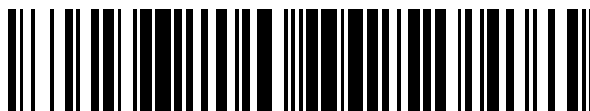


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 562 994**

51 Int. Cl.:

C07D 401/14 (2006.01) **C07D 413/14** (2006.01)

A61K 31/506 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)

A61P 9/10 (2006.01)

A61P 9/12 (2006.01)

A61P 13/12 (2006.01)

A61P 25/18 (2006.01)

A61P 27/02 (2006.01)

A61P 43/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.03.2012 E 12757676 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.01.2016 EP 2687523**

54 Título: **Nuevo derivado de fenilpiridina y medicamento que contiene el mismo**

30 Prioridad:

14.03.2011 JP 2011055691

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

09.03.2016

73 Titular/es:

**KOWA COMPANY LTD. (100.0%)
6-29, Nishiki 3-chome
Naka-kuNagoya-shiAichi 460-8625, JP**

72 Inventor/es:

**MIURA, TORU;
SATO, SEIICHI;
YAMADA, HAJIME;
TAGASHIRA, JUNYA;
WATANABE, TOSHIAKI;
SEKIMOTO, RYOHEI;
ISHIDA, RIE;
AOKI, HITOMI y
OHGIYA, TADAAKI**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 562 994 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

Nuevo derivado de fenilpiridina y medicamento que contiene el mismo

Campo técnico

5 La presente invención se refiere a nuevos derivados de fenilpiridina que tienen al mismo tiempo actividad antagonista de angiotensina II y efecto de activación de PPAR γ , y a un agente farmacéutico que contiene los mismos.

Antecedentes de la técnica

10 En los últimos años, enfermedades tales como diabetes, hipertensión, dislipidemia y obesidad que pueden ser un factor de riesgo para enfermedades arterioscleróticas han aumentado rápidamente debido a cambios en el estilo de vida con mejoras en el nivel de vida, es decir, dieta rica en calorías y en colesterol, obesidad, falta de ejercicio, envejecimiento y similares. Es conocido que, aunque son factores de riesgo independientes entre sí, el solapamiento de enfermedades puede causar la aparición de enfermedades arterioscleróticas con mayor frecuencia o agravar las enfermedades. Como tal, con el conocimiento de una patología que tiene una pluralidad de factores de riesgo para enfermedades arterioscleróticas, como el síndrome metabólico, se han realizado esfuerzos por dilucidar la causa del síndrome y desarrollar un procedimiento terapéutico para el mismo.

15 Se ha encontrado que la angiotensina II (en lo sucesivo, también abreviada como "All") es un péptido que es una sustancia presora intrínseca producida por el sistema de renina-angiotensina (es decir, el sistema RA). Se cree que la inhibición farmacológica de la actividad de angiotensina II puede conducir al tratamiento o prevención de enfermedades circulatorias tales como la hipertensión. Por consiguiente, se ha usado como un agente inhibidor para el sistema RA un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) que inhiba la enzima para promover la conversión de angiotensina I (AI) a angiotensina II. Además, se ha desarrollado un bloqueador del receptor de All administrable por vía oral (Bloqueador del Receptor de Angiotensina: ARB), y ya se usan clínicamente como agentes hipotensores losartán, candesartán, telmisartán, valsartán, olmesartán, irbesartán y similares. Se ha informado por muchos estudios clínicos y básicos que, al tener no únicamente una actividad hipotensora, sino también otras diversas actividades que incluyen una actividad inflamatoria, una actividad de mejora de la función endotelial, una actividad inhibidora del remodelado cardiovascular, o una actividad inhibidora del estrés por oxidación, una actividad inhibidora del factor de proliferación, una actividad inhibidora de la resistencia a la insulina y similares, el ARB es útil para enfermedades cardiovasculares, enfermedades renales, arteriosclerosis y similares (Documentos no de patente 1 y 2). Más recientemente, también se ha informado que ARB tiene en particular una actividad protectora renal que no depende de la actividad hipotensora (Documento no de patente 3).

30 Mientras tanto, se han identificado hasta ahora tres isoformas, es decir, α , γ y δ β para receptores activadores de la proliferación de peroxisomas (PPAR) que pertenecen a una superfamilia de receptores nucleares. Entre estos, el PPAR γ es una isoforma que es expresada más abundantemente en tejido adiposo y desempeña una función importante en la diferenciación de adipocitos o en el metabolismo de los glucolípidos. En la actualidad, se usan clínicamente como agentes terapéuticos para la diabetes que tienen un efecto de activación de PPAR γ derivados de tiazolidindiona (es decir, TZD), tales como pioglitazona o rosiglitazona, y estos son conocidos por tener una actividad de mejora de la resistencia a la insulina, tolerancia a la glucosa, metabolismo de los lípidos y similares. Además, recientemente se ha descrito que, tomando como base la activación de PPAR γ , los TZD presentan diversas actividades que incluyen una actividad hipotensora, una actividad antiinflamatoria, una actividad de mejora de la función endotelial, una actividad inhibidora del factor de proliferación, una actividad de interferencia del sistema RA, y similares. También se ha descrito que, de acuerdo con tales múltiples actividades, los TZD muestran una actividad protectora del riñón, en particular en la nefropatía diabética sin depender del control del azúcar en sangre (Documentos no de patente 4, 5, 6, 7 y 8). Mientras tanto, existe también una preocupación acerca de los efectos adversos de los TZD causados por la activación de PPAR γ , tales como la acumulación de líquidos corporales, el aumento del peso corporal, edema periférico y edema pulmonar (Documentos no de patente 9 y 10).

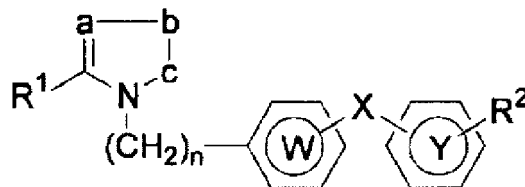
45 Recientemente se ha descrito que termisartán tiene un efecto de activación de PPAR γ (Documento no de patente 11). También se ha descrito que irbesartán tiene la misma actividad (Documento no de patente 12). Estos compuestos tienen al mismo tiempo una actividad inhibidora del sistema RA como un efecto de activación de PPAR γ , y así, cabe esperar que se usen como un agente integrado para la prevención y/o tratamiento de enfermedades circulatorias (por ejemplo, hipertensión, cardiopatía, angina de pecho, trastorno vascular cerebral, trastorno circulatorio cerebral, trastorno circulatorio periférico isquémico, enfermedad renal y similares) o enfermedades relacionadas con la diabetes (por ejemplo, diabetes mellitus tipo 2, complicación diabética, síndrome de resistencia a la insulina, síndrome metabólico, hiperinsulinemia y similares) sin aumentar el riesgo de acumulación de líquidos corporales, aumento de peso, edema periférico, edema pulmonar o insuficiencia cardíaca congestiva que preocupan por el uso de TZD (Documento de patente 1). Entre estos, para la nefropatía diabética, se espera un efecto profiláctico y/o terapéutico sinérgico de la actividad combinada protectora del riñón que se basa en las actividades de inhibición del sistema RA y de activación de PPAR γ .

Como compuestos que tienen las actividades anteriores, se han descrito derivados de pirimidina y triazina (Documento de patente 1), derivados de imidazopiridina (Documento de patente 2), derivados de indol (Documento de patente 3),

derivados de imidazol (Documento de patente 4) y derivados con anillo condensado (Documento de patente 5). No obstante, no existe descripción ni sugerencia relativa a los derivados de fenilpiridina de la presente invención.

Mientras tanto, el Documento de patente 6 divulga un compuesto representado por la fórmula (A) siguiente:

[Fórmula química 1]



(A)

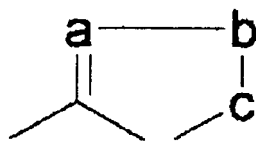
5

[en la fórmula, R¹ es un resto hidrocarbonado opcionalmente sustituido que está opcionalmente unido a través de un heteroátomo, R² es un resto heterocíclico de 5 a 7 miembros opcionalmente sustituido que tiene, como un grupo capaz de constituir el anillo, un grupo carbonilo, un grupo tiocarbonilo, un átomo de azufre opcionalmente oxidado o un grupo convertible en estos, X es un enlace directo o una unión a través de un espaciador que tiene una longitud de átomos de dos o menos entre el anillo Y y el anillo W, W e Y son un resto hidrocarbonato aromático opcionalmente sustituido que opcionalmente contiene un heteroátomo o un resto heterocíclico opcionalmente sustituido; n es un número entero de 1 o 2, a y b que forman el resto heterocíclico son independientemente uno o dos átomos de carbono o heteroátomos opcionalmente sustituidos, c es un átomo de carbono o heteroátomo opcionalmente sustituido, y en el grupo de la fórmula,

10

15

[Fórmula química 1]



los grupos sustituyentes sobre dos átomos adyacentes que forman el anillo están opcionalmente unidos entre sí formando un anillo de 5 o 6 miembros junto con los dos átomos que forman el anillo]. Como sistema de anillo W-Y preferente, se ejemplifica bifenilo. En los ejemplos, solo los derivados bifenilo están descritos de forma específica. Los compuestos divulgados en el Documento de patente 6 son diferentes de los compuestos de la presente invención en términos del anillo unido al grupo piridinil metilo. Además, el Documento de patente 6 no incluye descripciones o sugerencias relativas al efecto de activación de PPAR γ como una actividad farmacológica o tratamiento de la diabetes, obesidad o síndrome metabólicos.

20

Los Documentos de patente 7 y 8 divulgan compuestos para el tratamiento de enfermedades circulatorias y metabólicas de las cuales los de la presente invención difieren debido a que el anillo A (véase el compuesto de Fórmula (Ib)) es piridina en lugar de un fenilo.

25

Documentos del estado de la técnica

Documentos de patente

Documento de patente 1: WO 2008/062905 A

30

Documento de patente 2: WO 2008/084303 A

Documento de patente 3: WO 2008/096820 A

Documento de patente 4: WO 2008/096829 A

Documento de patente 5: WO 2008/143262 A

Documento de patente 6: JP 5-271228 A

35

Documento de patente 7: WO 2010/119700 A1

Documento de patente 8: WO 2010/095462 A1

Documentos no de patente

- Documento no de patente 1: AMER. J. Hypertension, 18, 720 (2005)
- Documento no de patente 2: Current Hypertension Report, 10, 261 (2008)
- Documento no de patente 3: Diabetes Care, 30, 1581 (2007)
- 5 Documento no de patente 4: Kidney Int., 70, 1223 (2006)
- Documento no de patente 5: Circulation, 108, 2941 (2003)
- Documento no de patente 6: Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab., 21 (4), 687 (2007)
- Documento no de patente 7: Diab. Vasc. Dis. Res., 1 (2), 76 (2004)
- Documento no de patente 8: Diab. Vasc. Dis. Res., 2 (2), 61 (2005)
- 10 Documento no de patente 9: J. Clin. Invest., 116 (3), 581 (2006)
- Documento no de patente 10: FASEB J., 20 (8), 1203 (2006)
- Documento no de patente 11: Hypertension, 43, 993 (2004)
- Documento no de patente 12: Circulation, 109, 2054 (2004)

Sumario de la invención

15 Problemas a solucionar por la invención

Un objeto de la invención es proporcionar un nuevo compuesto que sea útil como un agente farmacéutico para prevenir y/o tratar hipertensión como una enfermedad circulatoria, diabetes como una enfermedad metabólica, y similares, y una composición farmacéutica que usa el nuevo compuesto.

Medios para solucionar los problemas

- 20 Como resultado de intensos estudios para conseguir el propósito descrito anteriormente, los inventores presentes encontraron que el compuesto representado más adelante tiene al mismo tiempo una excelente actividad antagonista de angiotensina II y un excelente efecto de activación de PPAR γ y, de este modo completaron la invención.

De forma específica, la presente invención se refiere a las siguientes invenciones.

[1] Un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

- 25 3-{2-{5-[[1-(5-etoxipirimidin-2-il)-2-isopropil-6-oxo-4-propil-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil]piridin-2-il}fenil}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona,
- 3-{2-{5-[[2-ciclopropil-1-(5-etoxipirimidin-2-il)-6-oxo-4-propil-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil]piridin-2-il}fenil}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona,
- 30 3-{2-{5-[[1-(5-etoxipirimidin-2-il)-2-isopropil-6-oxo-4-pentil-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil]piridin-2-il}fenil}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona,
- 3-{2-{5-[[2-ciclopropil-1-(5-etoxipirimidin-2-il)-6-oxo-4-pentil-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil]piridin-2-il}fenil}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona,
- 3-{2-{5-[[1-(5-etoxipirimidin-2-il)-4-etil-2-isopropil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil]piridin-2-il}fenil}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona, y
- 35 3-{2-{5-[[2-ciclopropil-1-(5-etoxipirimidin-2-il)-4-etil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil]piridin-2-il}fenil}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona,

o una sal del mismo, o un solvato del mismo.

[2] Un compuesto o una sal del mismo, o un solvato del mismo, para su uso en un procedimiento para prevenir y/o tratar una enfermedad circulatoria, en el que el compuesto está seleccionado del grupo que consiste en:

- 40 3-{2-{5-[[1-(5-etoxipirimidin-2-il)-2-isopropil-6-oxo-4-propil-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil]piridin-2-il}fenil}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona,
- 3-{2-{5-[[2-ciclopropil-1-(5-etoxipirimidin-2-il)-6-oxo-4-propil-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil]piridin-2-il}fenil}-1,2,4-

oxadiazol-5(4H)-ona,

3-{2-{5-[[1-(5-etoxipirimidin-2-il)-2-isopropil-6-oxo-4-pentil-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil]piridin-2-il}fenil}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona,

5 3-{2-{5-[[2-ciclopropil-1-(5-etoxipirimidin-2-il)-6-oxo-4-pentil-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil]piridin-2-il}fenil}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona,

3-{2-{5-[[1-(5-etoxipirimidin-2-il)-4-etil-2-isopropil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil]piridin-2-il}fenil}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona, y

3-{2-{5-[[2-ciclopropil-1-(5-etoxipirimidin-2-il)-4-etil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil]piridin-2-il}fenil}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona.

10 Mientras tanto, el grupo alquilo tal como butilo en la nomenclatura de los compuestos citados antes representa una cadena lineal (normal) a no ser que se describa de forma particular.

[3] El compuesto, o una sal del mismo, o un solvato del mismo para su uso de acuerdo con [2], en el que la enfermedad circulatoria es hipertensión, cardiopatía, angina de pecho, trastorno vascular cerebral, trastorno circulatorio cerebral, trastorno circulatorio periférico isquémico, enfermedad renal, o arteriosclerosis.

15 [4] El compuesto, o una sal del mismo, o un solvato del mismo para su uso de acuerdo con [2] o [3], que se usa también para su uso en un procedimiento para prevenir y/o tratar una enfermedad metabólica.

[5] El compuesto, o una sal del mismo, o un solvato del mismo para su uso de acuerdo con [4], en el que la enfermedad metabólica es diabetes mellitus tipo 2, complicación diabética, síndrome de resistencia a la insulina, síndrome metabólico o hiperinsulinemia.

20 [6] El compuesto, o una sal del mismo, o un solvato del mismo para su uso de acuerdo con [5], en el que la complicación diabética es retinopatía diabética, neuropatía diabética o nefropatía diabética.

[7] El compuesto, o una sal del mismo, o un solvato del mismo para su uso de acuerdo con uno cualquiera de [2] a [6], en el que el compuesto tiene al mismo tiempo actividad antagonista del receptor de angiotensina II y un efecto activador de PPAR γ .

25 [8] Un compuesto, o una sal del mismo, o un solvato del mismo para su uso en un procedimiento para prevenir y/o tratar una enfermedad metabólica, en el que el compuesto está seleccionado del grupo que consiste en:

3-{2-{5-[[1-(5-etoxipirimidin-2-il)-2-isopropil-6-oxo-4-propil-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil]piridin-2-il}fenil}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona,

30 3-{2-{5-[[2-ciclopropil-1-(5-etoxipirimidin-2-il)-6-oxo-4-propil-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil]piridin-2-il}fenil}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona,

3-{2-{5-[[1-(5-etoxipirimidin-2-il)-2-isopropil-6-oxo-4-pentil-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil]piridin-2-il}fenil}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona,

3-{2-{5-[[2-ciclopropil-1-(5-etoxipirimidin-2-il)-6-oxo-4-pentil-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil]piridin-2-il}fenil}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona,

35 3-{2-{5-[[1-(5-etoxipirimidin-2-il)-4-etil-2-isopropil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil]piridin-2-il}fenil}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona, y

3-{2-{5-[[2-ciclopropil-1-(5-etoxipirimidin-2-il)-4-etil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil]piridin-2-il}fenil}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona.

40 [9] El compuesto, o una sal del mismo, o un solvato del mismo para su uso de acuerdo con [8], en el que la enfermedad metabólica es diabetes mellitus tipo 2, complicación diabética, síndrome de resistencia a la insulina, síndrome metabólico o hiperinsulinemia.

[10] El compuesto, o una sal del mismo, o un solvato del mismo para su uso de acuerdo con [9], en el que la complicación diabética es retinopatía diabética, neuropatía diabética o nefropatía diabética.

Efectos de la invención

45 El derivado de fenilpiridina de la invención o una sal del mismo, o un solvato del mismo presenta un potente efecto antagonista por el receptor de angiotensina II, y puede usarse de forma apropiada como un componente eficaz de un agente para prevenir y/o tratar una enfermedad relacionada con angiotensina II, por ejemplo, una enfermedad circulatoria tal como hipertensión, cardiopatía, angina de pecho, trastorno vascular cerebral, trastorno circulatorio cerebral, trastorno circulatorio periférico isquémico, enfermedad renal y arteriosclerosis.

Además, el derivado de fenilpiridina de la invención o una sal del mismo, o un solvato del mismo presenta un efecto de activación de PPAR γ y puede usarse de forma apropiada como un componente eficaz de un agente para prevenir y/o tratar una enfermedad relacionada con PPAR γ , por ejemplo, una enfermedad metabólica tal como arteriosclerosis, diabetes mellitus tipo 2, complicación diabética (retinopatía diabética, neuropatía diabética o nefropatía diabética), síndrome de resistencia a la insulina, síndrome X, síndrome metabólico e hiperinsulinemia.

Adicionalmente, el derivado de fenilpiridina de la invención o una sal del mismo, o un solvato del mismo tiene a la vez una actividad antagonista por el receptor de angiotensina II y un efecto de activación de PPAR γ , y puede usarse de forma apropiada como un componente eficaz de un agente para prevenir y/o tratar una enfermedad relacionada con angiotensina II y PPAR γ . Por ejemplo, arteriosclerosis, nefropatía diabética, síndrome de resistencia a la insulina, síndrome X y síndrome metabólico.

Modos de llevar a cabo la invención

Ejemplos más preferidos de los derivados de 5-(piridinilmetil)pirimidin-4(3H)-ona incluyen un compuesto seleccionado del grupo que consiste en los siguientes compuestos:

3-{2-{5-[[1-(5-etoxipirimidin-2-il)-2-isopropil-6-oxo-4-propil-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil]piridin-2-il}fenil}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona,

3-{2-{5-[[2-ciclopropil-1-(5-etoxipirimidin-2-il)-6-oxo-4-propil-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil]piridin-2-il}fenil}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona,

3-{2-{5-[[1-(5-etoxipirimidin-2-il)-2-isopropil-6-oxo-4-pentil-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil]piridin-2-il}fenil}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona,

3-{2-{5-[[2-ciclopropil-1-(5-etoxipirimidin-2-il)-6-oxo-4-pentil-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil]piridin-2-il}fenil}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona,

3-{2-{5-[[1-(5-etoxipirimidin-2-il)-4-etil-2-isopropil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil]piridin-2-il}fenil}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona, y

3-{2-{5-[[2-ciclopropil-1-(5-etoxipirimidin-2-il)-4-etil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil]piridin-2-il}fenil}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona.

Si el compuesto de la invención tiene isómeros geométricos o isómeros ópticos, tales isómeros están todos dentro del ámbito de la invención. El aislamiento de estos isómeros se lleva a cabo por un procedimiento convencional.

Las sales del compuesto no están limitadas de forma particular, si estas son sales farmacéuticamente aceptables. Cuando el compuesto se procesa como un compuesto ácido, pueden citarse una sal de metal alcalino o una sal de metal alcalinotérreo tal como sal de sodio, sal de potasio, sal de magnesio y sal de calcio, y similares; y una sal con una base orgánica tal como trimetilamina, trietilamina, piridina, picolina, N-metil pirrolidina, N-metil piperidina, N-metil morfina y similares. Cuando el compuesto se procesa como un compuesto básico, pueden citarse una sal de adición de ácidos y similares, incluyendo una sal con un ácido mineral, por ejemplo, sal de ácido clorhídrico, sal de ácido bromhídrico, sal de ácido yodhídrico, sal de ácido sulfúrico, sal de ácido nítrico, sal de ácido fosfórico y similares; o una sal de adición de ácido orgánico, por ejemplo, sal de ácido benzoico, sal de ácido metanosulfónico, sal de ácido etanosulfónico, sal de ácido benenosulfónico, sal de ácido p-toluenosulfónico, sal de ácido maleico, sal de ácido fumárico, sal de ácido tartárico, sal de ácido cítrico y sal de ácido acético o similares.

Ejemplos del solvato del compuesto o una sal del mismo incluyen un hidrato, aunque no están limitados a este.

Los compuestos o sales del mismo, o solvatos del mismo pueden producirse de acuerdo con diversos procedimientos conocidos, y el procedimiento de producción no está limitado de forma específica. Por ejemplo, los compuestos pueden producirse de acuerdo con los siguientes procedimientos de reacción. Además, cuando se lleva a cabo cada reacción descrita a continuación, pueden protegerse con antelación grupos funcionales distintos del sitio de reacción, según se requiera, y desprotegerse en una etapa apropiada. Además, la reacción en cada procedimiento puede llevarse a cabo por un procedimiento usado habitualmente, y el aislamiento y purificación pueden llevarse a cabo por un procedimiento seleccionado de forma adecuada entre procedimientos convencionales tales como cristalización, recristalización, cromatografía o similares, o una combinación de los mismos.

(Procedimiento de producción)

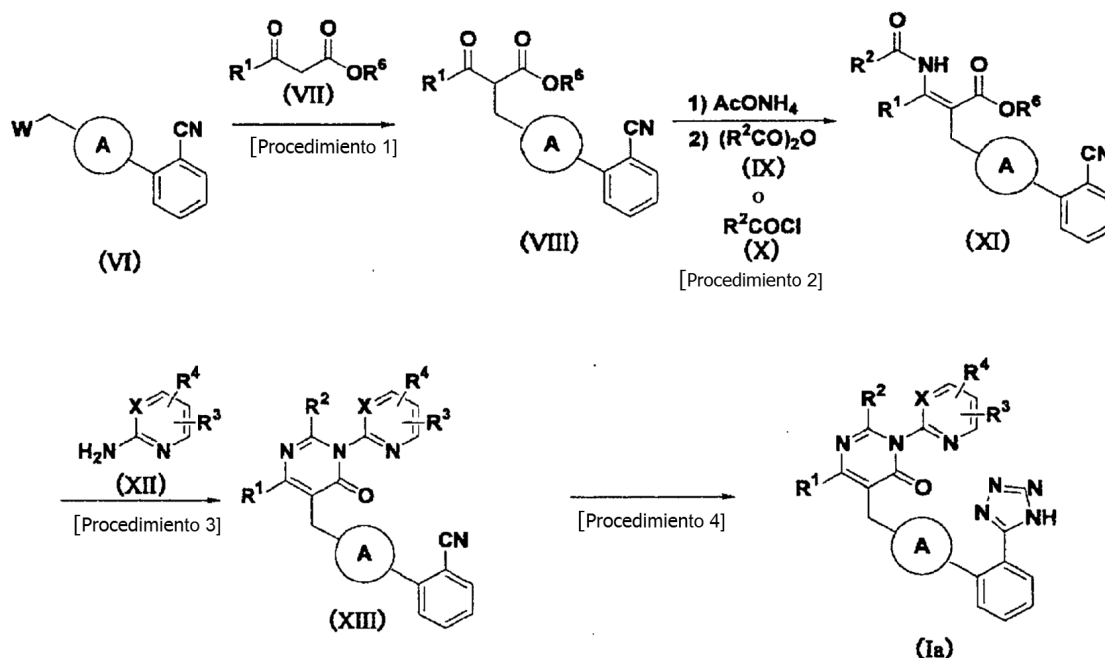
1. Procedimiento de producción del compuesto de referencia (Ia) a través de un derivado de pirimidinona (XIII)

El compuesto de referencia representado por la fórmula (Ia) puede producirse de acuerdo con el siguiente procedimiento, aunque no queda limitado al mismo. De forma específica, como se describe en la Ruta de reacción 1 siguiente, si se hacen reaccionar haluro de piridinil metilo (VI) y β -cetoéster (VII) entre sí y el compuesto obtenido (VIII) se hace reaccionar con acetato de amonio seguido de reacción con un anhídrido de ácido (IX) o cloruro de ácido (X) se obtiene el compuesto de acilamino (XI). Si el compuesto de acilamino (XI) se hace reaccionar con el compuesto de

amino (XII), se obtiene el derivado de pirimidinona (XIII). Si el derivado de pirimidinona (XIII) se hace reaccionar con un compuesto de azida, puede obtenerse el compuesto de referencia representado por la fórmula (Ia).

[Ruta de reacción 1]

[Formula química 6]



5

(en las fórmulas, el anillo A, R¹, R², R³, R⁴ y X son como se define en las Fórmulas químicas 47-52, R⁶ representa un grupo protector para el grupo carboxilo tal como grupo alquilo C₁₋₆, y W representa un grupo saliente tal como un átomo de halógeno).

[Procedimiento 1] La reacción entre el haluro de piridinil metilo (VI) y el β-cetoéster (VII) puede llevarse a cabo en un disolvente en presencia de una base y haluro de litio (cloruro de litio, bromuro de litio y similares). El disolvente no está limitado de forma específica, y puede usarse N,N-dimetilformamida, N-metil pirrolidona, dimetil sulfóxido, dioxano, tetrahidrofurano, acetonitrilo y propionitrilo bien solo o en una combinación de los mismos. La base no está limitada de forma específica, y ejemplos de la misma que pueden usarse incluyen una base orgánica tal como piridina, N,N-dimetilaminopiridina (DMAP), colidina, lutidina, 1,8-diazabicyclo[5,4,0]-7-undeceno (DBU), 1,5-diazabicyclo[4,3,0]-5-noneno (DBN), 1,4-diazabicyclo[2,2,2]octano (DABCO), trietilamina, diisopropilamina, diisopropiletilamina, diisopropilpentilamina y trimetilamina, un hidruro de metal alcalino tal como hidruro de litio, hidruro de sodio e hidruro de potasio, un hidróxido de metal alcalino tal como hidróxido de litio, hidróxido de sodio e hidróxido de potasio, un carbonato de metal alcalino tal como carbonato de litio, carbonato de sodio, carbonato de potasio y carbonato de cesio, y un bicarbonato de metal alcalino tal como hidrógeno carbonato de sodio. Las condiciones de reacción pueden variar dependiendo de los materiales de reacción usados. No obstante, la reacción se lleva a cabo en general a -20 a 120 °C, y preferentemente 20 °C a 100 °C, durante 1 minuto a 2 días, y preferentemente durante 5 minutos a 36 horas para obtener el compuesto (VIII).

[Procedimiento 2-1] La reacción entre el compuesto (VIII) y acetato de amonio puede llevarse a cabo en un disolvente en presencia de un ácido. El disolvente no está limitado de forma específica, y pueden usarse solos o en combinación de los mismos metanol, etanol, isopropanol, acetato de etilo, acetato de isopropilo, tolueno, benceno, dioxano, tetrahidrofurano, acetonitrilo, propionitrilo, N,N-dimetilformamida, N-metilpirrolidona y dimetil sulfóxido. El ácido no está limitado de forma específica, y ejemplos del mismo que pueden usarse incluyen un ácido prótico tal como ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido propiónico y ácido benzoico y ácido de Lewis tal como tetracloruro de titanio, trifluoruro de boro y cloruro estánnico. Las condiciones de reacción pueden variar dependiendo de los materiales de reacción usados. Sin embargo, la reacción se lleva a cabo en general a 0 a 180 °C, y preferentemente 50 °C a 150 °C, durante 1 minuto a 24 horas, y preferentemente durante 5 minutos a 18 horas.

[Procedimiento 2-2] La reacción entre el producto bruto obtenido después de destilar el disolvente y el anhídrido de ácido (IX) puede llevarse a cabo en presencia de un ácido. El ácido no está limitado de forma específica, y ejemplos del mismo que pueden usarse incluyen un ácido prótico tal como ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido propiónico y ácido benzoico. Las condiciones de reacción pueden variar dependiendo de los materiales de reacción usados. Sin embargo, la reacción se lleva a cabo en general a 0 a 180 °C, y preferentemente 50 °C a 120 °C, durante 1 minuto a 2

días, y preferentemente durante 5 minutos a 24 horas para obtener el compuesto de acilamino (XI).

La reacción entre el producto bruto obtenido después de destilar el disolvente y el cloruro de ácido (X) puede llevarse a cabo en un disolvente en presencia o ausencia de una base. El disolvente no está limitado de forma específica, y pueden usarse solos o en combinación de los mismos, tetrahidrofurano, tolueno, dioxano, N,N-dimetilformamida, N-metilpirrolidona, 1,2-dicloroetano, diclorometano, cloroformo, acetonitrilo y propionitrilo. La base no está limitada de forma específica, y ejemplos de la misma que pueden usarse incluyen una base orgánica como piridina, DMAP, colidina, lutidina, DBU, DBN, DABCO, trietilamina, diisopropilamina, diisopropiletilamina, diisopropilpentilamina y trimetilamina, un hidruro de metal alcalino como hidruro de litio, hidruro de sodio e hidruro de potasio, un hidróxido de metal alcalino como hidróxido de litio, hidróxido de sodio e hidróxido de potasio, un carbonato de metal alcalino como carbonato de litio, carbonato de sodio, carbonato de potasio y carbonato de cesio e hidrógeno carbonato de sodio. Las condiciones de reacción pueden variar dependiendo de los materiales de reacción usados. No obstante, la reacción se lleva a cabo en general a -20 a 100 °C, y preferentemente 15 a 80 °C, durante 5 minutos a 48 horas, y preferentemente durante 5 horas a 36 horas para obtener el compuesto de acilamino (XI).

[Procedimiento 3] La reacción entre el compuesto de acilamino (XI) obtenido de acuerdo con el procedimiento anterior y el compuesto de amina (XII) puede llevarse a cabo en un disolvente en presencia de trialkilaluminio. El disolvente no está limitado de forma específica, y pueden usarse solos o en combinación de los mismos 1,2-dicloroetano, cloroformo, diclorometano, acetato de etilo, acetato de isopropilo, tolueno, benceno, tetrahidrofurano, dioxano, acetonitrilo, propionitrilo y hexano. Ejemplos del trialkilaluminio que puede usarse incluye trimetilaluminio, trietilaluminio y tripropilaluminio. Las condiciones de reacción pueden variar dependiendo de los materiales de reacción usados. No obstante, la reacción se lleva a cabo en general a 0 a 150 °C, y preferentemente 50 °C a 120 °C, durante 1 minuto a 24 horas, y preferentemente durante 5 minutos a 20 horas para obtener el derivado de pirimidinona (XIII).

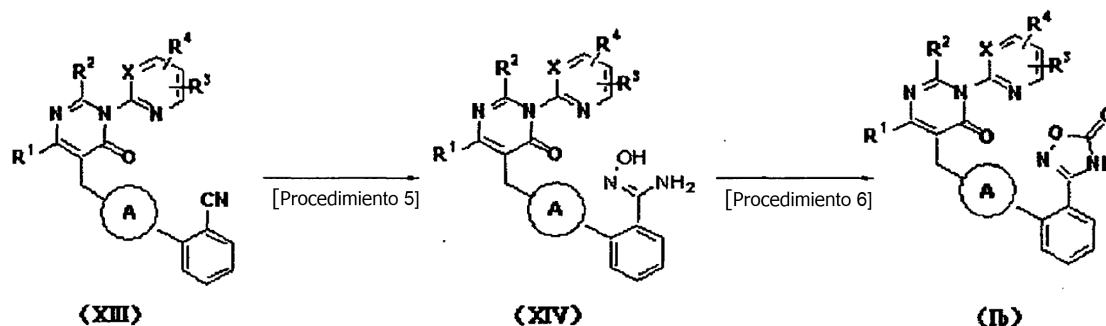
[Procedimiento 4] La reacción entre el derivado de pirimidinona (XIII) y un compuesto de azida puede llevarse a cabo en un disolvente. Ejemplos del compuesto de azida que puede usarse incluye azida de trimetilestano, azida de tributilestano, azida de trifenilestano, azida de sodio y azida de hidrógeno. Además, puede usarse azida de trimetilsililo en presencia de óxido de dibutilestano. El disolvente no está limitado de forma específica, y pueden usarse solos o en combinación de los mismos metanol, etanol, isopropanol, acetato de etilo, acetato de isopropilo, tolueno, benceno, dioxano, tetrahidrofurano, acetonitrilo, propionitrilo, N,N-dimetilformamida, N-metilpirrolidona y dimetil sulfóxido. Las condiciones de reacción pueden variar dependiendo de los materiales de reacción usados. No obstante, la reacción se lleva a cabo en general a 0 a 180 °C, y preferentemente 50 a 120 °C, durante 1 minuto a 2 semanas, y preferentemente durante 1 hora a 3 días para obtener el compuesto deseado.

2. Procedimiento de producción de los compuestos de la invención

Los compuestos de la invención pueden producirse de acuerdo con el siguiente procedimiento, aunque no quedan limitados al mismo. De forma específica, como se describe en la siguiente Ruta de reacción 2, si el derivado de pirimidinona (XIII) e hidroxilamina se hacen reaccionar entre sí, se obtiene la oxima de amida producto (XIV). Si se hace reaccionar la oxima de amida producto (XIV) con un reactivo de carbonilo, puede producirse el compuesto representado por la fórmula (Ib) de la invención.

[Ruta de reacción 2]

[Formula química 7]



(en las fórmulas, el anillo A, R¹, R², R³, R⁴ y X son como se define en las Fórmulas químicas 47-52).

[Procedimiento 5] La reacción entre el derivado de pirimidinona (XIII) e hidroxilamina puede llevarse a cabo en un disolvente. El disolvente no está limitado de forma específica, y pueden usarse solos o en combinación de los mismos N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metilpirrolidona, dimetil sulfóxido, metanol, etanol, isopropanol, 1,4-dioxano y tetrahidrofurano. Cuando se usa como hidroxilamina una sal de ácido tal como clorhidrato de hidroxilamina, hidroxilamina ácido sulfúrico, hidroxilamina ácido oxálico y similares, puede usarse una base adecuada,

por ejemplo, carbonato de potasio, hidrógeno carbonato de sodio, hidróxido de sodio, trietilamina, metóxido de sodio, hidruro de sodio y similares en una cantidad equivalente o en una cantidad en ligero exceso para la reacción. Las condiciones de reacción pueden variar dependiendo de los materiales de reacción usados. No obstante, la reacción se lleva a cabo en general a 0 a 180 °C, y preferentemente 50 a 120 °C, durante 1 minuto a 3 días, y preferentemente durante 1 hora a 36 horas. Como resultado, se obtiene la oxima de amida producto (XIV).

[Procedimiento 6] La conversión de la oxima de amida producto (XIV) en el compuesto (Ib) puede llevarse a cabo en un disolvente en presencia de una base usando un reactivo de carbonilo. El disolvente no está limitado de forma específica, y pueden usarse solos o en combinación de los mismos 1,2-dicloroetano, cloroformo, diclorometano, acetato de etilo, acetato de isopropilo, tolueno, benceno, tetrahidrofurano, dioxano, acetonitrilo, propionitrilo, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metilpirrolidona, dietil éter, o similares. La base no está limitada de forma específica, y ejemplos de la misma que pueden usarse incluyen piridina, DMAP, colidina, lutidina, DBU, DBN, DABCO, trietilamina, diisopropiletilamina, diisopropilpentilamina, trimetilamina, carbonato de litio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, hidrógeno carbonato de sodio, hidrógeno carbonato de potasio, o similares. El reactivo de carbonilo no está limitado de forma específica, y pueden usarse 1,1'-carbonildiimidazol, trifosgeno, clorocarbonato de metilo, clorocarbonato de etilo o similares. Las condiciones de reacción pueden variar dependiendo de los materiales de reacción usados. No obstante, la reacción se lleva a cabo en general a 0 a 120 °C, preferentemente 15 a 80 °C durante 5 minutos a 3 días, y preferentemente durante 1 hora a 12 horas para obtener el compuesto (Ib).

Si fuera necesario, los compuestos intermedios y deseados que se obtienen de cada una de las reacciones anteriores pueden aislarse y purificarse por un procedimiento de purificación que se usa generalmente en un campo de la química de síntesis orgánica, por ejemplo, filtración, extracción, lavado, secado, concentración, recristalización, diversos procedimientos de cromatografía y similares. Además, los intermedios pueden usarse para la siguiente reacción sin ninguna purificación específica.

Pueden aislarse diversos isómeros aplicando un procedimiento general basado en una diferencia en las propiedades físico-químicas entre los isómeros. Por ejemplo, puede resolverse una mezcla racémica en un isómero ópticamente puro por resolución racémica común tal como resolución óptica por la cual se forma un diastereómero con un ácido ópticamente activo común tal como ácido tartárico o un procedimiento de uso de cromatografía ópticamente activa. Adicionalmente, puede resolverse una mezcla de diastereómeros por cristalización fraccionada o diversos procedimientos de cromatografía, por ejemplo. Adicionalmente, también puede producirse un compuesto ópticamente activo usando un compuesto de partida apropiado que sea ópticamente activo.

El compuesto (Ib) obtenido puede convertirse en una sal de acuerdo con un procedimiento común. Adicionalmente el compuesto (Ib) o una sal del mismo puede convertirse en un solvato con un hidrato o un solvato con etanol de acuerdo con un procedimiento común.

Ejemplos de forma de tipos de formas dosificación o administración de la composición farmacéutica que contiene los compuestos de la invención o sales de los mismos, o solvatos de los mismos como un componente eficaz incluyen, por ejemplo, aquellos para administración oral tales como comprimidos, cápsulas, granulado, polvo, jarabe o similares, y aquellos para administración parenteral tales como inyección intravenosa, inyección intramuscular, supositorios, inhalador, preparación transdérmica, colirios, gotas nasales o similares. Con el fin de preparar una preparación farmacéutica en las diversas formas de dosificación, el componente eficaz puede usarse solo, o puede usarse en combinación apropiada con otros vehículos farmacéuticamente aceptables tales como excipientes, ligantes, agentes de dilución, disgregantes, tensioactivos, lubricantes, dispersantes, tamponantes, conservantes, correctores, perfumes, agentes de revestimiento, diluyente, y similares, para dar una composición farmacéutica.

Aunque la cantidad administrada del agente farmacéutico de la invención puede variar dependiendo del peso, edad, género, síntomas y similares de un paciente, en términos del compuesto de la invención, en general, pueden administrarse de 0,1 a 1000 mg, en especial de 1 a 300 mg por vía oral o parenteral una vez o varias veces como porciones divididas por día para un adulto.

Ejemplos

A continuación, la invención se describirá con más detalle con referencia a ejemplos. No obstante, la invención no está limitada a estos ejemplos. Las abreviaturas usadas en los ejemplos tienen los siguientes significados.

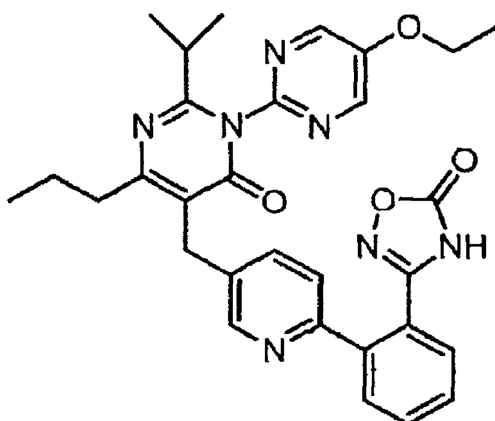
s: singlete
d: doblete
t: triplete
q: cuadruplete
m: multiplete

a: ancho
 J: constante de acoplamiento
 Hz: Hertz
 CDCl₃: cloroformo deuterado

5 DMSO-d₆: dimetil sulfóxido deuterado
 RMN de ¹H: resonancia magnética nuclear de protón
 IR: espectro de absorción infrarroja

Ejemplo 1 Preparación de 3-{2-[5-{[1-(5-etoxipirimidin-2-il)-2-isopropil-6-oxo-4-propil-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil}piridin-2-il]fenil}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona

10 [Formula química 47]



15 Procedimiento 1: Bajo atmósfera de argón, se llevó a reflujo bajo calentamiento durante 18 horas mezcla de tetrahidrofurano (20 ml) que contiene 2-[5-(bromometil)piridin-2-il]benzocianuro (1,1 g, 3,9mmol), 3-oxohexanoato de metilo (0,68 g, 4,7 mmol), diisopropiletilamina (1,0 g, 7,8 mmol), y bromuro de litio monohidratado (0,49 g, 4,7 mmol). A la mezcla de reacción se añadió agua y se extrajo tres veces con cloroformo. La fase orgánica se combinó, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró a vacío. Los residuos obtenidos se sometieron a cromatografía en columna sobre gel de sílice (SNAP100HP fabricada por Biotage) (hexano/acetato de etilo; 5/1→1/1) dando 2-[[6-(2-cianofenil)piridin-3-il]metil]-3-oxohexanoato de metilo (1,2 g, 91 %) como aceite amarillo.

RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ:

20 0,87 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,50 - 1,55 (2H, m), 2,36 - 2,68 (2H, m), 3,21 - 3,27 (2H, m), 3,73 (3H, s), 3,84 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,50 (1H, td, J = 7,6, 1,4 Hz), 7,64 - 7,73 (3H, m), 7,77 - 7,85 (2H, m), 8,61 (1H, s a).

25 Procedimiento 2: Una mezcla de tolueno (45 ml)-ácido acético (5 ml) que contenía 2-[[6-(2-cianofenil)piridin-3-il]metil]-3-oxohexanoato de metilo (1,2 g, 3,6 mmol) y acetato de amonio (8,3 g, 108 mmol) se llevó a reflujo bajo calentamiento durante 1 hora. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se añadió solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio y se llevó a cabo la extracción con tolueno. Después de lavar con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío dando (Z)-3-amino-2-[[6-(2-cianofenil)piridin-3-il]metil]-2-hexenoato de metilo (1,15 g) como producto bruto de aceite marrón. Este se usó para el procedimiento siguiente sin purificación.

30 Procedimiento 3: Se añadieron cloruro de isobutililo (219 mg, 2,06 mmol) y trietilamina (208 mg, 2,06 mmol) a solución en 1,2-dicloroetano (10 ml) de (Z)-3-amino-2-[[6-(2-cianofenil)piridin-3-il]metil]-2-hexenoato de metilo (575 mg) y se agitó durante 16 horas a 50 °C. A la mezcla de reacción se añadió agua y se extrajo con cloroformo. La fase orgánica se combinó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró a vacío. Los residuos obtenidos se sometieron a cromatografía en columna sobre gel de sílice (SNAP50HP fabricada por Biotage) (hexano/acetato de etilo; 5/1→1/1) dando (Z)-2-[[6-(2-cianofenil)piridin-3-il]metil]-3-isobutilamida-2-hexenoato de metilo (158 mg, 23 %; rendimiento de las dos etapas) como aceite negro.

35 RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ:

0,99 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,19 - 1,29 (8H, m), 2,49 - 2,62 (1H, m), 2,88 - 2,97 (2H, m), 3,71 (3H, s), 3,76 (2H, s), 7,51

(1H, dd, J = 7,6, 1,3 Hz), 7,59 (1H, dd, J = 8,1, 2,1 Hz), 7,64 - 7,73 (2H, m), 7,77 - 7,86 (2H, m), 8,60 (1H, s), 11,90 (1H, s).

5 Procedimiento 4: Bajo atmósfera de argón, se añadió trimetilaluminio (solución en hexano 2 mol/l, 0,39 ml, 0,78 mmol) a solución en 1,2-dicloroetano (5 ml) de 2-amino-5-etoxipirimidina (108 mg, 0,78 mmol) a temperatura ambiente y se agitó durante 70 minutos a temperatura ambiente. Se añadió gota a gota a la misma a temperatura ambiente solución en 1,2-dicloroetano (2 ml) de (Z)-2-[[6-(2-cianofenil)piridin-3-il]metil]-3-isobutilamida-2-hexenoato de metilo (158 mg, 0,39 mmol) a temperatura ambiente y se llevó a reflujo bajo calentamiento durante 3 horas. A la mezcla de reacción se añadió una solución acuosa de cloruro de amonio y cloroformo, y se filtró a través de una almohadilla de Celite. La fase orgánica en el filtrado se separó y la fase acuosa se extrajo con cloroformo. La fase orgánica se combinó, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró a vacío. Los residuos obtenidos se sometieron a cromatografía en columna sobre gel de sílice (Flash12M fabricada por Biotage) (cloroformo/metanol = 40 : 1) dando 10 2-{5-[[1-(5-etoxipirimidin-2-il)-2-isopropil-6-oxo-4-propil-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil]piridin-2-il}benzonitrilo (111 mg, 58 %) como aceite amarillo.

RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ :

15 0,97 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,17 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,49 (3H, t, J=6,9Hz), 1,66-1,77 (2H, m), 2,19-2,32 (1H, m), 2,60-2,70 (2H, m), 3,93 (2H, s), 4,10 (2H, q, J = 7,1 Hz), 7,45 (1H, td, J = 7,7, 1,1 Hz), 7,60 - 7,67 (2H, m), 7,73 - 7,80 (3H, m), 8,49 (2H, s), 8,67 (1H, d, J = 1,3 Hz).

20 Procedimiento 5: Se añadió hidrógeno carbonato de sodio (1,19 g, 14,1 mmol) a mezcla en dimetil sulfóxido (15 ml) de clorhidrato de hidroxilamina (838 mg, 12,1 mmol) y se agitó durante 1 hora a 40 °C. A la mezcla de reacción se añadió solución en dimetil sulfóxido (15 ml) de 2-{5-[[1-(5-etoxipirimidin-2-il)-2-isopropil-6-oxo-4-propil-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil]piridin-2-il}benzonitrilo (353 mg, 0,71 mmol) y se agitó durante 18 horas a 90 °C. A la mezcla de reacción se añadió agua (80 ml) y acetato de etilo (20 ml) y se agitó durante 30 minutos. El sólido precipitado se recogió por filtración y se lavó con agua y acetato de etilo. Este se secó a continuación a vacío dando 25 2-{5-[[1-(5-etoxipirimidin-2-il)-2-isopropil-6-oxo-4-propil-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil]piridin-2-il}-N'-hidroxi benzimidamida (214 mg, 57 %) como un sólido blanco.

RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ :

30 0,98 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,19 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,51 (3H, t, J=7,0Hz), 1,68 - 1,78 (2H, m), 2,25 - 2,32 (1H, m), 2,63-2,70 (2H, m), 3,92 (2H, s), 4,22 (2H, q, J = 6,9 Hz), 4,72 (2H, s a), 7,40 (1H, td, J = 7,5, 1,3 Hz), 7,43 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,49 (1H, td, J = 7,6, 1,5 Hz), 7,55 (1H, dd, J = 7,6, 1,2 Hz), 7,58 (1H, dd, J = 7,8, 1,2 Hz), 7,66 (1H, dd, J = 8,2, 2,3 Hz), 8,51 (2H, s), 8,60 (1H, d, J = 1,7 Hz) .

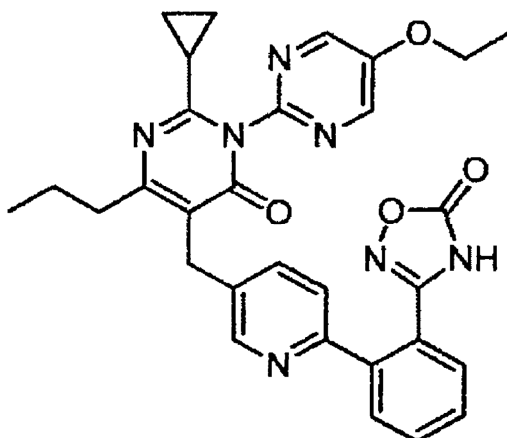
35 Procedimiento 6: Se añadieron 1,1'-carbonildiimidazol (130 mg, 0,80 mmol) y 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undeca-7-eno (122 mg, 0,80 mmol) a diclorometano (4 ml) y solución de mezcla de tetrahidrofurano (4 ml) de 2-{5-[[1-(5-etoxipirimidin-2-il)-2-isopropil-6-oxo-4-propil-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil]piridin-2-il}-N'-hidroxi benzimidamida (212 mg, 0,40 mmol) y se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. Una vez completada la reacción, se añadió solución 1 M de ácido clorhídrico a la mezcla de reacción, la cual se extrajo a continuación con cloroformo. La fase orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. Los residuos obtenidos se sometieron a cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo/metanol = 20 : 1) dando 40 3-{2-{5-[[1-(5-etoxipirimidin-2-il)-2-isopropil-6-oxo-4-propil-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil]piridin-2-il}fenil}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (201 mg, 91 %) como producto amorfo blanco.

RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ :

45 1,01 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,19 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,51 (3H, t, J=7,0Hz), 1,71-1,82 (2H, m), 2,26 - 2,32 (1H, m), 2,66-2,73 (2H, m), 3,95 (2H, s), 4,22 (2H, q, J = 7,0 Hz), 7,39 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,45 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,51 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,60 (1H, t, J = 7,7 Hz), 7,83 (1H, dd, J = 8,1, 1,7 Hz), 7,93 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,51 (2H, s), 8,56 (1H, s).

45 **Ejemplo 2 Preparación de 3-{2-{5-[[2-ciclopropil-1-(5-etoxipirimidin-2-il)-6-oxo-4-propil-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil]piridin-2-il}fenil}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona**

[Formula química 48]



5 Procedimiento 1: Usando cloruro de ciclopropilcarbonilo en lugar de cloruro de isobutirilo en el Procedimiento 3 del Ejemplo 1, la reacción y el tratamiento se llevaron a cabo del mismo modo que en el Procedimiento 3 del Ejemplo 1 dando (Z)-2-[[6-(2-cianofenil)piridin-3-il]metil]-3-ciclopropanocarboxiamida-2-hexenoato de metilo (rendimiento: 58 %).

RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ :

0,83 - 1,10 (8H, m), 1,58 - 1,62 (2H, m), 2,87 - 2,96 (2H, m), 3,71 (3H, s), 3,76 (2H, s), 7,49 (1H, td, J=7,6, 1,3Hz), 7,58 (1H, dd, J = 8,1, 2,1 Hz), 7,65 - 7,72 (2H, m), 7,77 - 7,86 (2H, m), 8,61 (1H, s), 12,15 (1H, s).

10 Procedimiento 2: Usando (Z)-2-[[6-(2-cianofenil)piridin-3-il]metil]-3-(ciclopropanocarboxiamida)-2-hexenoato de metilo en lugar de (Z)-2-[[6-(2-cianofenil)piridin-3-il]metil]-3-isobutilamida-2-hexenoato de metilo en el Procedimiento 4 del Ejemplo 1, la reacción y el tratamiento se llevaron a cabo del mismo modo que en el Procedimiento 4 del Ejemplo 1 dando 2-{5-[[2-ciclopropil-1-(5-etoxipirimidin-2-il)-6-oxo-4-propil-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil]piridin-2-il}benzonitrilo (rendimiento: 58 %).

RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ :

15 0,80 - 0,87 (2H, m), 0,96 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1,08 - 1,14 (1H, m), 1,21 - 1,25 (2H, m), 1,51 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,61 - 1,72 (2H, m), 2,57 - 2,61 (2H, m), 3,94 (2H, s), 4,22 (2H, q, J = 6,9 Hz), 7,47 (1H, td, J = 7,6, 1,1Hz), 7,63 - 7,69 (2H, m), 7,74 - 7,82 (3H, m), 8,54 (2H, s), 8,68 (1H, d, J = 1,8 Hz).

20 Procedimiento 3: Usando 2-{5-[[2-ciclopropil-1-(5-etoxipirimidin-2-il)-6-oxo-4-propil-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil]piridin-2-il}benzonitrilo en lugar de 2-{5-[[1-(5-etoxipirimidin-2-il)-2-isopropil-6-oxo-4-propil-1,6-dihidro-pirimidin-5-il]metil]piridin-2-il}benzonitrilo en el Procedimiento 5 del Ejemplo 1, la reacción y el tratamiento se llevaron a cabo del mismo modo que en el Procedimiento 5 del Ejemplo 1 dando 2-{5-[[2-ciclopropil-1-(5-etoxipirimidin-2-il)-6-oxo-4-propil-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil]piridin-2-il}-N'-hidroxibenzimidamida (rendimiento: 67 %).

RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ :

25 0,79 - 0,88 (2H, m), 0,94 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,06 - 1,15 (1H, m), 1,19 - 1,26 (2H, m), 1,51 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,59 - 1,71 (2H, m), 2,53 - 2,64 (2H, m), 3,91 (2H, s), 4,22 (2H, q, J = 7,0 Hz), 4,73 (2H, s), 7,40 (1H, td, J = 7,3, 1,6 Hz), 7,43 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,49 (1H, td, J = 7,6, 1,5 Hz), 7,55 (1H, dd, J = 7,6, 1,0 Hz), 7,58 (1H, dd, J = 7,7, 0,9 Hz), 7,64 (1H, dd, J = 8,2, 2,3 Hz), 8,54 (2H, s), 8,59 (1H, d, J = 2,2 Hz).

30 Procedimiento 4: Usando 2-{5-[[2-ciclopropil-1-(5-etoxipirimidin-2-il)-6-oxo-4-propil-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil]piridin-2-il}-N'-hidroxibenzimidamida en lugar de 2-{5-[[1-(5-etoxipirimidin-2-il)-2-isopropil-6-oxo-4-propil-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil]piridin-2-il}-N'-hidroxibenzimidamida en el Procedimiento 6 del Ejemplo 1, la reacción y el tratamiento se llevaron a cabo del mismo modo que en el Procedimiento 6 del Ejemplo 1 dando 3-{2-{5-[[2-ciclopropil-1-(5-etoxipirimidin-2-il)-6-oxo-4-propil-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil]piridin-2-il}fenil}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (rendimiento: 94 %) como compuesto amorfo blanco.

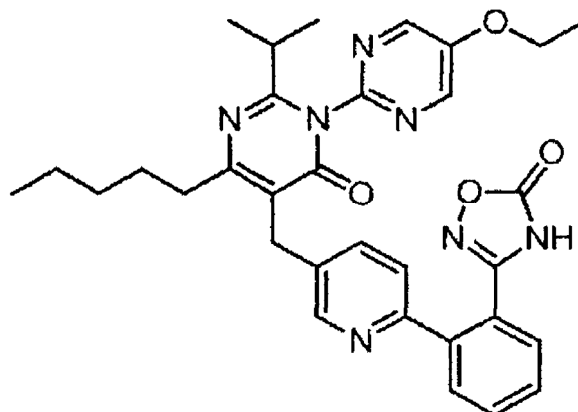
RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ :

35 0,81 - 0,89 (1H, m), 0,97 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,06 - 1,15 (1H, m), 1,21 - 1,27 (2H, m), 1,51 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,66 - 1,70 (2H, m), 2,61 (2H, t, J = 7,4 Hz), 3,94 (2H, s), 4,22 (2H, q, J = 6,8 Hz), 7,39 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,45 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,52 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,60 (1H, t, J = 7,2 Hz), 7,81 (1H, dd, J = 7,9, 1,8 Hz), 7,94 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,54 (2H, s), 8,55 (1H, s).

Ejemplo 3 Preparación de 3-{2-{5-[[1-(5-etoxipirimidin-2-il)-2-isopropil-6-oxo-4-pentil-1,6-dihidropirimidin-5-il]

metil} piridin-2-il}fenil}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona

[Formula química 49]



- 5 Procedimiento 1: Usando 3-oxooctanotado de metilo en lugar de 3-oxohexanotado de metilo en el Procedimiento 1 del Ejemplo 1, la reacción y el tratamiento se llevaron a cabo del mismo modo que en el Procedimiento 1 del Ejemplo 1 dando 2-[[6-(2-cianofenil)piridin-3-il]metil]-3-oxooctanotado de metilo (rendimiento: 88 %).

RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ :

0,86 (3H, t, J = 6,9 Hz), 1,19 - 1,32(4H, m), 1,49 - 1,55 (2H, m), 2,35 - 2,67 (2H, m), 3,20 - 3,26 (2H, m), 3,73 (3H, s), 3,84 (1H, t, J = 7,4 Hz), 7,50 (1H, td, J = 7,6, 1,3 Hz), 7,64 - 7,73 (3H, m), 7,77 - 7,85 (2H, m), 8,61 (1H, s a).

- 10 Procedimiento 2: Usando 2-[[6-(2-cianofenil)piridin-3-il]metil]-3-oxooctanotado de metilo en lugar de 2-[[6-(2-cianofenil)piridin-3-il]metil]-3-oxohexanotado de metilo en el Procedimiento 2 del Ejemplo 1, la reacción y el tratamiento se llevaron a cabo del mismo modo que en el Procedimiento 2 del Ejemplo 1 dando (Z)-3-amino-2-[[6-(2-cianofenil)piridin-3-il]metil]-2-octenoato de metilo (rendimiento: 82 %) como producto bruto de aceite marrón. Este se usó para el procedimiento siguiente sin purificación.

- 15 Procedimiento 3: Usando (Z)-3-amino-2-[[6-(2-cianofenil)piridin-3-il]metil]-2-octenoato de metilo en lugar de (Z)-3-amino-2-[[6-(2-cianofenil)piridin-3-il]metil]-2-hexenoato de metilo en el Procedimiento 3 del Ejemplo 1, la reacción se llevó a cabo del mismo modo que en el Procedimiento 3 del Ejemplo 1. De acuerdo con el tratamiento posterior llevado a cabo del mismo modo que en el Procedimiento 3 del Ejemplo 1, se obtuvo
20 (Z)-2-[[6-(2-cianofenil)piridin-3-il]metil]-3-isobutilamida-2-octenoato de metilo como un producto bruto. Este se usó para el procedimiento siguiente sin purificación.

- Procedimiento 4: Usando (Z)-2-[[6-(2-cianofenil)piridin-3-il]metil]-3-isobutilamida-2-octenoato de metilo en lugar de (Z)-2-[[6-(2-cianofenil)piridin-3-il]metil]-3-isobutilamida-2-hexenoato de metilo en el Procedimiento 4 del Ejemplo 1, la reacción y el tratamiento se llevaron a cabo del mismo modo que en el Procedimiento 4 del Ejemplo 1 dando
25 2-{5-[[1-(5-etoxipirimidin-2-il)-2-isopropil-6-oxo-4-pentil-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil]piridin-2-il}benzonitrilo (rendimiento: 86 %).

RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ :

0,90 (3H, t, J = 6,8 Hz), 1,20 (6H, d, J = 6,8 Hz), 1,32 - 1,39(4H, m), 1,51 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,65 - 1,75 (2H, m), 2,24 - 2,33 (1H, m), 2,65 - 2,71 (2H, m), 3,95 (2H, s), 4,22 (2H, q, J = 7,0 Hz), 7,47 (1H, td, J = 7,6, 1,1 Hz), 7,63 - 7,69 (2H, m), 7,76 - 7,82 (3H, m), 8,51 (2H, s), 8,70 (1H, d, J = 1,5 Hz).

- 30 Procedimiento 5: Usando 2-{5-[[1-(5-etoxipirimidin-2-il)-2-isopropil-6-oxo-4-pentil-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil]piridin-2-il}benzonitrilo en lugar de 2-{5-[[1-(5-etoxipirimidin-2-il)-2-isopropil-6-oxo-4-propil-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil]piridin-2-il}benzonitrilo en el Procedimiento 5 del Ejemplo 1, la reacción y el tratamiento se llevaron a cabo del mismo modo que en el Procedimiento 5 del Ejemplo 1 dando 2-{5-[[1-(5-etoxipirimidin-2-il)-2-isopropil-6-oxo-4-pentil-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil]piridin-2-il}-N'-hidroxibenzimidamida (rendimiento: 59 %).

- 35 RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ :

0,90 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,21 (6H, t, J = 12,2 Hz), 1,30 - 1,39(4H, m), 1,51 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,65 - 1,74 (2H, m), 2,25 - 2,32 (1H, m), 2,68 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,92 (2H, s), 4,22 (2H, q, J = 7,0 Hz), 4,73 (2H, s a), 7,40 (1H, td, J = 7,6, 1,4 Hz), 7,43 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,49 (1H, td, J = 7,5, 1,3 Hz), 7,55 (1H, dd, J = 7,6, 1,2 Hz), 7,58 (1H, dd, J = 7,6, 1,2 Hz), 7,66 (1H, dd, J = 8,2, 2,3 Hz), 8,51 (2H, s), 8,59(1H, d, J = 2,0 Hz).

Procedimiento 6: Usando 2-{5-[[1-(5-etoxipirimidin-2-il)-2-isopropil-6-oxo-4-pentil-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil]piridin-2-il}-N'-hidroxibenzimidamida en lugar de 2-{5-[[1-(5-etoxipirimidin-2-il)-2-isopropil-6-oxo-4-propil-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil]piridin-2-il}-N'-hidroxibenzimidamida en el Procedimiento 6 del Ejemplo 1, la reacción y el tratamiento se llevaron a cabo del mismo modo que en el Procedimiento 6 del Ejemplo 1 dando

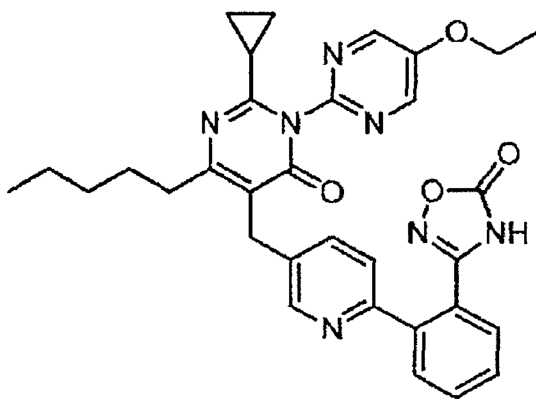
5 3-{2-{5-[[1-(5-etoxipirimidin-2-il)-2-isopropil-6-oxo-4-pentil-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil]piridin-2-il}fenil}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (rendimiento: 99 %).

RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ :

10 0,90 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,20 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,31 - 1,42(4H, m), 1,51 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,67 - 1,77 (2H, m), 2,26 - 2,32 (1H, m), 2,71 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,95 (2H, s), 4,22 (2H, q, J = 7,0 Hz), 7,41 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,45 (1H, dd, J = 7,8, 1,2 Hz), 7,53 (1H, td, J = 7,7, 1,2 Hz), 7,61 (1H, td, J = 7,6, 1,5 Hz), 7,84 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,97 (1H, d, J = 7,6 Hz), 8,51 (2H, s), 8,59 (1H, s).

Ejemplo 4 Preparación de 3-{2-{5-[[2-ciclopropil-1-(5-etoxipirimidin-2-il)-6-oxo-4-pentil-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil]piridin-2-il}fenil}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona

[Formula química 50]



15 Procedimiento 1: Usando cloruro de ciclopropanocarbonilo en lugar de cloruro de isobutirilo en el Procedimiento 3 del Ejemplo 1 y también usando (Z)-3-amino-2-[[6-(2-cianofenil)piridin-3-il]metil]-2-octenoato de metilo en lugar de (Z)-3-amino-2-[[6-(2-cianofenil)piridin-3-il]metil]-2-hexenoato de metilo, la reacción se llevó a cabo del mismo modo que en el Procedimiento 3 del Ejemplo 1. De acuerdo con el tratamiento posterior llevado a cabo del mismo modo que en el Procedimiento 3 del Ejemplo 1, se obtuvo (Z)-2-[[6-(2-cianofenil)piridin-3-il]metil]-3-ciclopropan

20 ecarboxamida-2-octenoato de metilo como un producto bruto. Este se usó para el procedimiento siguiente sin purificación.

25 Procedimiento 2: Usando (Z)-2-[[6-(2-cianofenil)piridin-3-il]metil]-3-ciclopropan ecarboxamida-2-octenoato de metilo en lugar de (Z)-2-[[6-(2-cianofenil)piridin-3-il]metil]-3-isobutilamida-2-hexenoato de metilo en el Procedimiento 4 del Ejemplo 1, la reacción y el tratamiento se llevaron a cabo del mismo modo que en el Procedimiento 4 del Ejemplo 1 dando 2-{5-[[2-ciclopropil-1-(5-etoxipirimidin-2-il)-6-oxo-4-pentil-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil]piridin-2-il}benzonitrilo (rendimiento: 64 %).

RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ :

30 0,81 - 0,9 (5H, m), 1,07 - 1,14 (1H, m), 1,21 - 1,26 (2H, m), 1,29 - 1,36 (4H, m), 1,49 - 1,53 (3H, m), 1,60 - 1,65 (2H, m), 2,57 - 2,63 (2H, m), 3,94 (2H, s), 4,22 (2H, q, J = 7,1 Hz), 7,44 - 7,50 (1H, m), 7,63 - 7,69 (2H, m), 7,73 - 7,83 (3H, m), 8,54 (2H, s), 8,69 (1H, s).

35 Procedimiento 3: Usando 2-{5-[[2-ciclopropil-1-(5-etoxipirimidin-2-il)-6-oxo-4-pentil-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil]piridin-2-il}benzonitrilo en lugar de 2-{5-[[1-(5-etoxipirimidin-2-il)-2-isopropil-6-oxo-4-propil-1,6-dihidro-pirimidin-5-il]metil]piridin-2-il}benzonitrilo en el Procedimiento 5 del Ejemplo 1, la reacción y el tratamiento se llevaron a cabo del mismo modo que en el Procedimiento 5 del Ejemplo 1 dando 2-{5-[[2-ciclopropil-1-(5-etoxipirimidin-2-il)-6-oxo-4-pentil-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil]piridin-2-il}-N'-hidroxibenzimidamida (rendimiento: 70 %).

RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ :

40 0,81 - 0,86 (2H, m), 0,89 (3H, t, J = 6,8 Hz), 1,06 - 1,15 (1H, m), 1,19 - 1,25 (2H, m), 1,28 - 1,35 (4H, m), 1,51 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,58 - 1,65 (2H, m), 2 (2H, t, J = 7,9 Hz), 3,90 (2H, s), 4,22 (2H, q, J = 7,0 Hz), 4,73 (2H, s), 7,40 (1H, td, J = 7,5, 1,5 Hz), 7,43 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,49 (1H, td, J = 7,6, 1,5 Hz), 7,55 (1H, dd, J = 7,6, 1,5 Hz), 7,58 (1H, dd, J = 7,9, 1,1 Hz), 7,64 (1H, dd, J = 8,1, 2,4 Hz), 8,54 (2H, s), 8,58 (1H, d, J = 1,7 Hz).

Procedimiento 4: Usando 2-{5-[[2-ciclopropil-1-(5-etoxipirimidin-2-il)-6-oxo-4-pentil-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil]piridin-2-il}-N'-hidroxibenzimidamida en lugar de 2-{5-[[1-(5-etoxipirimidin-2-il)-2-isopropil-6-oxo-4-propil-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil]piridin-2-il}-N'-hidroxibenzimidamida en el Procedimiento 6 del Ejemplo 1, la reacción y el tratamiento se llevaron a cabo del mismo modo que en el Procedimiento 6 del Ejemplo 1 dando

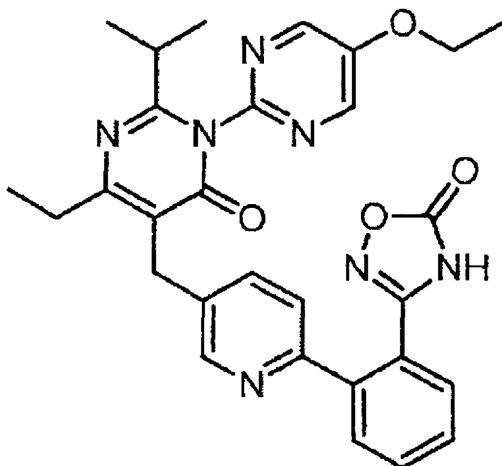
5 3-{2-{5-[[2-ciclopropil-1-(5-etoxipirimidin-2-il)-6-oxo-4-pentil-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil]piridin-2-il}fenil}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (rendimiento: 91 %) como compuesto amorfo blanco.

RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ :

10 0,82 - 0,93(5H, m), 1,07 - 1,15 (1H, m), 1,21 - 1,27 (2H, m), 1,29 - 1,38(4H, m), 1,51 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,59 - 1,70 (2H, m), 2,62 (2H, t, J = 7,7 Hz), 3,93 (2H, s), 4,22 (2H, q, J = 7,0 Hz), 7,40 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,45 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,53(1H, td, J = 7,6, 1,2 Hz), 7,61 (1H, td, J = 7,7, 1,4 Hz), 7,81 (1H, dd, J = 7,9, 2,1Hz), 7,96 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,54 (2H, s), 8,57 (1H, s), 7,60 (1H, t, J = 7,2Hz), 7,81 (1H, dd, J = 7,9, 1,8 Hz), 7,94 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,54 (2H, s), 8,55 (1H, s).

Ejemplo 5 Preparación de 3-{2-{5-[[1-(5-etoxipirimidin-2-il)-4-etil-2-isopropil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil]piridin-2-il}fenil}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona

15 [Formula química 51]



Procedimiento 1: Usando 3-oxopentanotado de metilo en lugar de 3-oxohexanotado de metilo en el Procedimiento 1 del Ejemplo 1, la reacción y el tratamiento se llevaron a cabo del mismo modo que en el Procedimiento 1 del Ejemplo 1 dando 2-[[6-(2-cianofenil)piridin-3-il]metil]-3-oxopentanotado de metilo (rendimiento: 43 %).

20 RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ :

1,05 (3H, t, J = 7 Hz), 2,44 (1H, dq, J = 22, 7 Hz), 2,66 (1H, dq, J = 22, 7Hz), 3,24 (2H, dd, J = 7,7Hz), 3,73 (3H, s), 3,84 (1H, t, J = 7 Hz), 7,50 (1H, dd, J = 8,1 Hz), 7,67 - 7,70 (3H, m), 7,78 (1H, d, J = 8 Hz), 7,83 (1H, d, J = 8 Hz), 8,60 (1H, d, J = 2 Hz).

25 Procedimiento 2: Usando 2-[[6-(2-cianofenil)piridin-3-il]metil]-3-oxopentanotado de metilo en lugar de 2-[[6-(2-cianofenil)piridin-3-il]metil]-3-oxohexanotado de metilo en el Procedimiento 2 del Ejemplo 1, la reacción y el tratamiento se llevaron a cabo del mismo modo que en el Procedimiento 2 del Ejemplo 1 dando (Z)-3-amino-2-[[6-(2-cianofenil)piridin-3-il]metil]-2-pentenoato de metilo como un producto bruto. Este se usó para el procedimiento siguiente sin purificación.

30 Procedimiento 3: Usando (Z)-3-amino-2-[[6-(2-cianofenil)piridin-3-il]metil]-2-pentenoato de metilo en lugar de (Z)-3-amino-2-[[6-(2-cianofenil)piridin-3-il]metil]-2-hexenoato de metilo en el Procedimiento 3 del Ejemplo 1, se llevó a cabo la reacción del mismo modo que en el Procedimiento 3 del Ejemplo 1. De acuerdo con el tratamiento posterior llevado a cabo del mismo modo que en el Procedimiento 3 del Ejemplo 1, (Z)-2-[[6-(2-cianofenil)piridin-3-il]metil]-3-isobutilamida-2-pentenoato de metilo (rendimiento de las dos etapas: 3,3 %) se obtuvo como un producto bruto.

35 RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ :

1,17 (3H, t, J = 7 Hz), 1,25 (6H, d, J = 7 Hz), 2,57 (1H, sept, J = 7Hz), 3,0 (2H, q, J = 7Hz), 3,71 (3H, s), 3,77 (2H,s), 7,49 (1H, dd, J = 8, 1Hz), 7,60 (1H, dd, J = 8, 2 Hz), 7,70 (2H, m), 7,79 (1H, d, J=8Hz), 7,83 (1H, d, J=8Hz), 8,61 (1H, d, J=2Hz), 11,9 (1H, s).

Procedimiento 4: Usando (Z)-2-[[6-(2-cianofenil)piridin-3-il]metil]-3-isobutilamida-2-pentenoato de metilo en lugar de (Z)-2-[[6-(2-cianofenil)piridin-3-il]metil]-3-isobutilamida-2-hexenoato de metilo en el Procedimiento 4 del Ejemplo 1, la reacción y el tratamiento se llevaron a cabo del mismo modo que en el Procedimiento 4 del Ejemplo 1 dando 2-[[5-[[1-(5-etoxipirimidin-2-il)-4-etil-2-isopropil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil]piridin-2-il]benzonitrilo (rendimiento: 58 %).

RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ :

1,20 (6H, d, J = 7 Hz), 1,25 (3H, t, J = 8 Hz), 1,52 (3H, t, J = 7 Hz), 2,29 (1H, sept, J = 7 Hz), 2,72 (2H, q, J = 8 Hz), 4,0 (2H, s), 4,21 (2H, q, J = 7 Hz), 7,47 (1H, dd, J = 8, 1 Hz), 7,64 - 7,68 (2H, m), 7,76 - 7,78 (3H, m), 8,51 (2H, s), 8,70 (1H, d, J = 2 Hz).

Procedimiento 5: Usando 2-[[5-[[1-(5-etoxipirimidin-2-il)-4-etil-2-isopropil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil]piridin-2-il]benzonitrilo en lugar de 2-[[5-[[1-(5-etoxipirimidin-2-il)-2-isopropil-6-oxo-4-propil-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil]piridin-2-il]benzonitrilo en el Procedimiento 5 del Ejemplo 1, la reacción y el tratamiento se llevaron a cabo del mismo modo que en el Procedimiento 5 del Ejemplo 1 dando 2-[[5-[[1-(5-etoxipirimidin-2-il)-4-etil-2-isopropil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil]piridin-2-il]-N'-hidroxibenzimidamida (rendimiento: 61 %).

RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ :

1,19 (6H, d, J = 7 Hz), 1,22 (3H, t, J = 8 Hz), 1,50 (3H, t, J = 7 Hz), 2,29 (1H, sept, J = 7 Hz), 2,69 (2H, q, J = 8 Hz), 3,91 (2H, s), 4,20 (2H, q, J = 7 Hz), 4,78 (2H, a), 7,37 - 7,40 (2H, m), 7,44 - 7,51 (2H, m), 7,56 (1H, dd, J = 8, 1 Hz), 7,63 (1H, dd, J = 8, 2 Hz), 8,50 (2H, s), 8,57 (1H, d, J = 2 Hz).

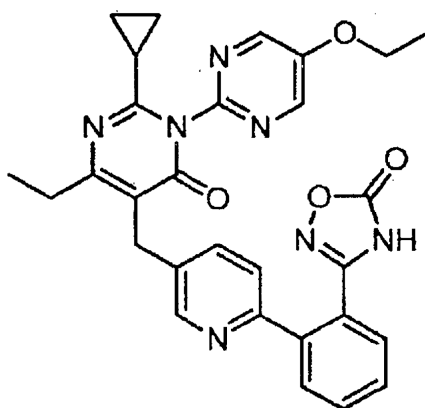
Procedimiento 6: Usando 2-[[5-[[1-(5-etoxipirimidin-2-il)-4-etil-2-isopropil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil]piridin-2-il]-N'-hidroxibenzimidamida en lugar de 2-[[5-[[1-(5-etoxipirimidin-2-il)-2-isopropil-6-oxo-4-propil-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil]piridin-2-il]-N'-hidroxibenzimidamida en el Procedimiento 6 del Ejemplo 1, la reacción y el tratamiento se llevaron a cabo del mismo modo que en el Procedimiento 6 del Ejemplo 1 dando 3-[[2-[[5-[[1-(5-etoxipirimidin-2-il)-4-etil-2-isopropil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil]piridin-2-il]fenil]-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (rendimiento: 56 %) como un material amorfo amarillo pálido.

RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ :

1,19 (6H, d, J = 7Hz), 1,24 (3H, t, J = 8 Hz), 1,51 (3H, t, J = 7 Hz), 2,28 (1H, sept, J = 7Hz), 2,69 (2H, q, J = 8 Hz), 3,93 (2H, s), 4,22 (2H, q, J = 7Hz), 7,30 (1H, d, J = 8Hz), 7,37 - 7,41 (2H, m), 7,49 (1H, dd, J = 8, 1 Hz), 7,67 (1H, d, J = 8 Hz), 7,77 (1H, dd, J = 8, 2 Hz), 8,39 (1H, d, J = 2 Hz), 8,51 (2H, s).

Ejemplo 6 Preparación de 3-[[2-[[5-[[2-ciclopropil-1-(5-etoxipirimidin-2-il)-4-etil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil]piridin-2-il]fenil]-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona

[Formula química 52]



Procedimiento 1: Usando cloruro de ciclopropanocarbonilo en lugar de cloruro de isobutililo en el Procedimiento 3 del Ejemplo 1 y también usando (Z)-3-amino-2-[[6-(2-cianofenil)piridin-3-il]metil]-2-pentenoato de metilo en lugar de (Z)-3-amino-2-[[6-(2-cianofenil)piridin-3-il]metil]-2-hexenoato de metilo, la reacción se llevó a cabo del mismo modo que en el Procedimiento 3 del Ejemplo 1. De acuerdo con el tratamiento posterior llevado a cabo del mismo modo que en el Procedimiento 3 del Ejemplo 1, se obtuvo (Z)-2-[[6-(2-cianofenil)piridin-3-il]metil]-3-ciclopropanocarboxamida-2-pentenoato de metilo (rendimiento de las dos etapas: 3,7 %) como un producto bruto.

RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ :

0,85 - 0,90 (2H, m), 1,05 - 1,08 (3H, m), 1,16 (3H, t, J = 8 Hz), 2,98 (2H, q, J = 8 Hz), 3,72 (3H, s), 3,77 (2H, s), 7,49 (1H, dd, J = 8, 1 Hz), 7,59 (1H, dd, J = 8, 2 Hz), 7,66 - 7,72 (2H, m), 7,79 (1H, d, J = 8 Hz), 7,83 (1H, d, J = 8 Hz), 8,62 (1H, d, J = 2 Hz), 12,1 (1H, s).

5 Procedimiento 2: Usando (Z)-2-[[6-(2-cianofenil)piridin-3-il]metil]-3-ciclopropan ecarboxamida-2-pentenoato de metilo en lugar de (Z)-2-[[6-(2-cianofenil)piridin-3-il]metil]-3-isobutilamida-2-hexenoato de metilo en el Procedimiento 4 del Ejemplo 1, la reacción y el tratamiento se llevaron a cabo del mismo modo que en el Procedimiento 4 del Ejemplo 1 dando 2-{5-[[2-ciclopropil-1-(5-etoxipirimidin-2-il)-4-etil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil]piridin-2-il}benzocitrilo (rendimiento: 13 %).

RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ :

10 0,82 - 0,88 (2H, m), 1,08-1,15 (1H, m), 1,18 (3H, t, J = 8Hz), 1,23 - 1,28 (2H, m), 1,50 (3H, t, J = 7 Hz), 2,63 (2H, q, J = 8 Hz), 3,95 (2H, s), 4,21 (2H, q, J = 7 Hz), 7,44 - 7,48 (1H, m), 7,64 - 7,66 (2H, m), 7,76 - 7,78 (3H, m), 8,53 (2H, s), 8,7 (1H, d, J = 2 Hz).

15 Procedimiento 3: Usando 2-{5-[[2-ciclopropil-1-(5-etoxipirimidin-2-il)-4-etil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil]piridin-2-il}benzocitrilo en lugar de 2-{5-[[1-(5-etoxipirimidin-2-il)-2-isopropil-6-oxo-4-propil-1,6-dihidro-pirimidin-5-il]metil]piridin-2-il}benzocitrilo en el Procedimiento 5 del Ejemplo 1, la reacción y el tratamiento se llevaron a cabo del mismo modo que en el Procedimiento 5 del Ejemplo 1 dando 2-{5-[[2-ciclopropil-1-(5-etoxipirimidin-2-il)-4-etil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil]piridin-2-il}-N'-hidroxibenzimidamida (rendimiento: 52 %).

RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ :

20 0,82 - 0,88 (2H, m), 1,04 - 1,12 (1H, m), 1,15 (3H, t, J = 8 Hz), 1,22 - 1,28 (2H, m), 1,50 (3H, t, J = 7 Hz), 2,62 (2H, q, J = 8 Hz), 3,90 (2H, s), 4,21 (2H, q, J = 7 Hz), 4,76 (2H, a), 7,38 - 7,40 (2H, m), 7,47 - 7,51 (2H, m), 7,57 (1H, d, J = 8Hz), 7,61 (1H, d, J = 8 Hz), 8,53 (2H, s), 8,57 (1H, s).

25 Procedimiento 4: Usando 2-{5-[[2-ciclopropil-1-(5-etoxipirimidin-2-il)-4-etil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil]piridin-2-il}-N'-hidroxibenzimidamida en lugar de 2-{5-[[1-(5-etoxipirimidin-2-il)-2-isopropil-6-oxo-4-propil-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil]piridin-2-il}-N'-hidroxibenzimidamida en el Procedimiento 6 del Ejemplo 1, la reacción y el tratamiento se llevaron a cabo del mismo modo que en el Procedimiento 6 del Ejemplo 1 dando 3-{2-{5-[[2-ciclopropil-1-(5-etoxipirimidin-2-il)-4-etil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil]piridin-2-il}fenil}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (rendimiento: 45 %) como material amorfo amarillo pálido.

RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ :

30 0,82 - 0,90 (2H, m), 1,08 - 1,11 (1H, m), 1,18 (3H, t, J = 8 Hz), 1,23 - 1,26 (2H, m), 1,51 (3H, t, J = 7 Hz), 2,63 (2H, q, J = 8 Hz), 3,91 (2H, s), 4,21 (2H, q, J = 7 Hz), 7,31 (1H, d, J = 8 Hz), 7,37 - 7,44 (2H, m), 7,51 (1H, dd, J = 8, 2 Hz), 7,73 (1H, d, J = 8Hz), 7,76 (1H, dd, J = 8,2 Hz), 8,40 (1H, d, J = 2Hz), 8,54 (2H, s).

Ejemplo de prueba 1: Actividad antagonista de angiotensina II en vasos sanguíneos aislados de conejo

35 Usando una muestra de vasos sanguíneos aislados de conejo, se calculó la actividad antagonista de los compuestos de la invención frente al receptor tipo 1 de angiotensina II, a partir de una curva dosis-respuesta de contracción de vaso sanguíneo inducida por angiotensina II. De forma específica, se suspendió la muestra de anillo de aorta torácica de un conejo (New Zealand White: macho, 2,4 a 3,0 kg) en un baño Magnus lleno con tampón de Krebs-Henseleite (composición: NaCl 118 mM, KCl 4,7 mM, CaCl_2 2,55 mM, MgSO_4 1,18 mM, KH_2PO_4 1,18 mM, NaHCO_3 24,88 mM y D-glucosa 11,1 mM) y se obtuvo la contracción inducida por angiotensina II (10 nM) en presencia de cada compuesto de prueba (1 nmol/l a 10 $\mu\text{mol/l}$). Durante la medida, se mantuvo la temperatura en el interior del baño Magnus a 37 °C y el baño se ventiló continuamente con una cantidad suficiente de mezcla de gas (95 % de O_2 y 5 % de CO_2). La contracción inducida por angiotensina se convirtió en un valor relativo (%) que se basa en la contracción inducida por angiotensina (0,1 μM) en ausencia del compuesto de prueba.

45 Como resultado, se confirmó que los compuestos descritos en los Ejemplos tienen una actividad antagonista de angiotensina II a la concentración de 0,1 μM . La tasa inhibitora de angiotensina II (10 nM) a la concentración de compuesto de prueba de 0,1 μM se muestra en la Tabla 1. Como se muestra en la Tabla 1, se confirmó que los compuestos de la invención tienen una potente actividad antagonista de angiotensina II, que es la misma que telmisartán. Mientras tanto, bajo las mismas condiciones, la tasa de inhibición de la actividad de angiotensina II por telmisartán fue de un 85,3 %.

[Tabla 1]

Ejemplo N.º	Tasa (%) de inhibición de la actividad de angiotensina II a la concentración de 0,1 μM
1	68,3
2	89,9

Ejemplo de prueba 2: Efecto de activación de PPAR γ

Se midió la actividad agonista de los compuestos de la invención sobre PPAR γ en basándose en el ensayo de transfección usando células COS7 (DS Pharma Biomedical Co., Ltd., Osaka, Japón), que son las líneas celulares derivadas de riñón del mono verde africano. Las células COS7 se cultivaron bajo una concentración de un 5 % de CO₂, y medio DMEM que contiene suero bovino fetal al 10 %, como medio se usó ácido glutámico y antibióticos.

Como vector de expresión, se usó una quimera en la que se fusionaron dominio de unión a ADN de Gal4, que es un factor de transcripción de levadura, y dominio de unión a ligando de PPAR γ 2, es decir, un producto entre los aminoácidos 1 a 147 del factor de transcripción Gal4 y los aminoácidos 182 a 505 de PPAR γ 2 humano. Además, como vector indicador, se usó una luciferasa de luciérnaga que contiene cinco copias de la secuencia de reconocimiento Gal4 en la región promotora. La transfección de plásmido a las células se llevó a cabo de acuerdo con el procedimiento que usa jetPEI (marca comercial, fabricada por Funakoshi Co., Ltd., Tokio, Japón). Además, como patrón interno se empleó vector de expresión de β -galactosidasa.

Después de la transfección en las células, se reemplazó el medio con un medio DMEM (que contenía 1 % de suero) añadido con el compuesto de prueba y las células se cultivaron seguidamente durante 16 horas. Después de esto, se midieron la actividad luciferasa y la actividad β -galactosidasa en la solución de lisis celular.

Mientras tanto, para la presente prueba, se usó dimetil sulfoxido (DMSO) para disolución y dilución de los compuestos de prueba, y durante el tratamiento celular, se ajustó la concentración de DMSO en el medio DMEM (que contenía 1 % de suero) a 0,1 %. Como compuesto positivo, se usó rosiglitazona (marca comercial, fabricada por ALEXIS Corporation, Suiza). El porcentaje (%) de la actividad luciferasa de cada compuesto de prueba (1 a 30 μ mol/l) se calculó cuando la actividad luciferasa de rosiglitazona (3 a 10 mmol/l) es 100 % y la actividad luciferasa en ausencia del compuesto de prueba es 0 %. La concentración eficaz al 50 % del compuesto de prueba (CE₅₀, concentración con un efecto del 50 %) se calculó usando el Paquete SAS Preclinical Package Ver 5.0 (marca comercial, fabricado por SAS Institute Japan Co., Tokio, Japón), que es un programa de análisis estadístico.

Como resultado, se confirmó que los compuestos descritos en los Ejemplos tienen un efecto de activación de PPAR γ a la concentración de 30 μ M. Los resultados de CI₅₀ se dan en la Tabla 2. Como se muestra en la Tabla 2, se confirmó que los compuestos de la invención tienen un potente efecto de activación de PPAR γ . En particular, varios compuestos de la Tabla 2 mostraron un valor de CE₅₀ menor de 1 μ M, que indica un efecto de activación de PPAR γ más fuerte que telmisartán. La potencia de actividad máxima de varios compuestos con respecto a la actividad máxima de rosiglitazona se da en la Tabla 3. Como se muestra en la Tabla 3, se confirmó que los compuestos de la invención tienen una actividad que es de un 20 a un 69 % la actividad máxima de rosiglitazona y estos tienen una actividad agonista suficiente sobre PPAR γ . En particular, la actividad máxima del compuesto de los Ejemplos 1, 2, 3 y 4 fue de 42 a 69 %, que es la misma o mayor que la de telmisartán. Bajo las mismas condiciones, el efecto de activación de PPAR γ de telmisartán, es decir, la CE₅₀, fue de 1 a 5 μ M, y la potencia de actividad máxima de telmisartán con respecto a la actividad máxima de rosiglitazona (es decir, % MAX frente a rosiglitazona) fue de un 30 a un 50 %.

[Tabla 2]

Ejemplo N.º	CE ₅₀ (mM)
1	0,40
2	0,56
3	0,65
4	0,59

[Tabla 3]

Ejemplo N.º	% MAX frente a Rosiglitazona
1	69
2	65
3	53
4	42

De los resultados obtenidos antes, se confirmó que los compuestos de la invención tienen al mismo tiempo una potente actividad antagonista del receptor de angiotensina II y un efecto de activación de PPAR γ . Así, se encontró que los compuestos de la presente invención y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos son útiles como un componente eficaz de un agente profiláctico y/o terapéutico para trastornos implicados con angiotensina II y PPAR γ .

por ejemplo, hipertensión, cardiopatías, angina de pecho, trastornos vasculares cerebrales, trastornos circulatorios cerebrales, trastornos circulatorios periféricos isquémicos, enfermedades renales, arteriosclerosis, enfermedades inflamatorias, diabetes tipo 2, complicaciones diabéticas, síndrome de resistencia a la insulina, síndrome X, síndrome metabólico e hiperinsulinemia.

5 Aplicabilidad industrial

Los derivados de fenilpiridina de la invención o las sales de los mismos, o solvatos de los mismos, son un nuevo compuesto que tiene al mismo tiempo actividad antagonista de angiotensina II y efecto de activación de PPAR γ , y la presente invención proporciona los nuevos compuestos y una composición farmacéutica que contiene los mismos. Los compuestos de la invención se usan como un componente eficaz de un nuevo producto farmacéutico, es decir, un agente profiláctico y/o terapéutico para trastornos implicados con angiotensina II y PPAR γ , por ejemplo, hipertensión, cardiopatías, angina de pecho, trastornos vasculares cerebrales, trastornos circulatorios cerebrales, trastornos circulatorios periféricos isquémicos, enfermedades renales, arteriosclerosis, enfermedades inflamatorias, diabetes tipo 2, complicaciones diabéticas, síndrome de resistencia a la insulina, síndrome X, síndrome metabólico e hiperinsulinemia y, por tanto, tienen una aplicabilidad industrial.

15

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:
- 3-{2-{5-[[1-(5-etoxipirimidin-2-il)-2-isopropil-6-oxo-4-propil-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil]piridin-2-il}fenil}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona,
- 5 3-{2-{5-[[2-ciclopropil-1-(5-etoxipirimidin-2-il)-6-oxo-4-propil-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil]piridin-2-il}fenil}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona,
- 3-{2-{5-[[1-(5-etoxipirimidin-2-il)-2-isopropil-6-oxo-4-pentil-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil]piridin-2-il}fenil}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona,
- 10 3-{2-{5-[[2-ciclopropil-1-(5-etoxipirimidin-2-il)-6-oxo-4-pentil-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil]piridin-2-il}fenil}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona,
- 3-{2-{5-[[1-(5-etoxipirimidin-2-il)-4-etil-2-isopropil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil]piridin-2-il}fenil}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona, y
- 3-{2-{5-[[2-ciclopropil-1-(5-etoxipirimidin-2-il)-4-etil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil]piridin-2-il}fenil}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona,
- 15 o una sal del mismo, o un solvato del mismo.
2. Un compuesto, o una sal del mismo, o un solvato del mismo para su uso en un procedimiento para prevenir y/o tratar una enfermedad circulatoria, en el que el compuesto está seleccionado del grupo que consiste en:
- 3-{2-{5-[[1-(5-etoxipirimidin-2-il)-2-isopropil-6-oxo-4-propil-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil]piridin-2-il}fenil}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona,
- 20 3-{2-{5-[[2-ciclopropil-1-(5-etoxipirimidin-2-il)-6-oxo-4-propil-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil]piridin-2-il}fenil}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona,
- 3-{2-{5-[[1-(5-etoxipirimidin-2-il)-2-isopropil-6-oxo-4-pentil-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil]piridin-2-il}fenil}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona,
- 25 3-{2-{5-[[2-ciclopropil-1-(5-etoxipirimidin-2-il)-6-oxo-4-pentil-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil]piridin-2-il}fenil}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona,
- 3-{2-{5-[[1-(5-etoxipirimidin-2-il)-4-etil-2-isopropil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil]piridin-2-il}fenil}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona, y
- 3-{2-{5-[[2-ciclopropil-1-(5-etoxipirimidin-2-il)-4-etil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil]piridin-2-il}fenil}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona.
- 30 3. El compuesto, o una sal del mismo, o un solvato del mismo para su uso de acuerdo con la reivindicación 2, en el que la enfermedad circulatoria es hipertensión, cardiopatía, angina de pecho, trastorno vascular cerebral, trastorno circulatorio cerebral, trastorno circulatorio periférico isquémico, enfermedad renal o arteriosclerosis.
4. El compuesto, o una sal del mismo, o un solvato del mismo para su uso de acuerdo con la reivindicación 2 o 3, que se usa también para su uso en un procedimiento para prevenir y/o tratar una enfermedad metabólica.
- 35 5. El compuesto, o una sal del mismo, o un solvato del mismo para su uso de acuerdo con la reivindicación 4, en el que la enfermedad metabólica es diabetes mellitus tipo 2, complicación diabética, síndrome de resistencia a la insulina, síndrome metabólico o hiperinsulinemia.
6. El compuesto, o una sal del mismo, o un solvato del mismo para su uso de acuerdo con la reivindicación 5, en el que la complicación diabética es retinopatía diabética, neuropatía diabética o nefropatía diabética.
- 40 7. El compuesto, o una sal del mismo, o un solvato del mismo para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 6, en el que el compuesto tiene al mismo tiempo actividad antagonista del receptor II de angiotensina y un efecto de activación de PPAR γ .
8. Un compuesto, o una sal del mismo, o un solvato del mismo para su uso en un procedimiento para prevenir y/o tratar una enfermedad metabólica, en el que el compuesto está seleccionado del grupo que consiste en:
- 45 3-{2-{5-[[1-(5-etoxipirimidin-2-il)-2-isopropil-6-oxo-4-propil-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil]piridin-2-il}fenil}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona,
- 3-{2-{5-[[2-ciclopropil-1-(5-etoxipirimidin-2-il)-6-oxo-4-propil-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil]piridin-2-il}fenil}-1,2,4-

oxadiazol-5(4H)-ona,

3-{2-{5-[[1-(5-etoxipirimidin-2-il)-2-isopropil-6-oxo-4-pentil-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil]piridin-2-il}fenil}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona,

5

3-{2-{5-[[2-ciclopropil-1-(5-etoxipirimidin-2-il)-6-oxo-4-pentil-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil]piridin-2-il}fenil}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona,

3-{2-{5-[[1-(5-etoxipirimidin-2-il)-4-etil-2-isopropil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil]piridin-2-il}fenil}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona, y

3-{2-{5-[[2-ciclopropil-1-(5-etoxipirimidin-2-il)-4-etil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil]piridin-2-il}fenil}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona.

10

9. El compuesto, o una sal del mismo, o un solvato del mismo para su uso de acuerdo con la reivindicación 8, en el que la enfermedad metabólica es diabetes mellitus tipo 2, complicación diabética, síndrome de resistencia a la insulina, síndrome metabólico o hiperinsulinemia.

10. El compuesto, o una sal del mismo, o un solvato del mismo para su uso de acuerdo con la reivindicación 9, en el que la complicación diabética es retinopatía diabética, neuropatía diabética o nefropatía diabética.

15