N₄O₃ requiere 290; encontrado 291,2 (M+H⁺)

Descripción para D9

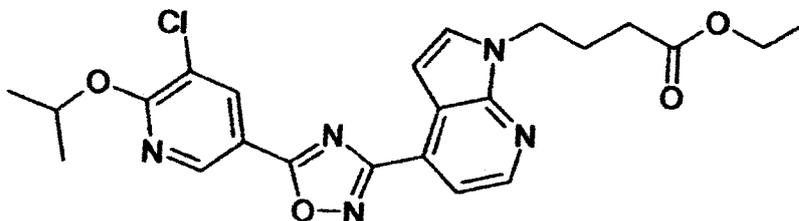
4-[4-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il]butanoato de etilo (D9)

20 A una disolución de ácido 3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]benzoico (D37) (137 mg) en THF (20 ml) a temperatura ambiente se añadió HOBt (211,0 mg) y EDCI (245,0 mg). Después de agitar la disolución resultante durante 30 min a temperatura ambiente, se añadió a la mezcla de reacción 4-{4-[(*Z*)-(hidroxiamino)(imino)metil]-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il}butanoato de etilo (D8) (185,0 mg) y se agitó a esa temperatura durante 2 horas. Se añadió TBAF (705,0 mg) a la mezcla de reacción a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 80 °C y se agitó a esa temperatura durante 60 horas. La mezcla se concentró y el residuo se disolvió en DMF y se purificó por AutoPrep Dirigida a Masas. Se evaporó el disolvente a vacío para dar 4-[4-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il]butanoato de etilo (D9) como un sólido blanco (173,0 mg). MS (ES): C₂₄H₂₅ClN₄O₄ requiere 468; encontrado 469,2 (M+H⁺)

30

Descripción para D10

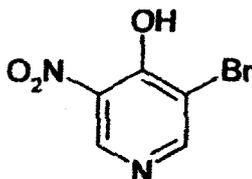
4-[4-(5-{5-cloro-6-[(1-metiletil)oxi]-3-piridinil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il]butanoato de etilo (D10)



- 5 A una disolución de ácido 5-cloro-6-[(1-metiletil)oxi]-3-piridinacarbónico (D38) (148,7 mg) en tetrahidrofurano (THF) (20 ml) a temperatura ambiente, se añadió HOBt (227,6 mg) y EDCI (264,3 mg). Después de agitar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 30 min, se añadió a la mezcla de reacción 4-[4-[(*Z*)-(hidroxiamino)(imino)metil]-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il]butanoato de etilo (D8) (200,0 mg) y se agitó a esa temperatura durante 2 horas. Se añadió TBAF (761,4 mg) a la mezcla de reacción a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 90 °C y se agitó a esa temperatura durante 48 horas. Después de concentrar la mezcla, el residuo se disolvió en DMF y se purificó por AutoPrep Dirigida a Masas. Se evaporó el disolvente a vacío para dar 4-[4-(5-{5-cloro-6-[(1-metiletil)oxi]-3-piridinil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il]butanoato de etilo (D10) como un sólido blanco (260,0 mg). MS (ES): C₂₃H₂₄ClN₅O₄ requiere 469; encontrado 470,2 (M+H⁺)
- 10

Descripción para D11

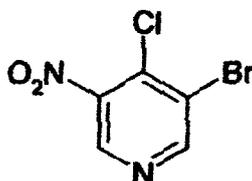
3-bromo-5-nitro-4-piridinol (D11)



- 15 A una suspensión de 3-nitro-4-piridinol (40 g) en agua (200 ml) se añadió lentamente Br₂ (18,4 ml) gota a gota a temperatura ambiente. Después se calentó la mezcla a 50 °C y se agitó a esa temperatura durante 2 h. Se enfrió la mezcla hasta la temperatura ambiente. El precipitado resultante se filtró, se lavó con agua, y se secó para dar 3-bromo-5-nitro-4-piridinol (D11) como un sólido blanco (46 g). δH (DMSO-*d*₆, 400 MHz): 8,81 (1H, s), 8,36 (1H, s);

20 Descripción para D12

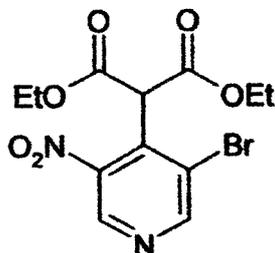
3-bromo-4-cloro-5-nitropiridina (D12)



- 25 A una suspensión de 3-bromo-5-nitro-4-piridinol (D11) (25 g) en tolueno (50 ml) se añadió POCl₃ (53 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó lentamente a 100 °C y se agitó a esa temperatura durante una noche. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente y se concentró. El residuo resultante se añadió cuidadosamente a hielo-agua, después se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se separaron, se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporaron para dar 3-bromo-4-cloro-5-nitropiridina (D12) como un sólido de color canela (23 g).

Descripción para D13

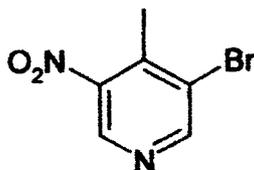
(3-bromo-5-nitro-4-piridinil)propanodioato de dietilo (D13)



- 5 A una suspensión de NaH (0,8 g, 60% en aceite) en DMF (13 ml) se añadió malonato de dietilo (3,2 g) gota a gota a 0 °C y se agitó a esa temperatura durante 0,5 h, después se añadió lentamente, a 0 °C, 3-bromo-4-cloro-5-nitropiridina (D12) (2,4 g). La disolución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, y después la mezcla de (3-bromo-5-nitro-4-piridinil)propanodioato de dietilo (D13) se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Descripción para D14

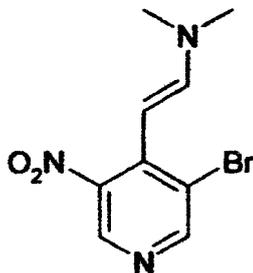
- 10 3-bromo-4-metil-5-nitropiridina (D14)



- 15 a la mezcla anterior (D13) se añadió HCl 9 N (20 ml), después se calentó a 100 °C y se agitó a esa temperatura durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se basificó a pH = 7 con NaOH ac. 2 M. La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporaron para dar 3-bromo-4-metil-5-nitropiridina (D14) como un sólido amarillo (1,3 g).

Descripción para D15

(E)-2-(3-bromo-5-nitro-4-piridinil)-N,N-dimetiletanamina (D15)

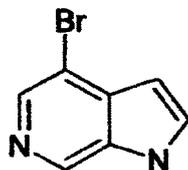


- 20 A una disolución de 3-bromo-4-metil-5-nitropiridina (D14) (3,8 g) en DMF (22 ml) se añadió dimetilacetal de N,N-dimetilformamida (4,7 ml), y la disolución se calentó a 90 °C durante 1,5 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc. Las capas orgánicas se separaron, se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporaron para dar (E)-2-(3-bromo-5-nitro-4-piridinil)-N,N-dimetiletanamina (D15) como un sólido rojo sangre (4,6 g).

25

Descripción para D16

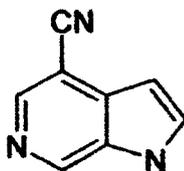
4-bromo-1H-pirrolo[2,3-c]piridina (D16)



5 Una mezcla del compuesto (E)-2-(3-bromo-5-nitro-4-piridinil)-N,N-dimetil-etilamina (D15) (1,2 g) y Zn (1,4 g) en ácido acético (25 ml) se llevó a reflujo y se agitó durante 45 min, y se enfrió hasta la temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con EtOAc, se filtró, y el filtrado se basificó a pH = 8 con NaHCO₃ acuoso sat., y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se separaron, se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporaron para dar 4-bromo-1H-pirrolo[2,3-c]piridina (D16) como un aceite marrón (0,85 g). MS (ES): C₇H₄BrN₂ requiere 195, ⁷⁹Br; 197, ⁸¹Br; encontrado 196,8, ⁷⁹Br; 198,8, ⁸¹Br (M+H⁺)

10 Descripción para D17

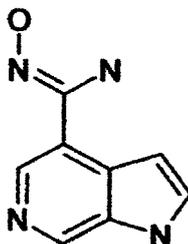
1H-pirrolo[2,3-c]piridina-4-carbonitrilo (D17)



15 A una mezcla del compuesto 4-bromo-1H-pirrolo[2,3-c]piridina (D16) (20,4 g), Zn(CN)₂ (12,2 g) y polvo de Zn (1,4 g) en DMF (300 ml) se añadió Pd(dppf)Cl₂ (8,5 g). La mezcla de reacción se calentó a 120 °C y se agitó a esa temperatura durante 2 h. La mezcla se diluyó con agua, se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se evaporaron y se purificaron en cromatografía en columna para dar 1H-pirrolo[2,3-c]piridina-4-carbonitrilo (D17) como un sólido blanco (3,9 g). δH (DMSO-*d*₆, 400 MHz): 6,69 (1H, d), 7,93 (1H, d), 8,57 (1H, s), 9,01 (1H, s), 12,30 (1H, s); MS (ES): C₈H₅N₃ requiere 143; encontrado 144,0 (M+H⁺)

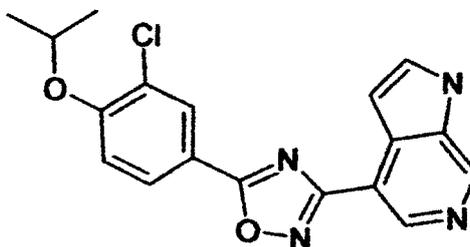
20 Descripción para D18

N-hidroxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-4-carboximidamida (D18)



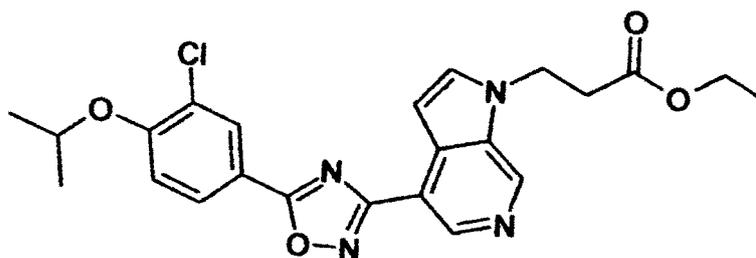
25 A una mezcla de 1H-pirrolo[2,3-c]piridina-4-carbonitrilo (D17) (400,0 mg) e hidrocloreto de hidroxilamina (388 mg) en etanol (50 ml) a temperatura ambiente, se añadió bicarbonato de sodio (704,0 mg). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C y se agitó a esa temperatura durante 12 horas. La mezcla se concentró para dar N-hidroxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-4-carboximidamida (D18) como un sólido blanco (518,0 mg). MS (ES): C₈H₈N₄O requiere 176; encontrado 177,1 (M+H⁺)

Descripción para D19

4-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridina (D19)

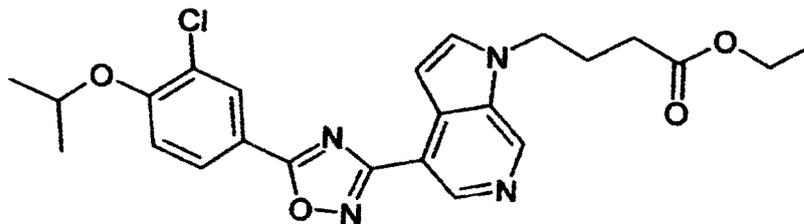
5 A una disolución de ácido 3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]benzoico (D37) (599,0 mg) en THF (40 ml) a temperatura ambiente, se añadió HOBt (0,9 g) y ECDI (1,1 g). Después de agitar la disolución resultante durante 30 min, se añadió a la mezcla de reacción *N*-hidroxi-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridina-4-carboximidamida (D18) (492,0 mg) y se agitó a esa temperatura durante 2 horas. Se añadió TBAF (3,1 g) a la mezcla de reacción a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 90 °C y se agitó a esa temperatura durante 72 h. La mezcla se concentró y purificó en cromatografía en columna para dar 4-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina (D19) como un sólido blanco (488,0 mg). MS (ES): C₁₈H₁₅ClN₄O₂ requiere 354; encontrado 355,1 (M+H⁺).

Descripción para D20

3-[4-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-1-il]propanoato de etilo (D20)

15 A una mezcla de 2-propanoato de etilo (353 mg) y 4-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina (D19) (250 mg) en acetonitrilo (50 ml) a temperatura ambiente, se añadió 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (107,0 mg). La mezcla de reacción se calentó a 82 °C y se agitó a esa temperatura durante 12 horas. La mezcla se concentró y purificó en cromatografía en columna para dar 3-[4-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il]propanoato de etilo (D20) como un sólido blanco (280,0 mg). δH (DMSO-*d*₆, 400 MHz): 1,08 (3H, t), 1,36 (6H, d), 2,95 (2H, t), 4,00 (2H, q), 4,64 (2H, t), 4,89 (1H, m), 7,03 (1H, d), 7,46 (1H, d), 7,83 (1H, d), 8,15 (1H, dd), 8,23 (1H, d), 8,93 (1H, s), 9,12 (1H, s). MS (ES): C₂₃H₂₃ClN₄O₄ requiere 454; encontrado 455,2 (M+H⁺).

Descripción para D21

4-[4-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-1-il]butanoato de etilo (D21)

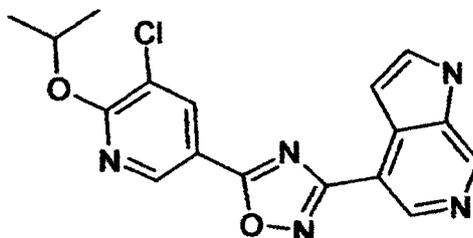
25 A una mezcla de KI (5,6 mg), Cs₂CO₃ (882,0 mg) y 4-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridina (D19) (240,0 mg) en *N,N*-dimetilformamida (DMF) (30 ml) se añadió 4-bromobutanoato de etilo (528,0 mg). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C y se agitó a esa temperatura durante 2 horas. La mezcla se concentró y purificó en cromatografía en columna para dar 4-[4-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-1-il]butanoato de etilo (D21) como un sólido marrón (177,0 mg). δH (DMSO-*d*₆, 400 MHz): 1,12 (3H, t), 1,36 (6H, d), 2,09 (2H, m), 2,30 (2H, t), 3,99 (2H, q), 4,42 (2H, d), 4,88 (1H, m), 7,04 (1H, d), 7,46

30

(1H, d), 7,84 (1H, d), 8,15 (1H, dd), 8,23 (1H, d), 8,93 (1H, s), 9,10 (1H, s). MS (ES): C₂₄H₂₅ClN₄O₄ requiere 468; encontrado 469,2 (M+H⁺).

Descripción para D22

4-(5-{5-cloro-6-[(1-metiletil)oxi]3-piridinil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina (D22)



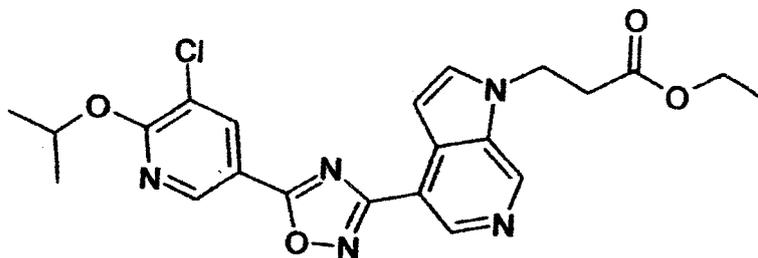
5

A una disolución de ácido 5-cloro-6-[(1-metiletil)oxi]-3-piridincarboxílico (D38) (0,9 mg) en THF (40 ml) a temperatura ambiente, se añadió HOBT (1,4 mg) y EDCI (1,6 mg). Después de agitar la disolución resultante a temperatura ambiente durante 30 min, se añadió a la mezcla de reacción N-hidroxi-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-4-carboximidamida (D18) (0,7 g) a temperatura ambiente y se agitó a esa temperatura durante 2 horas. Se añadió TBAF (4,6 g) a la mezcla de reacción a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 90 °C y se agitó a esa temperatura durante 48 horas. La mezcla se concentró y se purificó en cromatografía en columna para dar 4-(5-{5-cloro-6-[(1-metiletil)oxi]3-piridinil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina (D22) como un sólido marrón (0,6 g). MS (ES): C₁₇H₁₄ClN₅O₂ requiere 355; encontrado 356,1 (M+H⁺).

10

Descripción para D23

15 3-[4-(5-{5-cloro-6-[(1-metiletil)oxi]3-piridinil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il]propanoato de etilo (D23)



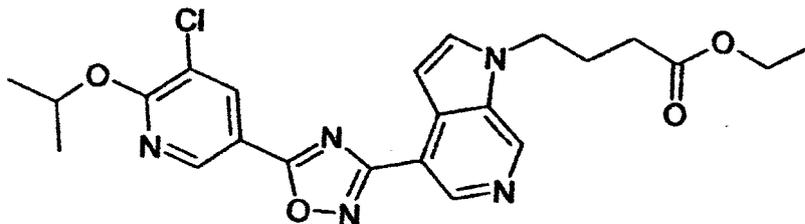
20

A una mezcla de 2-propenoato de etilo (408,0 mg) y 4-(5-{5-cloro-6-[(1-metiletil)oxi]3-piridinil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina (D22) (290,0 mg) en acetonitrilo (50,0 ml) a temperatura ambiente, se añadió 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (124,0 mg). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C y se agitó a esa temperatura durante 12 horas. La mezcla se concentró y se purificó en cromatografía en columna para dar 3-[4-(5-{5-cloro-6-[(1-metiletil)oxi]3-piridinil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il]propanoato de etilo (D23) como un sólido blanco (331,0 mg). δH (DMSO-d₆, 400 MHz): 1,08 (3H, t), 1,39 (6H, d), 2,95 (2H, t), 4,00 (2H, q), 4,64 (2H, t), 5,44 (1H, m), 7,03 (1H, d), 7,83 (1H, d), 8,57 (1H, d), 8,92 (1H, s), 8,95 (1H, d), 9,12 (1H, s). MS (ES): C₂₂H₂₂ClN₅O₄ requiere 455; encontrado 456,2 (M+H⁺).

25

Descripción para D24

4-[4-(5-{5-cloro-6-[(1-metiletil)oxi]3-piridinil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il]butanoato de etilo (D24)



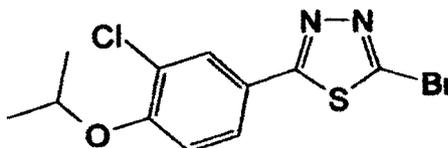
30

A una mezcla de KI (7,5 mg), Cs₂CO₃ (1,2 g) y 4-(5-{5-cloro-6-[(1-metiletil)oxi]3-piridinil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina (D22) (321,0 g) y en N,N-dimetilformamida (DMF) (30 ml) a temperatura ambiente, se añadió 4-bromobutanoato de etilo (528,0 mg). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C y se agitó a esa temperatura durante 3 horas. La mezcla se concentró y se purificó en cromatografía en columna para dar 4-[4-(5-{5-cloro-6-[(1-

metiletil)oxi]3-piridinil]-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-1-il]butanoato de etilo (D24) como un sólido marrón (290,0 mg). δ H (DMSO- d_6 , 400 MHz): 1,13 (3H, t), 1,39 (6H, d), 2,09 (2H, m), 2,30 (2H, t), 3,99 (2H, q), 4,42 (2H, t), 5,46 (1H, m), 7,06 (1H, d), 7,85 (1H, d), 8,61 (1H, d), 8,95 (1H, s), 8,98 (1H, d), 9,11 (1H, s). MS (ES): $C_{23}H_{24}ClN_5O_4$ requiere 469; encontrado 470,2 ($M+H^+$).

5 Descripción para D25

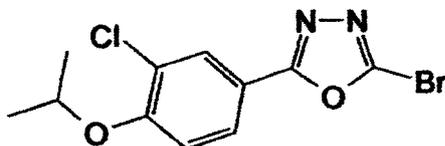
2-Bromo-5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,3,4-tiadiazol (D25)



La mezcla de ácido 3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]benzoico (D37) (3,0 mg), tiosemicarbazida (1,42 g) y oxiclورو de fósforo (20 ml) se agitó a 90 °C en atmósfera de nitrógeno durante 3 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente y el oxiclورو de fósforo se retiró a vacío. El aceite amarillo resultante se redisolvió en EtOAc (mientras sat. en un baño de hielo) y se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio, se concentró a vacío para dar {3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,3,4-tiadiazol-2-amina bruta. A una mezcla agitada de 5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,3,4-tiadiazol-2-amina bruta y bromuro de cobre(II) (6,25 g) en acetonitrilo (150 ml), se añadió nitrito de 1,1-dimetiletilo (3,32 ml) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó durante 3 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (200 ml) y se añadió HCl 1M (50 ml). La fase orgánica se lavó con agua, bicarbonato de sodio saturado, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice para dar 2-bromo-5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,3,4-tiadiazol (D25) (2,6 g) como un sólido amarillo. δ H (CDCl₃, 400 MHz): 1,41 (6H, d), 4,67 (1H, m), 7,00 (1H, d), 7,74 (1H, dd), 7,91 (1H, d). MS (ES): $C_{11}H_{10}BrClN_2OS$ requiere 332; encontrado 333,0 ($M+H^+$).

20 Descripción para D26

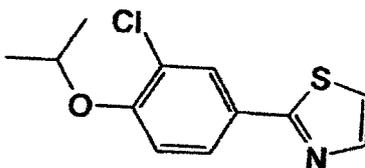
2-Bromo-5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,3,4-oxadiazol (D26)



La mezcla de ácido 3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]benzoico (D37) (3,0 g), hidroc্লورو de hidrazinacarboxamida (1,28 g) y oxiclورو de fósforo (20 ml) se agitó a 90 °C en atmósfera de nitrógeno durante 3 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente y el oxiclورو de fósforo se retiró a vacío. El aceite amarillo resultante se redisolvió en EtOAc (mientras sat. en un baño de hielo) y se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio, se concentró a vacío para dar 5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,3,4-tiadiazol-2-amina bruta. A una mezcla agitada de 5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,3,4-tiadiazol-2-amina bruta y bromuro de cobre(II) (6,25 g) en acetonitrilo (150 ml), se añadió nitrito de 1,1-dimetiletilo (3,32 ml) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó durante 3 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (200 ml) y se añadió HCl 1M (50 ml). La fase orgánica se lavó con agua, bicarbonato de sodio saturado, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice para dar 2-bromo-5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,3,4-oxadiazol (D26) (2,5 g). δ H (CDCl₃, 400 MHz): 1,41 (6H, d), 4,69 (1H, m), 7,02 (1H, d), 7,88 (1H, dd), 8,03 (1H, d). MS (ES): $C_{11}H_{10}BrClN_2O_2$ requiere 316; encontrado 317,0 ($M+H^+$).

35 Descripción para D27

2-{3-Cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,3-tiazol (D27)

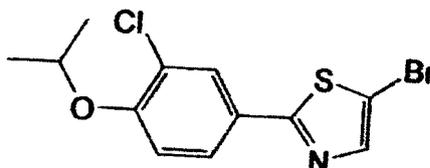


A una suspensión de ácido {3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}borónico (523 mg), 2-bromo-1,3-tiazol (400 mg) y Cs₂CO₃ (953 mg) en acetonitrilo/agua (4 ml/1 ml) se añadió aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (199 mg). La mezcla se purgó con N₂, se selló y se calentó en un reactor de microondas a 120 °C durante 0,5 h. Después de enfriar la reacción, se

diluyó la mezcla con metanol y se filtró a través de Celite, el filtrado se concentró y el residuo se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de retirar el disolvente, el producto bruto se purificó por ISCO (10% de acetato de etilo en hexanos) para dar 2-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,3-tiazol (D27) (550 mg). δ H (CDCl₃, 400 MHz): 1,42 (6H, d), 4,64 (1H, m), 7,00 (1H, d), 7,29 (1H, d), 7,80 (1H, d), 7,83 (1H, dd), 8,00 (1H, d). MS (ES): C₁₂H₁₂ClNOS requiere 253; encontrado 254,0 (M+H⁺).

Descripción para D28

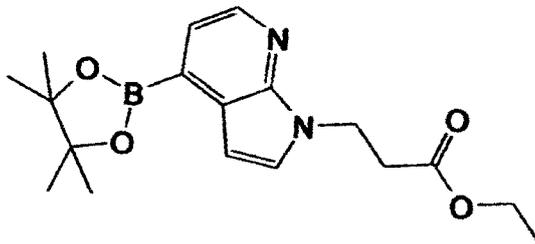
5-Bromo-2-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,3-tiazol (D28)



A una disolución de 2-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,3-tiazol (D27) (400 mg) y acetato de sodio (259 mg) en ácido acético (10 ml) agitada a temperatura ambiente se añadió una disolución de Br₂ (0,1 ml) en ácido acético gota a gota durante 30 min. La mezcla de reacción se agitó durante otros 30 min y se basificó con NaOH acuoso (2M), después se repartió con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio. Después de una concentración, el producto bruto se purificó por ISCO (15% de acetato de etilo en hexanos) para dar 5-bromo-2-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,3-tiazol (D28) (380 mg). δ H (MeOD, 400 MHz): 1,39 (6H, d), 4,74 (1H, m), 7,17 (1H, d), 7,76 (2H, d), 7,93 (1H, d). MS (ES): C₁₂H₁₁BrClNOS requiere 330; encontrado 331,0 (M+H⁺).

Descripción para D29

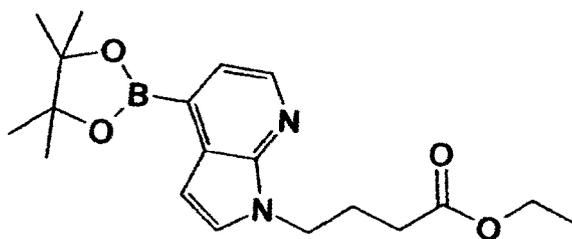
3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il]propanoato de etilo (D29)



A una suspensión de 3-(4-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)propanoato de etilo (D1) (7 g), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano (17,95 g) y acetato de potasio (11,56 g) en DMF (100 ml) se añadió aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (1,154 g). La mezcla de reacción fue desgasificada y cargada con N₂, agitada a 85 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo, se filtró a través de Celite. El filtrado se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó a vacío para dar el producto bruto, que se purificó por ISCO (20% de acetato de etilo en hexanos) para dar 3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il]propanoato de etilo (D29) (7,5 g). δ H (CDCl₃, 400 MHz): 1,21 (3H, t), 1,39 (12H, s), 2,88 (2H, t), 4,11 (2H, q), 4,61 (2H, t), 6,83 (1H, d), 7,33 (1H, d), 7,44 (1H, d), 8,32 (1H, d). MS (ES): C₁₈H₂₅BN₂O₄ requiere 344; encontrado 344,2 (M+H⁺).

Descripción para D30

4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il]butanoato de etilo (D30)

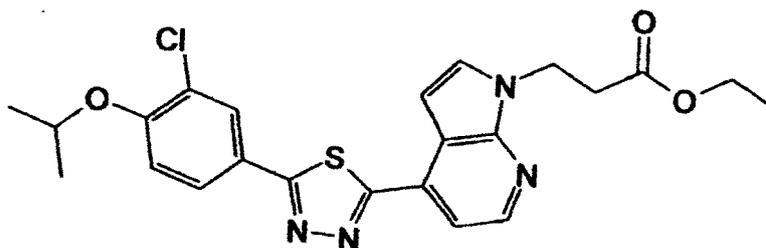


A una suspensión de 4-(4-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)butanoato de etilo (D6) (12,5 g), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano (30,6 g) y acetato de potasio (19,71 g) en DMF (150 ml) se añadió aducto de

PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (1,968 g). La mezcla de reacción fue desgasificada y cargada con N₂, agitada a 85 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo, se filtró a través de Celite. El filtrado se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó a vacío para dar el producto bruto, que se purificó por ISCO (20% de acetato de etilo en hexanos) para dar 4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il]butanoato de etilo (D30) (12,5 g). δH (CDCl₃, 400 MHz): 1,22 (3H, t), 1,39 (12H, s), 2,19 (2H, m), 2,28 (2H, t), 4,09 (2H, t), 4,37 (2H, q), 6,86 (1H, d), 7,27 (1H, d), 7,44 (1H, d), 8,32 (1H, d). MS (ES): C₁₉H₂₇BN₂O₄ requiere 358; encontrado 359,1 (M+H⁺).

Descripción para D31

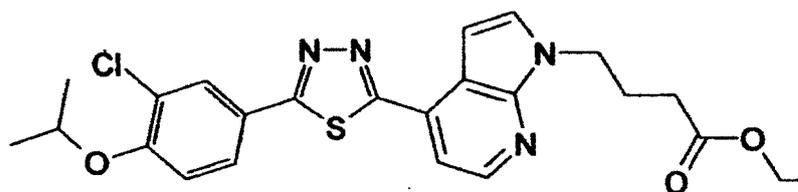
10 3-[4-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,3,4-tiadiazol-2-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il]propanoato de etilo (D31)



A una suspensión de 2-bromo-5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,3,4-tiadiazol (D25) (300 mg), 3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il]propanoato de etilo (D29) (340 mg) y Cs₂CO₃ (352 mg) en acetonitrilo (6 ml)/agua (2 ml) se añadió aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (73 mg). La mezcla de reacción se purgó con N₂, se selló en un tubo de microondas y se agitó a 120 °C durante 20 min. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo, se filtró a través de Celite. El filtrado se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó a vacío para dar el producto bruto, 3-[4-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,3,4-tiadiazol-2-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il]propanoato de etilo (D31) (300 mg), usado directamente para la hidrólisis. MS (ES): C₂₃H₂₃ClN₄O₃S requiere 470; encontrado 471,2 (M+H⁺).

Descripción para D32

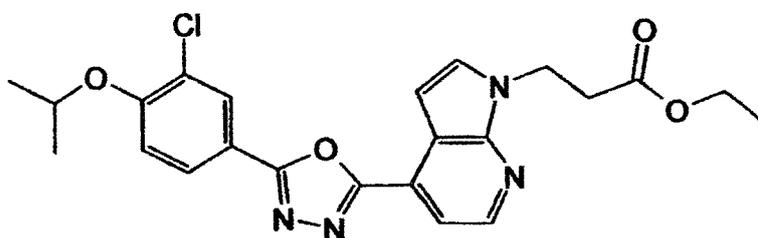
4-[4-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,3,4-tiadiazol-2-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il]butanoato de etilo (D32)



Una mezcla de 2-bromo-5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,3,4-tiadiazol (D25) (0,300 g), 4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il]butanoato de etilo (D30) (0,322 g), fosfato de tripotasio (0,477 g) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0,104 g) en DMF (8 ml) y agua (1,6 ml) se calentó a 130 °C en un reactor de microondas durante 8 min, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (50 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio, y se evaporaron a vacío para dar un residuo marrón oscuro. El residuo se purificó en cromatografía en gel de sílice para dar 4-[4-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,3,4-tiadiazol-2-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il]butanoato de etilo (D32) (240 mg). MS (ES): C₂₄H₂₅ClN₄O₃S requiere 484,1; encontrado 485,2 (M+H⁺).

Descripción para D33

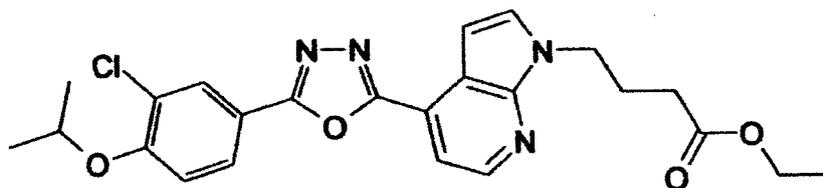
3-[4-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il]propanoato de etilo (D33)



A una suspensión de 2-bromo-5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,3,4-oxadiazol (D26) (300 mg), 3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il]propanoato de etilo (D29) (358 mg) y Cs₂CO₃ (369 mg) en acetonitrilo (6 ml)/agua (2 ml) se añadió aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (77 mg). La mezcla de reacción se purgó con N₂, se selló en un tubo de microondas y se agitó a 120 °C durante 20 min. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo, y se filtró a través de Celite. El filtrado se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó a vacío para dar el producto bruto, 3-[4-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il]propanoato de etilo (D33) (300 mg), usado directamente para la hidrólisis. MS (ES): C₂₃H₂₃ClN₄O₄ requiere 454; encontrado 455,2 (M+H⁺).

10 Descripción para D34

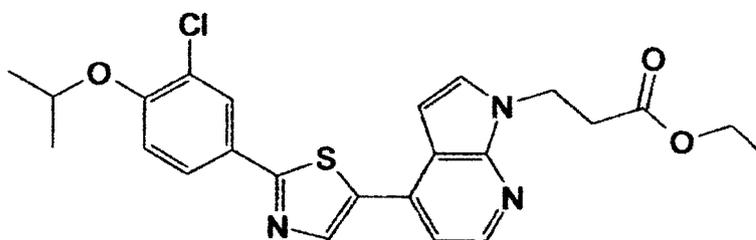
4-[4-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il]butanoato de etilo (D34)



Una mezcla de 2-bromo-5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,3,4-oxadiazol (D26) (0,3 g), 4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il]butanoato de etilo (D30) (0,338 g), fosfato de tripotasio (0,501 g) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0,109 g) en DMF (8 ml) y agua (1,6 ml) se calentó a 130 °C en un reactor de microondas durante 8 min, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (50 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio, y se evaporaron a vacío para dar un residuo marrón oscuro. El residuo se purificó en cromatografía en gel de sílice para dar 4-[4-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il]butanoato de etilo (D34) (300 mg). MS (ES): C₂₄H₂₅ClN₄O₄ requiere 468,2; encontrado 469,2 (M+H⁺).

20 Descripción para D35

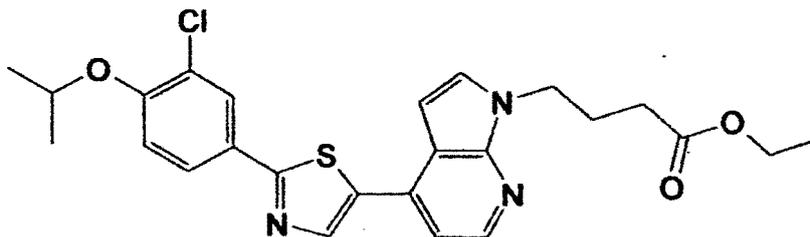
3-[4-(2-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,3-tiazol-5-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il]propanoato de etilo (D35)



A una suspensión de 5-bromo-2-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,3-tiazol (D28) (200 mg), 3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il]propanoato de etilo (D29) (248 mg) y Cs₂CO₃ (235 mg) en acetonitrilo (6 ml)/agua (1,5 ml) se añadió aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (39 mg). La mezcla de reacción se purgó con N₂, se selló en un tubo de microondas y se agitó a 120 °C durante 25 min. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo, y se filtró a través de Celite. El filtrado se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó a vacío para dar el producto bruto, 3-[4-(2-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,3-tiazol-5-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il]propanoato de etilo (D35) (300 mg), usado directamente para la hidrólisis. MS (ES): C₂₄H₂₄ClN₃O₃S requiere 469; encontrado 470,2 (M+H⁺).

Descripción para D36

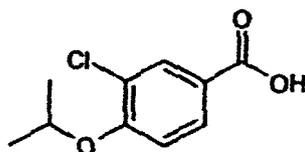
4-[4-(2-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,3-tiazol-5-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il]butanoato de etilo (D36)



5 A una suspensión de 5-bromo-2-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,3-tiazol (D28) (200 mg), 4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirrol-2,3-b]piridin-1-il]butanoato de etilo (D30) (258 mg) y Cs₂CO₃ (235 mg) en acetonitrilo (6 ml)/agua (1,5 ml) se añadió aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (39 mg). La mezcla de reacción se purgó con N₂, se selló en un tubo de microondas y se agitó a 120 °C durante 25 min. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo, y se filtró a través de Celite. El filtrado se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó a vacío para dar el producto bruto, 4-[4-(2-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,3-tiazol-5-il)-1H-pirrol-2,3-b]piridin-1-il]butanoato de etilo (D36) (300 mg), usado directamente para la hidrólisis. MS (ES): C₂₅H₂₆ClN₃O₃S requiere 483; encontrado 484,2 (M+H⁺).

10 Descripción para D37

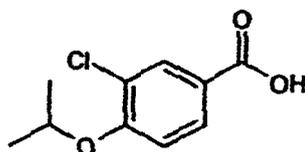
Ácido 3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]benzoico (D37)



15 Se disolvieron propan-2-ol (2,45 ml) y PPh₃ (1,18 g) en THF (30 ml), se enfriaron a 0 °C, se trataron con 3-cloro-4-hidroxibenzoato de metilo (6,00 g) seguido de la adición gota a gota de DIAD (9,44 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después la mezcla de reacción se evaporó y se purificó sobre cartuchos de sílice (0 a 40% de EtOAc en pentano) para dar el producto bruto (7,00 g) como un aceite incoloro. Este se disolvió en MeOH (30 ml) y NaOH acuoso 2 M (30 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante un fin de semana. Después la mezcla de reacción se evaporó y se redisolvió en H₂O. Esta disolución se lavó con Et₂O, se acidificó a pH = 1 y se extrajo con Et₂O. Estos últimos extractos se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron para dar el compuesto del título (D37) (4,16 g) como un sólido blanco. δH (MeOD, 400 MHz): 1,37 (6H, d), 4,77 (1H, septete), 7,12 (1H, d), 7,90 (1H, d), 7,98 (1H, s). MS (ES): C₁₀H₁₁ClO₃ requiere 214; encontrado 215 (MH⁺).

Síntesis alternativa:

Ácido 3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]benzoico (D37)

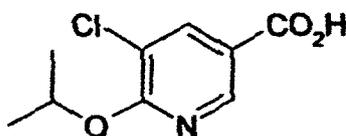


25 Se disolvió 4-hidroxi-3-clorobenzoato de metilo (13,4 g) en DMF (150 ml), se trató con K₂CO₃ (19,9 g) seguido de bromuro de isopropilo (13,5 ml) y la mezcla resultante se calentó a 70 °C y se agitó durante una noche. Después la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, se evaporó a sequedad, se redisolvió en EtOH, se filtró y se evaporó una vez más para dar el éster intermedio (22,2 g) como un sólido blanco. Este compuesto era una mezcla de los ésteres etílico y metílico y se usó en bruto en la siguiente reacción.

30 El compuesto intermedio bruto (22,2 g) se disolvió en MeOH (75 ml), se trató con NaOH acuoso 2 M (75 ml), se calentó a 60 °C y se agitó durante 2 horas. Después la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, se evaporó el MeOH y la disolución acuosa restante se acidificó con HCl acuoso 5 M (30 ml). El precipitado se separó por filtración y se secó para dar el compuesto del título (D37) (15,1 g) como un sólido blanco. δH (CDCl₃, 400 MHz): 1,42 (6H, d), 4,70 (1H, septete), 6,97 (1H, d), 7,97 (1H, d), 8,12 (1H, s). MS (ES): C₁₀H₁₁ClO₃ requiere 214; encontrado 213 (M-H⁺).

35 Descripción para D38

Ácido 5-cloro-6-[(1-metiletil)oxi]-3-piridinacarboxílico (D38)

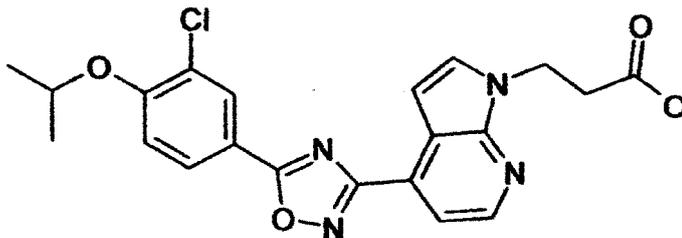


Se añadió sodio (100 g) a i-PrOH (5 L) con agitaciones en porciones. Después de la adición la mezcla resultante se

agitó durante una noche a 50 °C, y después se calentó a reflujo durante dos días hasta que el sodio residual se consumió completamente. La disolución preparada de *i*-PrONa se enfrió hasta 50 °C y se trató en porciones con ácido 5,6-dicloro-3-piridinacarboxílico (100 g). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 4 horas y la TLC mostró que la reacción estaba completa. Después de enfriar, se filtró y se añadió agua (1 L) al filtrado. La mezcla se acidificó mediante HCl (2 N) hasta pH 5-6 y se evaporó a presión reducida. Se formó el precipitado. El precipitado recogido se secó a vacío para dar ácido 5-cloro-6-[(1-metiletil)oxi]-3-piridinacarboxílico (D38) (115 g) como un sólido blanco. δ H (CDCl₃, 400 MHz): 1,43 (6H, d), 5,47 (1H, m), 8,23 (1H, d), 8,75 (1H, d).

Ejemplo 1

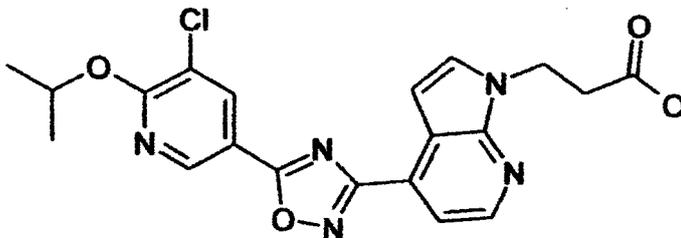
Ácido 3-[4-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il]propanoico (E1)



Se añadió disolución acuosa de NaOH (2 N, 0,2 ml) a una disolución de 3-[4-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il]propanoato de etilo (D4) (134,0 mg) en isopropanol (4 ml) y H₂O (2 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 80 °C y se agitó a esa temperatura durante 30 min. Después de enfriar la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente, la mezcla se ajustó en un baño de hielo a un valor de pH de aproximadamente 6 y apareció una suspensión blanca. Se filtró la mezcla y la pasta filtrada se lavó con H₂O (3 ml) por 3 veces. Después, la pasta filtrada se recogió y se secó para dar ácido 3-[4-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il]propanoico (E1) como un sólido blanco (90,0 mg). δ H (DMSO-*d*₆, 400 MHz): 1,36 (6H, d), 2,70 (2H, t), 4,50 (2H, t), 4,88 (1H, m), 6,95 (1H, d), 7,44 (1H, d), 7,76 (1H, d), 7,80 (1H, d), 8,13 (1H, dd), 8,20 (1H, d), 8,45 (1H, d). MS (ES): C₂₁H₁₉ClN₄O₄ requiere 426; encontrado 427,1 (M+H⁺).

Ejemplo 2

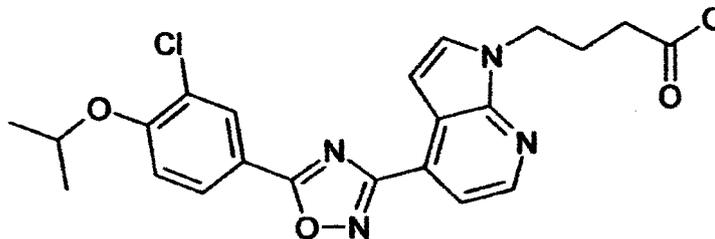
Ácido 3-[4-(5-{5-cloro-6-[(1-metiletil)oxi]-3-piridinil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il]propanoico (E2)



Se añadió disolución acuosa de NaOH (2 N, 0,5 ml) a una mezcla de 3-[4-(5-{5-cloro-6-[(1-metiletil)oxi]-3-piridinil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il]propanoato de etilo (D5) (211,0 mg) en isopropanol (20 ml) y H₂O (10 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 80 °C y se agitó a esa temperatura durante 30 min. Después la mezcla se ajustó a un valor de pH de aproximadamente 6 en un baño de hielo, se concentró la mezcla. El residuo se disolvió en DMF y se purificó por AutoPrep Dirigida a Masas. Se evaporó el disolvente a vacío para dar ácido 3-[4-(5-{5-cloro-6-[(1-metiletil)oxi]-3-piridinil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il]propanoico (E2) como un sólido blanco (179,0 mg). δ H (DMSO-*d*₆, 400 MHz): 1,39 (6H, d), 2,87 (2H, t), 4,55 (2H, t), 5,45 (1H, m), 7,03 (1H, d), 7,79 (1H, d), 7,84 (1H, d), 8,49 (1H, d), 8,60 (1H, dd), 8,98 (1H, d), 12,44 (1H, s a). MS (ES): C₂₀H₁₈ClN₅O₄ requiere 427; encontrado 428,1 (M+H⁺).

Ejemplo 3

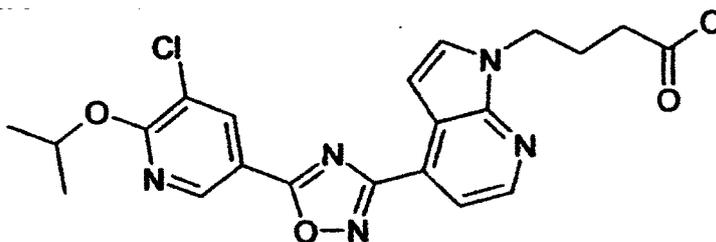
Ácido 4-[4-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il]butanoico (E3)



5 Se añadió disolución acuosa de NaOH (2 N, 0,4 ml) a una mezcla de 4-[4-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il]butanoato de etilo (D9) (181,0 mg) en isopropanol (20 ml) y H₂O (5 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 80 °C y se agitó a esa temperatura durante 30 min. Después la mezcla se ajustó a un valor de pH de aproximadamente 6 en un baño de hielo, se concentró la mezcla. El residuo se disolvió en DMF y se purificó por AutoPrep Dirigida a Masas. Se evaporó el disolvente a vacío para dar
10 ácido 4-[4-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il]butanoico (E3) como un sólido blanco (153,0 mg). δH (DMSO-*d*₆, 400 MHz): 1,36 (6H, d), 2,06 (2H, m), 2,21 (2H, t), 4,37 (2H, t), 4,89 (1H, m), 7,03 (1H, d), 7,46 (1H, d), 7,80 (1H, d), 7,83 (1H, d), 8,16 (1H, dd), 8,23 (1H, d), 8,47 (1H, d), 12,13 (1H, s a). MS (ES): C₂₂H₂₁ClN₄O₄ requiere 440; encontrado 441,2 (M+H⁺).

Ejemplo 4

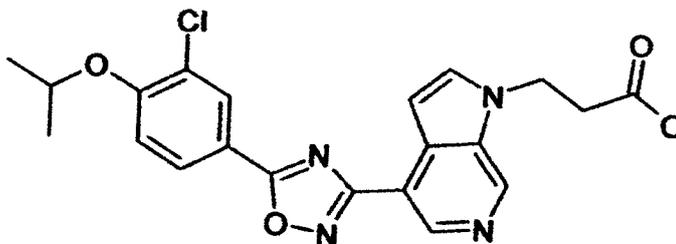
Ácido 4-[4-(5-{5-cloro-6-[(1-metiletil)oxi]-3-piridinil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il]butanoico (E4)



15 Se añadió disolución acuosa de NaOH (2 N, 0,5 ml) a una mezcla de 4-[4-(5-{5-cloro-6-[(1-metiletil)oxi]-3-piridinil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il]butanoato de etilo (D10) (256,0 mg) en isopropanol (20 ml) y H₂O (10 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 80 °C y se agitó a esa temperatura durante 30 min. Después la mezcla se ajustó a un valor de pH de aproximadamente 6 en un baño de hielo, se concentró la mezcla. El residuo se disolvió en DMF y se purificó por AutoPrep Dirigida a Masas. Se evaporó el disolvente a vacío para dar
20 ácido 4-[4-(5-{5-cloro-6-[(1-metiletil)oxi]-3-piridinil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il]butanoico (E4) como un sólido blanco (166,0 mg). δH (DMSO-*d*₆, 400 MHz): 1,39 (6H, d), 2,07 (2H, m), 2,20 (2H, t), 4,37 (2H, t), 5,45 (1H, m), 7,05 (1H, d), 7,81 (1H, d), 7,83 (1H, d), 8,48 (1H, d), 8,61 (1H, d), 8,98 (1H, d), 12,13 (1H, s a). MS (ES): C₂₁H₂₀ClN₅O₄ requiere 441; encontrado 442,1 (M+H⁺).

Ejemplo 5

Ácido 3-[4-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il]propanoico (E5)

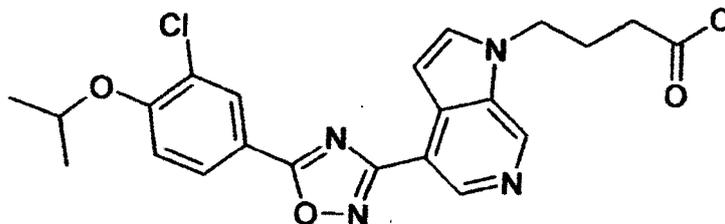


30 Se añadió disolución acuosa de NaOH (2 N, 0,5 ml) a una mezcla de 3-[4-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il]propanoato de etilo (D20) (288,0 mg) en isopropanol (40 ml) y H₂O (5 ml) a temperatura ambiente. Después de calentar la mezcla de reacción a 80 °C durante 1 h, la mezcla se concentró para retirar la mayor parte del isopropanol, se ajustó a un valor de pH de 6 en un baño de hielo y apareció una suspensión blanca. Se filtró la mezcla y la pasta filtrada se lavó con H₂O (2 ml) por 3 veces, se secó y se recristalizó por medio de acetonitrilo (250 ml) para dar ácido 3-[4-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-

pirrolo[2,3-c]piridin-1-il]propanoico (E5) como un sólido blanco (180,0 mg). δ H (DMSO- d_6 , 400 MHz): 1,36 (6H, d), 2,87 (2H, t), 4,61 (2H, t), 4,89 (1H, m), 7,03 (1H, d), 7,46 (1H, d), 7,84 (1H, d), 8,16 (1H, dd), 8,24 (1H, d), 8,93 (1H, s), 9,13 (1H, s), 12,43 (1H, s a). MS (ES): $C_{21}H_{19}ClN_4O_4$ requiere 426; encontrado 427,2 ($M+H^+$).

Ejemplo 6

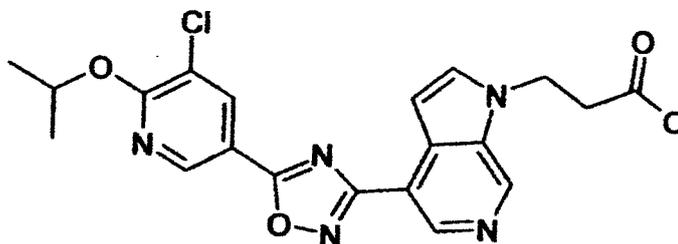
- 5 Ácido 4-[4-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il]butanoico (E6)



10 Se añadió disolución acuosa de NaOH (2 N, 0,3 ml) a una mezcla de 4-[4-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il]butanoato de etilo (D21) (180,0 mg) en isopropanol (40 ml) y H₂O (5 ml) a temperatura ambiente. Después de calentar la mezcla de reacción a 80 °C durante 1 h, la mezcla se concentró para retirar la mayor parte del isopropanol, se ajustó a un valor de pH de 6 en un baño de hielo y apareció una suspensión marrón. Se filtró la mezcla y la pasta filtrada se lavó con H₂O (2 ml) por 3 veces, se secó para dar ácido 4-[4-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il]butanoico (E6) (100,0 mg) como un sólido marrón. δ H (DMSO- d_6 , 400 MHz): 1,36 (6H, d), 2,06 (2H, m), 2,23 (2H, t), 4,42 (2H, t), 4,89 (1H, m), 7,05 (1H, d), 7,46 (1H, d), 7,85 (1H, d), 8,16 (1H, dd), 8,24 (1H, d), 8,94 (1H, d), 9,11 (1H, d), 12,18 (1H, s a). MS (ES): $C_{22}H_{21}ClN_4O_4$ requiere 440; encontrado 441,2 ($M+H^+$).

Ejemplo 7

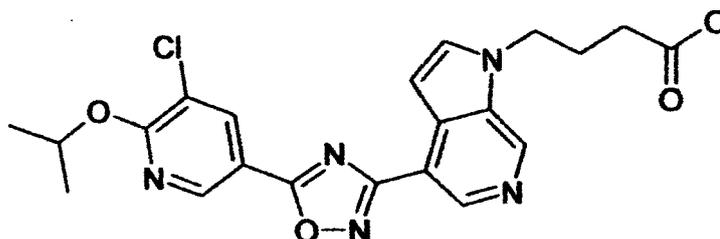
- Ácido 3-[4-(5-{5-cloro-6-[(1-metiletil)oxi]-3-piridinil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il]propanoico (E7)



20 Se añadió disolución acuosa de NaOH (2 N, 0,6 ml) a una mezcla de 3-[4-(5-{5-cloro-6-[(1-metiletil)oxi]-3-piridinil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il]propanoato de etilo (D23) (331,0 mg) en isopropanol (40 ml) y H₂O (5 ml) a temperatura ambiente. Después de calentar la mezcla de reacción a 80 °C durante 1 h, la mezcla se concentró para retirar la mayor parte del isopropanol (40 ml), se ajustó a un valor de pH de 6 en un baño de hielo y apareció una suspensión blanca. Se filtró la mezcla, la pasta filtrada se lavó con H₂O (2 ml) por 3 veces y se secó para dar ácido 3-[4-(5-{5-cloro-6-[(1-metiletil)oxi]-3-piridinil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il]propanoico (E7) como un sólido blanco (210,0 mg). δ H (DMSO- d_6 , 400 MHz): 1,32 (6H, d), 2,80 (2H, t), 4,54 (2H, t), 5,38 (1H, m), 6,97 (1H, d), 7,78 (1H, d), 8,54 (1H, d), 8,87 (1H, s), 8,91 (1H, d), 9,06 (1H, s), 12,37 (1H, s a). MS (ES): $C_{20}H_{18}ClN_5O_4$ requiere 427; encontrado 428,2 ($M+H^+$).

Ejemplo 8

- Ácido 4-[4-(5-{5-cloro-6-[(1-metiletil)oxi]-3-piridinil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il]butanoico (E8)

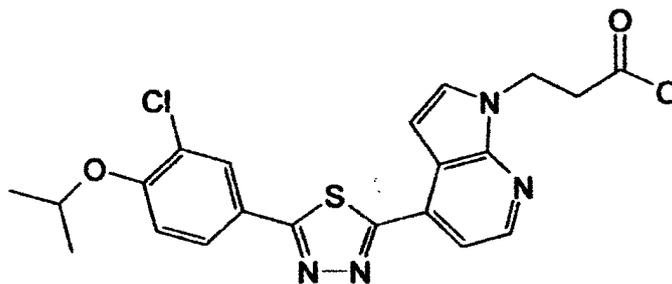


30 Se añadió disolución acuosa de NaOH (2 N, 0,5 ml) a una mezcla de 4-[4-(5-{5-cloro-6-[(1-metiletil)oxi]-3-piridinil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il]butanoato de etilo (D24) (331,0 mg) en isopropanol (40 ml) y H₂O (5 ml) a temperatura ambiente. Después de calentar la mezcla de reacción a 80 °C durante 1 h, la mezcla se concentró para retirar la mayor parte del isopropanol (40 ml), se ajustó a un valor de pH de 6 en un baño de hielo y apareció una suspensión blanca. Se filtró la mezcla, la pasta filtrada se lavó con H₂O (2 ml) por 3 veces y se secó para dar ácido 4-[4-(5-{5-cloro-6-[(1-metiletil)oxi]-3-piridinil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il]butanoico (E8) como un sólido blanco (210,0 mg). δ H (DMSO- d_6 , 400 MHz): 1,32 (6H, d), 2,80 (2H, t), 4,54 (2H, t), 5,38 (1H, m), 6,97 (1H, d), 7,78 (1H, d), 8,54 (1H, d), 8,87 (1H, s), 8,91 (1H, d), 9,06 (1H, s), 12,37 (1H, s a). MS (ES): $C_{20}H_{18}ClN_5O_4$ requiere 427; encontrado 428,2 ($M+H^+$).

- 1,2,4-oxadiazol-3-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-1-il]butanoato de etilo (D24) (290,0 mg) en isopropanol (40 ml) y H₂O (10 ml) a temperatura ambiente. Después de calentar la mezcla de reacción a 80 °C durante 1 h, la mezcla se concentró y se retiró la mayor parte del isopropanol (40 ml), se ajustó a un valor de pH de 6 en un baño de hielo y apareció una suspensión gris. Se filtró la mezcla, la pasta filtrada se lavó con H₂O (2 ml) por 3 veces y se secó para dar ácido 4-[4-(5-{5-cloro-6-[(1-metiletil)oxi]3-piridinil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-1-il]butanoico (E8) como un sólido marrón (226,0 mg). δH (DMSO-*d*₆, 400 MHz): 1,46 (6H, d), 2,12 (2H, m), 2,30 (2H, t), 4,48 (2H, t), 5,52 (1H, m), 7,12 (1H, d), 7,92 (1H, d), 8,66 (1H, d), 9,00 (1H, s), 9,03 (1H, d), 9,17 (1H, s), 12,28 (1H, s a). MS (ES): C₂₁H₂₀ClN₅O₄ requiere 441; encontrado 442,1 (M+H⁺).

Ejemplo 9

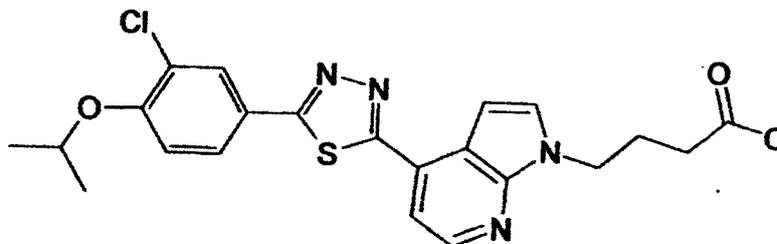
- 10 Ácido 3-[4-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il]propanoico (E9)



- A una disolución de 3-[4-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il]propanoato de etilo (D31) (200,0 mg) en DMF (5 ml) se añadió NaOH acuoso (2 M, 1 ml). La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se acidificó con HCl acuoso (2M) a pH 3-4, se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó a vacío para dar el producto bruto, que se purificó por MDAP para dar ácido 3-[4-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il]propanoico (E9) (70 mg). δH (DMSO-*d*₆, 400 MHz): 1,29 (6H, d), 2,81 (2H, t), 4,50 (2H, t), 4,79 (1H, m), 6,99 (1H, d), 7,34 (1H, d), 7,66 (1H, d), 7,77 (1H, d), 7,97 (1H, dd), 8,09 (1H, d), 8,39 (1H, d), 12,36 (1H, s). MS (ES): C₂₁H₁₉ClN₄O₃S requiere 442; encontrado 443,1 (M+H⁺).

Ejemplo 10

- Ácido 4-[4-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il]butanoico (E10)

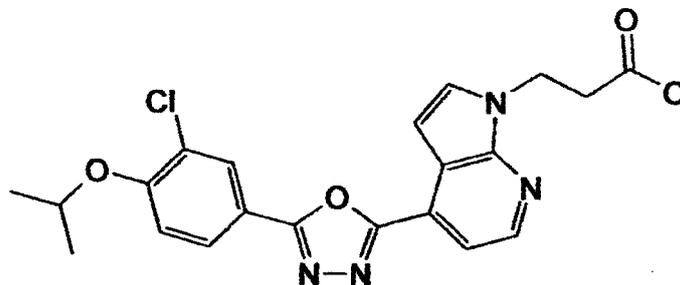


- A una mezcla de 4-[4-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il]butanoato de etilo (D32) (240 mg) en isopropanol (2,5 ml) y agua (2,5 ml) se añadió hidróxido de litio (41,5 mg). La mezcla se agitó a 79 °C durante 2 horas y se neutralizó con AcOH y se evaporó a alto vacío, se disolvió en DMF para MDAP para obtener ácido 4-[4-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il]butanoico (E10) (70 mg). δH (DMSO-*d*₆, 400 MHz): 1,32 (6H, d), 2,08 (2H, m), 2,21 (2H, t), 4,37 (2H, t), 4,84 (1H, m), 7,07 (1H, s a), 7,38 (1H, d), 7,70 (1H, d), 7,84 (1H, s a), 7,99 (1H, d), 8,13 (1H, s a), 8,43 (1H, d). MS (ES): C₂₂H₂₁ClN₄O₃S requiere 456,1; encontrado 457,1 (M+H⁺).

30

Ejemplo 11

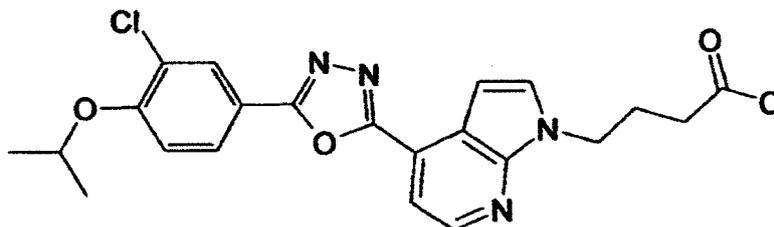
Ácido 3-[4-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il]propanoico (E11)



5 A una disolución de 3-[4-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}1,3,4-oxadiazol-2-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il]propanoato de etilo (D33) (200 mg) en DMF (5 ml) se añadió NaOH acuoso (2 M, 1 ml). La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se acidificó con HCl acuoso (2M) a pH 3-4, se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó a vacío para dar el producto bruto, que se purificó por MDAP para dar ácido 3-[4-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il]propanoico (E11) (130 mg). δ H (CDCl₃, 400 MHz): 1,46 (6H, d), 3,04 (2H, t), 4,71 (3H, m), 7,09 (1H, d), 7,20 (1H, d), 7,52 (1H, d), 7,81 (1H, d), 8,06 (1H, dd), 8,19 (1H, d), 8,48 (1H, d). MS (ES): C₂₁H₁₉ClN₄O₄ requiere 426; encontrado 427,2 (M+H⁺).

Ejemplo 12

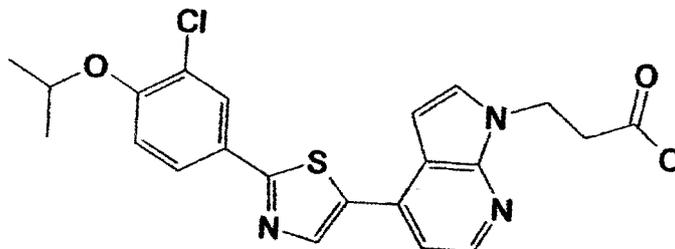
Ácido 4-[4-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il]butanoico (E12)



15 A una mezcla de 4-[4-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}1,3,4-oxadiazol-2-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il]butanoato de etilo (D34) (300 mg) en isopropanol (2,5 ml) y agua (2,5 ml) se añadió hidróxido de litio (53,7 mg). La mezcla se agitó a 79 °C durante 2 horas y se neutralizó con AcOH y se evaporó a alto vacío, se disolvió en DMF para MDAP para obtener ácido 4-[4-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il]butanoico (E12) (170 mg). δ H (DMSO-*d*₆, 400 MHz): 1,36 (6H, d), 2,08 (2H, m), 2,22 (2H, t), 4,39 (2H, t), 4,87 (1H, m), 7,10 (1H, d), 7,44 (1H, d), 7,87 (1H, m), 8,11 (1H, dd), 8,21 (1H, d), 8,48 (1H, d). MS (ES): C₂₂H₂₁ClN₄O₄ requiere 440,1; encontrado 441,2 (M+H⁺).

Ejemplo 13

Ácido 3-[4-(2-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,3-tiazol-5-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il]propanoico (E13)



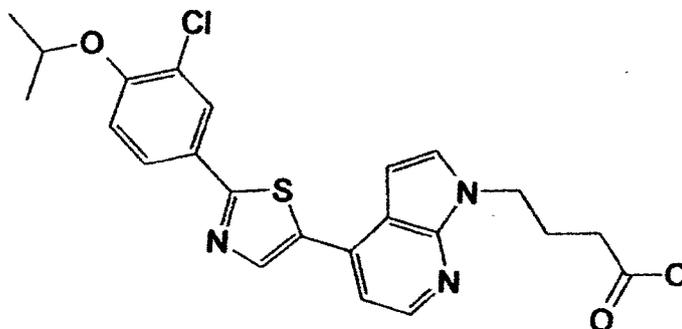
25 A una disolución de 3-[4-(2-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}1,3-tiazol-5-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il]propanoato de etilo (D35) (200 mg) en DMF (5 ml) se añadió NaOH acuoso (2 M, 1 ml). La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se acidificó con HCl acuoso (2M) a pH 3-4, se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó a vacío para dar el producto bruto, que se purificó por MDAP para dar ácido 3-[4-(2-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,3-tiazol-5-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il]propanoico (E13) (130 mg). δ H (DMSO-*d*₆, 400 MHz): 1,28 (6H, d), 2,79 (2H, t), 4,46 (2H, t), 4,75 (1H, m), 6,83 (1H, d), 7,28 (1H, d), 7,41 (1H, d), 7,65 (1H, d), 7,89 (1H, dd), 8,00 (1H, d), 8,26 (1H,

30

d), 8,51 (1H, s), 12,34 (1H, s), 8,48 (1H, d). MS (ES): C₂₂H₂₀ClN₃O₃S requiere 441; encontrado 442,2 (M+H⁺).

Ejemplo 14

Ácido 4-[4-(2-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,3-tiazol-5-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il]butanoico (E14)



- 5 A una disolución de 4-[4-(2-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,3-tiazol-5-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il]butanoato de etilo (D36) (240 mg) en DMF (5 ml) se añadió NaOH acuoso (2 M, 1 ml). La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se acidificó con HCl acuoso (2 M) a pH 3-4, se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó a vacío para dar el producto bruto, que se purificó por MDAP para dar ácido 4-[4-(2-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,3-tiazol-5-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il]butanoico (E14) (210 mg) como sal de TFA. δH (DMSO-*d*₆, 400 MHz): 1,28 (6H, d), 1,99 (2H, m), 2,14 (2H, t), 4,27 (2H, t), 4,75 (1H, m), 6,86 (1H, d), 7,28 (1H, d), 7,40 (1H, d), 7,68 (1H, d), 7,89 (1H, dd), 8,00 (1H, d), 8,26 (1H, d), 8,52 (1H, s). MS (ES): C₂₃H₂₂ClN₃O₃S requiere 455; encontrado 456,2 (M+H⁺).

Ensayo S1P1 Tango - formato de 96 pocillos

- 15 Células EDG1-bla/U2OS recombinantes (contienen el Gen de Diferenciación Endotelial Humano 1 (EDG1) enlazadas a un sitio de proteasa TEV y un factor de transcripción Gal4-VP16 integrado de manera estable en la línea celular parental Tango GPCR-bla U2OS) se suspendieron en medio de ensayo (Invitrogen Freestyle Expression Medium) a una densidad de 312.500 células/ml. Se añaden 100 µl/pocillo del medio de ensayo a los pocillos de control exentos de células (columna 12) y 100 µl/pocillo de la suspensión de células a los pocillos del compuesto de ensayo (fila 2-8, columna 1-10), los pocillos de control no estimulados (DMSO) (columna 11), y pocillos de control estimulados (S1P) (fila 1, columna 1-10) en una placa de 96 pocillos de fondo transparente, de pocillos negros Corning. Las células fueron incubadas a 37 °C, 5% de CO₂ durante 44-48 h.

- 25 Se añaden 25 µl de disolución madre 5x de los compuestos de ensayo en medio de ensayo con DMSO al 0,5% a los pocillos del compuesto de ensayo, 25 µl de disolución madre 5x de agonista (SP1) en medio de ensayo con DMSO al 0,5% a los pocillos de compuesto estimulados, y 25 µl de disolución madre 5x de DMSO al 0,5% en medio de ensayo a los pocillos de control no estimulados y de control exentos de células.

- Después de una incubación a 37 °C, 5% de CO₂ durante 5 h, se añadieron 25 µl de mezcla sustrato 6x (6 µl de Disolución A (1 mg de sustrato LiveBLazer™-FRET B/G (CCF4-AM) en 912 µl de DMSO)) más 60 µl de Disolución B más 934 µl de Disolución C) a cada pocillo y se incubó a temperatura ambiente durante 2 h en la oscuridad. La placa se leyó finalmente en EnVision para dos canales de emisión (460 nm y 530 nm).

- 30 Todos los compuestos de ensayo se disolvieron en DMSO a una concentración de 10 mM y se prepararon en 100% de DMSO usando una etapa de dilución 1 en 5 para proporcionar curvas de respuesta a la dosis de 10 puntos. Las diluciones fueron transferidas a las placas de ensayo asegurando que la concentración de DMSO era constante a través de la placa para todos los ensayos.

- 35 Se calcula la relación de emisión azul/verde (460 nm/530 nm) para cada pocillo, dividiendo los valores de emisión Azul restados del fondo por los valores de emisión Verde restados del fondo. La curva de respuesta a la dosis se basa en un modelo dosis-respuesta sigmoideal. Todos los datos de relaciones se normalizaron en base a la relación de emisión máxima del control positivo (S1P) y la relación de emisión mínima del control negativo (DMSO) en cada placa. La actividad intrínseca (IA) de cada compuesto sería el porcentaje normalizado de sus respuesta máxima después del ajuste de la curva.

- 40 Los compuestos ejemplificados de la invención tuvieron un pEC₅₀ > 7,5.

Ensayo S1P1 Tango - formato de 384 pocillos

Células EDG1-bla/U2OS recombinantes (contienen el Gen de Diferenciación Endotelial Humano 1 (EDG1) enlazadas a un sitio de proteasa TEV y un factor de transcripción Gal4-VP16 integrado de manera estable en la línea celular parental Tango GPCR-bla U2OS) se recogieron de medio de cultivo y se pasaron al medio de ensayo

ES 2 429 150 T3

(Invitrogen Freestyle Expression Medium). Las células fueron privadas de alimento durante 24 horas a 37°C, 5% de CO₂, se recogieron y se resuspendieron en medio de ensayo a una densidad de ~200.000 células/ml.

5 Todos los compuestos de ensayo se disolvieron en DMSO a una concentración de 10 mM y se prepararon en 100% de DMSO para proporcionar curvas de respuesta a la dosis de 10 puntos. Los compuestos de ensayo preparados por Bravo (Velocity11) se añadieron a pocillos en las columnas 2-11 y 13-22; se añadió DMSO los pocillos en las columnas 12 y 23 como controles no estimulados y se añadió medio de ensayo a los pocillos en las columnas 1 y 24 como controles exentos de células. Se añadió un agonista de S1P1 a los pocillos en la fila 2, columnas 2-11 como controles estimulados y se añadieron compuestos de ensayo a los pocillos en la fila 2, columnas 13-22 y filas 3-15, columnas 2-11/13-22 (la fila 1 y 16 estuvieron vacías y no se usaron). Los compuestos en disolución se añadieron a la placa de ensayo (Greiner 781090) usando un programa de dosis-respuesta Echo (Labcyte) (50 nl/pocillo). Los controles no estimulados y exentos de células fueron cargados con 50 nl/pocillo de DMSO puro para asegurar que la concentración de DMSO era constante a través de la placa para todos los ensayos.

15 Se añadieron 50 µl de la suspensión de células a cada pocillo en las columnas 2-23 de la placa (~10.000 células por pocillo). Se añadieron 50 µl de medio de ensayo a cada pocillo en los controles exentos de células (columnas 1 y 24). Las células se incubaron durante una noche a 37 °C/5% de CO₂.

Se añadieron 10 µl de mezcla sustrato 6x (LiveBLazer™-FRET B/G (CCF4-AM) Cat # K1096 de Invitrogen, Inc.) a cada pocillo usando Bravo y las placas se incubaron a temperatura ambiente durante 2 h en la oscuridad. La placa se leyó finalmente en EnVision usando un canal de excitación (409 nm) y dos canales de emisión (460 nm y 530 nm).

20 Se calculó la relación de emisión azul/verde (460 nm/530 nm) para cada pocillo, dividiendo los valores de emisión Azul restados del fondo por los valores de emisión Verde restados del fondo. La curva de respuesta a la dosis se basa en un modelo dosis-respuesta sigmoidal. Todos los datos de relaciones se normalizaron en base a la relación de emisión máxima del control positivo y la relación de emisión mínima del control negativo (DMSO) en cada placa. La actividad intrínseca (IA) de cada compuesto sería el porcentaje normalizado de sus respuesta máxima después del ajuste de la curva.

25 Los compuestos ejemplificados de la invención tuvieron un pEC₅₀ > 7,5.

Ensayo S1P3 GeneBlazer

30 Células GeneBlazer EDG3-Ga15-NFAT-bla HEK 293T (contienen el receptor 3 Acoplado a proteína G de Diferenciación Endotelial humano (EDG3) y un gen mensajero de beta-lactamasa bajo control de un elemento de respuesta NFAT y una proteína G promiscua, Ga15, integrada de manera estable en la línea celular GeneBlazer EDG3-Ga15-NFAT-bla HEK 293T) se suspendieron en medio de ensayo (99% DMEM, 1% FBS Dializado, NEAA 0,1 mM, HEPES 25 mM (pH 7,3), 100 UI/ de penicilina, 100 µg/ml de estreptomycin) a una densidad de 312.500 células/ml. Se añaden 100 µl/pocillo del medio de ensayo a los pocillos de control exentos de células (columna 12) y 100 µl/pocillo de la suspensión de células a los pocillos del compuesto de ensayo (fila 2-8, columna 1-10), los pocillos de control no estimulados (DMSO) (columna 11), y pocillos de control estimulados (S1P) (fila 1, columna 1-10) en una placa de 96 pocillos de fondo transparente, de pocillos negros Corning. Las células fueron incubadas a 37 °C, 5% de CO₂ durante 24 h.

35 Se añaden 25 µl de disolución madre 5x de los compuestos de ensayo en medio de ensayo con DMSO al 0,5% a los pocillos del compuesto de ensayo, 25 µl de disolución madre 5x de agonista (SP1) en medio de ensayo con DMSO al 0,5% a los pocillos de compuesto estimulados, y 25 µl de disolución madre 5x de DMSO al 0,5% en medio de ensayo a los pocillos de control no estimulados y de control exentos de células.

40 Después de una incubación a 37°C, 5% de CO₂ durante 5 h, se añadieron 25 µl de mezcla sustrato 6x (6 µl de Disolución A (1 mg de sustrato LiveBLazer™-FRET B/G (CCF4-AM) en 912 µl de DMSO)) más 60 µl de Disolución B más 934 µl de Disolución C) a cada pocillo y se incubó a temperatura ambiente durante 2 h en la oscuridad. La placa se leyó finalmente en EnVision para dos canales de emisión (460 nm y 530 nm).

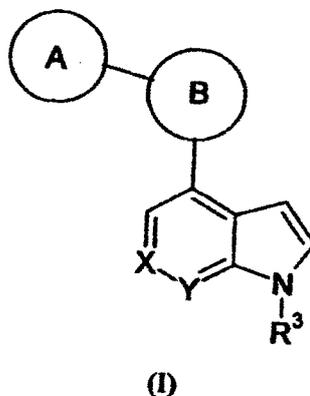
45 Todos los compuestos de ensayo se disolvieron en DMSO a una concentración de 10 mM y se prepararon en 100% de DMSO usando una etapa de dilución 1 en 5 para proporcionar curvas de respuesta a la dosis de 10 puntos. Las diluciones fueron transferidas a las placas de ensayo asegurando que la concentración de DMSO era constante a través de la placa para todos los ensayos.

50 Se calcula la relación de emisión azul/verde (460 nm/530 nm) para cada pocillo, dividiendo los valores de emisión Azul restados del fondo por los valores de emisión Verde restados del fondo. La curva de respuesta a la dosis se basa en un modelo de dosis-respuesta sigmoidal. Todos los datos de relaciones se normalizaron en base a la relación de emisión máxima del control positivo (S1P) y la relación de emisión mínima del control negativo (DMSO) en cada placa. La actividad intrínseca (IA) de cada compuesto sería el porcentaje normalizado de sus respuesta máxima después del ajuste de la curva.

55 Los compuestos ejemplificados de la invención ensayados en al menos uno de los ensayos anteriores tuvieron un pEC₅₀ < 6.

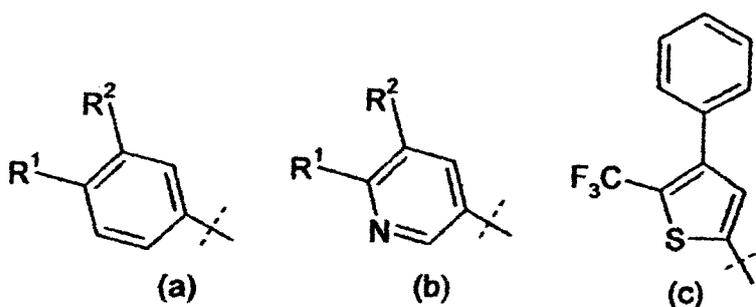
REIVINDICACIONES

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



en donde

5 A es un anillo aromático seleccionado de:

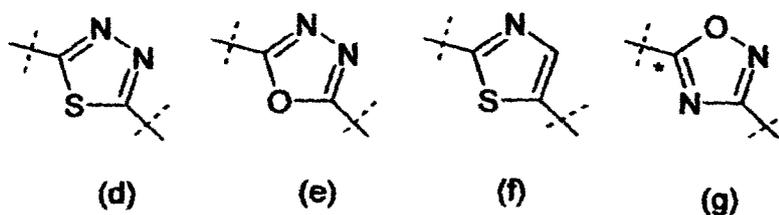


R¹ es alcoxi C₍₁₋₆₎ o alquilo C₍₁₋₆₎;

R² es halógeno, ciano o CF₃;

R³ es Z-COOH o alquilo C₍₁₋₆₎OH;

10 B es un anillo de heteroarilo de 5 miembros seleccionado de:



* indica el punto de unión al anillo A;

Z es alquilo C₍₁₋₆₎ o alqueno C₍₂₋₆₎;

15 cuando Z es alquilo C₍₁₋₆₎ está opcionalmente interrumpido por un ciclopropilo, piperidinilo, azetidino, pirrolidinilo, opcionalmente interrumpido por N o O y opcionalmente sustituido por O, ciclopropilo, halógeno o metilo, cuando Z es alqueno C₍₂₋₆₎ está opcionalmente sustituido por metilo; y

uno de X e Y es CH y el otro es N.

2. Un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 o una sal del mismo, en donde:

R¹ es alcoxi C₍₁₋₃₎;

20 R² es ciano o cloro;

R³ es Z-COOH; y

Z es alquilo C₍₂₋₃₎.

A es (a) o (b);

B es (d), (f) o (g); y

5 uno de X e Y es CH y el otro es N.

3. Un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, seleccionado de:

ácido 3-[4-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il]propanoico

ácido 3-[4-(5-{5-cloro-6-[(1-metiletil)oxi]-3-piridinil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il]propanoico

ácido 4-[4-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il]butanoico

10 ácido 4-[4-(5-{5-cloro-6-[(1-metiletil)oxi]-3-piridinil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il]butanoico

ácido 3-[4-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-1-il]propanoico

ácido 4-[4-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-1-il]butanoico

ácido 3-[4-(5-{5-cloro-6-[(1-metiletil)oxi]-3-piridinil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-1-il]propanoico

ácido 4-[4-(5-{5-cloro-6-[(1-metiletil)oxi]-3-piridinil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-1-il]butanoico

15 ácido 3-[4-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,3,4-tiadiazol-2-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il]propanoico

ácido 4-[4-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,3,4-tiadiazol-2-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il]butanoico

ácido 3-[4-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il]propanoico

ácido 4-[4-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il]butanoico

ácido 3-[4-(2-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,3-tiazol-5-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il]propanoico

20 ácido 4-[4-(2-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,3-tiazol-5-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il]butanoico

y sales de los mismos.

4. Uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 para fabricar un medicamento para uso en el tratamiento de afecciones o trastornos mediados por receptores S1P1.

25 5. Uso según la reivindicación 4, en donde la afección o trastorno comprende esclerosis múltiple, enfermedades autoinmunes, trastornos inflamatorios clónicos, asma, neuropatías inflamatorias, artritis, trasplantes, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, lupus eritematoso, psoriasis, daño por isquemia-reperfusión, tumores sólidos y metástasis tumoral, enfermedades asociadas con angiogénesis, enfermedades vasculares, estados de dolor, enfermedades víricas agudas, afecciones inflamatorias del intestino, diabetes dependiente y no dependiente de insulina.

6. Uso según la reivindicación 5, en donde la afección es esclerosis múltiple.

30 7. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3.