

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 545 178**

51 Int. Cl.:

| | | | |
|---------------------|-----------|--------------------|-----------|
| C07D 413/04 | (2006.01) | C07D 213/89 | (2006.01) |
| C07D 413/14 | (2006.01) | C07D 407/04 | (2006.01) |
| A61K 31/421 | (2006.01) | C07D 271/06 | (2006.01) |
| A61K 31/4425 | (2006.01) | C07D 271/10 | (2006.01) |
| A61K 31/4439 | (2006.01) | | |
| A61K 31/506 | (2006.01) | | |
| A61P 25/00 | (2006.01) | | |
| C07D 417/14 | (2006.01) | | |
| C07D 413/06 | (2006.01) | | |
| C07D 401/04 | (2006.01) | | |

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.07.2006 E 06769520 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.05.2015 EP 1907382**

54 Título: **Derivados de nitrocatecol como inhibidores de la COMT**

30 Prioridad:

26.07.2005 GB 0515327
20.04.2006 EP 06008203
30.05.2006 EP 06011073

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
09.09.2015

73 Titular/es:

BIAL-PORTELA & CA, S.A. (100.0%)
À Avenida da Siderurgia Nacional
4745-457 S. Mamede do Coronado, PT

72 Inventor/es:

LEARMONTH, DAVID ALEXANDER;
KISS, LASZLO ERNO;
LEAL PALMA, PEDRO NUNO;
DOS SANTOS FERREIRA, HUMBERTO y
ARAÚJO SOARES DA SILVA, PATRÍCIO MANUEL
VIEIRA

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 545 178 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 nitrocatecol como inhibidores de la COMT

5 La presente invención se refiere a nuevos nitrocatecoles sustituidos, su uso en el tratamiento de algunos trastornos del sistema nervioso central y periférico, y composiciones farmacéuticas que los contienen.

A pesar de su uso en la práctica clínica durante varias décadas, la levodopa (L-DOPA) continúa siendo el mejor exponente de fármaco para el tratamiento sintomático de la enfermedad de Parkinson. Esto ha ayudado a mantener un gran interés en el desarrollo de inhibidores de la enzima catecol-O-metiltransferasa (COMT) basado en la hipótesis de que la inhibición de esta enzima puede proporcionar mejoras clínicas en pacientes aquejados de la enfermedad de Parkinson que están sometidos a tratamiento con L-DOPA y un inhibidor periférico de la aminoácido descarboxilasa (AADC). La razón para el uso de inhibidores de la COMT como auxiliares para la terapia L-DOPA/AADC se basa en su capacidad para reducir la O-metilación metabólica de la L-DOPA a la 3-O-metil-L-DOPA (la 3-OMD). La duración de la mejora clínica inducida por la L-DOPA es breve como resultado de la corta semivida *in vivo* de la L-DOPA que contrasta con larga semivida de la 3-OMD. Además, la 3-OMD compite con la L-DOPA por el transporte a través de la barrera hematoencefálica (BHE), lo que significa que sólo una cantidad muy limitada de una dosis administrada oralmente de L-DOPA alcanza realmente el sitio de acción, es decir, el cerebro. Normalmente, en sólo unos pocos años de iniciar la terapia con L-DOPA con el régimen de dosificación habitual, la mejora clínica inducida por la L-DOPA disminuye al final de cada ciclo de dosis, dando lugar al así llamado patrón de "reducción de la respuesta" de las fluctuaciones motoras. Se ha descrito una relación muy próxima entre el fenómeno de "reducción de la respuesta" y la acumulación de la 3-OMD (Tohgi, H., et al., *Neurosci. Letters*, 132:19-22, 1992). Se ha especulado que esto puede ser consecuencia de una penetración defectuosa en el cerebro de la L-DOPA debida a la competición por el sistema de transporte a través de la BHE con la 3-OMD (Reches, A. et al., *Neurology*, 32:887-888, 1982) o, más simplemente, que hay menos L-DOPA disponible para alcanzar el cerebro (Nutt, J.G., Fellman, J.H., *Clin. Neuropharmacol.*, 7:35-49, 1984). En efecto, la inhibición de la COMT protege a la L-DOPA de la degradación metabólica en la periferia mediante O-metilación, de modo que con dosis repetidas de L-DOPA, se aumenta la concentración plasmática media de L-DOPA. Además de reducir la competición por el transporte en el cerebro, un porcentaje significativamente mayor de la dosis de L-DOPA administrada oralmente es capaz de alcanzar el sitio de acción. Así pues, la inhibición de la COMT sirve para aumentar la biodisponibilidad de la L-DOPA y la duración de la acción antiparkinsoniana se prolonga con dosis únicas de L-DOPA (Nutt, J.G., *Lancet*, 351:1221-1222, 1998).

Los inhibidores más potentes de la COMT hasta ahora comunicados son la 3,4-dihidroxi-4'-metil-5-nitrobenzofenona (Tolcapona, Patente de Australia AU-B-69764/87), la (E)-2-ciano-N,N-dietil-3-(3,4-dihidroxi-5-nitrofenil)acrilamida (Entacapona, Patente de Alemania DE 3740383 A1) y la BIA 3-202 (Patente de Estados Unidos US 6512136) que tienen todas constantes de inhibición en el rango nanomolar bajo. Aunque comparten esencialmente el mismo farmacóforo, la tolcapona se diferencia de la entacapona y la BIA 3-202 en que penetra fácilmente en el sistema nervioso central (SNC) y es capaz de inhibir la COMT cerebral así como la COMT periférica. Se podría especular que la inhibición central puede ser menos importante si la acción más significativa de la inhibición de la COMT es prevenir la degradación de la L-DOPA en la periferia. De hecho, el uso de inhibidores de la COMT que no penetran en el cerebro a dosis clínicamente relevantes puede evitar potenciales efectos secundarios indeseados en el SNC de estos agentes.

Otro serio problema que ha surgido desde que estos inhibidores de la COMT se introdujeron en la práctica clínica se relaciona con el potencial de estos xenobióticos basados en el nitrocatecol para causar un daño hepático grave (hepatotoxicidad). De hecho, poco después de su lanzamiento, la tolcapona se retiró del mercado después de que se comunicaran varios casos de hepatotoxicidad incluyendo las tres desafortunadas muertes de hepatitis fulminante fatal. Hoy la tolcapona sólo se puede usar en pacientes con Parkinson que no responden a otros tratamientos y estrictamente sólo con una monitorización regular de la función hepática, lo cual es caro e inconveniente para el paciente. Aunque las causas mecánicas reales de la toxicidad hepática asociada a la tolcapona no se comprenden del todo, estudios *in vitro* han mostrado que la tolcapona se puede reducir metabólicamente a intermedios reactivos y se ha especulado que estos pueden formar aductos covalentes con proteínas hepáticas que dan como resultado un daño hepatocelular (Smith, K.S. et al, *Chem. Res. Toxicol.*, 16:123-128, 2003).

La entacapona por otro lado, aunque comparte el mismo farmacóforo nitrocatecolico con la tolcapona, no está asociada a la toxicidad hepática y se considera por lo general un fármaco seguro. Sin embargo, desgraciadamente, la entacapona es un inhibidor significativamente menos potente de la COMT que la tolcapona y tiene una semivida *in vivo* mucho más corta. Esto significa que la entacapona tiene una duración del efecto muy limitada y como consecuencia, el fármaco se debe administrar en muy altas dosis con cada dosis de L-DOPA tomada por el paciente. Como tal, la eficacia clínica de la entacapona se ha cuestionado - de hecho un estudio reciente (Parashos, S.A. et al., *Clin. Neuropharmacol.*, 27(3): 119-123, 2004) revelaba que la principal razón para la interrupción del tratamiento con entacapona en pacientes con la enfermedad de Parkinson era la percepción de una falta de eficacia.

El documento EP 1 167 342 A1 divulga un farmacóforo 3,4-dihidroxi-5-nitrobenzoilo sustituido en el carbonilo para inhibidores de la COMT.

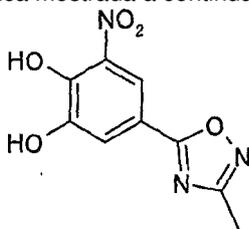
El artículo de Terwo et al., *Journal of Computer-Aided-Molecular Design*, 17(12), 797-810, 2004, divulga un estudio de la relación estructura-actividad de inhibidores de la COMT que combina métodos de acoplamiento molecular y QSAR-3D.

- 5 El artículo de Learmonth et al., *Bioconjugate Chemistry*, 13(5), 1112-1118, 2002, divulga la síntesis química y la caracterización de conjugados de inhibidores de la COMT.

En resumen, sigue existiendo una clara demanda clínica de un inhibidor de la COMT seguro y eficaz para la terapia adyuvante en el control de los síntomas de la enfermedad de Parkinson. Preferentemente, el inhibidor de la COMT debe estar dotado de una mayor potencia y duración de la inhibición de la COMT que la entacapona, lo que llevaría a una mayor eficacia clínica. Más preferentemente, el inhibidor de la COMT, a diferencia de la tolcapona, debe tener acceso limitado al SNC, es decir, debe inhibir preferentemente la COMT periférica en lugar de la COMT central. Incluso más preferentemente, el inhibidor de la COMT debe combinar las características mencionadas anteriormente y, además, no debe estar dotado de potencial para causar toxicidad hepática como se ha visto con la tolcapona.

Los presentes autores han descubierto ahora de modo sorprendente que determinados nitrocatecoles son inhibidores muy potentes de la COMT que, además, no presentan riesgo de toxicidad, o lo tienen muy reducido. Asimismo, se ha determinado de un modo inesperado que es la funcionalidad química del sustituyente no catecólico unido al anillo heterocíclico lo que determina la ausencia de efectos tóxicos de los compuestos.

20 Hasta la fecha, sólo se ha comunicado un ejemplo de un [1,2,4]-oxadiazol nitrocatecólico en el estado de la técnica (Ejemplo 75 de la patente de Australia AU-B-69764/87), siendo este el 5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-nitropirocatecol 1, que tiene la estructura química mostrada a continuación;

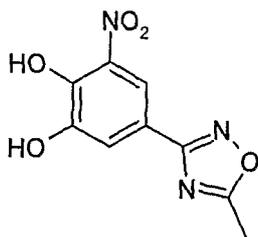


1

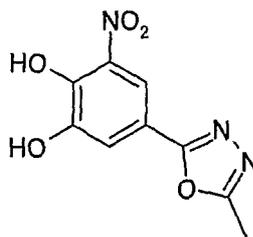
25 Esta sustancia es un 3,5-disustituido-[1,2,4]-oxadiazol con el grupo metilo ocupando la posición C-3 del anillo heterocíclico oxadiazolilo y el farmacóforo nitrocatecólico unido al C-5.

Los presentes autores han estudiado el compuesto oxadiazolilo 1 mencionado anteriormente y han descubierto que es moderadamente activo en el ensayo de inhibición de la COMT (59 % de control, véase la sección experimental). Sin embargo, desgraciadamente, el compuesto 1 presenta un riesgo de toxicidad significativo (55 % de viabilidad celular, véase la sección experimental). Como tal, no se puede considerar que este compuesto particular 1 represente una solución adecuada al presente problema de proporcionar un inhibidor de la COMT potente y clínicamente seguro.

Los presentes autores han descubierto sorprendentemente que si el anillo central está sustituido con un anillo piridilo en forma oxidada (es decir, un N-óxido de piridina), los compuestos N-óxido de piridina resultantes exhiben una toxicidad enormemente reducida, o incluso no tienen riesgo de toxicidad, mientras que todavía es posible mantener simultáneamente una inhibición de la COMT superior a la de la entacapona. Si la posición del farmacóforo nitrocatecólico "cambia" de la posición C-5 a la C-3 del anillo de oxadiazol, entonces los compuestos resultantes son normalmente menos activos en términos de la inhibición de la COMT. Los 1,3,4-oxadiazoles regioisoméricos, en los que el farmacóforo nitrocatecólico está unido al C-2 del anillo central de oxadiazolilo también son normalmente menos activos en términos de la inhibición de la COMT. Por ejemplo, se consideran los regioisómeros 2 y 3 del oxadiazol 1 del estado de la técnica que los presentes autores también han sintetizado y evaluado *in vivo*;



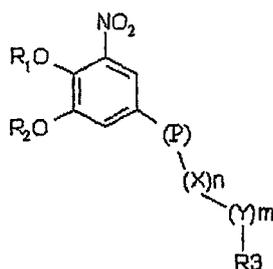
2



3

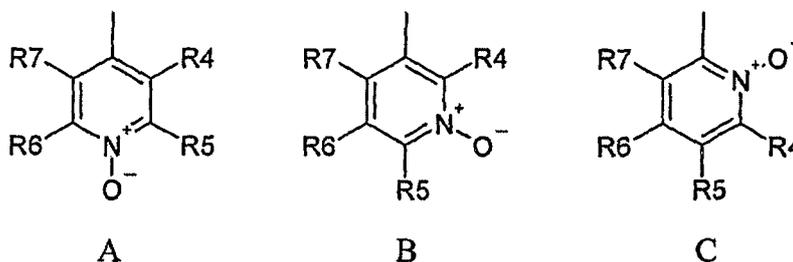
Aunque ambos compuestos 2 y 3 presentan cada uno un reducido riesgo de toxicidad con relación al compuesto 1, en términos de la inhibición de la COMT el compuesto 2 sólo mostró un 79 % de control y el compuesto 3 sólo fue un poco mejor con un 64 %. Así pues se puede concluir que es la combinación del ordenamiento posicional correcto de los heteroátomos en el anillo central de oxadiazol y la incorporación de la funcionalidad N-óxido de piridina lo que es inesperadamente crucial para obtener una sinergia entre una alta actividad inhibidora de la COMT y la seguridad para este tipo de inhibidor de la COMT.

De acuerdo con esto, la presente invención se relaciona con inhibidores nitrocatecólicos de la COMT que no presentan riesgo de toxicidad, o lo tienen muy reducido. Asimismo, se ha determinado de un modo inesperado que es la introducción de un grupo heterocíclico basado en nitrógeno en forma N-oxidada, tal como, por ejemplo, un N-óxido de piridina, lo que determina la ausencia de efectos tóxicos de los compuestos nitrocatecólicos. Los presentes autores sorprendentemente han descubierto además que los compuestos de fórmula general I son inhibidores de la COMT que están dotados de propiedades equilibradas de bioactividad, biodisponibilidad y, en particular, seguridad:



(I)

en la que R₁ y R₂ son independientemente el uno del otro hidrógeno; Y representa un átomo de oxígeno o azufre; n representa el número 0, 1, 2 o 3 y m representa el número 0 o 1; R₃ representa un grupo N-óxido de piridina de acuerdo con la fórmula A, B o C, que está conectado según se indica mediante el enlace no marcado:



donde R₄, R₅, R₆ y R₇ independientemente el uno del otro representan hidrógeno, alquilo C₁-C₆, tioalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, ariloxi C₆-C₁₂ o un grupo tioarilo C₆-C₁₂, alcanóilo C₁-C₆ o grupo aroilo C₇-C₁₃, amino, alquilamino C₁-C₆, di-alquilamino C₁-C₆, cicloalquilamino C₃-C₁₂, heterocicloalquilamino C₃-C₁₂, alquilsulfonilo C₁-C₆, arilsulfonilo C₆-C₁₂, halógeno, haloalquilo C₁-C₆, trifluorometilo, ciano, nitro o un grupo heteroarilo; o dos o más de los restos R₄, R₅, R₆ y R₇ tomados juntos representan anillos alifáticos o heteroalifáticos o anillos aromáticos o heteroaromáticos y donde P representa una unidad central, que se selecciona entre los regioisómeros de 1,3,4-oxadiazol-2,5-diilo y 1,2,4-oxadiazol-3,5-diilo

En la definición anterior, los regioisómeros de la unidad central incluyen ambos regioisómeros realizables mediante el intercambio del resto nitrocatecol y el resto -(X)_n-(Y)_m-R₃.

Preferentemente, los restos alquilo C₁-C₆ representan metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, pentilo o hexilo. Preferentemente, los restos tioalquilo C₁-C₆ representan tiometilo, tioetilo, tio-*n*-propilo, tio-isopropilo, tio-*n*-butilo, tio-*n*-pentilo y tio-*n*-hexilo. Preferentemente, los restos alcoxi C₁-C₆ representan metoxi, etoxi, *n*-propoxi, isopropoxi, *n*-butoxi, *sec*-butoxi y *terc*-butoxi. Preferentemente, los restos ariloxi C₆-C₁₂ representan fenoxi o naftoxi que pueden estar opcionalmente sustituidos. Preferentemente, los restos tioarilo C₆-C₁₂ representan tiofenilo y tionaftilo que pueden estar opcionalmente sustituidos. Preferentemente, los restos alcanóilo C₁-C₆ representan metanoílo, etanoílo, propanoílo o butanoílo. Preferentemente, los restos aroilo C₇-C₁₃ representan benzoílo y naftoílo. Preferentemente, los restos alquilamino C₁-C₆ representan metilamino, etilamino, *n*-propilamino, isopropilamino y *n*-butilamino. Preferentemente, los restos dialquilamino C₁-C₆ representan dimetilamino, dietilamino, di-*n*-propilamino, di-*n*-butilamino, di-isopropilamino, metiletilamino, metilpropilamino y etilpropilamino. Preferentemente, los restos cicloalquilamino C₃-C₁₂ representan pirrolidino, piperidino, ciclohexilamino y dicitlohexilamino. Preferentemente, los restos heterocicloalquilamino C₃-C₁₂ representan morfolino, 2,6-dimetilmorfolino, 3,5-dimetilmorfolino, piperazino, N-etilpiperazino y N-etilpiperazino. Preferentemente, los restos alquilsulfonilo C₁-C₆ o arilsulfonilo C₆-C₁₂ representan metilsulfonilo, etilsulfonilo, fenilsulfonilo, y toilsulfonilo.

Preferentemente, los restos halógeno representan cloro, bromo, yodo y flúor. Preferentemente, haloalquilo C₁-C₆ representa clorometilo, fluorometilo, diclorometilo, difluorometilo, triclorometilo y trifluorometilo. Preferentemente, los restos heteroarilo representan piridilo, pirimidilo, isoxazolilo, oxazolilo, isoxadiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo y tetrazolilo. En casos en los que dos o más de los restos R₄, R₅, R₆ y R₇ tomados juntos representan anillos alifáticos o heteroalifáticos o anillos aromáticos o heteroaromáticos, son residuos combinados preferidos indolizínico, isoindolilo, indolilo, indazolilo, purínico, quinolizínico, naftiridínico, isoquinolilo y quinolilo.

Se describen compuestos en los que la unidad central puede seleccionarse entre un anillo heteroaromático de cinco miembros que incluye de 1 a 4 de los heteroátomos N, O y S. La unidad central P puede seleccionarse entre los regioisómeros de 1,3,4-oxadiazol-2,5-diilo, 1,2,4-oxadiazol-3,5-diilo, 4-metil-4H-1,2,4-triazol-3,5-diilo, 1,3,5-triazin-2,4-diilo, 1,2,4-triazin-3,5-diilo, 2H-tetrazol-2,5-diilo, 1,2,3-tiadiazol-4,5-diilo, 1-alquil-3-(alcoxicarbonil)-1H-pirrol-2,5-diilo, en el que el alquilo se representa mediante metilo, etilo, *n*-propilo y *n*-butilo, y en el que alcoxi se representa mediante metoxi, etoxi, *n*-propoxi e isopropoxi, 1-alquil-1-H-pirrol-2,5-diilo, en el que el alquilo se representa mediante metilo, etilo, *n*-propilo y *n*-butilo, tiazol-2,4-diilo, 1-H-pirazol-1,5-diilo, oxazol-2,4-diilo, carbonilo, 1H-imidazol-1,5-diilo, isoxazol-3,5-diilo, furan-2,4-diilo, 3-alcocicarbonylfuran-2,4-diilo, en el que el alcoxi se representa mediante metoxi, etoxi, *n*-propoxi e isopropoxi. En la presente invención, la unidad central P se selecciona entre 1,3,4-oxadiazol-2,5-diilo y 1,2,4-oxadiazol-3,5-diilo.

Los compuestos preferidos de la fórmula general anterior (I) que tienen un 1,2,4-oxadiazol-3,5-diilo como unidad central incluyen 5-[3-(3,5-dicloro-1-oxi-piridin-4-il)-[1.2.4]oxadiazol-5-il]-3-nitro-benceno-1,2-diol, 5-[3-(2-cloro-1-oxi-piridin-4-il)-[1.2.4]oxadiazol-5-il]-3-nitro-benceno-1,2-diol, 5-[3-(2-morfolin-4-il-1-oxi-piridin-4-il)-[1.2.4]oxadiazol-5-il]-3-nitro-benceno-1,2-diol, 3-nitro-5-[3-(1-oxi-4-trifluorometil-piridin-3-il)-1,2,4]oxadiazol-5-il]-benceno-1,2-diol, 5-[3-(4-bromo-1-oxi-piridin-3-il)-[1.2.4]oxadiazol-5-il]-3-nitro-benceno-1,2-diol, 5-[3-(2-cloro-6-metil-1-oxi-piridin-3-il)-[1.2.4]oxadiazol-5-il]-3-nitro-benceno-1,2-diol, 5-[3-(2-morfolin-4-il-1-oxi-piridin-3-il)-[1.2.4]oxadiazol-5-il]-3-nitro-benceno-1,2-diol, 3-nitro-5-[3-(1-oxi-6-trifluorometil-piridin-3-il)-[1.2.4]oxadiazol-5-il]-benceno-1,2-diol, 5-[3-(2-metil-1-oxi-6-trifluorometil-piridin-3-il)-[1.2.4]oxadiazol-5-il]-3-nitro-benceno-1,2-diol, 5-[3-(6-metil-1-oxi-4-trifluorometil-piridin-3-il)-[1.2.4]oxadiazol-5-il]-3-nitro-benceno-1,2-diol, 5-[3-(2,6-dimetil-1-oxi-4-trifluorometil-piridin-3-il)-[1.2.4]oxadiazol-5-il]-3-nitro-benceno-1,2-diol, 5-[3-(2-metil-1-oxi-6-fenil-4-trifluorometil-piridin-3-il)-[1.2.4]oxadiazol-5-il]-3-nitro-benceno-1,2-diol, 5-[3-(6-metil-1-oxi-2-fenil-4-trifluorometil-piridin-3-il)-[1.2.4]oxadiazol-5-il]-3-nitro-benceno-1,2-diol, 5-[3-(2-bromo-6-metil-1-oxi-piridin-3-il)-[1.2.4]oxadiazol-5-il]-3-nitro-benceno-1,2-diol, 5-[3-(2-cloro-4,6-dimetil-1-oxi-piridin-3-il)-[1.2.4]oxadiazol-5-il]-3-nitro-benceno-1,2-diol, 5-[3-(2-bromo-4,6-dimetil-1-oxi-piridin-3-il)-[1.2.4]oxadiazol-5-il]-3-nitro-benceno-1,2-diol, 5-[3-(2-bromo-4,5,6-trimetil-1-oxi-piridin-3-il)-[1.2.4]oxadiazol-5-il]-3-nitro-benceno-1,2-diol, 5-[3-(2-cloro-4,5,6-trimetil-1-oxi-piridin-3-il)-[1.2.4]oxadiazol-5-il]-3-nitro-benceno-1,2-diol, 5-[3-(2,5-dicloro-4,6-dimetil-1-oxi-piridin-3-il)-[1.2.4]oxadiazol-5-il]-3-nitro-benceno-1,2-diol, 5-[3-(2-bromo-5-cloro-4,6-dimetil-1-oxi-piridin-3-il)-[1.2.4]oxadiazol-5-il]-3-nitro-benceno-1,2-diol, y 3-nitro-5-[3-(1-oxi-2-trifluorometil-piridin-3-il)-[1.2.4]oxadiazol-5-il]-benceno-1,2-diol, 1-óxido de 3-(3-(3,4-dihidroxi-5-nitrofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-4-(trifluorometilo)piridina, 1-óxido de 2-cloro-3-(3-(3,4-dihidroxi-5-nitrofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-4,6-dimetilpiridina, 1-óxido de 3-(3-(3,4-dihidroxi-5-nitrofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-metil-6-(trifluorometilo)piridina, 1-óxido de 5-(3-(3,4-dihidroxi-5-nitrofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-(trifluorometilo)piridina, 1-óxido de 3-(3-(3,4-dihidroxi-5-nitrofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2,6-dimetil-4-(trifluorometilo)piridina, 1-óxido de 3,5-dicloro-4-(3-(3,4-dihidroxi-5-nitrofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridina, 1-óxido de 3-(3-(3,4-dihidroxi-5-nitrofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-6-metil-2-fenil-4-(trifluorometilo)piridina, 1-óxido de 2-bromo-3-(3-(3,4-dihidroxi-5-nitrofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-4,5,6-trimetilpiridina, 1-óxido de 2-cloro-3-(3-(3,4-dihidroxi-5-nitrofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-4,5,6-trimetilpiridina, 1-óxido de 3-(3-(3,4-dihidroxi-5-nitrofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-(trifluorometilo)piridina, 1-óxido de 2,5-dicloro-3-(3-(3,4-dihidroxi-5-nitrofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-4,6-dimetilpiridina, 1-óxido de 3-(3-(3,4-dihidroxi-5-nitrofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-5-(trifluorometilo)piridina, 1-óxido de 3-(3-(3,4-dihidroxi-5-nitrofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-fluoropiridina, 1-óxido de 4-(3-(3,4-dihidroxi-5-nitrofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-fluoropiridina, 1-óxido de 2-(3-(3,4-dihidroxi-5-nitrofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-6-fluoropiridina, 1-óxido de 2-cloro-3-(3-(3,4-dihidroxi-5-nitrofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-6-metilpiridina, 1-óxido de 2-bromo-3-(3-(3,4-dihidroxi-5-nitrofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-6-metilpiridina y 1-óxido de 2-bromo-5-cloro-3-(3-(3,4-dihidroxi-5-nitrofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-4,6-dimetilpiridina.

Los compuestos preferidos de la fórmula general anterior (I) que tienen 1,3,4-oxadiazol-2,5-diilo como unidad central incluyen 1-óxido de 3-(5-(3,4-dihidroxi-5-nitrofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-4-(trifluorometilo)piridina, 1-óxido de 2-cloro-3-(5-(3,4-dihidroxi-5-nitrofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-4,6-dimetilpiridina, 1-óxido de 3-(5-(3,4-dihidroxi-5-nitrofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-metil-6-(trifluorometilo)piridina, 1-óxido de 5-(5-(3,4-dihidroxi-5-nitrofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-(trifluorometilo)piridina, 1-óxido de 5-(5-(3,4-dihidroxi-5-nitrofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-metil-4-(trifluorometilo)piridina, 1-óxido de 3-(5-(3,4-dihidroxi-5-nitrofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2,6-dimetil-4-(trifluorometilo)piridina, 1-óxido de 3,5-dicloro-4-(5-(3,4-dihidroxi-5-nitrofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridina, 1-óxido de 3-(5-(3,4-dihidroxi-5-nitrofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-6-metil-2-fenil-4-(trifluorometilo)piridina, 1-óxido de 2-bromo-3-(5-(3,4-dihidroxi-5-nitrofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-4,5,6-trimetilpiridina, 1-óxido de 2-cloro-3-(5-(3,4-dihidroxi-5-nitrofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-4,5,6-trimetilpiridina, 1-óxido de 3-(5-(3,4-dihidroxi-5-nitrofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-(trifluorometilo)piridina, 1-óxido de 2,5-dicloro-3-(5-(3,4-dihidroxi-5-nitrofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-4,6-dimetilpiridina, 1-óxido de 3-(5-(3,4-dihidroxi-5-nitrofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-(trifluorometilo)piridina, 1-óxido de 3-(5-(3,4-dihidroxi-5-nitrofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-fluoropiridina, 1-óxido de 4-(5-(3,4-dihidroxi-5-nitrofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-fluoropiridina, 1-óxido de 2-(5-(3,4-dihidroxi-5-nitrofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-6-fluoropiridina, 1-óxido de 2-

fluoropiridina, 1-óxido de 2-(4-(3,4-dihidroxi-5-nitrofenilo)oxazol-2-il)-6-fluoropiridina, 1-óxido de 2-cloro-3-(4-(3,4-dihidroxi-5-nitrofenilo)oxazol-2-il)-6-metilpiridina, 1-óxido de 2-bromo-3-(4-(3,4-dihidroxi-5-nitrofenilo)oxazol-2-il)-6-metilpiridina y 1-óxido de 2-bromo-5-cloro-3-(4-(3,4-dihidroxi-5-nitrofenilo)oxazol-2-il)-4,6-dimetilpiridina.

5 Se describen compuestos de la fórmula general anterior (I) que tienen como unidad central un resto benceno-1,3-diilo e incluyen 1-óxido de 3-(3',4'-dihidroxi-5'-nitrobifenil-3-il)-4-(trifluorometilo)piridina, 1-óxido de 5-(3',4'-dihidroxi-5'-nitrobifenil-3-il)-2-(trifluorometilo)piridina, 1-óxido de 3,5-dicloro-4-(3',4'-dihidroxi-5'-nitrobifenil-3-il)piridina, 1-óxido de 3-(3',4'-dihidroxi-5'-nitrobifenil-3-il)-2-(trifluorometilo)piridina y 1-óxido de 3-(3',4'-dihidroxi-5'-nitrobifenil-3-il)-5-(trifluorometilo)piridina.

10 Se describen compuestos de la fórmula general anterior (I) que tienen como unidad central un resto 1-H-pirazol-1,5-diilo e incluyen 1-óxido de 3-(5-(3,4-dihidroxi-5-nitrofenil)-1-H-pirazol-1-il)-4-(trifluorometilo)piridina, 1-óxido de 5-(5-(3,4-dihidroxi-5-nitrofenil)-1-H-pirazol-1-il)-2-(trifluorometilo)piridina, 1-óxido de 3,5-dicloro-4-(5-(3,4-dihidroxi-5-nitrofenil)-1-H-pirazol-1-il)piridina, 1-óxido de 3-(5-(3,4-dihidroxi-5-nitrofenil)-1-H-pirazol-1-il)-2-(trifluorometilo)piridina, 1-óxido de 3-(5-(3,4-dihidroxi-5-nitrofenil)-1-H-pirazol-1-il)-5-(trifluorometilo)piridina y 1-óxido de 4-(5-(3,4-dihidroxi-5-nitrofenil)-1-H-pirazol-1-il)-2-fluoropiridina.

20 Se describen compuestos de la fórmula general anterior (I) que tienen como unidad central un resto pirimidin-2,4-diilo e incluyen 1-óxido de 3-(4-(3,4-dihidroxi-5-nitrofenilo)pirimidin-2-il)-4-(trifluorometilo)piridina, 1-óxido de 2-cloro-3-(4-(3,4-dihidroxi-5-nitrofenilo)pirimidin-2-il)-4,6-dimetilpiridina, 1-óxido de 3-(4-(3,4-dihidroxi-5-nitrofenilo)pirimidin-2-il)-2-metil-6-(trifluorometilo)piridina, 1-óxido de 5-(4-(3,4-dihidroxi-5-nitrofenilo)pirimidin-2-il)-2-metil-4-(trifluorometilo)piridina, 1-óxido de 3-(4-(3,4-dihidroxi-5-nitrofenilo)pirimidin-2-il)-2,6-dimetil-4-(trifluorometilo)piridina, 1-óxido de 3,5-dicloro-4-(4-(3,4-dihidroxi-5-nitrofenilo)pirimidin-2-il)piridina, 1-óxido de 3-(4-(3,4-dihidroxi-5-nitrofenilo)pirimidin-2-il)-6-metil-2-fenil-4-(trifluorometilo)piridina, 1-óxido de 2-bromo-3-(4-(3,4-dihidroxi-5-nitrofenilo)pirimidin-2-il)-4,5,6-trimetilpiridina, 1-óxido de 2-cloro-3-(4-(3,4-dihidroxi-5-nitrofenilo)pirimidin-2-il)-4,5,6-trimetilpiridina, 1-óxido de 3-(4-(3,4-dihidroxi-5-nitrofenilo)pirimidin-2-il)-2-(trifluorometilo)piridina, 1-óxido de 2,5-dicloro-3-(4-(3,4-dihidroxi-5-nitrofenilo)pirimidin-2-il)-4,6-dimetilpiridina y 1-óxido de 3-(4-(3,4-dihidroxi-5-nitrofenilo)pirimidin-2-il)-5-(trifluorometilo)piridina.

30 Se describen compuestos de la fórmula general anterior (I) que tienen como unidad central un resto 1H-pirrol-2,5-diilo e incluyen 1-óxido de 3-(5-(3,4-dihidroxi-5-nitrofenil)-1-metil-3-(etoxicarbonil)-1H-pirrol-2-il)-4-(trifluorometilo)piridina, 1-óxido de 2-cloro-3-(5-(3,4-dihidroxi-5-nitrofenil)-3-(etoxicarbonil)-1-metil-1H-pirrol-2-il)-4,6-dimetilpiridina, 1-óxido de 3-(5-(3,4-dihidroxi-5-nitrofenil)-1-metil-1H-pirrol-2-il)-2-metil-6-(trifluorometilo)piridina, 1-óxido de 5-(5-(3,4-dihidroxi-5-nitrofenil)-1-etil-3-(etoxicarbonil)-1H-pirrol-2-il)-2-(trifluorometilo)piridina, 1-óxido de 5-(5-(3,4-dihidroxi-5-nitrofenil)-1-metil-1H-pirrol-2-il)-2-metil-4-(trifluorometilo)piridina, 1-óxido de 3-(5-(3,4-dihidroxi-5-nitrofenil)-1-metil-1H-pirrol-2-il)-2,6-dimetil-4-(trifluorometilo)piridina, 1-óxido de 3,5-dicloro-4-(5-(3,4-dihidroxi-5-nitrofenil)-1-metil-1H-pirrol-2-il)piridina, 1-óxido de 3-(5-(3,4-dihidroxi-5-nitrofenil)-1-metil-1H-pirrol-2-il)-6-metil-2-fenil-4-(trifluorometilo)piridina, 1-óxido de 2-bromo-3-(5-(3,4-dihidroxi-5-nitrofenil)-1-metil-1H-pirrol-2-il)-4,5,6-trimetilpiridina, 1-óxido de 2-cloro-3-(5-(3,4-dihidroxi-5-nitrofenil)-1-metil-1H-pirrol-2-il)-4,5,6-trimetilpiridina, 1-óxido de 3-(5-(3,4-dihidroxi-5-nitrofenil)-1-metil-1H-pirrol-2-il)-2-(trifluorometilo)piridina, 1-óxido de 2,5-dicloro-3-(5-(3,4-dihidroxi-5-nitrofenil)-1-metil-1H-pirrol-2-il)-4,6-dimetilpiridina, 1-óxido de 3-(5-(3,4-dihidroxi-5-nitrofenil)-1-metil-1H-pirrol-2-il)-5-(trifluorometilo)piridina, 1-óxido de 3-(5-(3,4-dihidroxi-5-nitrofenil)-1-metil-1H-pirrol-2-il)-2-fluoropiridina, 1-óxido de 4-(5-(3,4-dihidroxi-5-nitrofenil)-1-metil-1H-pirrol-2-il)-2-fluoropiridina, 1-óxido de 2-(5-(3,4-dihidroxi-5-nitrofenil)-3-(etoxicarbonil)-1-metil-1H-pirrol-2-il)-6-fluoropiridina, 1-óxido de 2-cloro-3-(5-(3,4-dihidroxi-5-nitrofenil)-1-metil-1H-pirrol-2-il)-6-metilpiridina, 1-óxido de 2-bromo-3-(5-(3,4-dihidroxi-5-nitrofenil)-1-metil-1H-pirrol-2-il)-6-metilpiridina y 1-óxido 2-bromo-5-cloro-3-(5-(3,4-dihidroxi-5-nitrofenil)-1-metil-1H-pirrol-2-il)-4,6-dimetilpiridina.

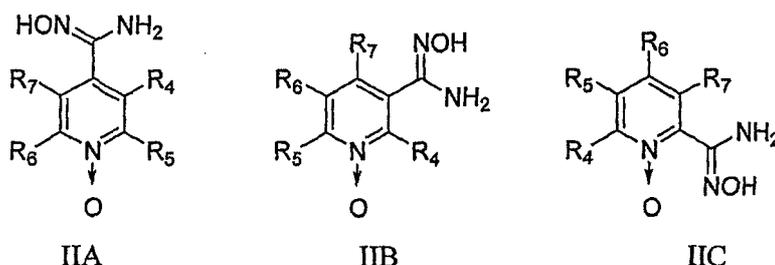
50 Se describen compuestos de la fórmula general anterior (I) que tienen como unidad central un resto 2H-tetrazol-2,5-diilo e incluyen 1-óxido de 3-(5-(3,4-dihidroxi-5-nitrofenil)-2H-tetrazol-2-il)-4-(trifluorometilo)piridina, 1-óxido de 5-(5-(3,4-dihidroxi-5-nitrofenil)-2H-tetrazol-2-il)-2-(trifluorometilo)piridina, 1-óxido de 3,5-dicloro-4-(5-(3,4-dihidroxi-5-nitrofenil)-2H-tetrazol-2-il)piridina, 1-óxido de 3-(5-(3,4-dihidroxi-5-nitrofenil)-2H-tetrazol-2-il)-2-(trifluorometilo)piridina y 1-óxido de 3-(5-(3,4-dihidroxi-5-nitrofenil)-2H-tetrazol-2-il)-5-(trifluorometilo)piridina.

55 Se describen compuestos de la fórmula general anterior (I) que tienen como unidad central un resto 1,2,3-tiadiazol-4,5-diilo e incluyen 1-óxido de 3-(4-(3,4-dihidroxi-5-nitrofenil)-1,2,3-tiadiazol-5-il)-4-(trifluorometilo)piridina, 1-óxido de 2-cloro-3-(4-(3,4-dihidroxi-5-nitrofenil)-1,2,3-tiadiazol-5-il)-4,6-dimetilpiridina, 1-óxido de 3-(4-(3,4-dihidroxi-5-nitrofenil)-1,2,3-tiadiazol-5-il)-2-metil-6-(trifluorometilo)piridina, 1-óxido de 5-(4-(3,4-dihidroxi-5-nitrofenil)-1,2,3-tiadiazol-5-il)-2-(trifluorometilo)piridina, 1-óxido de 5-(4-(3,4-dihidroxi-5-nitrofenil)-1,2,3-tiadiazol-5-il)-2-metil-4-(trifluorometilo)piridina, 1-óxido de 3-(4-(3,4-dihidroxi-5-nitrofenil)-1,2,3-tiadiazol-5-il)-2,6-dimetil-4-(trifluorometilo)piridina, 1-óxido de 3,5-dicloro-4-(4-(3,4-dihidroxi-5-nitrofenil)-1,2,3-tiadiazol-5-il)piridina, 1-óxido de 3-(4-(3,4-dihidroxi-5-nitrofenil)-1,2,3-tiadiazol-5-il)-6-metil-2-fenil-4-(trifluorometilo)piridina, 1-óxido de 2-bromo-3-(4-(3,4-dihidroxi-5-nitrofenil)-1,2,3-tiadiazol-5-il)-4,5,6-trimetilpiridina, 1-óxido de 2-cloro-3-(4-(3,4-dihidroxi-5-nitrofenil)-1,2,3-tiadiazol-5-il)-4,5,6-trimetilpiridina, 1-óxido de 3-(4-(3,4-dihidroxi-5-nitrofenil)-1,2,3-tiadiazol-5-il)-2-(trifluorometilo)piridina, 1-óxido de 2,5-dicloro-3-(4-(3,4-dihidroxi-5-nitrofenil)-1,2,3-tiadiazol-5-il)-4,6-dimetilpiridina, 1-óxido de 3-(4-(3,4-dihidroxi-5-nitrofenil)-1,2,3-tiadiazol-5-il)-5-(trifluorometilo)piridina, 1-óxido de 3-(4-(3,4-dihidroxi-5-nitrofenil)-1,2,3-tiadiazol-5-il)-2-fluoropiridina, 1-óxido de 4-(4-(3,4-dihidroxi-5-nitrofenil)-1,2,3-tiadiazol-5-il)-2-

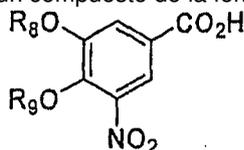
fluoropiridina, 1-óxido de 2-(4-(3,4-dihidroxi-5-nitrofenil)-1,2,3-tiadiazol-5-il)-6-fluoropiridina, 1-óxido de 2-cloro-3-(4-(3,4-dihidroxi-5-nitrofenil)-1,2,3-tiadiazol-5-il)-6-metilpiridina, 1-óxido de 2-bromo-3-(4-(3,4-dihidroxi-5-nitrofenil)-1,2,3-tiadiazol-5-il)-6-metilpiridina y 1-óxido de 2-bromo-5-cloro-3-(4-(3,4-dihidroxi-5-nitrofenil)-1,2,3-tiadiazol-5-il)-4,6-dimetilpiridina.

5 Se describen compuestos de la fórmula general anterior (I) que tienen como unidad central un resto tiazol-2,4-diilo e incluyen 1-óxido de 3-(4-(3,4-dihidroxi-5-nitrofenilo)tiazol-2-il)-4-trifluorometilo)piridina, 1-óxido de 2-cloro-3-(4-(3,4-dihidroxi-5-nitrofenilo)tiazol-2-il)-4,6-dimetilpiridina, 1-óxido de 3-(4-(3,4-dihidroxi-5-nitrofenilo)tiazol-2-il)-2-metil-6-(trifluorometilo)piridina, 1-óxido de 5-(4-(3,4-dihidroxi-5-nitrofenilo)tiazol-2-il)-2-(trifluorometilo)piridina, 1-óxido de 5-(4-(3,4-dihidroxi-5-nitrofenilo)tiazol-2-il)-2-metil-4-(trifluorometilo)piridina, 1-óxido de 3-(4-(3,4-dihidroxi-5-nitrofenilo)tiazol-2-il)-2,6-dimetil-4-(trifluorometilo)piridina, 1-óxido de 3,5-dicloro-4-(4-(3,4-dihidroxi-5-nitrofenilo)tiazol-2-il)piridina, 1-óxido de 3-(4-(3,4-dihidroxi-5-nitrofenilo)tiazol-2-il)-6-metil-2-fenil-4-(trifluorometilo)piridina, 1-óxido de 2-bromo-3-(4-(3,4-dihidroxi-5-nitrofenilo)tiazol-2-il)-4,5,6-trimetilpiridina, 1-óxido de 2-cloro-3-(4-(3,4-dihidroxi-5-nitrofenilo)tiazol-2-il)-4,5,6-trimetilpiridina, 1-óxido de 3-(4-(3,4-dihidroxi-5-nitrofenilo)tiazol-2-il)-2-(trifluorometilo)piridina, 1-óxido de 2,5-dicloro-3-(4-(3,4-dihidroxi-5-nitrofenilo)tiazol-2-il)-4,6-dimetilpiridina, 1-óxido de 3-(4-(3,4-dihidroxi-5-nitrofenilo)tiazol-2-il)-5-(trifluorometilo)piridina, 1-óxido de 3-(4-(3,4-dihidroxi-5-nitrofenilo)tiazol-2-il)-2-fluoropiridina, 1-óxido de 4-(4-(3,4-dihidroxi-5-nitrofenilo)tiazol-2-il)-2-fluoropiridina, 1-óxido de 2-(4-(3,4-dihidroxi-5-nitrofenilo)tiazol-2-il)-6-fluoropiridina, 1-óxido de 2-cloro-3-(4-(3,4-dihidroxi-5-nitrofenilo)tiazol-2-il)-6-metilpiridina, 1-óxido de 2-bromo-3-(4-(3,4-dihidroxi-5-nitrofenilo)tiazol-2-il)-6-nietilpiridina y 1-óxido de 2-bromo-5-cloro-3-(4-(3,4-dihidroxi-5-nitrofenilo)tiazol-2-il)-4,6-dimetilpiridina.

En un caso, los compuestos de la fórmula general I, en la que la unidad central consiste en un resto 1,2,4-oxadiazol-3,5-diilo pueden prepararse por un proceso en el que un compuesto de la fórmula general IIA, IIB o IIC,

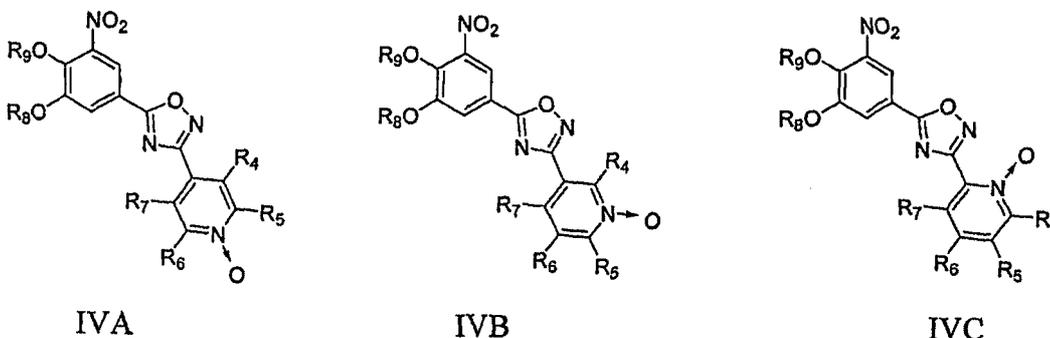


en la que R₄, R₅, R₆ y R₇ son como se definen en la fórmula general I, se somete a una reacción de ciclación que comprende condensación y deshidratación con un compuesto de la fórmula general III,



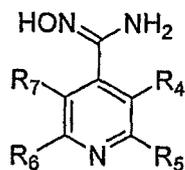
(III),

30 en la que R₈ y R₉, independientemente el uno del otro, representan hidrógeno o grupos protectores adecuados para grupos hidroxilo aromáticos, en condiciones adecuadas para producir derivados de oxadiazol de fórmula IVA, IVB o IVC,

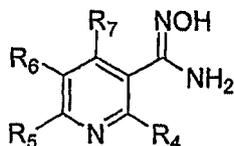


seguido de la retirada de los grupos protectores de hidroxilo para proporcionar los compuestos de la fórmula general I, en la que la unidad central consiste en un resto 1,2,4-oxadiazol-3,5-diilo.

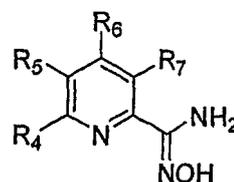
En otro caso, los compuestos de la fórmula general I, en la que la unidad central consiste en un resto 1,2,4-oxadiazol-3,5-diilo pueden prepararse por un proceso en el que un compuesto de la fórmula general VA, VB o VC,



VA

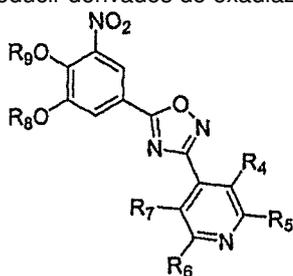


VB

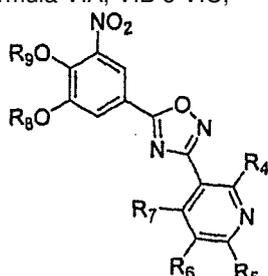


VC

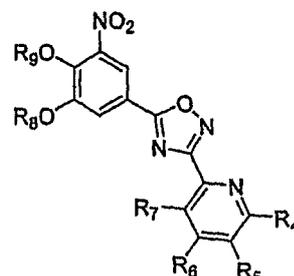
5 en la que R₄, R₅, R₆ y R₇ son como se definen en la fórmula general I, se somete a una reacción de ciclación que comprende condensación y deshidratación con un compuesto de la fórmula general III en condiciones adecuadas para producir derivados de oxadiazol de fórmula VIA, VIB o VIC,



VIA



VIB



VIC

10 seguido de oxidación del átomo de nitrógeno de piridilo para dar un compuesto de acuerdo con la fórmula general IVA, IVB o IVC como se ha mostrado anteriormente y finalmente, si fuera necesario, la retirada de los grupos protectores de hidroxilo para proporcionar los compuestos de la fórmula general I, en la que la unidad central consiste en un resto 1,2,4-oxadiazol-3,5-diilo.

15 En la técnica, son bien conocidos grupos protectores adecuados para grupos hidroxilo aromáticos. Los ejemplos de grupos protectores adecuados para grupos hidroxilo aromáticos incluyen derivados de metilo, etilo, isopropilo, bencilo, 4-metoxibencilo, metoximetilo, benciloximetilo, metoxietoximetilo, tetrahidropiraniolo, fenacilo, alilo, trimetilsililo, *tert*-butildimetilsililo, benciloxicarbonilo, *tert*-butoxicarbonilo, éster, sulfonato, carbamato, fosfinato, acetal y cetal.

20 En un caso, uno de los grupos R₈ y R₉ es hidrógeno y el otro es metilo. En otro caso, R₈ representa metilo y R₉ representa hidrógeno.

25 Los grupos protectores R₈ y R₉ pueden reemplazarse por hidrógeno o un grupo que sea hidrolizable en condiciones fisiológicas. Los grupos protectores R₈ y R₉ pueden retirarse independientemente el uno del otro en etapas de reacción separadas o pueden retirarse en la misma etapa de reacción. Del mismo modo, la inserción de un grupo que sea hidrolizable en condiciones fisiológicas puede tener lugar en la misma o en una etapa de reacción posterior.

30 En la presente divulgación, las condiciones adecuadas para producir derivados de oxadiazol comprenden condiciones que dan el derivado de oxadiazol con alto rendimiento y pureza. Preferentemente, el rendimiento del derivado de oxadiazol deseado es al menos el 70 %, más preferentemente del 75 al 99 %, incluso más preferentemente del 80 a 97 %, y lo más preferentemente del 85 al 95 %. Preferentemente, la pureza del derivado de oxadiazol deseado es al menos el 90 %, más preferentemente al menos el 95 %, incluso más preferentemente al menos 99 %, y lo más preferentemente al menos 99,5 %. Siguiendo las enseñanzas de la presente invención, el experto puede determinar de forma rutinaria las condiciones de reacción más adecuadas para optimizar el rendimiento y la pureza del oxadiazol. Los parámetros que deben tomarse en consideración por el experto incluyen, pero sin limitación, reactivos que afectan a los agentes de condensación y deshidratación, la elección de los grupos protectores R₈ y R₉, el sistema de disolventes, la temperatura de reacción y el tiempo de reacción y la solubilidad de los reactivos.

45 El compuesto de la fórmula general III requiere activación antes de condensación con un compuesto de fórmula IIA-IIC o VA-VC. Los reactivos adecuados para la activación del compuesto de fórmula III incluyen 1,1-carbonildiimidazol, cloruro de tionilo, cloruro de sulfonilo, N,N'-diciclohexilcarbodiimida, 1-hidroxibenzotriazol y N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida, fosgeno, PCl₃, POCl₃, PCl₅, anhídruos, triclorotriazina y clorodimetoxitriazina y similares. Son particularmente preferibles 1,1-carbonildiimidazol y cloruro de tionilo. En algunos casos, pueden emplearse los mismos reactivos para efectuar la etapa de ciclación, que consiste en condensación y deshidratación. Los reactivos alternativos para efectuar la condensación y/o deshidratación incluyen piridina y fluoruro de

tetrabutilamonio. Preferentemente, la deshidratación puede efectuarse por calentamiento térmico de la mezcla de reacción junto con los reactivos mencionados anteriormente.

5 El compuesto de la fórmula general III puede activarse con un exceso de un reactivo, tal como cloruro de tionilo en un disolvente adecuado o sin la necesidad de disolvente adicional. Si se prefiere, después puede retirarse el reactivo en exceso, por ejemplo mediante destilación, y reemplazarse por un disolvente y otro reactivo, tal como piridina para efectuar las etapas de condensación y deshidratación. Los sistemas de disolventes preferidos para la activación del compuesto de la fórmula general III, y la ciclación con compuestos de las fórmulas generales IIA-IIC o VA-VC son disolventes apróticos dipolares que incluyen dimetilformamida, dimetilsulfóxido, dimetilacetamida y N-
10 metilpirrolidinona. Son particularmente preferibles dimetilsulfóxido y dimetilacetamida.

15 Las temperaturas de reacción y los tiempos de reacción adecuados dependen de la reactividad de los reactivos utilizados para efectuar la condensación y la deshidratación. Preferentemente, la temperatura de reacción está en el intervalo de 0 °C al punto de ebullición del sistema de disolventes utilizado, más preferentemente en el intervalo de 20 a 150 °C, y lo más preferentemente en el intervalo de 25 a 120 °C. Preferentemente, el tiempo de reacción está en el intervalo de 30 minutos a 24 horas, más preferentemente en el intervalo de 1 hora a 18 horas, y lo más preferentemente de 2 a 6 horas.

20 En un caso alternativo, la reacción de condensación y deshidratación se realiza en presencia de una base orgánica o inorgánica. Las bases adecuadas preferidas incluyen trietilamina, tributilamina, 2,6-lutidina, N-metilmorfolina, piridina, imidazol, N-metilimidazol y 4-dimetilaminopiridina. Las bases particularmente preferidas incluyen piridina, N-metilimidazol y 4-dimetilaminopiridina.

25 En otro caso, la condensación y la deshidratación se realizan en dos etapas de reacción separadas. En este caso particular, pueden utilizarse diferentes agentes de condensación y deshidratación y sistemas de disolvente para optimizar el rendimiento y pureza del producto obtenido.

30 En otro caso más, la condensación y la deshidratación se realizan secuencialmente en el mismo recipiente sin aislamiento de los O-acilados. En este caso particular, los reactivos que realizan la condensación y la deshidratación pueden ser iguales o diferentes pero son preferentemente idénticos.

35 Las cantidades de reactivos que efectúan la condensación y deshidratación no son críticas. Las cantidades típicas que efectúan la condensación y deshidratación incluyen al menos una cantidad de 1 mol, preferentemente de 2,1 mol a 5 mol, más preferentemente de 2,2 a 4 mol, y lo más preferentemente de 2,3 mol a 3 mol, por mol de derivado de piridina. En casos en los que los reactivos que realizan la condensación y la deshidratación también sirven como disolvente o codisolvente, la cantidad en exceso puede ser mucho mayor.

40 Como se ha mencionado anteriormente, la invención puede incluir una etapa en la que el átomo de nitrógeno del resto piridilo VIA, VIB o VIC se oxida en las condiciones adecuadas en el derivado de N-óxido de piridilo correspondiente IVA, IVB o IVC después de la reacción de ciclación.

En la presente divulgación, las condiciones oxidativas adecuadas para producir el N-óxido de piridilo comprenden condiciones que dan el derivado de -N-óxido de piridilo con alto rendimiento y pureza.

45 Preferentemente, el rendimiento del N-óxido de piridilo deseado es al menos el 90 %, más preferentemente del 92 al 99 %, incluso más preferentemente del 94 al 98 %, y lo más preferentemente del 95 al 97 %. Preferentemente, la pureza del derivado de N-óxido de piridilo deseado es al menos el 90 %, más preferentemente al menos el 95 %, incluso más preferentemente al menos el 99 %, y lo más preferentemente al menos 99,5 %. Siguiendo las enseñanzas de la presente invención, el experto puede determinar de forma rutinaria las condiciones de reacción
50 más adecuadas para optimizar el rendimiento y la pureza del N-óxido de piridilo. Los parámetros que deben tomarse en consideración por el experto incluyen, pero sin limitación, agente de oxidación, cantidad de agente de oxidación, elección de los grupos protectores, sistema de disolventes, temperatura de reacción y tiempo de reacción, y solubilidad de los reactivos.

55 Los agentes de oxidación preferidos incluyen peróxido de hidrógeno, MnO₂, ácido peracético, ácido trifluoroperacético, t-butilhidroperóxido, ácido m-cloroperóxibenzoico, ácidos persulfúricos, Oxona®, complejo de urea y peróxido de hidrógeno, y anhídrido trifluoroacético, clorocromato de piridinio e iones permanganato. Se prefiere particularmente complejo de urea y peróxido de hidrógeno, y anhídrido trifluoroacético.

60 La cantidad preferida de agente de oxidación está en el intervalo de cantidades equimolares a un exceso de 2 0 veces con respecto al derivado de piridina. Preferentemente, la cantidad de agente de oxidación está en el intervalo de exceso de 1,2 veces a 10 veces, más preferentemente de exceso de 1,5 veces a 8 veces y lo más preferentemente un exceso de 2 veces a 5 veces.

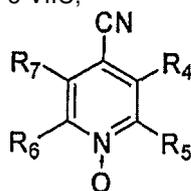
65 Son sistemas de disolventes preferidos para realizar la oxidación, disolventes que son inertes para el agente de oxidación. Se prefieren particularmente disolvente halogenados, tales como diclorometano, cloroformo, clorobenceno

y tetracloruro de carbono, disolventes aromáticos, tales como benceno y tolueno, alcanos, tales como ciclohexano y hexano, y éteres, tales como THF, 1,4-dioxano y *tert*-butilmetiléter.

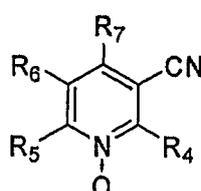
5 Las temperaturas de reacción y los tiempos de reacción adecuados dependen de la reactividad del agente de oxidación utilizado. Preferentemente, la temperatura de reacción está en el intervalo de 0 °C al punto de ebullición del sistema de disolventes utilizado, más preferentemente en el intervalo de 20 a 100 °C, y lo más preferentemente en el intervalo de 40 a 80 °C. Preferentemente, el tiempo de reacción está en el intervalo de 30 minutos a 24 horas, más preferentemente en el intervalo de 1 hora a 18 horas, y lo más preferentemente 2 a 6 horas.

10 La oxidación del átomo de nitrógeno de piridilo puede realizarse en cualquier etapa del proceso de preparación de compuestos de acuerdo con la fórmula general I. Preferentemente, la oxidación se realiza antes de la formación de los compuestos de las fórmulas IIA-IIC, o como alternativa después de la formación del anillo de oxadiazol como en compuestos de las fórmulas VIA-VIC.

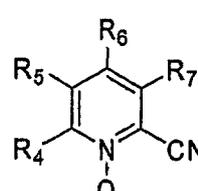
15 En otro caso, los compuestos de fórmula IIA, IIB o IIC se preparan haciendo reaccionar los compuestos de la fórmula general VIIA, VIIB o VIIC,



VIIA



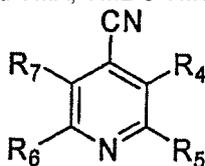
VIIB



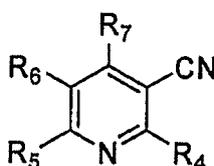
VIIC

con hidroxilamina en presencia de un agente de quelación en las condiciones de reacción adecuadas.

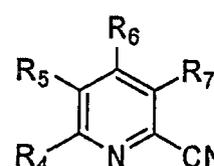
20 En otro caso, los compuestos de fórmula VA, VB o VC se preparan haciendo reaccionar los compuestos de la fórmula general VIIIA, VIIB o VIIC,



VIIIA



VIIB



VIIC

con hidroxilamina en presencia de un agente de quelación en las condiciones de reacción adecuadas.

25 En la presente divulgación, las condiciones de reacción adecuadas de las reacciones anteriores comprenden condiciones que dan el derivado de amidoxima con alto rendimiento y pureza. Preferentemente, el rendimiento del derivado de amidoxima deseado es al menos 70 %, más preferentemente del 72 al 95 %, incluso más preferentemente del 75 al 90 %, y lo más preferentemente del 78 al 85 %. Preferentemente, la pureza del derivado de amidoxima deseado es al menos 90 %, más preferentemente al menos 95 %, incluso más preferentemente al menos 96 %, y lo más preferentemente al menos 97 %. Siguiendo las enseñanzas de la presente divulgación, el experto puede determinar de forma rutinaria las condiciones de reacción más adecuadas para optimizar el rendimiento y la pureza de la amidoxima. Los parámetros que deben tomarse en consideración por el experto incluyen, pero sin limitación, la cantidad de hidroxilamina, la elección del catalizador, la naturaleza de los sustituyentes R₄ R₇, el sistema de disolventes, la temperatura de reacción y el tiempo de reacción, y la solubilidad de los reactivos.

35 La cantidad preferida de hidroxilamina está en el intervalo de cantidades equimolares a un exceso de 50 veces con respecto al derivado de piridina. Preferentemente, la cantidad de hidroxilamina está en el intervalo de exceso de 1,2 veces a 20 veces, más preferentemente exceso de 1,5 a 10 veces y lo más preferentemente exceso de 3 veces a 5 veces.

40 Los agentes quelantes preferidos incluyen 8-hidroxiquinolina, orto-fenantrolina e hidratos y derivados de las mismas. La cantidad preferida de agente quelante está en el intervalo de 0,1-10 % mol, más preferentemente de 0,5-5 %mol, más preferentemente de 0,75-3 %mol y lo más preferentemente de 1 - 1,5 %mol.

45 El sistema de disolventes no está particularmente limitado e incluye agua, alcoholes, tales como metanol, etanol o isopropanol, éteres, tales como THF o 1,4-dioxano, y disolventes apróticos dipolares, tales como dimetilsulfóxido y similares o mezclas de estos disolventes.

50 Preferentemente, la temperatura de reacción está en el intervalo de 0 °C al punto de ebullición del sistema de

disolventes utilizado, más preferentemente en el intervalo de 20 a 100 °C y lo más preferentemente en el intervalo de 40 a 80 °C. Preferentemente, el tiempo de reacción está en el intervalo de 30 minutos a 24 horas, más preferentemente en el intervalo de 1 hora a 18 horas, y lo más preferentemente 2 a 8 horas.

5 Para la preparación de composiciones farmacéuticas de fórmula general (I), se mezclan vehículos farmacéuticamente aceptables con los compuestos activos. Los vehículos farmacéuticamente aceptables pueden ser sólidos o líquidos. Las preparaciones en forma sólida incluyen polvos, comprimidos, gránulos dispersables y cápsulas. Un vehículo sólido puede ser una o más sustancias que pueden actuar también como diluyentes, agentes aromatizantes, solubilizantes, lubricantes, agentes de suspensión, aglutinantes o agentes disgregantes de comprimidos; también puede ser un material encapsulante.

10 Preferentemente, la preparación farmacéutica está en forma de dosificación unitaria, por ejemplo, una preparación envasada, conteniendo el envase cantidades discretas de la preparación tal como comprimidos, cápsulas y polvos empacquetados en viales o ampollas.

15 Las dosificaciones pueden variar dependiendo de los requerimientos del paciente, la gravedad de la enfermedad y el compuesto particular que se va a emplear. Por comodidad, la dosificación diaria total se puede dividir y administrar en porciones a lo largo del día. La determinación de la dosificación apropiada para una situación particular está dentro de la experiencia de los expertos en la técnica médica.

20 Materiales y Métodos

Ensayo de actividad COMT en ratones

25 Se usaron en todos los experimentos muestras de hígado de ratones NMRI de 60 días de edad que pesaban 20-30 g (Harlan-Interfauna Ibérica, Barcelona, España) y mantenidas, diez por jaula, en condiciones ambientales controladas (ciclo de luz/oscuridad de 12 h y temperatura ambiente de 24 °C). En los experimentos se usaron los tejidos perfundidos con solución salina, obtenidos de ratones anestesiados con pentobarbitona (60 mg/kg). Los tejidos se extirparon inmediatamente y se homogeneizaron en tampón fosfato 5 mM, pH 7,8 y se almacenaron a -80 °C.

30 La actividad COMT se evaluó en función de la capacidad de metilar la adrenalina a metanefrina, tal y como se ha descrito previamente (Vieira-Coelho, M.A., Soares-da-Silva, P., *Brain Res*, 1999, 821, 69-78). Se preincubaron alícuotas de 0,5 ml de homogeneizados de hígado durante 20 min con 0,4 ml de tampón fosfato (5 mM); acto seguido, la mezcla de reacción se incubó durante 10 min con adrenalina (500 µM; 0,1 ml) en presencia de una concentración saturante de S-adenosil-L-metionina, el donador de metilo (250 µM). El medio de incubación contenía también pargilina (100 µM), MgCl₂ (100 µM) y EGTA (1 mM). La preincubación y la incubación se efectuaron a 37 °C en condiciones de protección de la luz con agitación continua y sin oxigenación. Al final del periodo de incubación los tubos se transfirieron a hielo y la reacción se detuvo mediante la adición de 200 µl de ácido perclórico 2 M. Las muestras se centrifugaron después (200 x g, 4 min, 4 °C), y se usaron 500 µl de alícuotas del sobrenadante, filtradas sobre filtros de tubo Spin-X con tamaño de poro de 0,22 µm (Costar) para el ensayo de metanefrina mediante cromatografía líquida de alta presión con detección electroquímica.

40 En experimentos diseñados para evaluar los efectos de los compuestos de ensayo sobre la COMT hepática, los compuestos de ensayo (en carboximetilcelulosa al 0,5 %) se administraron mediante una sonda gástrica a ratones mantenidas en ayunas durante la noche. Acto seguido, a intervalos definidos, se les extirpó el hígado y se usó para determinar la actividad COMT tal y como se ha descrito anteriormente. Cuando fue oportuno, se usaron soluciones blanco que contenían carboximetilcelulosa al 0,5 % como control.

Ensayo de actividad COMT en ratas

50 Se usaron en todos los experimentos hígados de ratas Wistar macho de 60 días de edad que pesaban 240-260 g (Harlan-Interfauna Ibérica, Barcelona, España), mantenidas, dos por jaula, en condiciones ambientales controladas (ciclo de luz/oscuridad de 12 h y temperatura ambiente de 24 °C). Tras su decapitación, los órganos se extirparon inmediatamente y se homogeneizaron en tampón fosfato 5 mM de pH 7,8. La actividad COMT se evaluó en función de la capacidad de metilar la adrenalina a metanefrina. Se preincubaron alícuotas de 0,5 ml de homogeneizados de hígado durante 20 min con 0,4 ml de tampón fosfato (5 mM); acto seguido, la mezcla de reacción se incubó durante 5 min con epinefrina (1000 µM; 0,1 ml) en presencia de una concentración saturante de S-adenosil-L-metionina (500 µM), el donador de metilo; el medio de incubación contenía también pargilina (100 µM), MgCl₂ (100 µM) y EGTA (1 mM). La preincubación y la incubación se efectuaron a 37 °C en condiciones de protección de la luz con agitación continua y sin oxigenación.

60 En experimentos diseñados para evaluar la biodisponibilidad oral de las sustancias de ensayo, se administraron los compuestos mediante una sonda gástrica a ratas mantenidas en ayunas. Acto seguido, a intervalos definidos, los animales se sacrificaron mediante decapitación y se les extirpó el hígado y se usó para determinar la actividad COMT tal y como se ha descrito anteriormente. Al final del periodo de incubación (5 min) los tubos se transfirieron a

hielo y la reacción se detuvo mediante la adición de 200 µl de ácido perclórico 2 M. Las muestras se centrifugaron después (200 x g, 4 min, 4 °C), y se usaron 500 µl de alícuotas del sobrenadante, filtradas sobre filtros de tubo Spin-X con tamaño de poro de 0,22 µm (Costar), para el ensayo de metanefrina. El ensayo de metanefrina se efectuó mediante cromatografía líquida de alta presión con detección electroquímica. Los límites inferiores para la detección de la metanefrina variaron de 350 a 500 fmol (0,5 a 1,0 pmol/mg de proteína/h).

Niveles de L-DOPA y 3-O-metil-L-DOPA en plasma

A ratas mantenidas en ayunas durante la noche se les administró por vía oral tolcapona, entacapona y los compuestos de fórmula general I (todos a 3 mg/kg) o vehículo (carboximetilcelulosa al 0,5 %, 4 ml/kg). Al cabo de 1, 6 o 23 horas, a las ratas se les administró por vía oral L-DOPA (12 mg/kg) más benserazida (3 mg/kg) o con vehículo (carboximetilcelulosa al 0,5 %, 4 ml/kg). Una hora más tarde las ratas se anestesiaron con pentobarbitona sódica (60 mg/kg, i.p.), se les extrajo sangre de la vena cava y se les extirpó rápidamente todo el cerebro. Las muestras de sangre se centrifugaron durante 15 min a 3.000 g (4 °C) y las muestras de plasma se almacenaron a -80 °C hasta el ensayo de la L-DOPA y la 3-O-metil-L-DOPA. Todas las intervenciones de los animales se efectuaron de acuerdo con la Directiva Europea número 86/609, y las normas de la "Guía para el Cuidado y Uso de Animales de Laboratorio", 7ª edición, 1996, Instituto para la Investigación de Animales de Laboratorio (ILAR), Washington, DC.

Ensayo de la L-DOPA y los derivados catecólicos

La L-DOPA y la 3-O-metil-L-DOPA en las muestras de sangre se ensayaron mediante HPLC con detección electroquímica, tal y como se ha descrito previamente (Soares-da-Silva et al., *Brain Res.* 2000; 863:293-297). En resumen, se inyectaron alícuotas de 20 µl en el cromatógrafo. El sistema cromatográfico consistía en una bomba (Gilson 307) y una columna ODS2 de acero inoxidable de 5 µm (Biophase; Bioanalytical Systems, West Lafayette, IN) de 25 cm de longitud y 4,6 mm de diámetro; las muestras se inyectaron mediante un inyector de muestras automático (Gilson 231) unido a un sistema de dilución Gilson (Gilson 401). La fase móvil era una solución de ácido cítrico desgasificada 0,1 mM; octilsulfato sódico 0,5 mM; acetato sódico 0,1 M; Na₂EDTA 0,17 mM; dibutilamina 1 mM y metanol (10 % v/v), ajustada a pH 3,5 con PCA 2 M y se bombeó a una velocidad de 1,0 ml min⁻¹. La detección se efectuó electroquímicamente con un electrodo de carbono vítreo, un electrodo de referencia Ag/AgCl y un detector amperométrico (Gilson 142); la celda detectora se operó a 0,75 V. La corriente producida se monitorizó usando el software de HPLC Gilson Unipoint.

Toxicidad celular

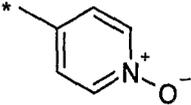
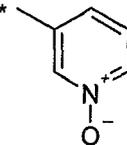
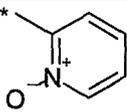
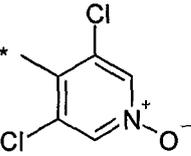
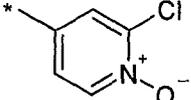
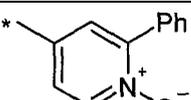
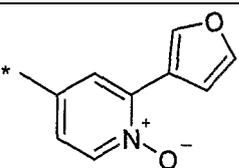
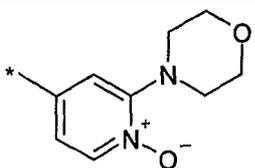
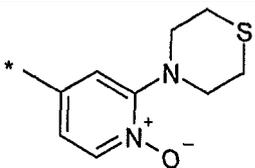
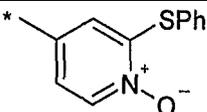
El método, que detecta la toxicidad celular de una sustancia de ensayo, sigue el descrito por Pedrosa y Soares-da-Silva (*Br. J. Pharmacol.*, 137, 1 1305-1313, 2002). Brevemente, se sembraron células de neuroblastoma de ratones Neuro 2A en placas de 96 pocillos en 200 µl por pocillo de medio de cultivo para la adhesión celular (CMA), en atmósfera humidificada de CO₂/aire (5%/95%) a 37 °C. Los controles del sistema de ensayo antes de las incubaciones consistían en un control morfológico (microscopio óptico) de las células cultivadas: adhesión, proliferación y densidad. Cinco días después de la siembra (24 h después de la confluencia de las células), los compuestos de ensayo se incubaron durante 24 h con las células cultivadas. Se llevaron a cabo en paralelo cultivos sin compuesto de ensayo o con etanol como controles negativo y positivo. Todas las incubaciones contenían el mismo porcentaje de disolvente necesario para el compuesto de ensayo.

La viabilidad celular se midió usando calceína-AM (Molecular Probes, Eugene, O, Estados Unidos). La calceína-AM permeable a través de la membrana, un colorante no fluorescente, es absorbida y convertida por las esterasas intracelulares en calceína no permeable a través de la membrana, la cual emite una fluorescencia verde. Tras el tratamiento con el compuesto de ensayo o el vehículo durante 24 h, las células se lavaron dos veces con medio de Hanks (composición del medio, en mM: NaCl, 137; KCl, 5; MgSO₄, 0,8; Na₂HPO₄, 0,33; KH₂PO₄, 0,44; CaCl₂, 0,25; MgCl₂, 1,0; Tris HCl, 0,15 y butirato sódico, 1,0, pH = 7,4) y se cargaron con calceína-AM 2 µM en medio de Hanks, a temperatura ambiente durante 30 min. Se midió la fluorescencia a las longitudes de onda de 485 nm de excitación y 530 nm de emisión en un lector multiplaca. Para determinar la tinción mínima para la calceína-AM (calceína_{min}), se trataron ocho pocillos con etanol 30 min antes de la adición de la calceína-AM. El porcentaje de viabilidad se calculó entonces como $[(\text{calceína}_{\text{muestra}} - \text{calceína}_{\text{min}}) / (\text{calceína}_{\text{control}} - \text{calceína}_{\text{min}})] \times 100$.

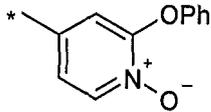
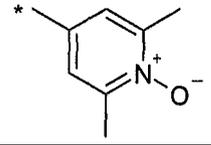
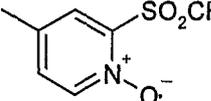
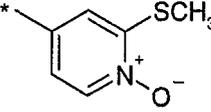
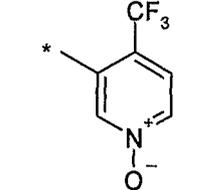
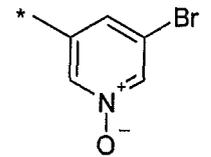
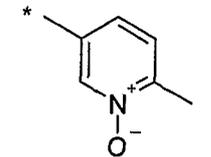
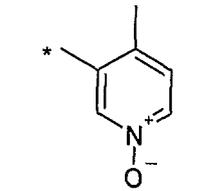
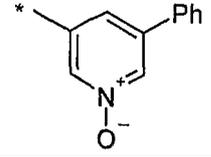
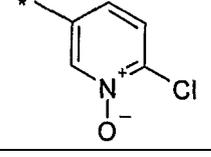
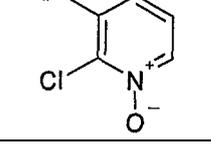
Resultados

La Tabla 1 muestra los efectos de inhibidores convencionales de la COMT, la tolcapona y la entacapona, y de los compuestos de fórmula general I sobre la actividad COMT en hígado de rata 3 h después de su administración oral (3 mg/kg). En la Tabla 1 se muestra también la viabilidad celular tras 24 h de exposición a la tolcapona, la entacapona y los compuestos de fórmula general I (todos a 30 µM) en células Neuro 2A.

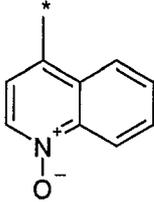
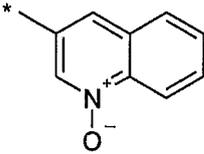
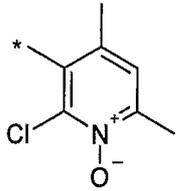
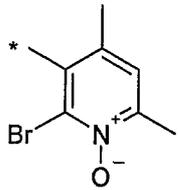
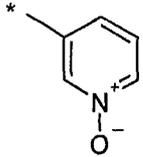
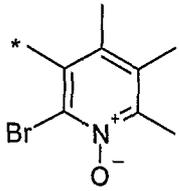
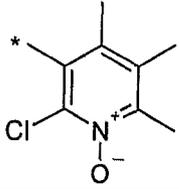
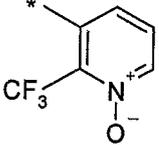
Tabla 1. Actividad COMT en hígado de rata (% de control) tras la administración (oral) de 3 mg/kg de los compuestos listados y Viabilidad de las células de Neuro 2A (% de células viables)

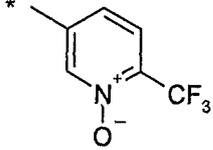
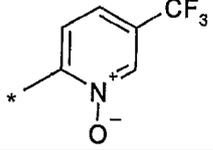
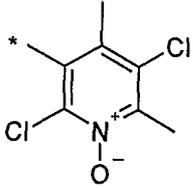
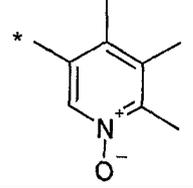
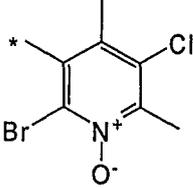
| Nº | (X)n, (Y)n | R3 | Actividad COMT (% de control) | % de células viables |
|------------|------------|---|-------------------------------|----------------------|
| Tolcapona | | | 13,9 | 27,2 |
| Entacapona | | | 79,8 | 81,4 |
| 1 | n = m = 0 | -CH ₃ | 59,9 | 55,1 |
| 2 | n = m = 0 | -CH ₃ | 78,8 | 92,5 |
| 3 | n = m = 0 | -CH ₃ | 63,6 | 100,5 |
| 4 | n = m = 0 |  | 42,1 | 98,3 |
| 5 | n = m = 0 |  | 58,4 | 93,8 |
| 6 | n = m = 0 |  | 101,0 | 107,1 |
| 7 | n = m = 0 |  | 14,2 | 56,9 |
| 8 | n = m = 0 |  | 55,4 | 106,7 |
| 9 | n = m = 0 |  | 80,6 | 79,7 |
| 10 | n = m = 0 |  | 95,2 | 69,3 |
| 11 | n = m = 0 |  | 63,9 | 105,7 |
| 12 | n = m = 0 |  | 92,9 | 91,7 |
| 13 | n = m = 0 |  | 102,3 | |

ES 2 545 178 T3

| Nº | (X)n, (Y)n | R3 | Actividad COMT (% de control) | % de células viables |
|----|------------|---|-------------------------------|----------------------|
| 14 | n = m = 0 |  | 76,8 | 83,5 |
| 15 | n = m = 0 |  | 79,2 | 97,1 |
| 16 | n = m = 0 |  | 85,9 | 64,6 |
| 17 | n = m = 0 |  | 89,9 | 96,0 |
| 18 | n = m = 0 |  | 21,2 | 93,4 |
| 19 | n = m = 0 |  | 45,2 | 100,1 |
| 20 | n = m = 0 |  | 56,6 | |
| 21 | n = m = 0 |  | 95,6 | |
| 22 | n = m = 0 |  | 111,6 | |
| 23 | n = m = 0 |  | 43 | 41,1 |
| 24 | n = m = 0 |  | 71,8 | 93,7 |

| Nº | (X)n, (Y)n | R3 | Actividad COMT (% de control) | % de células viables |
|----|------------|----|-------------------------------|----------------------|
| 25 | n = m = 0 | | 23,1 | 100,2 |
| 26 | n = m = 0 | | 35,5 | 110,9 |
| 27 | n = m = 0 | | 47,5 | 95,7 |
| 28 | n = m = 0 | | 11,3 | 87,0 |
| 29 | n = m = 0 | | 10,9 | 62,2 |
| 30 | n = m = 0 | | 8,8 | 81,8 |
| 31 | n = m = 0 | | 0,8 | 37,2 |
| 32 | n = m = 0 | | 9,7 | 26,6 |
| 33 | n = m = 0 | | 39,8 | 45,0 |

| Nº | (X)n, (Y)n | R3 | Actividad COMT (% de control) | % de células viables |
|----|------------------------------|---|-------------------------------|----------------------|
| 34 | n = m = 0 |  | 88,6 | 89,0 |
| 35 | n = m = 0 |  | 81,2 | 88,0 |
| 36 | n = m = 0 |  | 22,9 | 76,3 |
| 37 | n = m = 0 |  | 42,5 | 92,3 |
| 38 | n = m = 0 |  | 16,3 | 86,0 |
| 39 | X=CH ₂ , n=1, m=0 |  | 53,8 | 94,9 |
| 40 | n = m = 0 |  | 55,2 | 69,1 |
| 41 | n = m = 0 |  | 14 | 95,1 |
| 42 | n = m = 0 |  | 9,4 | 96,4 |

| Nº | (X)n, (Y)n | R3 | Actividad COMT (% de control) | % de células viables |
|----|---|---|-------------------------------|----------------------|
| 43 | X-CH ₂ , n=1, m=0 |  | 27,2 | 101,5 |
| 44 | X = CH ₂ , n = 1 Y = O , m = 1 |  | 24,5 | |
| 45 | n = m = 0 |  | 30,4 | 86,6 |
| 46 | n = m = 0 |  | 43,1 | 53,0 |
| 47 | n = m = 0 |  | 25,2 | 81,2 |

Nota: * representa el punto de unión del sustituyente de N-óxido de piridina a la molécula

Se descubrió también que los compuestos de fórmula general I eran potentes inhibidores de la COMT hepática en ratas, consiguiendo el máximo efecto inhibitor al cabo de 1 h a 3 h después de su administración oral (Tabla 2). El máximo efecto inhibitor de la entacapona (Ent) y la tolcapona (Tolc) se observaron al cabo de 1 h después de su administración (Tabla 2). Nueve horas después de su administración, la entacapona carece de efectos inhibitorios de la COMT y la tolcapona produce efectos inhibitorios mínimos (~ 16 % de inhibición), mientras que los compuestos de fórmula general I siguen inhibiendo la actividad COMT en un 22 % a un 90 % de los niveles de control (Tabla 2).

Tabla 2. Actividad COMT hepática en ratas (% de control) tras administración (oral) de 3 mg/kg de los compuestos listados

| Compuesto | Tiempo (h) | | | |
|------------|------------|------|------|-------|
| | 1 | 3 | 6 | 9 |
| Entacapona | 32,0 | 74,5 | 95,2 | 100,0 |
| Tolcapona | 18,3 | 28,6 | 56,8 | 83,9 |
| 18 | 5,2 | 19,9 | 43,0 | 57,4 |
| 29 | 1,2 | 18,5 | 39,7 | 56,4 |
| 30 | 6,3 | 34,8 | 41,2 | 54,5 |
| 41 | 21,2 | 9,3 | 18,8 | 39,7 |
| 42 | 3,6 | 6,1 | 12,3 | 30,9 |
| 43 | 16,1 | 30,6 | 64,3 | 77,9 |
| 45 | 1,1 | 1,2 | 3,8 | 8,9 |
| 47 | 10,6 | 4,0 | 3,8 | 8,2 |

La Tabla 3 muestra los cambios en porcentaje de los niveles en plasma de la L-DOPA y la 3-O-metil-L-DOPA (3-OMD) de ratas tratadas con L-DOPA más benserazida 2 h después de la administración de la entacapona, la tolcapona y los compuestos de fórmula general I (3 mg/kg). Se les administró L-DOPA más benserazida 1 h antes de la recogida de las muestras de plasma. Este punto de tiempo se eligió ya que representaba el t_{max} para la L-DOPA. Como puede observarse, los compuestos de fórmula general I producían un aumento significativo de la L-DOPA en

plasma acompañado por un marcado descenso de la 3-O-metil-L-DOPA en plasma.

Tabla 3. Efecto de los compuestos listados (3 mg/kg; administración oral) sobre los cambios (% de control) de los niveles en plasma de la L-DOPA y la 3-O-metil-L-DOPA (3-OMD) de ratas tratadas con L-DOPA más benserazida.

| Compuesto | % de aumento de la L-DOPA | % de reducción de la 3-OMD | L-Dopa / 3-OMD |
|------------|---------------------------|----------------------------|----------------|
| Entacapona | 68,5 | -55,6 | 3,8 |
| Tolcapona | 202,4 | -89,0 | 27,6 |
| 18 | 61,4 | -63,9 | 4,5 |
| 29 | 105,1 | -80,7 | 10,6 |
| 30 | 103,5 | -75,0 | 8,1 |
| 41 | 95,2 | -72,3 | 7,1 |
| 42 | 30,7 | -43,4 | 2,3 |
| 43 | 74,9 | -48,3 | 3,4 |
| 45 | 100,8 | -54,3 | 4,4 |
| 47 | 102,9 | -58,5 | 4,9 |

Conclusión

Los compuestos de fórmula general I son inhibidores muy potentes de la catecol-O-metiltransferasa (COMT) con una toxicidad significativamente reducida. Los compuestos de fórmula general I tienen propiedades farmacéuticas potencialmente valiosas en el tratamiento de algunos trastornos del sistema nervioso central y periférico en los que la inhibición de la O-metilación de las catecolaminas puede representar un beneficio terapéutico, tales como trastornos anímicos, la enfermedad de Parkinson y los trastornos parkinsonianos, el síndrome de las piernas inquietas, alteraciones gastrointestinales, estados de formación de edemas y la hipertensión. La posibilidad de usar un inhibidor potente, de acción prolongada y con un perfil de seguridad mejorado abre nuevas perspectivas en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson y los trastornos parkinsonianos, alteraciones gastrointestinales, estados de formación de edemas, y la hipertensión mediante la mejora de la seguridad de los inhibidores nitrocatecólicos de la COMT, al tiempo que mejoran o mantienen la duración y selectividad de la inhibición de la COMT. Esto es particularmente importante cuando se piensa en tratar a pacientes aquejados de la enfermedad de Parkinson que están tomando L-DOPA más un inhibidor periférico de la AADC debido al hecho de que este es un tratamiento a largo plazo.

La invención divulgada en el presente documento se ilustra mediante los siguientes ejemplos y ejemplos comparativos de preparación, que no se deben interpretar como limitantes del ámbito de esta descripción. Para los expertos en la materia serán evidentes rutas alternativas y estructuras análogas.

Ejemplo 1

3-Nitro-5-[3-(1-oxi-piridin-4-il)-[1.2.4]oxadiazol-5-il]-benceno-1,2-diol (compuesto 4, Tabla 1)

a) A una solución agitada de ácido 3,4-dibenciloxi-5-nitrobenzoico (0,5 g, 1,32 mmol) en dimetilformamida (5 ml) a temperatura ambiente se añadió en una porción 1,1-carbonildiimidazol (0,246 g, 1,52 mmol). Después de agitar durante una hora, se añadió en una porción N'-hidroxipiridin-4-carboximidamida (0,208 g, 1,52 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después, la mezcla se agitó a 110 °C durante tres horas y después se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla se vertió en agua enfriada con hielo (100 ml) y se extrajo con isopropanol al 20 %/diclorometano. Los extractos orgánicos se lavaron con agua y salmuera, después se secaron (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó para dejar un residuo sólido que se recristalizó en etanol. Se obtuvo 4-[5-(3,4-bis-benciloxi-5-nitro-fenil)-[1.2.4]oxadiazol-3-il]-piridina en forma de un sólido de color beige (0,395 g, 62 %).

b) Una solución en agitación del compuesto de piridina anterior (0,331 g, 0,689 mmol) en diclorometano (15 ml) se enfrió en un baño de agua enfriada con hielo y se añadió en porciones ácido m-cloroperoxibenzoico (0,179 g, 1,03 mmol). La mezcla resultante se agitó en con refrigeración durante treinta minutos y después a temperatura ambiente durante treinta minutos, momento en el que se enfrió de nuevo en un baño de agua enfriada con hielo. Se añadió más cantidad de ácido m-cloroperoxibenzoico (0,17 g, 1,03 mmol) y después la mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente una hora y media. Se añadió agua (20 ml) y la fase orgánica se separó y se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, agua y salmuera, después se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó para dejar un aceite de color amarillo. La adición de dietil éter provocó la formación de un precipitado, que se retiró por filtración y se recristalizó en una mezcla de diclorometano/isopropanol. Se obtuvo 1-óxido de 4-[5-(3,4-bis-benciloxi-5-nitro-fenil)-[1.2.4]oxadiazol-3-il]-piridina en forma de cristales de color blanco (0,239 g, 70 %).

c) Una solución del dibencil éter anterior (0,232 g, 0,468 mmol) en diclorometano (5 ml) se enfrió a -78 °C con agitación en una atmósfera de argón y se trató gota a gota con tribromuro de boro (0,586 g, 2,34 mmol).

Después, la suspensión de color púrpura intenso resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente durante una hora antes de enfriar de nuevo a -78 °C. La mezcla se inactivó mediante la adición cuidadosa de metanol. Después de agitar a temperatura ambiente durante una hora, los volátiles se evaporaron y el residuo se trató con etanol/tolueno y se evaporó de nuevo. El residuo de color amarillo se trituró con etanol en ebullición y se filtró mientras todavía estaba caliente para dar el producto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,102 g, 69 %) de p.f. 280-282 °C.

Ejemplo 2

10 3-Nitro-5-[3-(1-oxi-piridin-3-il)-[1.2.4] oxadiazol-5-il]-benceno-1,2-diol (compuesto 5, Tabla 1)

15 a) A una solución agitada de ácido 3,4-dimetoxi-5-nitrobenzoico (0,232 g, 1,022 mmol) en dimetilformamida (5 ml) a temperatura ambiente se añadió en una porción 1,1-carbonildiimidazol (0,174 g, 1,073 mmol). La mezcla resultante se agitó durante noventa minutos, momento en el que se añadió en una porción 1-óxido de N'-hidroxipiridin-3-carboximidamida (0,156 g, 1,022 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante dos horas, después a 75 °C durante una noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se vertió en agua (100 ml) y el precipitado se retiró por filtración, se lavó con agua, después se secó al aire y se recristalizó en éter dietílico. Se obtuvo 1-óxido de 3-[5-(3,4-dimetoxi-5-nitro-fenil-[1.2.4]oxadiazol-3-il]-piridina en forma de un sólido de color blanco (0,162 g, 46 %).

20 b) A una solución agitada del éter dimetílico anterior (0,153 g, 0,445 mmol) en diclorometano (10 ml) a -78 °C en una atmósfera de argón se añadió gota a gota tribromuro de boro (0,445 g, 1,779 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante noventa minutos antes de verter cuidadosamente en agua (100 ml). Después de agitar durante veinte minutos, la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se lavaron con agua y salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó. Se obtuvo 2-metoxi-3-nitro-5-[3-(1-oxi-piridin-3-il)-[1.2.4]oxadiazol-5-il]-fenol en forma de un sólido de color amarillo (0,12 g, 82 %).

25 c) Una suspensión agitada del éter metílico anterior (0,108 g, 0,327 mmol) en 1,2-dicloroetano (10 ml) a temperatura ambiente en una atmósfera de argón se trató con cloruro de aluminio (0,087 g, 0,654 mmol), seguido gota a gota de piridina (0,207 g, 2,62 mmol). Después, la mezcla se calentó a reflujo durante siete horas, después de lo cual se añadieron más cantidades de cloruro de aluminio (0,087 g, 0,654 mmol) y piridina (0,207 g, 2,62 mmol) y la mezcla se agitó a reflujo durante siete horas más. Después, la mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se vertió en ácido clorhídrico 1 N (30 ml). El precipitado resultante se retiró por filtración, se lavó con agua y se secó a 50 °C al vacío. El producto deseado se obtuvo en forma de un sólido de color naranja, (0,075 g, 72 %) de p.f. 278-280 °C.

Ejemplo 3

40 3-Nitro-5-[3-(1-oxi-piridin-2-il)-[1.2.4]oxadiazol-5-il]-benceno-1,2-diol (compuesto 6, Tabla 1)

45 a) A una solución agitada de ácido 3,4-dimetoxi-5-nitrobenzoico (1,0 g, 4,40 mmol) en dimetilformamida (10 ml) a temperatura ambiente se añadió en una porción 1,1-carbonildiimidazol (0,821 g, 5,06 mmol). La mezcla de color amarillo resultante se dejó en agitación durante noventa minutos, después de lo cual se añadió en una porción 1-óxido de N'-hidroxipiridin-2-carboximidamida (0,775 g, 5,06 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche y después se vertió en agua (100 ml). El precipitado resultante se retiró por filtración, se lavó con agua y después se recogió en diclorometano (30 ml). La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó para dejar un sólido de color blanco (1,37 g, 86 %).

50 b) A una suspensión en agitación del sólido obtenido anteriormente (1,365 g, 3,77 mmol) en tetrahidrofurano (14 ml) a temperatura ambiente en una atmósfera de argón se añadió una solución 1 N de fluoruro de tetrabutylammonio en tetrahidrofurano (3,8 ml, 3,8 mmol). La solución de color amarillo transparente resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente durante siete horas, tiempo durante el cual se había formado un nuevo precipitado. La mezcla se filtró y el sólido se lavó con varias porciones de tetrahidrofurano frío. Se obtuvo 1-óxido de 2-[5-(3,4-dimetoxi-5-nitro-fenil)-[1.2.4]oxadiazol-3-il]-piridina en forma de un sólido de color blanco (0,97 g, 75 %).

55 c) A una suspensión en agitación del éter dimetílico obtenido anteriormente (0,961 g, 2,79 mmol) en diclorometano (15 ml), a -78 °C en una atmósfera de argón, se añadió gota a gota tribromuro de boro (3,5 g, 13,97 mmol). Después, la suspensión de color púrpura resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente durante siete horas antes de enfriarse en un baño de hielo/agua. La mezcla se inactivó cuidadosamente mediante la adición de metanol. La mezcla de color amarillo resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente durante una hora antes de retirar el precipitado por filtración y se lavó con metanol. El sólido se trituró con etanol en ebullición y se filtró mientras estaba caliente. Después del secado, el compuesto deseado se obtuvo en forma de un sólido de color naranja (0,712 g, 81 %) de p.f. 168 °C.

Ejemplo 4

5-(5-Metil-[1.2.4]oxadiazol-3-il)-3-nitro-benceno-1,2-diol (compuesto 2, Tabla 1)

5 a) A una solución agitada de 3,4-bis-benciloxi-N'-hidroxi-5-nitro-benzamida (1,0 g, 2,54 mmol) en dimetilformamida (5 ml) a temperatura ambiente se añadió en una porción 1,1-carbonildiimidazol (0,494 g, 3,048 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante noventa minutos. Después de esto, se añadió gota a gota ácido acético (0,184 g, 3,067 mmol) y la mezcla se dejó en agitación durante dos horas a temperatura ambiente, después a 155 °C durante tres horas. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, y se vertió en agua enfriada con hielo (100 ml). Se añadió salmuera (10 ml) y el precipitado resultante se retiró por filtración, se lavó con agua y se secó al aire. Después el sólido se disolvió en diclorometano (20 ml) y se añadió una punta de espátula de carbón activado. Después de agitar durante veinte minutos, la suspensión se filtró a través de celite y el filtrado se evaporó para dejar un aceite de color amarillo que se solidificó al reposar. Después de recristalización en diclorometano/éter de petróleo, se obtuvo 3-(3,4-bis-benciloxi-5-nitrofenil)-5- metil-[1.2.4]oxadiazol en forma de un sólido de color amarillo pálido (0,537 g, 51 %).

10 b) A una solución agitada del sólido obtenido anteriormente (0,128 g, 0,307 mmol) en diclorometano (15 ml) a -78 °C en una atmósfera de argón se añadió gota a gota tribromuro de boro (0,318 g, 1,269 mmol). La suspensión de color púrpura resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente durante una hora, después se enfrió de nuevo a -78 °C. La mezcla se inactivó mediante la adición cuidadosa de metanol y después de agitar a temperatura ambiente durante una hora, los disolventes se evaporaron. El residuo de color amarillo se trituró con éter dietílico, se filtró y se evaporó. El compuesto deseado se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo (0,070 g, 96 %) de p.f. 169,8-172 °C.

Ejemplo 5

5-(5-Metil-[1.3.4]oxadiazol-2-il)-3-nitro-benceno-1,2-diol (compuesto 3, Tabla 1)

30 a) A una solución agitada de ácido 3,4-dimetoxi-5-nitrobenzoico (0,438 g, 1,93 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) a temperatura ambiente se añadió en una porción 1,1-carbonildiimidazol (0,343 g, 2,12 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora, después a 70 °C durante dos horas, después de lo cual se añadió hidrazida acética (0,157 g, 2,12 mmol). El material resultante se agitó a temperatura ambiente durante treinta minutos, después a 70 °C durante dos horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se vertió en agua enfriada con hielo (100 ml) y el precipitado se retiró por filtración y se lavó con agua. Se obtuvo N'-acetil-hidrazida del ácido 3,4-dimetoxi-5-nitro-benzoico en forma de un sólido de color blanco (0,296 g, 54 %).

35 b) Una suspensión del sólido obtenido anteriormente (0,288 g, 1,017 mmol) en oxicluro de fósforo (7 ml) se agitó a 120 °C durante dos horas, después se dejó enfriar a temperatura ambiente. Después, la solución se vertió en agua enfriada con hielo (200 ml), provocando la formación de un precipitado de color blanco. Este se extrajo con diclorometano, y los extractos orgánicos se lavaron con agua y salmuera, después se secaron, se filtró y se evaporó para dejar un sólido de color blanco. La recristalización en diclorometano/éter de petróleo dieron 2-(3,4-dimetoxi-5-nitro-fenil)-5-metil-[1.3.4]oxadiazol en forma de cristales de color blanco (0,151 g, 56 %).

40 c) A una solución agitada del sólido obtenido anteriormente (0,145 g, 0,547 mmol) en diclorometano (10 ml) a -78 °C en una atmósfera de argón se añadió gota a gota tribromuro de boro (0,685 g, 2,74 mmol). La suspensión de color púrpura resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente durante una noche, después se enfrió de nuevo a -78 °C. La reacción se inactivó mediante la adición de metanol, y después de agitar a temperatura ambiente durante una hora, los volátiles se evaporaron. Se añadió tolueno (20 ml) al residuo y se evaporó de nuevo. Después, el residuo se trituró con etanol en ebullición y se filtró mientras estaba caliente para dar el producto deseado en forma de un sólido de color naranja (0,107 g, 82 %) de p.f. 245-246 °C.

Ejemplo 6

5-[3-(3,5-Dicloro-1-oxi-piridin-4-il)-[1.2.4]oxadiazol-5-il]-3-nitro-benceno-1,2-diol (compuesto 7, Tabla 1)

55 a) A una solución agitada de ácido 3,4-dibenciloxi-5-nitrobenzoico (0,50 g, 1,32 mmol) en dimetilformamida (5 ml) a temperatura ambiente se añadió en una porción 1,1-carbonildiimidazol (0,246 g, 1,52 mmol), y la mezcla se agitó durante noventa minutos, después de lo cual se añadió en una porción 3,5-dicloro-N'-hidroxi-1-oxiisonicotinamida (0,337 g, 1,52 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche y después se vertió en agua enfriada con hielo (100 ml). Se añadió salmuera (10 ml) y el precipitado se retiró por filtración, se lavó con agua y se disolvió en isopropanol al 30 %/diclorometano. Después, el diclorometano se retiró por destilación y la suspensión de isopropanol resultante se almacenó a 0 °C durante una hora. Después, el sólido se retiró por filtración, se lavó con isopropanol y se secó para dejar un sólido de color blanco (0,756 g, 98 %).

60 b) Una porción de este sólido (0,664 g, 1,14 mmol) y 1,1-carbonildiimidazol (0,185 g, 1,14 mmol) se disolvieron

en dimetilformamida (10 ml) se agitaron a 100 °C durante nueve horas, después a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla resultante se vertió en agua enfriada con hielo (100 ml) y después se acidificó a pH 1-2 mediante la adición gota a gota de ácido clorhídrico 2 N. El precipitado de color amarillo que se formó, se retiró por filtración, se lavó con agua y se disolvió en isopropanol al 10 %/diclorometano (50 ml). La fase orgánica se secó, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice usando una mezcla de disolventes de acetato de etilo/éter de petróleo (1:1). Las fracciones homogéneas se combinaron y se evaporaron, y el residuo se recrystalizó en diclorometano/isopropanol para dar 2-benciloxi-4-[3-(3,5-dicloro-1-oxipiridin-4-il)-[1.2.4]oxadiazol-5-il]-6-nitrofenol en forma de un sólido de color amarillo (0,263 g, 49 %).

c) A una suspensión en agitación del sólido obtenido anteriormente (0,24 g, 0,505 mmol) en diclorometano (5 ml) a -78 °C en una atmósfera de argón se añadió gota a gota tribromuro de boro (0,371 g, 1,5 mmol). La suspensión de color púrpura resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente durante una hora, después se enfrió de nuevo a -78 °C y se inactivó mediante la adición de metanol. Después de agitar a temperatura ambiente durante una hora, los disolventes se retiraron mediante evaporación. La espuma de color amarillo resultante se recrystalizó en diclorometano/isopropanol para dar el producto deseado en forma de un sólido de color amarillo (0,153 g, 79 %) de p.f. 252-253 °C.

Ejemplo 7

5-[3-(2-Cloro-1-oxi-piridin-4-il)-[1.2.4]oxadiazol-5-il]-3-nitro-benceno-1,2-diol (compuesto 8, Tabla 1)

a) A una solución agitada de ácido 3,4-dibenciloxi-5-nitrobenzoico (0,50 g, 1,32 mmol) en dimetilformamida (5 ml) a temperatura ambiente se añadió en una porción 1,1-carbonildiimidazol (0,246 g, 1,52 mmol) y la mezcla se agitó durante una hora, después de lo cual se añadió en una porción 2-cloro-N'-hidroxi-1-oxi-isonicotinamida (0,284 g, 1,52 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante treinta minutos, después a 140 °C durante cuatro horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se vertió en agua (100 ml) y se acidificó a pH 1-2 mediante la adición gota a gota de ácido clorhídrico 2 N. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y los extractos orgánicos se lavaron con agua y salmuera, después se secaron, se filtró y se evaporó para dejar un sólido de color naranja que se recrystalizó en diclorometano/isopropanol para dar 1-óxido de 4-[5-(3,4-bis-benciloxi-5-nitrofenil)-[1.2.4]oxadiazol-3-il]-2-cloro-piridina en forma de cristales de color naranja pálido (0,265 g, 38 %).

b) A una solución agitada del sólido obtenido anteriormente (0,25 g, 0,471 mmol) en diclorometano (5 ml) a -78 °C en una atmósfera de argón se añadió gota a gota tribromuro de boro (0,59 g, 2,36 mmol). La suspensión de color púrpura intenso se dejó en agitación a temperatura ambiente durante una hora, después se enfrió de nuevo a -78 °C. La reacción se inactivó mediante la adición de metanol y después de agitar a temperatura ambiente durante una hora, los disolventes se retiraron mediante evaporación. Se añadieron etanol (5 ml) y tolueno (20 ml) al residuo y se evaporó de nuevo. Después, el residuo se trituró con etanol en ebullición y se filtró mientras estaba caliente para dar el producto deseado en forma de cristales de color amarillo (0,12 g, 72 %) que se descompusieron por encima de 300 °C.

Ejemplo 8

1-Óxido de 2,5-dicloro-3-(5-(3,4-dihidroxi-2-nitrofenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-4,6-dimetilpiridina

a) A una suspensión en agitación de ácido 3-hidroxi-4-metoxi-2-nitrobenzoico (0,900 g, 4,22 mmol) en N,N-dimetilacetamida (10,35 ml) a temperatura ambiente se añadió gota a gota 1,1-carbonildiimidazol (1,540 g, 9,506 mmol) en 7,65 ml de N,N-dimetilacetamida. Después de agitar durante tres horas, se añadió (Z)-2,5-dicloro-N'-hidroxi-4,6-dimetilnicotinimidamida (1,19 g, 5,107 mmol) en 2,7 ml de N,N-dimetilacetamida en una porción. La mezcla resultante se agitó durante una hora y cuarenta y cinco minutos y después se calentó a 135 °C durante una hora. La mezcla de reacción se vertió en una mezcla de hielo/HCl 2 N. El precipitado se retiró por filtración, se lavó con agua y se secó al vacío para un sólido de color amarillo. La recrystalización en diclorometano/isopropanol dio 3-(3-(2,5-dicloro-4,6-dimetilpiridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-6-metoxi-2-nitrofenol en forma de un sólido de color amarillo (0,317 g, 18 %).

b) A una suspensión en agitación del sólido obtenido anteriormente (0,315 g, 0,766 mmol) en diclorometano (4,3 ml) a temperatura ambiente se añadió un complejo de adición de peróxido de hidrógeno en urea (0,231 g, 2,451 mmol). La suspensión resultante se enfrió a 0 °C y se añadió gota a gota anhídrido trifluoroacético (0,483 g, 2,30 mmol). La mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante veinticuatro horas, después se añadió agua y se agitó durante una hora. El precipitado se retiró por filtración, se lavó con agua y se secó. El producto en bruto se sometió a cromatografía en una mezcla de diclorometano/metanol (99:1). La evaporación de las fracciones puras dio 1-óxido de 2,5-dicloro-3-(5-(3-hidroxi-4-metoxi-2-nitrofenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-4,6-dimetilpiridina en forma de cristales de color amarillo (0,195 g, 59 %).

c) A una suspensión en agitación del sólido obtenido anteriormente (0,143 g, 0,335 mmol) en N-Metilpirrolidona (2,5 ml) a 0 °C en una atmósfera de argón se añadió en una porción cloruro de aluminio (0,056 g, 0,42 mmol)

seguido de la adición de piridina (0,106 g, 1,34 mmol). La solución resultante se calentó a 60 °C durante veinticinco minutos, después se enfrió de nuevo a temperatura ambiente y se vertió en una mezcla de hielo/HCl 2 N. Después de agitar a temperatura ambiente durante cuarenta y cinco minutos, el precipitado se retiró por filtración, se lavó con agua y se secó al vacío. El producto en bruto se recristalizó en una mezcla de diclorometano/isopropanol. Después del secado, el compuesto deseado se obtuvo en forma de cristales de color amarillo (0,101 g, 73 %) de p.f. 230 °C (grad.)

Ejemplo 9-17

Mediante la aplicación de la técnica descrita anteriormente y procedimientos relacionados conocidos para los expertos en la materia y usando las N-hidroxi-1-oxi-isonicotinamidinas adecuadas, se prepararon los siguientes compuestos:

- 3-Nitro-5-[3-(1-oxi-2-fenil-piridin-4-il)-[1.2.4]oxadiazol-5-il]-benceno-1,2-diol, de p.f. 264-264,8 °C (compuesto 9, Tabla 1)
- 5-[3-(2-Furan-3-il-1-oxi-piridin-4-il)-[1.2.4]oxadiazol-5-il]-3-nitro-benceno-1,2-diol, de p.f. 304-305 °C (compuesto 10, Tabla 1)
- 5-[3-(2-Morfolin-4-il-1-oxi-piridin-4-il)-[1.2.4]oxadiazol-5-il]-3-nitro-benceno-1,2-diol, de p.f. 277-280 °C (compuesto 11, Tabla 1)
- 3-Nitro-5-[3-(1-oxi-2-tiomorfolin-4-il-piridin-4-il)-[1.2.4]oxadiazol-5-il]-benceno-1,2-diol, de p.f. 260-262 °C (compuesto 12, Tabla 1)
- 3-Nitro-5-[3-(1-oxi-2-fenilsulfanil-piridin-4-il)-[1.2.4]oxadiazol-5-il]-benceno-1,2-diol, de p.f. 299-301 °C (compuesto 13, Tabla 1)
- 3-Nitro-5-[3-(1-oxi-2-fenoxi-piridin-4-il)-[1.2.4]oxadiazol-5-il]-benceno-1,2-diol, de p.f. 245-246 °C (compuesto 14, Tabla 1)
- 5-[3-(2,6-Dimetil-1-oxi-piridin-4-il)-[1.2.4]oxadiazol-5-il]-3-nitro-benceno-1,2-diol of, p.f. 280-282 °C (compuesto 15, Tabla 1)
- 5-[3-(2-Metanesulfonil-1-oxi-piridin-4-il)-[1.2.4]oxadiazol-5-il]-3-nitro-benceno-1,2-diol of, p.f. 282-285 °C (compuesto 16, Tabla 1)
- 5-[3-(2-Metilsulfanil-1-oxi-piridin-4-il)-[1.2.4]oxadiazol-5-il]-3-nitro-benceno-1,2-diol of, p.f. 239-240 °C (compuesto 17, Tabla 1)

Ejemplo 18

3-Nitro-5-[3-(1-oxi-4-trifluorometil-piridin-3-il)-[1.2.4]oxadiazol-5-il]-benceno-1,2-diol (compuesto 18, Tabla 1)

a) A una solución agitada de ácido 3,4-dibenciloxi-5-nitrobenzoico (0,291 g, 0,769 mmol) en dimetilformamida (5 ml) a temperatura ambiente se añadió en una porción 1,1-carbonildiimidazol (0,131 g, 0,808 mmol). Después de agitar durante noventa minutos, se añadió en una porción N'-hidroxi-1-oxi-4-trifluorometil-nicotinamida (0,17 g, 0,769 mmol). La mezcla resultante se agitó durante dos horas y después se vertió en agua enfriada con hielo (100 ml). El precipitado se retiró por filtración, se lavó con agua y se secó al aire para dar un sólido de color blanco (0,192 g, 43 %).

b) A una solución agitada del sólido obtenido anteriormente (0,192 g, 0,33 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) a temperatura ambiente en una atmósfera de argón, se añadió gota a gota una solución 1 N de fluoruro de tetraburilamonio en tetrahidrofurano (1,2 ml, 1,2 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante una noche, la mezcla se vertió en agua (100 ml) y se extrajo con diclorometano. Los extractos orgánicos se lavaron con agua y salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice usando una mezcla de disolventes de diclorometano/metanol (99:1) como eluyente. Las fracciones homogéneas se combinaron y se evaporaron, y después el residuo se recristalizó en diclorometano/isopropanol. Se obtuvo 1-óxido de 3-[5-(3,4-bis-benciloxi-5-nitro-fenil)-[1.2.4]oxadiazol-3-il]-4-trifluorometil-piridina en forma de un sólido de color blanco (0,092 g, 49 %).

c) A una solución agitada del sólido obtenido anteriormente (0,09 g, 0,16 mmol) en diclorometano (5 ml) a -78 °C en una atmósfera de argón se añadió gota a gota tribromuro de boro (0,16 g, 0,64 mmol). La suspensión de color púrpura resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente durante una hora, después se enfrió de nuevo a -78 °C y se inactivó cuidadosamente mediante la adición de agua. Después de agitar a temperatura ambiente durante una hora, el precipitado se retiró por filtración, se lavó con agua y se secó a 50 °C al vacío para proporcionar el compuesto deseado en forma de cristales de color amarillo (0,048 g, 79 %) de p.f. 239-240 °C.

Ejemplo 19-35

Mediante la aplicación de la técnica descrita anteriormente y procedimientos relacionados conocidos para los expertos en la materia y usando las N'-hidroxi-1-oxi-isonicotinamidinas adecuadas, se prepararon los siguientes compuestos:

- 5-[3-(5-Bromo-1-oxi-piridin-3-il)-[1.2.4]oxadiazol-5-il]-3-nitro-benceno-1,2-diol, de p.f. 258-260 °C (compuesto 19, Tabla 1)
- 5-[3-(6-Metil-1-oxi-piridin-3-il)-[1.2.4]oxadiazol-5-il]-3-nitro-benceno-1,2-diol, de p.f. 325-326 °C (compuesto 20, Tabla 1)
- 5-[3-(4-Metil-1-oxi-piridin-3-il)-[1.2.4]oxadiazol-5-il]-3-nitro-benceno-1,2-diol, de p.f. 297 °C (compuesto 21, Tabla 1)
- 3-Nitro-5-[3-(1-oxi-5-fenil-piridin-3-il)-[1.2.4]oxadiazol-5-il]-benceno-1,2-diol, de p.f. 288-289 °C (compuesto 22, Tabla 1)
- 5-[3-(6-Cloro-1-oxi-piridin-3-il)-[1.2.4]oxadiazol-5-il]-3-nitro-benceno-1,2-diol, de p.f. 268-270 °C (compuesto 23, Tabla 1)
- 5-[3-(2-Cloro-1-oxi-piridin-3-il)-[1.2.4]oxadiazol-5-il]-3-nitro-benceno-1,2-diol, de p.f. 265-267 °C (compuesto 24, Tabla 1)
- 5-[3-(2-Cloro-6-metil-1-oxi-piridin-3-il)-[1.2.4]oxadiazol-5-il]-3-nitro-benceno-1,2-diol, de p.f. 218-220 °C (compuesto 25, Tabla 1)
- 5-[3-(2-Morfolin-4-il-1-oxi-piridin-3-il)-[1.2.4]oxadiazol-5-il]-3-nitro-benceno-1,2-diol, de p.f. 175-177 °C (compuesto 26, Tabla 1)
- 5-[3-(6-Metilsulfanil-1-oxi-piridin-3-il)-[1.2.4]oxadiazol-5-il]-3-nitro-benceno-1,2-diol, de p.f. 264-266 °C (compuesto 27, Tabla 1)
- 3-Nitro-5-[3-(1-oxi-6-trifluorometil-piridin-3-il)-1,2,4]oxadiazol-5-il]-benceno-1,2-diol, de p.f. 269,5-271,3 °C (compuesto 28, Tabla 1)
- 5-[3-(2-Metil-1-oxi-6-trifluorometil-piridin-3-il)-[1.2.4]oxadiazol-5-il]-3-nitro-benceno-1,2-diol, de p.f. 240-242 °C (compuesto 29, Tabla 1)
- 5-[3-(6-Metil-1-oxi-4-trifluorometil-piridin-3-il)-[1.2.4]oxadiazol-5-il]-3-nitro-benceno-1,2-diol, de p.f. 250-252,5 °C (compuesto 30, Tabla 1)
- 5-[3-(2,6-Dimetil-1-oxi-4-trifluorometil-piridin-3-il)-[1.2.4] oxadiazol-5-il]-3-nitro-benceno-1,2-diol, de p.f. 252-253 °C (compuesto 31, Tabla 1)
- 5-[3-(2-Metil-1-oxi-6-fenil-4-trifluorometil-piridin-3-il)-[1.2.4]oxadiazol-5-il]-3-nitro-benceno-1,2-diol, de p.f. 256-256,5 °C (compuesto 32, Tabla 1)
- 5-[3-(6-Metil-1-oxi-2-fenil-4-trifluorometil-piridin-3-il)-[1.2.4]oxadiazol-5-il]-3-nitro-benceno-1,2-diol, de p.f. 237-239 °C (compuesto 33, Tabla 1)
- 3-Nitro-5-[3-(1-oxi-quinolin-4-il)-[1.2.4]oxadiazol-5-il]-benceno-1,2-diol, de p.f. 306-307 °C (compuesto 34, Tabla 1)
- 3-Nitro-5-[3-(1-oxi-quinolin-3-il)-[1.2.4]oxadiazol-5-il]-benceno-1,2-diol, de p.f. 276-277 °C (compuesto 35, Tabla 1)
- 3-Nitro-5-[3-(1-oxi-2-trifluorometil-piridin-3-il)-[1.2.4]oxadiazol-5-il]-benceno-1,2-diol, de p.f. 253-254 °C (compuesto 42, Tabla 1)

Ejemplo 36

- 5-[3-(2-Bromo-6-metil-1-oxi-piridin-3-il)-[1.2.4]oxadiazol-5-il]-3-nitro-benceno-1,2-diol (compuesto 36, Tabla 1)

a) A una solución agitada de ácido 3,4-dibenciloxi-5-nitrobenzoico (1,355 g, 3,576 mmol) en dimetilformamida (10 ml) a temperatura ambiente se añadió en una porción 1,1-carbonildiimidazol (0,667 g, 4,113 mmol). Después de agitar durante noventa minutos, se añadió 2-bromo-N'-hidroxi-6-metilnicotinamida (0,946 g, 4,113 mmol) y la mezcla se agitó durante una noche, después se vertió en agua (100 ml). Se añadió salmuera (10 ml) y el precipitado se retiró por filtración, se lavó con agua y se disolvió en diclorometano (50 ml). La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, después se secó (Na_2SO_4), se filtró y se evaporó para dejar una espuma de color blanco (1,91 g, 90 %).

b) A una solución del sólido obtenido anteriormente (1,91 g, 3,23 mmol) en dimetilformamida (30 ml) se añadió 1,1-carbonildiimidazol (0,576 g, 3,55 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 120 °C durante tres horas, después se dejó enfriar a temperatura ambiente. Se vertió en agua enfriada con hielo agua (150 ml) y se acidificó a pH 1-2 mediante la adición gota a gota de ácido clorhídrico 2 N. La mezcla se extrajo con diclorometano y los extractos orgánicos se lavaron con agua y salmuera, después se secaron (Na_2SO_4), se filtró y se evaporó para dejar un sólido de color naranja. La recristalización en diclorometano/etanol dio 3-[5-(3,4-bis-benciloxi-5-nitro-fenil)-[1.2.4]oxadiazol-3-il]-2-bromo-6-metil-piridina en forma de un sólido de color naranja (0,702 g, 38 %).

c) A una solución agitada del sólido obtenido anteriormente (0,609 g, 1,063 mmol) en diclorometano (15 ml) a temperatura ambiente se añadió un complejo de adición de peróxido de hidrógeno en urea (0,525 g, 5,579 mmol). La suspensión resultante se enfrió a 0 °C y se añadió gota a gota anhídrido trifluoroacético (1,12 g, 5,314 mmol). La mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante cinco horas, después el material insoluble se retiró por filtración y se lavó con un pequeño volumen de diclorometano. El filtrado combinado se agitó con una solución acuosa al 10 % de metabisulfito sódico (10 ml) durante quince minutos para destruir los peróxidos en exceso, después las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con agua, una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, de nuevo agua y salmuera, después se secó (Na_2SO_4), se filtró y se evaporó para dejar un sólido de color blanco. La recristalización dos veces en diclorometano/etanol dio 1-óxido de 3-[5-

(3,4- bis-benciloxi-5-nitro-fenil)-[1.2.4]oxadiazol-3-il]-2-bromo-6-metil-piridina en forma de cristales de color blanco (0,344 g, 55 %).

5 d) A una solución agitada del sólido obtenido anteriormente (0,337 g, 0,572 mmol) en diclorometano (10 ml) a -78 °C en una atmósfera de argón, se añadió gota a gota tribromuro de boro (0,717 g, 2,86 mmol). La suspensión de color púrpura resultante se agitó a temperatura ambiente durante una hora, después se enfrió de nuevo a -78 °C y se inactivó mediante la adición de metanol. Después de agitar a temperatura ambiente durante una hora, los disolventes se evaporaron. Se añadieron etanol (5 ml) y tolueno (20 ml) al residuo y se evaporó de nuevo. El residuo se agitó en etanol en ebullición y se filtró mientras estaba todavía caliente. Después del secado, el compuesto deseado se obtuvo en forma de cristales de color naranja (0,187 g, 80 %) de p.f. 246-247 °C.

Ejemplo 37-41

15 Mediante la aplicación de la técnica descrita anteriormente y procedimientos relacionados conocidos para los expertos en la materia y usando las N'-hidroxi-nicotinamidinas adecuadas, se prepararon los siguientes compuestos:

5-[3-(2-Cloro-4,6-dimetil-1-oxi-piridin-3-il)-[1.2.4]oxadiazol-5-il]-3-nitro-benceno-1,2-diol, de p.f. 234-235 °C (compuesto 37, Tabla 1)
 5-[3-(2-Bromo-4,6-dimetil-1-oxi-piridin-3-il)-[1.2.4]oxadiazol-5-il]-3-nitro-benceno-1,2-diol, de p.f. 205-207 °C (compuesto 38, Tabla 1)
 3-Nitro-5-[3-(1'-oxi-piridin-3-ilmetil)-[1.2.4]oxadiazol-5-il]-bencenodiol, de p.f. 232 °C (compuesto 39, Tabla 1)
 3-Nitro-5-[3-(1'-oxi-6-trifluorometil-piridin-3-ilmetil)-[1.2.4]oxadiazol-5-il]-benceno-1,2-diol, de p.f. 195,2 °C (compuesto 43, Tabla 1)
 3-Nitro-5-[3-(1'-oxi-5-trifluorometil-piridin-2-iloximetil)-[1.2.4]oxadiazol-5-il]-benceno-1,2-diol, de p.f. 222 °C (compuesto 44, Tabla 1)

Ejemplo 42

30 5-[3-(2-Bromo-4,5,6-trimetil-1-oxi-piridin-3-il)-[1.2.4]oxadiazol-5-il]-3-nitrobenceno-1,2-diol (compuesto 40, Tabla 1)

a) A una solución agitada de ácido 3,4-dibenciloxi-5-nitrobenzoico (0,945 g, 2,49 mmol) en dimetilformamida (10 ml) a temperatura ambiente se añadió en una porción 1,1-carbonildiimidazol (0,465 g, 2,87 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante dos horas, después de lo cual se añadió en una porción 2-bromo-N'-hidroxi-4,5,6-trimetil-nicotinamidina (0,74 g, 2,87 mmol). La mezcla resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente durante una noche y después se vertió en agua (150 ml). Se añadió salmuera (10 ml) y el precipitado resultante se retiró por filtración y se lavó con agua. Después, el sólido se disolvió en diclorometano (50 ml) y la fase orgánica se lavó con agua y salmuera, después se secó, se filtró y se evaporó para dejar un sólido de color blanquecino (1,40 g, 91 %).

40 b) A una solución agitada del sólido obtenido anteriormente (1,39 g, 2,245 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) a temperatura ambiente en una atmósfera de argón se añadió una solución 1 N de fluoruro de tetraburilamonio en tetrahidrofurano (2,47 ml, 2,47 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante una noche, la mezcla de reacción de color casi negro se vertió en agua (150 ml) y se extrajo con diclorometano. Los extractos orgánicos se lavaron con agua y salmuera, después se secaron, se filtró y se evaporó para dejar un aceite de color pardo. La adición de diclorometano (4 ml) y éter dietílico (4 ml) provocó la formación de un precipitado que se retiró por filtración y se recristalizó en isopropanol. Se obtuvo 3-[5-(3,4-bis-benciloxi-5-nitro-fenil)-[1.2.4]oxadiazol-3-il]-2-bromo-4,5,6-trimetil-piridina en forma de un sólido de color beige (0,879 g, 65 %).

50 c) A una solución agitada de la piridina obtenida anteriormente (0,621 g, 1,033 mmol) en diclorometano (20 ml) a temperatura ambiente se añadió en una porción un complejo de urea y peróxido de hidrógeno (1,018 g, 10,82 mmol). La suspensión resultante se enfrió en un baño de hielo y agua y se añadió gota a gota anhídrido trifluoroacético (2,23 g, 10,62 mmol). La suspensión resultante se agitó en frío durante quince minutos y después se dejó en agitación a temperatura ambiente durante una noche. Después, el material insoluble se retiró por filtración y se lavó con un pequeño volumen de diclorometano. El filtrado combinado se agitó con una solución acuosa al 10 % de metabisulfito sódico durante quince minutos y después las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con agua, una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, de nuevo agua y salmuera, después se secaron, se filtró y se evaporó para dejar un sólido espumoso de color naranja pálido. Este sólido se sometió a cromatografía sobre sílice usando una mezcla de éter de petróleo/acetato de etilo (1:1) como eluyente. Las fracciones que contenían producto homogéneo se combinaron y se evaporaron. Se obtuvo 1-óxido de 3-[5-(3,4-bis-benciloxi-5-nitro-fenil)-[1.2.4]oxadiazol-3-il]-2-bromo-4,5,6-trimetil-piridina en forma de un sólido de color amarillo pálido (0,342 g, 54 %).

65 d) A una solución agitada del sólido obtenido anteriormente (0,325 g, 0,527 mmol) en diclorometano (10 ml) a -78 °C en una atmósfera de argón se añadió gota a gota tribromuro de boro (0,66 g, 2,633 mmol). La suspensión de color púrpura intenso se dejó en agitación a temperatura ambiente durante una hora, después se enfrió de nuevo a -78 °C y se inactivó cuidadosamente mediante la adición gota a gota de metanol. Después de agitar a

temperatura ambiente durante una hora, los disolventes se retiraron mediante evaporación. Se añadieron tolueno (20 ml) y etanol (5 ml) al residuo y se evaporó de nuevo. El sólido de color amarillo resultante se trituró con etanol en ebullición (15 ml) y se filtró mientras estaba caliente. El producto deseado se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo (0,172 g, 75 %) de p.f. 242-243 °C.

5

Ejemplo 43-46

Mediante la aplicación de la técnica descrita anteriormente y procedimientos relacionados conocidos para los expertos en la materia y usando la N'-hidroxi-nicotinamida adecuada, se prepararon los siguientes compuestos:

10

5-[3-(2-Cloro-4,5,6-trimetil-1-oxi-piridin-3-il)-[1.2.4]oxadiazol-5-il]-3-nitrobenceno-1,2-diol, p.f. 246-247,3 °C (compuesto 41, Tabla 1)

5-[3-(2,5-Dicloro-4,6-dimetil-1-oxi-piridin-3-il)-[1.2.4]oxadiazol-5-il]-3-nitrobenceno-1,2-diol, p.f. 237-240 °C (compuesto 45, Tabla 1)

15

3-Nitro-5-[3-(4,5,6-trimetil-1-oxi-piridin-3-il)-[1.2.4]oxadiazol-5-il]-benceno-1,2-diol, p.f. 255-256 °C (compuesto 46, Tabla 1)

5-[3-(2-Bromo-5-cloro-4,6-dimetil-1-oxi-piridin-3-il)-[1.2.4]oxadiazol-5-il]-3-nitrobenceno-1,2-diol, p.f. 227-228 °C (compuesto 47, Tabla 1)

20

Ejemplo 47

Como un ejemplo de un compuesto de la fórmula general (I) que tiene un resto 2H-pirazol-1,5-diilo como unidad central, se preparó 3-nitro-5-[2-(1-oxi-2-trifluorometil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-benceno-1,2-diol mediante el siguiente procedimiento:

25

a) A una solución agitada de 1-(3,4-dimetoxi-5-nitro-fenil)-3-dimetilamino-prop-2-en-1-ona (0,5 g, 1,79 mmol) y (2-trifluorometil-piridin-3-il)-hidrazina (0,33 g, 1,87 mmol) en etanol (10 ml) se añadieron 10 gotas de ácido clorhídrico concentrado y la mezcla se calentó a reflujo durante dos horas. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y el precipitado resultante se retiró por filtración, se lavó con etanol y se secó para dar 3-[5-(3,4-dimetoxi-5-nitro-fenil)-pirazol-1-il]-2-trifluorometil-piridina, 0,58 g (82 %).

30

b) A una solución de 3-[5-(3,4-dimetoxi-5-nitro-fenil)-pirazol-1-il]-2-trifluorometil-piridina (0,50 g, 1,27 mmol) en diclorometano (10 ml) enfriada en un baño de agua enfriada con hielo se añadió en una porción complejo de urea-peróxido de hidrógeno (0,26 g, 2,76 mmol), seguido gota a gota de anhídrido trifluoroacético (0,53 g, 2,52 mmol). La mezcla resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente durante una noche y después el material insoluble se retiró por filtración. El filtrado se lavó con agua y salmuera, después se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se evaporó para dejar un sólido de color blanquecino. La recrystalización en etanol proporcionó 1-óxido de 3-[5-(3,4-dimetoxi-5-nitro-fenil)-pirazol-1-il]-2-trifluorometil-piridina, 0,34 g (65 %).

35

c) Una suspensión de 1-óxido de 3-[5-(3,4-dimetoxi-5-nitro-fenil)-pirazol-1-il]-2-trifluorometil-piridina (0,3 g, 0,73 mmol) en ácido bromhídrico acuoso al 48 % (10 ml) se agitó a 140 °C durante una hora y después se dejó enfriar a temperatura ambiente. Después, la mezcla se vertió en agua enfriada con hielo (100 ml) y el precipitado de color amarillo resultante se retiró por filtración, se lavó con agua y se secó para dar 3-nitro-5-[2-(1-oxi-2-trifluorometil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-benceno-1,2-diol, 0,16 g (57 %).

40

Ejemplo 48

Como un ejemplo de un compuesto de la fórmula general (I) que tiene un resto 1,3,4-oxadiazol-2,5-diilo como unidad central, se preparó 3-nitro-5-[5-(1-oxi-2-trifluorometil-piridin-3-il)-[1.3.4]oxadiazol-2-il]-benceno-1,2-diol mediante el siguiente procedimiento:

50

a) Una mezcla de ácido 3,4-dimetoxi-5-nitrobenzoico (0,53 g, 2,34 mmol) y 1,1-carbonildiimidazol (0,42 g, 2,59 mmol) se calentó en tetrahidrofurano (10 ml) a reflujo durante tres horas y después se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió en una porción hidrazida del ácido 2-trifluorometil-nicotínico (0,53 g, 2,57 mmol) y la mezcla de color amarillento se agitó a reflujo durante una noche y después se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla se vertió en agua fría (100 ml) y el abundante precipitado se retiró por filtración, se lavó con agua y se secó para dar N'-(3,4-dimetoxi-5-nitro-benzoílo)-hidrazida del ácido 2-trifluorometilnicotínico, 0,71 g (73 %).

55

b) Una suspensión de N'-(3,4-dimetoxi-5-nitro-benzoílo)-hidrazida del ácido 2-trifluorometil-nicotínico (0,60 g, 1,44 mmol) en oxiclورو de fósforo (10 ml) se agitó a 130 °C durante tres horas, volviéndose una solución de color amarillo pálido. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y después se vertió en agua enfriada con hielo (200 ml). El precipitado de color blanco se retiró por filtración, se lavó con agua y se secó para dar 3-[5-(3,4-dimetoxi-5-nitro-fenil)-[1.3.4]oxadiazol-2-il]-2-trifluorometil-piridina, 0,48 g (84 %).

60

c) A una solución agitada de 3-[5-(3,4-dimetoxi-5-nitro-fenil)-[1.3.4]oxadiazol-2-il]-2-trifluorometil-piridina (0,45 g, 1,13 mmol) en diclorometano (10 ml), enfriada en un baño de agua enfriada con hielo se añadió en una porción

65

complejo de peróxido de hidrógeno y urea (0,23 g, 2,45 mmol), seguido gota a gota de anhídrido trifluoroacético (0,47 g, 2,24 mmol). La mezcla resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente durante una noche y después el material insoluble se retiró por filtración. El filtrado se lavó con agua y salmuera, después se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se evaporó para dejar un sólido de color blanquecino. La recristalización en etanol proporcionó 1-óxido de 3-[5-(3,4-dimetoxi-5-nitro-fenil)-[1.3.4]oxadiazol-2-il]-2- trifluorometil-piridina, 0,39 g (83 %).

d) Una suspensión de 1-óxido de 3-[5-(3,4-dimetoxi-5-nitro-fenil)-[1.3.4]oxadiazol-2-il]-2-trifluorometil-piridina (0,30 g, 0,73 mmol) en una mezcla de ácido bromhídrico al 48 % (5 ml) y bromuro de hidrógeno al 30 % en ácido acético (5 ml) se calentó a 140 °C durante una noche y después se dejó enfriar a temperatura ambiente. Después de evaporación a sequedad a presión reducida, se añadió tolueno (10 ml) al residuo y evaporó de nuevo a presión reducida. El sólido resultante se recristalizó en isopropanol para dar 3-nitro-5-[5-(1-oxi-2-trifluorometil-piridin-3-il)-[1.3.4]oxadiazol-2-il]-benceno-1,2-diol en forma de un sólido de color amarillo, 0,19 g, (68 %).

Ejemplo 49

Como un ejemplo de un compuesto de la fórmula general (I) que tiene un resto de pirimidin-2,4-diilo como unidad central, se preparó 3- nitro-5-[2-(1-oxi-2-trifluorometil-piridin-3-il)-pirimidin-4-il]-benceno-1,2-diol mediante el siguiente procedimiento:

a) Una suspensión en agitación de 1-(3,4-dimetoxi-5-nitro-fenil)-3-dimetilamino-prop-2-en-1-ona (0,28 g, 1,0 mmol), 1-oxi-2-trifluorometil-nicotinamida (0,31 g, 1,5 mmol) y *tert*-butóxido potásico (0,17 g, 1,5 mmol) en etanol absoluto (5 ml) se calentó a 80 °C en un tubo cerrado herméticamente durante una hora y después se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla se vertió en agua fría (100 ml) y el precipitado resultante se retiró por filtración, se lavó con agua y se secó para dar 4-(3,4-dimetoxi-5-nitro-fenil)-2-(1-oxi-2-trifluorometil-piridin-3-il)-pirimidina, 0,31 g (73 %).

b) Una suspensión de 4-(3,4-dimetoxi-5-nitro-fenil)-2-(1-oxi-2-trifluorometil-piridin-3-il)-pirimidina (0,25 g, 0,59 mmol) en ácido bromhídrico al 48 % (5 ml) se agitó a 140 °C durante cuatro horas y después se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla se vertió en agua enfriada con hielo (100 ml) y el filtrado resultante se retiró por filtración, se lavó con agua y se secó para dar 3-nitro-5-[2-(1-oxi-2-trifluorometil-piridin-3-il)-pirimidin-4-il]-benceno-1,2-diol, 0,21 g (90 %).

Ejemplo 50

Como un ejemplo de un compuesto de la fórmula general (I) que tiene un resto de benceno-1,3-diilo como unidad central, se preparó 5-nitro-3'-(1-oxi-6-trifluorometil-piridin-2-il)-bifenil-3,4-diol mediante el siguiente procedimiento:

a) A una solución agitada de ácido 4-benciloxi-3-metoxifenilborónico (1,0 g, 3,87 mmol) y 1-óxido de 2-(3-bromo-fenil)-6- trifluorometil-piridina (1,12 g, 3,52 mmol) en tolueno (10 ml) y etanol (1 ml) a temperatura ambiente en una atmósfera de argón se añadió una solución acuosa 2 N de carbonato sódico (5,41 ml, 10,82 mmol), seguido de tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0,22 g, 0,19 mmol). La mezcla resultante se agitó a 90 °C durante dos horas y después se dejó enfriar a temperatura ambiente. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con tolueno (5 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, después se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se filtraron. La evaporación del disolvente dejó un aceite de color pardo que se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo, 9:1) para dar 1-óxido de 2-(4'-benciloxi-3'-metoxibifenil-3-il)-6-trifluorometil-piridina en forma de un aceite transparente, 1,11 g (70 %).

b) A una solución de 1-óxido de 2-(4'-benciloxi-3'-metoxibifenil-3-il)-6-trifluorometil-piridina (1,10 g, 2,44 mmol) en diclorometano (20 ml) enfriada en un baño de agua enfriada con hielo se añadió gota a gota una solución al 30 % de bromuro de hidrógeno en ácido acético (4 ml, 20 mmol). La solución resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente durante seis horas, después se vertió en agua enfriada con hielo (100 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (10 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, después se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se filtraron. La evaporación del disolvente dejó un aceite de color pardo que se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo, 4:1) para dar 3-metoxi-3'-(1-oxi-6-trifluorometil-piridin-2-il)-bifenil-4-ol en forma de un aceite transparente, 0,57 g (65 %).

c) A una solución de 3-metoxi-3'-(1-oxi-6-trifluorometil-piridin-2-il)-bifenil-4-ol (0,50 g, 1,38 mmol) en ácido acético (10 ml) a temperatura ambiente se añadió gota a gota ácido nítrico al 60 % (0,12 ml, 1,52 mmol). La mezcla resultante se dejó en agitación durante treinta minutos después se vertió en agua enfriada con hielo (100 ml) y el precipitado resultante se retiró por filtración, se lavó con agua y se secó. Después de cromatografía sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo, 2:1), se obtuvo 5-metoxi-3-nitro-3'-(1-oxi-6-trifluorometil-piridin-2-il)-bifenil-4-ol en forma de un sólido de color amarillo, 0,34 g (60 %).

d) A una solución agitada de 5-metoxi-3-nitro-3'-(1-oxi-6-trifluorometil-piridin-2-il)-bifenil-4-ol (0,30 g, 0,738 mmol) en 1,2-dicloroetano (10 ml) enfriada en un baño de agua enfriada con hielo se añadió cloruro de aluminio (0,123 g, 0,922 mmol) en una porción, seguido gota a gota de piridina (0,233 g, 2,95 mmol). La suspensión de color rojo resultante se agitó a 80 °C durante dos horas, después se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en ácido clorhídrico acuoso 2 N frío (100 ml). El precipitado se retiró por filtración, se lavó con agua y se secó para dar 5-nitro-3'-(1-oxi-6-trifluorometil-piridin-2-il)-bifenil-3,4-diol, 0,17 g, (59 %).

Ejemplo 51

Como un ejemplo de un compuesto de la fórmula general (I) que tiene un resto carbonilo como unidad central, se preparó (3,4-dihidroxi-5-nitro-fenil)-(1-oxi-2-trifluorometil-piridin-3-il)-metanona, mediante el siguiente procedimiento:

a) A una solución de 4-benciloxi-3-metoxi-bromobenceno (2,0 g, 6,82 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml) a -78 °C en una atmósfera de argón se añadió gota a gota una solución 2 N de butil-litio en hexanos (3,75 ml, 7,5 mmol). La mezcla resultante se dejó en agitación durante una hora, después de lo cual se añadió gota a gota una solución de N-metoxi-N-metil-2-trifluorometil-nicotinamida (1,76 g, 7,5 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml). Después, la mezcla se dejó alcanzar temperatura ambiente durante dos horas, después se vertió en ácido clorhídrico acuoso 2 N (150 ml). La mezcla se extrajo con dietiléter y las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se filtraron. La evaporación del disolvente dejó un aceite de color pardo que se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo, 2:1) para dar (4-benciloxi-3-metoxi-fenil)-(2-trifluorometil-piridin-3-il)-metanona, 1,72 g (65 %).

b) A una solución agitada de (4-benciloxi-3-metoxi-fenil)-(2-trifluorometil-piridin-3-il)-metanona (1,60 g, 4,13 mmol) en diclorometano (20 ml) enfriada en un baño de agua enfriada con hielo se añadió complejo de peróxido de hidrógeno y urea (0,85 g, 9,08 mmol) en una porción, seguido gota a gota de anhídrido trifluoroacético (1,73 g, 8,26 mmol). Después, la mezcla resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente durante una noche, después de lo cual el material insoluble se retiró por filtración se lavó con diclorometano (5 ml). El filtrado combinado se lavó con agua y salmuera, después se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. La evaporación del disolvente dejó un sólido de color naranja que se recristalizó en etanol para dar (4-benciloxi-3-metoxi-fenil)-(1-oxi-2-trifluorometil-piridin-3-il)-metanona, 1,0 g (60 %).

c) A una solución agitada de (4-benciloxi-3-metoxi-fenil)-(1-oxi-2-trifluorometil-piridin-3-il)-metanona (0,95 g, 2,36 mmol) en diclorometano enfriada en un baño de agua enfriada con hielo se añadió gota a gota una solución al 30 % de bromuro de hidrógeno en ácido acético (3,54 ml, 17,7 mmol). La solución resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente durante una noche, después se vertió en agua enfriada con hielo (100 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (10 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, después se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se filtraron. La evaporación del disolvente dejó un aceite de color pardo que se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo, 1:1) para dar (4-hidroxi-3-metoxi-fenil)-(1-oxi-2-trifluorometil-piridin-3-il)-metanona en forma de un sólido incoloro, 0,59 g (80 %).

d) A una solución de (4-hidroxi-3-metoxi-fenil)-(1-oxi-2-trifluorometil-piridin-3-il)-metanona (0,50 g, 1,59 mmol) en ácido acético (10 ml) a temperatura ambiente se añadió gota a gota ácido nítrico al 60 % (0,14 ml, 1,75 mmol). La mezcla resultante se dejó en agitación durante treinta minutos, después se vertió en agua enfriada con hielo (100 ml) y el precipitado resultante se retiró por filtración, se lavó con agua y se secó. La recristalización en etanol proporcionó (4-hidroxi-3-metoxi-5-nitrofenil)-(1-oxi-2-trifluorometil-piridin-3-il)-metanona en forma de un sólido de color amarillo, 0,33 g (58 %).

e) A una solución agitada de (4-hidroxi-3-metoxi-5-nitro-fenil)-(1-oxi-2-trifluorometil-piridin-3-il)-metanona (0,30 g, 0,84 mmol) en 1,2-dicloroetano (10 ml) enfriada en un baño de agua enfriada con hielo se añadió cloruro de aluminio (0,14 g, 1,05 mmol) en una porción, seguido gota a gota de piridina (0,26 g, 3,35 mmol). La suspensión de color rojo resultante se agitó a 80 °C durante dos horas, después se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en ácido clorhídrico acuoso 2 N frío (100 ml). El precipitado se retiró por filtración, se lavó con agua y se secó para dar (3,4-dihidroxi-5-nitro-fenil)-(1-oxi-2-trifluorometil-piridin-3-il)-metanona, 0,19 g, (66 %).

Ejemplo 52

Como un ejemplo de un compuesto de la fórmula general (I) que tiene un resto (Z)-1-cianoeten-1,2-diilo como unidad central, se preparó 3-(3,4-dihidroxi-5-nitro-fenil)-2-(1-oxi-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilonitrilo, mediante el siguiente procedimiento:

a) Una suspensión de vanilina (1,0 g, 6,57 mmol), (1-oxi-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acetonitrilo (1,33 g, 6,57 mmol) y piperidina (0,71 ml, 7,23 mmol) en etanol absoluto (10 ml) se agitó a reflujo durante cuarenta y ocho horas y después se dejó enfriar a temperatura ambiente. El precipitado resultante se retiró por filtración, se lavó con agua y se secó. La recristalización en isopropanol proporcionó 3-(4-hidroxi-3-metoxi-fenil)-2-(1-oxi-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilonitrilo en forma de cristales de color blanco, 0,95 g (43 %).

b) A una solución de 3-(4-hidroxi-3-metoxi-fenil)-2-(1-oxi-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilonitrilo (0,90 g, 2,68 mmol) en ácido acético (20 ml) se añadió gota a gota ácido nítrico al 60 % (0,23 ml, 2,95 mmol). La mezcla resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente durante treinta minutos, después se vertió en agua enfriada con hielo (100 ml). El precipitado de color amarillo se retiró por filtración, se lavó con agua y se secó. La recristalización en isopropanol proporcionó 3-(4-hidroxi-3-metoxi-5-nitro-fenil)-2-(1-oxi-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilonitrilo en forma de un sólido de color amarillo, 0,63 g, (62 %).

c) A una solución agitada de 3-(4-hidroxi-3-metoxi-5-nitro-fenil)-2-(1-oxi-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilonitrilo (0,55 g, 1,44 mmol) en 1,2-dicloroetano (10 ml) enfriada en un baño de agua enfriada con hielo se añadió cloruro de aluminio (0,24 g, 1,80 mmol) en una porción, seguido gota a gota de piridina (0,46 g, 5,77 mmol). La suspensión de color rojo resultante se agitó a 80 °C durante dos horas, después se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en ácido clorhídrico acuoso 2 N frío (100 ml). El precipitado se retiró por filtración, se lavó con agua y se secó para dar 3-(3,4-dihidroxi-5-nitro-fenil)-2-(1-oxi-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilonitrilo, 0,32 g (60 %).

Ejemplo 53

Como un ejemplo de un compuesto de la fórmula general (I) que tiene un resto de 1H-imidazol-1,5-diilo como unidad central, se preparó 1-óxido de 2-(5-(3,4-dihidroxi-5-nitrofenil)-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometilo)piridina, mediante el siguiente procedimiento:

a) A una solución agitada de 1-óxido de 2-amino-5-(trifluorometilo)piridina (0,445 g, 2,5 mmol) en una mezcla de etanol (12,5 ml) y ácido acético (0,25 ml) a temperatura ambiente se añadió 3,4-dimetoxi-5-nitrobenzaldehído (0,53 g, 2,5 mmol). La reacción se calentó a reflujo temperatura durante dos horas y después se evaporó etanol. El residuo oleoso se disolvió en una mezcla de metanol (17 ml) y 1,2-dimetoxietano (7,5 ml), después de lo cual se añadieron en una porción 1-(isocianometilsulfonil)-4-metilbenceno (TOSMIC) (0,73 g, 3,75 mmol) y carbonato potásico (0,69 g, 5 mmol). La mezcla resultante se agitó a reflujo temperatura durante 3 horas. La reacción se evaporó a sequedad y después se recogió en diclorometano (50 ml). La fase orgánica se lavó con agua (50 ml) y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se evaporó para dejar un aceite de color pardo. La cromatografía en columna sobre gel de sílice (9:1 de éter de petróleo-acetato de etilo) dio 1-óxido de 2-(5-(3,4-dimetoxi-5-nitrofenil)-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometilo)piridina, 0,56 g (55 %).

b) Se calentó 1-óxido de 2-(5-(3,4-dimetoxi-5-nitrofenil)-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometilo)piridina (0,41 g, 1 mmol) a 140 °C en bromuro de hidrógeno acuoso al 48 % (6 ml) durante 2,5 horas. La solución homogénea de color oscuro se enfrió a temperatura ambiente y los volátiles se retiraron por evaporación para dejar un sólido cristalino de color pardo que se secó sobre P₂O₅ al vacío. La trituración del sólido resultante con éter dietílico dio 1-óxido de 2-(5-(3,4-dihidroxi-5-nitrofenil)-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometilo)piridina en forma de un sólido cristalino de color amarillo, 0,27 g (71 %).

Ejemplo 54

Como un ejemplo de un compuesto de la fórmula general (I) que tiene un resto isoxazo-3,5-diilo como unidad central, se preparó 1-óxido de 3-(3-(3,4-dihidroxi-5-nitrofenilo)isoxazol-5-il)-2-(trifluorometilo)piridina mediante el siguiente procedimiento:

a) A una suspensión en agitación de 1-óxido de (E)-3-(3-(3,4-dimetoxi-5-nitrofenilo)acrililo)-2-(trifluorometilo)piridina (1,19 g, 3 mmol) en etanol (15 ml) se añadió una solución acuosa al 50 % de hidroxilamina (0,74 ml, 4,5 mmol) y la mezcla se calentó a 80 °C. Después de agitar durante 1 hora, comenzó a separarse un precipitado fino de la mezcla de reacción. Después de enfriar a temperatura ambiente, el precipitado de color amarillo se retiró por filtración, se lavó con etanol y se secó al vacío para dar 1-óxido de 3-(3-(3,4-dimetoxi-5-nitrofenil)-5-hidroxi-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-2-(trifluorometilo)piridina, 0,94 g (73 %).

b) Se calentó 1-óxido de 3-(3-(3,4-dimetoxi-5-nitrofenil)-5-hidroxi-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-2-(trifluorometilo)piridina (2,14 g, 5 mmol) en 20 ml de acetato de etilo a 70 °C. A la suspensión resultante se añadió gota a gota ácido trifluoroacético (0,74 g, 6,5 mmol). Después de 10 minutos, la reacción se evaporó a sequedad y el residuo se recristalizó en isopropanol para dar 1-óxido de 3-(3-(3,4-dimetoxi-5-nitrofenilo)isoxazol-5-il)-2-(trifluorometilo)piridina, 1,27 g (62 %).

c) Se recogió 1-óxido de 3-(3-(3,4-dimetoxi-5-nitrofenilo)isoxazol-5-il)-2-(trifluorometilo)piridina (0,81 g, 2 mmol) en diclorometano (15 ml) y la suspensión de color amarillo se enfrió a -78 °C en una atmósfera de argón, después de lo cual se añadió gota a gota tribromuro de boro (4,5 g, 18 mmol). La mezcla de reacción de color rojizo se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 18 horas, después se vertió cuidadosamente en agua enfriada con hielo (100 ml) y se dejó en agitación durante 1 hora. El precipitado de color amarillo se retiró por filtración, se lavó con agua y se secó sobre P₂O₅ al vacío. La trituración con etanol en ebullición dio 1-óxido de 3-(3-(3,4-dihidroxi-5-nitrofenilo)isoxazol-5-il)-2-(trifluorometilo)piridina en forma de un sólido de color

amarillo, 0,49 g (64 %).

Ejemplo 55

5 Como un ejemplo de un compuesto de la fórmula general (I) que tiene un resto de furan-2,4-diilo como unidad central, se preparó 1-óxido de 3-(4-(3,4-dihidroxi-5-nitrofenil)-3-(etoxicarbonilo)furan-2-il)-2-(trifluorometilo)piridina, mediante el siguiente procedimiento:

10 a) A una solución agitada de 1-óxido de 3-(3-etoxi-3-oxopropanoilo)-2-(trifluorometilo)piridina (1,39 g, 5 mmol) en piridina (25 ml) se añadió 2-bromo-1-(3,4-dimetoxi-5-nitrofenilo)etanona (1,67 g, 5,5 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 70 °C y se agitó durante 5 horas, después se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en HCl acuoso 6 N (100 ml). El precipitado se retiró por filtración, se lavó con agua y se secó sobre P₂O₅ al vacío. El sólido se recristalizó en diclorometano/isopropanol para dar 1-óxido de 3-(4-(3,4-dimetoxi-5-nitrofenil)-3-(etoxicarbonilo)furan-2-il)-2-(trifluorometilo)piridina en bruto, 1,05 g (43 %).

15 b) Se recogió 1-óxido de 3-(4-(3,4-Dimetoxi-5-nitrofenil)-3-(etoxicarbonilo)furan-2-il)-2-(trifluoro-metilo)piridina (482 mg, 1 mmol) en diclorometano (8 ml). La suspensión de color amarillento se enfrió a -78 °C en una atmósfera de argón y se añadió gota a gota tribromuro de boro (0,85 ml, 9 mmol). La mezcla de reacción de color rojizo se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 18 horas y después se vertió cuidadosamente en agua enfriada con hielo (100 ml) y se agitó durante 1 hora. El precipitado de color amarillo se retiró por filtración, se lavó con agua y se secó sobre P₂O₅ al vacío. La recristalización del sólido en etanol dio 3-(4-(3,4-1-óxido de dihidroxi-5-nitrofenil)-3-(etoxicarbonilo)furan-2-il)-2-(trifluorometilo)piridina en forma de un sólido de color amarillo, 0,31 g (68 %).

25 Ejemplo 56

Como un ejemplo de un compuesto de la fórmula general (I) que tiene un resto oxazol-2,4-diilo como unidad central, se preparó 3-(4-(3,4-dihidroxi-5-nitrofenilo)oxazol-2-il)-2-(trifluorometilo)piridina mediante el siguiente procedimiento:

30 a) A una solución de acetato de 2-(3,4-dimetoxi-5-nitrofenil)-2-oxoetilo (4,24 g, 15 mmol) en xileno (30 ml) se añadieron 1-óxido de 3-carbamoil-2-(trifluorometilo)piridina (3,40 g, 16,5 mmol) y eterato trifluoruro de boro (0,18 ml, 15 mmol). La suspensión de color amarillo resultante se calentó a reflujo durante 18 horas y después se enfrió a temperatura ambiente. Después de la evaporación del disolvente, el residuo se repartió entre acetato de etilo y bicarbonato sódico acuoso saturado. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se evaporó. El 1-óxido de 3-(4-(3,4-dimetoxi-5-nitrofenilo)oxazol-2-il)-2-(trifluorometilo)piridina se obtuvo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (2:1 de éter de petróleo/acetato de etilo) en forma de un sólido de color amarillo pálido, 2,58 g (42 %).

40 b) Se recogió 1-óxido de 3-(4-(3,4-dimetoxi-5-nitrofenilo)oxazol-2-il)-2-(trifluorometilo)piridina (1,23 g, 3 mmol) en diclorometano (25 ml). La suspensión de color amarillento se enfrió a -78 °C en una atmósfera de argón y se añadió gota a gota tribromuro de boro (2,55 ml, 27 mmol). La mezcla de reacción de color rojo se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 18 horas. Después, se vertió cuidadosamente en agua enfriada con hielo (100 ml) y se agitó durante 1 hora. El precipitado resultante de color amarillo se retiró por filtración, se lavó con agua y se secó sobre P₂O₅ al vacío. El sólido se recristalizó en etanol para dar 1-óxido de 3-(4-(3,4-dihidroxi-5-nitrofenilo)oxazol-2-il)-2-(trifluorometilo)piridina en forma de un sólido de color amarillo, 0,65 g, (57 %).

Ejemplo 57

50 Como un ejemplo de un compuesto de la fórmula general (I) que tienen un resto 1,2,4-triazin-3,5-diilo como unidad central, se preparó 1-óxido de 3-(5-(3,4-dihidroxi-5-nitrofenil)-1,2,4-triazin-3-il)-2-(trifluorometilo)piridina mediante el siguiente procedimiento:

55 a) A una solución agitada de (Z)-3-carbamohidrazonoil-2-(trifluorometilo) piridina 1-óxido (1,10 g, 5 mmol) en etanol (30 ml) se añadió 2-(3,4-dimetoxi-5-nitrofenil)-2-oxoacetaldehído (1,19 g, 5 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 5 horas, y después se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se retiró por evaporación. El residuo se disolvió en diclorometano (30 ml) y la fase orgánica se lavó con agua y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se evaporó. El producto en bruto se recristalizó en isopropanol para dar 3-(5-(3,4-dimetoxi-5-nitrofenil)-1,2,4-triazin-3-il)-2-(trifluorometilo)piridina 1-óxido, 1,69 g (80 %).

60 b) Se recogió 1-óxido de 3-(5-(3,4-dimetoxi-5-nitrofenil)-1,2,4-triazin-3-il)-2-(trifluorometilo)piridina (1,27 g, 3 mmol) en diclorometano (25 ml). La solución de color amarillento se enfrió a -78 °C en una atmósfera de argón y se añadió gota a gota tribromuro de boro (2,55 ml, 27 mmol). La mezcla de reacción de color rojo se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 18 horas. Después, se vertió cuidadosamente en agua enfriada con hielo (100 ml) y se agitó durante 1 hora. El precipitado de color amarillo se retiró por filtración, se lavó con agua y se secó sobre P₂O₅ al vacío. El sólido se recristalizó en diclorometano-etanol para dar 1-óxido de 3-(5-(3,4-dihidroxi-5-nitrofenil)-1,2,4-triazin-3-il)-2-(trifluorometilo)piridina en forma de un sólido de color amarillo,

65

0,84 g (71 %).

Ejemplo 58

5 Como un ejemplo de un compuesto de la fórmula general (I) que tiene un resto 1,3,5-triazin-2,4-diilo como unidad central, se preparó 1-óxido de 3-(4-(3,4-dihidroxi-5-nitrofenil)-1,3,5-triazin-2-il)-2-(trifluorometil)piridina mediante el siguiente procedimiento:

10 a) A una solución de (E)-N-((dimetilamino)metileno)-3,4-dimetoxi-5-nitrobenzamida (1,12 g, 4 mmol) en etanol (30 ml) se añadió 1-óxido de 3-carbamimidoil-2-(trifluorometil)piridina (0,82 g, 4 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 5 horas. Se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se retiró por evaporación. Después, el residuo se disolvió en una mezcla de diclorometano/isopropanol (50 ml, 70:30) y la fase orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se evaporó. El producto en bruto se
15 recristalizó en etanol para dar 1-óxido de 3-(4-(3,4-dimetoxi-5-nitrofenil)-1,3,5-triazin-2-il)-2-(trifluorometil)piridina, 1,27 g (75 %).

20 b) Una porción de 1-óxido de 3-(4-(3,4-dimetoxi-5-nitrofenil)-1,3,5-triazin-2-il)-2-(trifluorometil)piridina (1,269 g, 3 mmol) se recogió en diclorometano (25 ml). La solución de color amarillento se enfrió a -78 °C en una atmósfera de argón y se añadió gota a gota tribromuro de boro (2,55 ml, 27 mmol). La mezcla de reacción de color rojo se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 18 horas y después se vertió cuidadosamente en agua enfriada con hielo (100 ml) y se agitó durante 1 hora. El precipitado de color amarillo se retiró por filtración, se lavó con agua y se secó sobre P₂O₅ al vacío. La recristalización en una mezcla de diclorometano-etanol dio 1-óxido de 3-(4-(3,4-dihidroxi-5-nitrofenil)-1,3,5-triazin-2-il)-2-(trifluorometil)piridina en
25 forma de un sólido de color amarillo, 1,07 g (90 %).

Ejemplo 59

30 Como un ejemplo de un compuesto de la fórmula general (I) que tienen un resto pirrol-2,5-diilo como unidad central, se preparó éster etílico del ácido 5-(3,4-dihidroxi-5-nitrofenil)-1-metil-2-(2-trifluorometil-1-oxipiridin-3-il)-1H-pirrol-3-carboxílico mediante el siguiente procedimiento:

35 a) A una solución agitada de metilamina (0,63 ml, solución al 33 % en EtOH, 5 mmol) en una mezcla de etanol (25 ml) y ácido acético (0,5 ml) a temperatura ambiente se añadió éster etílico del ácido 3-oxo-3-(1-oxi-2-trifluorometil-piridin-3-il)-propiónico (1,39 g, 5 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante dos horas, después de lo cual el disolvente se retiró por evaporación al vacío. A una solución del producto en bruto en dimetilformamida (25 ml) se añadió en una porción carbonato potásico (2,07 g, 15 mmol), seguido de 1-(3,4-bis-benciloxi-5-nitro-fenil)-2-bromoetanol (2,51 g, 5,50 mmol) y después la mezcla se agitó a 100 °C. Una vez que ningún material fue detectable por TLC, la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se vertió en ácido clorhídrico acuoso 1 N enfriado con hielo (100 ml). El precipitado resultante se retiró por filtración,
40 se lavó con agua y se secó. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice. Las fracciones homogéneas se combinaron y se evaporaron para dar éster metílico del ácido 5-(3,4-bis-benciloxi-5-nitro-fenil)-1-metil-2-(2-trifluorometil-1-oxi-piridin-3-il)-1H-pirrol-3-carboxílico, 2,41 g (79 %).

45 b) Una solución de éster etílico del ácido 5-(3,4-bis-benciloxi-5-nitro-fenil)-1-metil-2-(2-trifluorometil-1-oxi-piridin-3-il)-1H-pirrol-3-carboxílico (0,2 g, 0,30 mmol) en diclorometano (10 ml) se enfrió a -78 °C con agitación y se trató en una atmósfera de argón con tribromuro de boro (0,30 g, 1,21 mmol). Después, la suspensión de color púrpura intenso resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente durante una hora antes de enfriar de nuevo a -78 °C. La mezcla se inactivó mediante la adición cuidadosa de metanol. Después de agitar a temperatura ambiente durante treinta minutos, los volátiles se evaporaron y el residuo se agitó con ácido clorhídrico 2 N (5 ml) durante treinta minutos. El sólido resultante se retiró por filtración, se lavó con agua (25 ml) y después con isopropanol frío (5 ml) para dar éster etílico del ácido 5-(3,4-dihidroxi-5-nitro-fenil)-1-metil-2-(1-oxi-2-trifluorometil-piridin-3-il)-1H-pirrol-3-carboxílico en forma de un sólido de color amarillo, 0,13 g (93 %).
50

Ejemplo 60

55 Como un ejemplo de un compuesto de la fórmula general (I) que tienen un resto 2H-tetrazol-2,5-diilo como unidad central, se preparó 5-[2-(5-trifluorometil-1-oxi-piridin-2-il)-2H-tetrazol-5-il]-3-nitrobenzeno-1,2-diol mediante el siguiente procedimiento:

60 a) Una mezcla de 3,4-bis-benciloxi-5-nitro-benzonitrilo (0,54 g, 1,50 mmol), azida sódica (0,15 g, 2,25 mmol) y cloruro de amonio (0,12 g, 2,25 mmol) en dimetilformamida (3 ml) se agitó a 85 °C durante 20 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en agua (30 ml) y se acidificó con ácido clorhídrico diluido. El precipitado resultante se recogió, se lavó con agua y se secó para producir 5-(3,4-bis-benciloxi-5-nitro-fenil)-2H-tetrazol, 0,53 g (87 %).
65

b) Se añadió 2-cloro-5-trifluorometil-1-oxi-piridina (0,20 g, 1,00 mmol) a una suspensión en agitación de 5-(3,4-

bis-benciloxi-5-nitro-fenil)-2H-tetrazol (0,4 g, 1,00 mmol) y carbonato potásico (0,14 g, 1 mmol) en acetonitrilo (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que se completó, después se diluyó con diclorometano y se lavó con agua. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad para dejar un residuo en bruto que se recristalizó en una mezcla de diclorometano/isopropanol para proporcionar 2-[5-(3,4-bis-benciloxi-5-nitro-fenil)-tetrazol-2-il]-5-trifluorometil-1-oxi-piridina, 0,40 g (71 %).

c) Una solución de 2-[5-(3,4-bis-benciloxi-5-nitro-fenil)-tetrazol-2-il]-5-trifluorometil-1-oxi-piridina (0,282 g, 0,5 mmol) en diclorometano (15 ml) se enfrió a -78 °C con agitación en una atmósfera de argón y se trató gota a gota con tribromuro de boro (1,00 g, 4,00 mmol). Después, la suspensión de color púrpura intenso resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente durante una hora antes de enfriar de nuevo a -78 °C. La mezcla se inactivó mediante la adición cuidadosa de metanol. Después de agitar a temperatura ambiente durante treinta minutos, los volátiles se evaporaron y el residuo se agitó con ácido clorhídrico 2 N (5 ml) durante treinta minutos. El sólido resultante se retiró por filtración, se lavó con agua (25 ml) y después con isopropanol frío (5 ml) para dar 5-[2-(5-trifluorometil-1-oxi-piridin-2-il)-2H-tetrazol-5-il]-3-nitrobenzeno-1,2-diol en forma de un sólido de color amarillo, 0,17 g, (90 %).

Ejemplo 61

Como un ejemplo de un compuesto de la fórmula general (I) que tiene un resto 1,3-tiazol-2,4-diilo como unidad central, se preparó 5-[2-[2-(trifluorometil)-1-oxi-piridin-3-il]-[1.3]-tiazol-4-il]-3-nitrobenzeno-1,2-diol mediante el siguiente procedimiento:

a) Una mezcla de 2-(trifluorometil)-1-oxi-piridin-3-carbotioamida (0,24 g, 1,10 mmol) y 1-[3,4-bis(benciloxi)-5-nitrofenil]-2-bromoetanona (0,50 g, 1,10 mmol) se sometió a reflujo durante una noche en etanol absoluto (5 ml). Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en agua (50 ml). El precipitado resultante se retiró por filtración, se lavó con agua (25 ml) y se secó. La recristalización en diclorometano/isopropanol proporcionó 3-[4-(3,4-bis-benciloxi-5-nitro-fenilo)-[1.3]-tiazol-2-il]-2-trifluorometil-1-oxi-piridina, 0,55 g (87 %).

b) Una solución de 3-[4-(3,4-bis-benciloxi-5-nitro-fenil)-[1.3]-tiazol-2-il]-2-trifluorometil-1-oxi-piridina (0,15 g, 0,26 mmol), en diclorometano (10 ml) se enfrió a -78 °C y se trató en una atmósfera de argón, con tribromuro de boro (0,26 g, 1,03 mmol). Después, la suspensión de color púrpura intenso resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente durante una hora antes de enfriar de nuevo a -78 °C. La mezcla se inactivó mediante adición cuidadosa de metanol. Después de agitar a temperatura ambiente durante treinta minutos, los volátiles se evaporaron y el residuo se agitó con ácido clorhídrico 2 N (5 ml) durante treinta minutos. El sólido resultante se retiró por filtración, se lavó con agua (25 ml) y después con isopropanol frío (5 ml) para dar 5-[2-[2-(trifluorometil)-1-oxi-piridin-3-il]-[1.3]-tiazol-4-il]-3-nitrobenzeno-1,2-diol en forma de un sólido de color amarillo, 0,09 g (87 %).

Ejemplo 62

Como un ejemplo de un compuesto de la fórmula general (I) que tiene un resto 1,2,4-triazol-3,5-diilo como unidad central, se preparó 5-[4-metil-5-(2-trifluorometil-1-oxi-piridin-3-il)-4H-[1.2.4]triazol-3-il]-3-nitro-benzeno-1,2-diol mediante el siguiente procedimiento:

a) A una solución agitada de cloruro de 3,4-dimetoxi-5-nitro-benzoílo (0,50 g, 2,04 mmol) en diclorometano (10 ml) a 0 °C, se añadió gota a gota metilamina (1,02 ml, 2,04 mmol, 2 M en THF). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que desapareció todo el material de partida, después se diluyó con diclorometano y se lavó con agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad para dejar un residuo en bruto que se recristalizó en una mezcla de diclorometano/isopropanol para proporcionar 3,4-dimetoxi-N-metil-5-nitrobenzamida, 0,44 g (89 %).

b) A una suspensión en agitación de 3,4-dimetoxi-N-metil-5-nitro-benzamida (0,40 g, 1,66 mmol) en tolueno (10 ml) se añadió gota a gota pentacloruro de fósforo (0,38 g, 1,83 mmol). Después de que se completara la adición, la mezcla de reacción se calentó a reflujo hasta la desaparición completa del material de partida. La evaporación a sequedad dio como resultado un sólido en bruto que se lavó con éter dietílico, proporcionando cloruro de 3,4-dimetoxi-N-metil-5-nitro-bencimidoílo, 0,37 g (85 %).

c) Una mezcla de 2-trifluorometil-1-oxi-3-piridincarbonitrilo (0,47 g, 2,50 mmol), azida sódica (0,24 g, 3,75 mmol) y cloruro de amonio (0,20 g, 3,75 mmol) en dimetilformamida (2,5 ml) se agitó a 85 °C durante 20 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en agua (20 ml) y se acidificó con ácido clorhídrico diluido. El precipitado resultante se recogió, se lavó con agua y se secó para producir 3-(2H-tetrazol-5-il)-2-trifluorometil-1-oxi-piridina, 0,52 g (90 %).

d) Se añadió cloruro de 3,4-dimetoxi-N-metil-5-nitro-bencimidoílo (0,26 g, 1,08 mmol) a una solución agitada de 3-(2H-tetrazol-5-il)-2-trifluorometil-1-oxi-piridina (0,23 g, 1 mmol) en piridina seca (3 ml), precalentada a 50 °C. La

mezcla resultante se calentó cuidadosamente a 75-90 °C y se mantuvo a esta temperatura hasta que cesó el desprendimiento de nitrógeno. Después, la mezcla se vertió en agua (30 ml) y se extrajo con diclorometano (25 ml). La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo resultante se purificó por cromatografía para proporcionar 3-[5-(3,4-dimetoxi-5-nitro-fenil)-4-metil-4H-[1.2.4]triazol-3-il]-2-trifluorometil-1-oxi-piridina, 0,25 g (59 %).

e) A una suspensión en agitación de 3-[5-(3,4-dimetoxi-5-nitro-fenil)-4-metil-4H-[1.2.4]triazol-3-il]-2-trifluorometil-1-oxi-piridina (0,20 g, 0,47 mmol) en diclorometano (20 ml) a -78 °C en una atmósfera de argón se añadió gota a gota tribromuro de boro (0,47 g, 1,88 mmol). Después, la suspensión de color púrpura resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente durante siete horas antes de enfriarse en un baño de agua enfriada con hielo. La mezcla se inactivó cuidadosamente mediante la adición de metanol. Después de agitar a temperatura ambiente durante treinta minutos, los volátiles se evaporaron y el residuo se agitó con ácido clorhídrico 2 N (5 ml) durante treinta minutos. El sólido resultante se retiró por filtración, se lavó con agua (25 ml) y después con isopropanol frío (5 ml) para dar, después de secado, 5-[4-Metil-5-(2-trifluorometil-1-oxi-piridin-3-il)-4H-[1.2.4]triazol-3-il]-3-nitro-benceno-1,2-diol que se obtuvo en forma de un sólido de color naranja, 0,16 g (86 %).

Ejemplo 63

Como un ejemplo de un compuesto de la fórmula general (I) que tiene un resto 1,2,3-tiadiazol-4,5-diilo como unidad central, se preparó 5-[5-(2-trifluorometil-1-oxi-piridin-3-il)-[1.2.3]tiadiazol-4-il]-3-nitrobenceno-1,2-diol mediante el siguiente procedimiento:

a) Una mezcla de 1-(3,4-bis-benciloxi-5-nitro-fenil)-2-(2-trifluorometil-1-oxi-piridin-3-il)-etanona (0,50 g, 0,93 mmol), carbazato de etilo (0,11 g, 1,06 mmol) y ácido p-toluenosulfónico (4 mg) en tolueno (10 ml) se sometió a reflujo hasta que cesó la destilación azeotrópica de agua. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, los disolventes se evaporaron a sequedad, y el sólido en bruto se trituró con éter dietílico (15 ml), se filtró y se secó, produciendo éster etílico del ácido N'-[1-(3,4-bis-benciloxi-5-nitro-fenil)-2-(2-trifluorometil-1-oxi-piridin-3-il)-etiliden]-hidrazinacarboxílico, 0,49 g (84 %).

b) Una mezcla de éster etílico del ácido N'-[1-(3,4-bis-benciloxi-5-nitro-fenil)-2-(2-trifluorometil-1-oxi-piridin-3-il)-etiliden]-hidrazinacarboxílico (0,40 g, 0,64 mmol), en cloruro de tionilo (2 ml) se sometió a reflujo hasta que no se detectó más material de partida por TLC. El exceso de disolvente se retiró y el residuo se purificó por cromatografía sobre sílice usando una mezcla de diclorometano/etanol como eluyente. Las fracciones homogéneas se combinaron y evaporaron para proporcionar 3-[4-(3,4-bis-benciloxi-5-nitro-fenil)-[1.2.3]tiadiazol-5-il]-2-trifluorometil-1-oxi-piridina, 0,19 g (51 %).

c) Una solución de 3-[4-(3,4-bis-benciloxi-5-nitro-fenil)-[1.2.3]tiadiazol-5-il]-2-trifluorometil-1-oxi-piridina (0,15 g, 0,26 mmol) en diclorometano (10 ml) se enfrió a -78 °C con agitación y se trató en una atmósfera de argón con tribromuro de boro (0,26 g, 1,03 mmol). Después, la suspensión de color púrpura intenso resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente durante una hora antes de enfriar de nuevo a -40 °C. La mezcla se inactivó mediante la adición cuidadosa de metanol. Después de agitar a temperatura ambiente durante treinta minutos, los volátiles se evaporaron y el residuo se agitó con ácido clorhídrico 2 N (5 ml) durante treinta minutos. El sólido resultante se retiró por filtración, se lavó con agua (25 ml) y después con isopropanol frío (5 ml) para dar 5-[5-(2-trifluorometil-1-oxi-piridin-3-il)-[1.2.3]tiadiazol-4-il]-3-nitrobenceno-1,2-diol en forma de un sólido de color amarillo, 0,09 g (89 %).

Ejemplo 64

Como un ejemplo de un compuesto de la fórmula general (I) que tiene un resto 1,2,4-oxadiazol-3,5-diilo como unidad central, se preparó 5-[5-[2-(trifluorometil)-1-oxipiridin-3-il]-[1.2.4]-oxadiazol-3-il]-3-nitrobenceno-1,2-diol mediante el siguiente procedimiento:

a) A una solución agitada de ácido 2-trifluorometil nicotínico (0,38 g, 2 mmol) en dimetilformamida (10 ml) a temperatura ambiente se añadió en una porción 1,1-carbonildiimidazol (0,34 g, 2,10 mmol). La mezcla de color amarillo resultante se dejó en agitación durante noventa minutos, después de lo cual se añadió en una porción 3,4-bis(benciloxi)-N'-hidroxi-5-nitrobenzamidina (0,79 g, 2 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante dos horas y después se vertió en agua (100 ml). El precipitado resultante se retiró por filtración, se lavó con agua y se secó. Después de recristalización en diclorometano/isopropanol, se obtuvo 3,4-bis(benciloxi)-5-nitro-N'-(2-(trifluorometil)nicotinoiloxi)bencimidamida, en forma de un sólido de color amarillo claro, 0,88 g (78 %).

b) A una solución agitada del sólido obtenido anteriormente (0,26 g, 0,46 mmol) en tetrahidrofurano (15 ml) a temperatura ambiente, en una atmósfera de argón, se añadió una solución 1 N de fluoruro de tetraburilamonio en tetrahidrofurano (0,7 ml, 0,7 mmol). La solución de color amarillo transparente resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente durante cuatro horas. Se añadió más cantidad de fluoruro de tetraburilamonio (0,7 mmol) y la mezcla de reacción se dejó en agitación durante quince horas a temperatura ambiente y después diez horas a

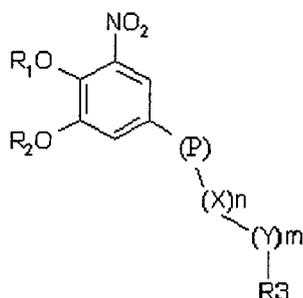
5 55 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en agua (150 ml). El precipitado resultante se retiró por filtración, se lavó con agua y se secó. El producto en bruto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice usando diclorometano como eluyente. Las fracciones homogéneas se combinaron y evaporaron para proporcionar 3-[3-[3,4-bis(benciloxi)-5-nitrofenil]-[1.2.4]-oxadiazol-5-il]-2-(trifluorometilo)piridina en forma de un sólido de color blanquecino, 0,21 g (82 %).

10 c) A una solución agitada de 3-[3-[3,4-bis(benciloxi)-5-nitrofenil]-[1.2.4]-oxadiazol-5-il]-2-(trifluorometilo)piridina (0,33 g, 0,60 mmol) en diclorometano (6 ml) a 0 °C se añadió complejo de peróxido de hidrógeno y urea (0,28 g, 3 mmol) y trifluoroacético anhídrido (0,43 ml, 3,00 mmol). Después de haber agitado la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 60 horas, los residuos sólidos se retiraron por filtración. Después, la fase orgánica se trató sucesivamente con una solución acuosa de Na₂S₂O₅ (0,6 g, 3,45 mmol, disuelto en 20 ml de agua), ácido clorhídrico 0,4 N (20 ml), una solución saturada de NaHCO₃ (20 ml), agua (20 ml) y salmuera (20 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice usando diclorometano/etanol como eluyente. Las fracciones homogéneas se combinaron y se evaporaron, y el residuo se recristalizó en diclorometano/isopropanol para proporcionar 3-[3-[3,4-bis(benciloxi)-5-nitrofenil]-[1.2.4]-oxadiazol-5-il]-2-(trifluorometil)-1-oxi-piridina en forma de un sólido de color amarillo, 0,23 g (68 %).

20 d) Una solución de 3-[3-[3,4-bis(benciloxi)-5-nitrofenil]-[1.2.4]-oxadiazol-5-il]-2-(trifluorometil)-1-oxi-piridina (0,10 g, 0,18 mmol) en diclorometano (5 ml) se enfrió a -78 °C con agitación en una atmósfera de argón y se trató gota a gota con tribromuro de boro (0,18 g, 0,74 mmol). Después, la suspensión de color púrpura intenso resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente durante una hora antes de enfriar de nuevo a -78 °C. La mezcla se inactivó mediante la adición cuidadosa de metanol. Después de agitar a temperatura ambiente durante treinta minutos, los volátiles se evaporaron y el residuo se agitó con ácido clorhídrico 2 N (5 ml) durante treinta minutos. El sólido resultante se retiró por filtración, se lavó con agua (25 ml) y después con isopropanol frío (5 ml) para dar 5-[5-[2-(trifluorometil)-1-oxipiridin-3-il]-[1.2.4]-oxadiazol-3-il]-3-nitrobenceno-1,2-diol en forma de un sólido de color amarillo, 0,06 g (88 %).

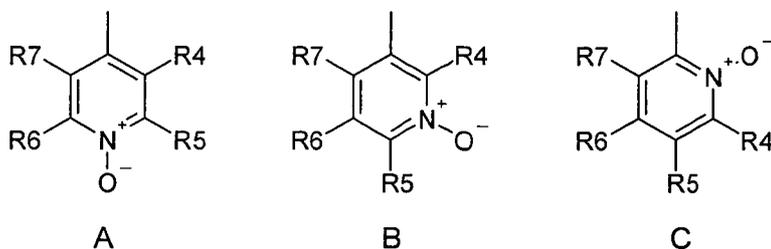
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



(I)

5 en la que R₁ y R₂ son independientemente el uno del otro hidrógeno; X representa un grupo metileno; Y representa un átomo de oxígeno o azufre; n representa el número 0, 1, 2 o 3 y m representa el número 0 o 1; R₃ representa un grupo N-óxido de piridina de acuerdo con la fórmula A, B o C, que está conectado según se indica mediante el enlace no marcado:



A

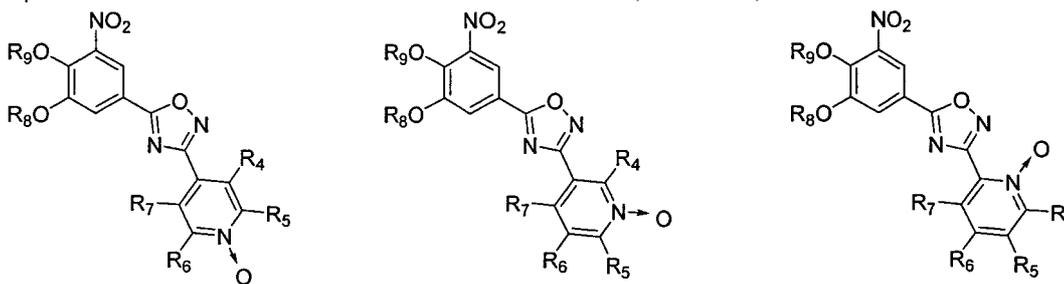
B

C

10 donde R₄, R₅, R₆ y R₇ independientemente el uno del otro representan hidrógeno, alquilo C₁-C₆, tioalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, ariloxi C₆-C₁₂ o un grupo tioarilo C₆-C₁₂, alcanoilo C₁-C₆ o un grupo aroilo C₇-C₁₃, amino, alquilamino C₁-C₆, dialquilamino C₁-C₆, cicloalquilamino C₃-C₁₂ o heterocicloalquilamino C₃-C₁₂, alquilsulfonilo C₁-C₆ o arilsulfonilo C₆-C₁₂, halógeno, haloalquilo C₁-C₆, trifluorometilo, ciano, nitro o un grupo heteroarilo; o donde dos o más de los restos R₄, R₅, R₆ y R₇ tomados juntos representan anillos alifáticos o heteroalifáticos o anillos aromáticos o heteroaromáticos y en la que P representa una unidad central seleccionada entre regioisómeros de 1,2,4-oxadiazol-3,5-diilo y 1,3,4-oxadiazol-2,5-diilo, y en donde los regioisómeros de la unidad central incluyen ambos regioisómeros realizables mediante el intercambio del resto nitrocatecol y el resto -(X)_n(Y)_m-R₃.

15

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 de fórmula IVA, IVB o IVC,



IVA

IVB

IVC,

20

en las que R₄, R₅, R₆ y R₇ se definen como en la reivindicación 1, en las que R₈ y R₉ representan hidrógeno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25 3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado entre 5-[3-(3,5-dicloro-1-oxi-piridin-4-il)-[1.2.4]oxadiazol-5-il]-3-nitro-benceno-1,2-diol, 5-[3-(2-cloro-1-oxi-piridin-4-il)-[1.2.4]oxadiazol-5-il]-3-nitro-benceno-1,2-diol, 5-[3-(2-morfolin-4-il-1-oxi-piridin-4-il)-[1.2.4]oxadiazol-5-il]-3-nitro-benceno-1,2-diol, 3-nitro-5-[3-(1-oxi-4-trifluorometil-piridin-3-il)-[1.2.4]oxadiazol-5-il]-benceno-1,2-diol, 5-[3-(4-bromo-1-oxi-piridin-3-il)-[1.2.4]oxadiazol-5-il]-3-nitro-benceno-1,2-diol, 5-[3-(2-cloro-6-metil-1-oxi-piridin-3-il)-[1.2.4]oxadiazol-5-il]-3-nitro-benceno-1,2-diol, 5-[3-(2-morfolin-4-il-1-oxi-piridin-3-il)-[1.2.4]oxadiazol-5-il]-3-nitro-benceno-1,2-diol, 3-nitro-5-[3-(1-oxi-6-trifluorometil-piridin-3-il)-[1.2.4]oxadiazol-5-il]-benceno-1,2-diol, 5-[3-(2-metil-1-oxi-6-trifluorometil-piridin-3-il)-[1.2.4]oxadiazol-5-il]-3-nitro-benceno-1,2-diol, 5-[3-(6-metil-1-oxi-4-trifluorometil-piridin-3-il)-[1.2.4]oxadiazol-5-il]-3-nitro-benceno-1,2-diol, 5-[3-(2,6-dimetil-1-oxi-4-trifluorometil-piridin-3-il)-[1.2.4]oxadiazol-5-il]-3-nitro-benceno-1,2-diol, 5-[3-(2-metil-1-oxi-6-fenil-4-trifluorometil-piridin-3-il)-[1.2.4]oxadiazol-5-il]-3-nitro-benceno-1,2-diol, 5-[3-(6-metil-1-oxi-2-fenil-4-trifluorometil-piridin-3-il)-[1.2.4]oxadiazol-5-il]-3-nitro-benceno-1,2-diol, 5-[3-(2-bromo-6-metil-1-oxi-piridin-3-il)-[1.2.4]oxadiazol-5-

35

- 5 il]-3-nitro-benceno-1,2-diol, 5-[3-(2-cloro-4,6-dimetil-1-oxi-piridin-3-il)-[1.2.4]oxadiazol-5-il]-3-nitro-benceno-1,2-diol, 5-[3-(2-bromo-4,6-dimetil-1-oxi-piridin-3-il)-[1.2.4]oxadiazol-5-il]-3-nitro-benceno-1,2-diol, 5-[3-(2-bromo-4,5,6-trimetil-1-oxi-piridin-3-il)-[1.2.4]oxadiazol-5-il]-3-nitrobenceno-1,2-diol, 5-[3-(2-cloro-4,5,6-trimetil-1-oxi-piridin-3-il)-[1.2.4]oxadiazol-5-il]-3-nitrobenceno-1,2-diol, 5-[3-(2,5-dicloro-4,6-dimetil-1-oxi-piridin-3-il)-[1.2.4]oxadiazol-5-il]-3-nitrobenceno-1,2-diol, 5-[3-(2-bromo-5-cloro-4,6-dimetil-1-oxi-piridin-3-il)-[1.2.4]oxadiazol-5-il]-3-nitrobenceno-1,2-diol y 3-nitro-5-[3-(1-oxi-2-trifluorometil-piridin-3-il)-[1.2.4]oxadiazol-5-il]-benceno-1,2-diol.
- 10 4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es 3-nitro-5-[3-(1-oxi-4-trifluorometil-piridin-3-il)-[1.2.4]oxadiazol-5-il]-benceno-1,2-diol.
- 15 5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es 5-[3-(2-metil-1-oxi-6-trifluorometil-piridin-3-il)-[1.2.4]oxadiazol-5-il]-3-nitro-benceno-1,2-diol.
6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es 5-[3-(6-metil-1-oxi-4-trifluorometil-piridin-3-il)-[1.2.4]oxadiazol-5-il]-3-nitro-benceno-1,2-diol.
- 20 7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es 5-[3-(2-cloro-4,5,6-trimetil-1-oxi-piridin-3-il)-[1.2.4]oxadiazol-5-il]-3-nitrobenceno-1,2-diol.
8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es 3-nitro-5-[3-(1-oxi-2-trifluorometil-piridin-3-il)-[1.2.4]oxadiazol-5-il]-benceno-1,2-diol.
- 25 9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es 3-nitro-5-[3-(1-oxi-6-trifluorometil-piridin-3-il)-[1.2.4]oxadiazol-5-il]-benceno-1,2-diol.
- 30 10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es 5-[3-(2,5-dicloro-4,6-dimetil-1-oxi-piridin-3-il)-[1.2.4]oxadiazol-5-il]-3-nitrobenceno-1,2-diol.
11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es 5-[3-(2-bromo-5-cloro-4,6-dimetil-1-oxi-piridin-3-il)-[1.2.4]oxadiazol-5-il]-3-nitrobenceno-1,2-diol.
- 35 12. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.
13. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 12, en la que el vehículo farmacéuticamente aceptable es sólido por lo que la preparación sólida está en forma de polvo y/o comprimidos y/o gránulos dispersables y/o cápsulas
- 40 14. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 para su uso en terapia.
15. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 o una composición de acuerdo con las reivindicaciones 12 o 13 para su uso en el tratamiento de un sujeto aquejado de trastornos del sistema nervioso central o periférico.
- 45 16. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 o una composición de acuerdo con las reivindicaciones 12 o 13 para su uso en el tratamiento de trastornos anímicos, enfermedad de Parkinson y trastornos parkinsonianos, síndrome de las piernas inquietas, alteraciones gastrointestinales, estados de formación de edemas o la hipertensión.
- 50 17. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 para su uso como inhibidor de la COMT.
18. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 o una composición de acuerdo con las reivindicaciones 12 o 13 para su uso en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson.
- 55 19. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 o una composición de acuerdo con las reivindicaciones 12 o 13 para su uso en el tratamiento de los trastornos parkinsonianos.
20. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 o una composición de acuerdo con las reivindicaciones 12 o 13 para su uso en el tratamiento del síndrome de las piernas inquietas.
- 60 21. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 o una composición de acuerdo con las reivindicaciones 12 o 13 para su uso en el tratamiento de estados de formación de edemas o la hipertensión.
- 65 22. Un compuesto o una composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 18 o 19, en un paciente sometido a tratamiento con L-DOPA y un inhibidor periférico de la AADC.

23. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto es el 5-[3-(2,5-dicloro-4,6-dimetil-1-oxi-piridin-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-3-nitrobenceno-1,2-diol para su uso en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson en un paciente sometido a tratamiento con L-DOPA y un inhibidor periférico de la AADC.
- 5 24. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 12, en donde el compuesto es el 5-[3-(2,5-dicloro-4,6-dimetil-1-oxi-piridin-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-3-nitrobenceno-1,2-diol para su uso en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson en un paciente sometido a tratamiento con L-DOPA y un inhibidor periférico de la AADC.