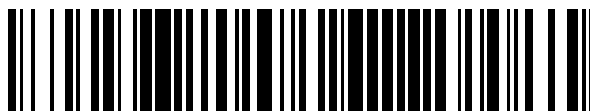


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 588 327**

51 Int. Cl.:

C07D 213/81	(2006.01)	C07D 417/06	(2006.01)
C07D 401/04	(2006.01)	C07D 417/12	(2006.01)
C07D 401/14	(2006.01)	C07D 491/107	(2006.01)
C07D 405/04	(2006.01)	A61K 31/44	(2006.01)
C07D 405/12	(2006.01)	A61P 29/00	(2006.01)
C07D 405/14	(2006.01)		
C07D 409/12	(2006.01)		
C07D 409/14	(2006.01)		
C07D 413/12	(2006.01)		
C07D 413/14	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **07.06.2012 PCT/EP2012/060785**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **13.12.2012 WO12168350**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.06.2012 E 12725834 (1)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.05.2016 EP 2718266**

54 Título: **Piridin-2-amidas útiles como agonistas de CB2**

30 Prioridad:

10.06.2011 WO PCT/CN2011/075606

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

02.11.2016

73 Titular/es:

**F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (100.0%)
Grenzacherstrasse 124
4070 Basel, CH**

72 Inventor/es:

**BISSANTZ, CATERINA;
GRETHER, UWE;
HEBEISEN, PAUL;
KIMBARA, ATSUSHI;
LIU, QINGPING;
NETTEKOVEN, MATTHIAS;
PRUNOTTO, MARCO;
ROEVER, STEPHAN;
ROGERS-EVANS, MARK;
SCHULZ-GASCH, TANJA;
ULLMER, CHRISTOPH;
WANG, ZHIWEI y
YANG, WULUN**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 588 327 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

Piridin-2-amidas útiles como agonistas de CB2

5 La presente invención se refiere a compuestos orgánicos útiles para la terapia y/o profilaxis de un mamífero y en particular a compuestos que son agonistas preferentes del receptor de cannabinoides 2. El compuesto de la fórmula (I) es especialmente útil para el tratamiento o profilaxis de p.ej. el dolor, en particular el dolor crónico, la aterosclerosis, la regulación de la masa ósea, la inflamación, la isquemia, la lesión de reperfusión, la fibrosis sistémica, la fibrosis hepática, la fibrosis pulmonar, la fibrosis renal, la nefropatía crónica por injerto ajeno, el fallo
10 cardíaco congestivo, el infarto de miocardio, la esclerosis sistémica, la glomerulonefropatía, la lesión térmica, las quemaduras, las cicatrices hipertróficas, los queloides, la fiebre (pirexia) por gingivitis, la cirrosis hepática o los tumores.

15 Los receptores de cannabinoides son un grupo de grupo de receptores de membrana que pertenecen al grupo superior de receptores asociados a la proteína G. Actualmente se conocen dos subtipos, llamados receptor de cannabinoides 1 (CB1) y receptor de cannabinoides 2 (CB2). El receptor de CB1 se expresa principalmente en el sistema nervioso central (es decir, amígdala del cerebelo, hipocampo) y en menor grado en la periferia. El receptor de CB2, que está codificado por el gen CNR2, se expresa principalmente en la periferia, en células del sistema inmune, por ejemplo macrófagos y células T (Ashton, J.C. y col., Curr. Neuropharmacol. 5(2), 73-80, 2007; Miller, A.M. y col., Br. J. Pharmacol. 153(2), 299-308, 2008; Centonze, D. y col., Curr. Pharm. Des. 14(23), 2370-42, 2008) y en el sistema gastrointestinal (Wright, K.L. y col., Br. J. Pharmacol. 153(2), 263-70, 2008). El receptor de CB2 está también ampliamente distribuido en el cerebro, donde se localiza primariamente en las microglías y no en las neuronas (Cabral, G.A. y col., Br. J. Pharmacol. 153(2), 240-51, 2008).

25 El interés por los agonistas del receptor de CB2 ha experimentado un aumento constante durante la última década (actualmente 30-40 solicitudes de patente/año) debido al hecho de que varios de los compuestos anteriores han demostrado tener efectos beneficiosos en los modelos preclínicos de un gran número de enfermedades humanas, incluido el dolor crónico (Beltramo, M., Mini Rev. Med. Chem. 9(1), 11-25, 2009), la aterosclerosis (Mach, F. y col., J. Neuroendocrinol. 20 supl. 1, 53-7, 2008), la regulación de la masa ósea (Bab, I. y col., Br. J. Pharmacol. 153(2), 182-8, 2008), la neuroinflamación (Cabral, G.A. y col., J. Leukoc. Biol. 78(6), 1192-7, 2005), la lesión de isquemia/reperfusión (Pacher, P. y col., Br. J. Pharmacol. 153(2), 252-62, 2008), la fibrosis sistémica (Akhmetshina, A. y col., Arthritis Rheum. 60(4), 1129-36, 2009; Garcia-Gonzalez, E. y col., Rheumatology (Oxford) 48(9), 1050-6, 2009), la fibrosis hepática (Julien, B. y col., Gastroenterology 128(3), 742-55, 2005.; Munoz-Luque, J. y col., J. Pharmacol. Exp. Ther. 324(2), 475-83, 2008).

35 La lesión de isquemia/reperfusión (I/R) es la principal causa de deterioro de tejido que se produce en estado patológicos tales como la apoplejía, el infarto de miocardio, el "bypass" cardiopulmonar y otras acciones quirúrgicas vasculares y el trasplante de órganos, así como el mecanismo principal de lesiones de órganos finales, que complican el curso del choque circulatorio en varias etiologías. Todos estos estados patológicos se caracterizan por una interrupción del riego sanguíneo normal, que se traduce en una oxigenación insuficiente del tejido. Sin embargo, la ausencia de oxígeno y nutriente de la sangre genera un estado patológico en el que el restablecimiento de la circulación se traduce en un mayor deterioro del tejido. El daño de la lesión de reperfusión se debe en parte a la respuesta inflamatoria de los tejidos dañados. Los leucocitos, transportados a la zona por la sangre recién aportada, liberan un gran número de factores inflamatorios, por ejemplo interleucinas, así como radicales libres como respuesta a la lesión del tejido. El riesgo sanguíneo restablecido introduce de nuevo el oxígeno dentro de las células, que daña las proteínas celulares, el DNA y la membrana plasmática.

50 El preacondicionado isquémico remoto (RIPC) representa una estrategia para aprovechar las capacidades protectoras endógenas del organismo contra la lesión resultante de la isquemia y la reperfusión. Describe el fenómeno intrigante, en el que la isquemia y reperfusión transitoria no letal de un órgano o tejido confiere resistencia a un episodio posterior de lesión "letal" por isquemia y reperfusión de un órgano o tejido remotos. El verdadero mecanismo, por el que la isquemia y reperfusión transitorias de un órgano o tejido confiere protección, es actualmente desconocido, aunque se han propuesto diversas hipótesis.

55 La hipótesis humoral propone que la sustancia endógena (por ejemplo la adenosina, bradiquinina, opioides, CGRP, endocannabinoides, angiotensina I o algunas más como factores humorales todavía sin identificar) generada en el órgano o tejido remoto entra en el torrente circulatorio y activa su correspondiente receptor en el tejido diana y, de este modo, desencadena varios mecanismos intracelulares de cardioprotección, que participan en el preacondicionamiento isquémico.

60 Los datos recientes indican que los endocannabinoides y sus receptores, en particular el CB2, podrían participar en el preacondicionamiento y contribuir a prevenir la lesión de reperfusión regulando la respuesta inflamatoria en sentido decreciente (Pacher, P. y col., Br. J. Pharmacol. 153(2), 252-62, 2008). Los estudios reciente empleando como herramienta los agonistas del CB2 han demostrado específicamente la eficacia de este concepto para reducir la lesión I/R en el corazón (Defer, N. y col., Faseb J. 23(7), 2120-30, 2009), en el cerebro (Zhang, M. y col., J. Cereb.

Blood Flow Metab. 27(7), 1387-96, 2007), el hígado (Batkai, S. y col., Faseb J. 21(8), 1788-800, 2007) y los riñones (Feizi, A. y col., Exp. Toxicol. Pathol. 60(4-5), 405-10, 2008).

5 Además, en los últimos años, el creciente volumen de la bibliografía técnica indica que el CB2 puede ser también interesante en los planteamientos subcrónico y crónico. La regulación específica en sentido creciente del CB1 y CB2 se ha asociado en modelos animales de enfermedades crónicas con la fibrosis (García-González, E. y col., Rheumatology (Oxford) 48(9), 1050-6, 2009; Yang, Y.Y. y col., Liver Int. 29(5), 678-85, 2009) con expresión relevante del CB2 en los miofibroblastos, las células que causan la progresión de la fibrosis.

10 La activación del receptor de CB2 con un antagonista selectivo del CB2 ha demostrado de hecho que ejerce un efecto antifibrótico en la esclerosis sistémica difusa (García-González, E. y col., Rheumatology (Oxford) 48(9), 1050-6, 2009) y el receptor del CB2 ha surgido como diana crítica en la fibrosis dérmica experimental (Akhmetshina, A. y col., Arthritis Rheum. 60(4), 1129-36, 2009) y en la patofisiología hepática, incluida la fibrogénesis asociada a las enfermedades hepáticas crónicas (Lotersztajn, S. y col., Gastroenterol. Clin. Biol. 31(3), 255-8, 2007; Mallat, A. y col., Expert Opin. Ther. Targets 11(3), 403-9, 2007; Lotersztajn, S. y col., Br. J. Pharmacol. 153(2), 286-9, 2008).

Los compuestos de la invención se fijan sobre y modulan el receptor de CB2 pero tienen menos actividad sobre el receptor de CB1.

20 En la presente descripción, el término "alquilo", solo o en combinación con otros grupos, significa un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada, de 1 a 8 átomos de carbono, en especial un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada de 1 a 6 átomos de carbono y de modo más especial un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada de 1 a 4 átomos de carbono. Lo ejemplos de grupos alquilo C₁-C₈ de cadena lineal o ramificada son el metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *terc*-butilo, los isómeros del pentilo, los isómeros del hexilo, los isómeros del heptilo y los isómeros del octilo, en especial el metilo, etilo, propilo, butilo y pentilo, de modo más especial el metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, *terc*-butilo y isopentilo.

30 El término "cicloalquilo", solo o en combinación con otros grupos, significa un anillo cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono y en especial un anillo cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos de cicloalquilo son el ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo. Son cicloalquilos particulares el ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. El ciclopropilo, ciclobutilo y ciclopentilo son ejemplos particulares.

35 El término "alcoxi", solo o en combinación con otros grupos, significa un grupo de la fórmula alquil-O-, en la que el término "alquilo" tiene el significado definido previamente, por ejemplo el metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, sec-butoxi y *terc*-butoxi, en especial el metoxi y etoxi.

40 Los términos "cicloalquiloxi" o "cicloalcoxi", solo o en combinación con otros grupos, significan un grupo de la fórmula cicloalquil-O-, en la que el término "cicloalquilo" tiene el significado definido previamente, por ejemplo el ciclobutiloxi, ciclopentiloxi o ciclohexiloxi.

El término "feniloxi", solo o en combinación con otros grupos, significa un grupo fenil-O-.

El término "oxi", solo o en combinación con otros grupos, significa el grupo -O-.

45 Los términos "halógeno" o "halo", solos o en combinación con otros grupos, significa flúor, cloro, bromo o yodo, en especial flúor, cloro o bromo, más en particular flúor y cloro. El término "halo", en combinación con otro grupo, indica la sustitución de dicho grupo por lo menos por un halógeno, en especial sustituido de una a cinco veces por halógeno, en especial sustituido de una a tres veces por halógeno.

50 Los términos "haloalquilo", "halocicloalquilo" y "haloalcoxi", solos o en combinación con otros grupos, indican un grupo alquilo, un grupo cicloalquilo y un grupo alcoxi, respectivamente, sustituidos por lo menos por un halógeno, en especial sustituidos de una a cinco veces por halógeno, en particular sustituidos de una a tres veces por halógeno. Son "haloalquilos" particulares el trifluorometilo, trifluoretilo y trifluorpropilo. Un "haloalcoxi" particular es el trifluoretoxi.

55 Los términos "halofenilo", "halopirrolidinilo", "halopiridinilo" y "haloazetidínilo", solos o en combinación con otros grupos, indican un grupo fenilo, un grupo pirrolidinilo, un grupo piridinilo y un grupo azetidínilo, respectivamente, sustituidos por lo menos por un halógeno, en especial sustituidos de una a tres veces por halógeno. Son "halofenilos" particulares el clorofenilo, fluorofenilo, diclorofenilo y clorofluorfenilo. Es un "halopirrolidinilo" particular el difluorpirrolidinilo. Es un "haloazetidínilo" particular el difluorazetidínilo.

60 Los términos "hidroxilo" o "hidroxi", solos o en combinación con otros grupos, significan el grupo -OH.

El término "carbonilo", solo o en combinación con otros grupos, significa el grupo -C(O)-.

65 El término "carboxi" o "carboxilo", solo o en combinación con otros grupos, significa el grupo -COOH.

El término "amino", solo o en combinación con otros grupos, significa el grupo amino primario (-NH₂), el grupo amino secundario (-NH-) o el grupo amino terciario (-N-).

El término "sulfonilo", solo o en combinación, significa el grupo -SO₂-.

El término "sulfanilo", solo o en combinación, significa el grupo -SO-.

El término "sales farmacéuticamente aceptables" indica aquellas sales que conservan la eficacia biológica y las propiedades de las bases libres o de los ácidos libres, que no son indeseables en sentido biológico ni en ningún otro sentido. Las sales se forman con ácidos inorgánicos, por ejemplo el ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, en especial el ácido clorhídrico, o con ácidos orgánicos, por ejemplo con ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico, N-acetilcisteína. Además, estas sales pueden obtenerse por adición de una base inorgánica o una base orgánica a un ácido libre. Las sales derivadas de bases inorgánicas incluyen, pero no se limitan a: las sales de sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio. Las sales derivadas de bases orgánicas incluyen, pero no se limitan a: sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, de aminas sustituidas, incluidas las aminas sustituidas de origen natural, las aminas cíclicas y las resinas básicas de intercambio iónico, por ejemplo la isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, etanolamina, lisina, arginina, N-etilpiperidina, piperidina, resinas de poliimina. Los compuestos de la fórmula (I) pueden presentarse también en forma de iones bipolares (zwitteriones). Las sales farmacéuticamente aceptables especialmente preferidas de los compuestos de la fórmula (I) son las sales del ácido clorhídrico, del ácido bromhídrico, del ácido sulfúrico, del ácido fosfórico y del ácido metanosulfónico.

Si uno de los materiales de partida o de los compuestos de la fórmula (I) contiene uno o varios grupos, que no son estables o que son reactivos en las condiciones de uno o más pasos de reacción, entonces se podrán introducir grupos protectores apropiados (descritos p.ej. en "Protective Groups in Organic Chemistry" de T.W. Greene y P.G.M. Wutts, 3^a ed., 1999, Wiley, Nueva York) antes de realizar el paso crítico, para dicha introducción se aplican métodos bien conocidos en la técnica. Dichos grupos protectores pueden eliminarse en un paso posterior de la síntesis, aplicando métodos estándar descritos en la bibliografía técnica. Son ejemplos de grupos protectores el *tert*-butoxicarbonilo (Boc), el carbamato de 9-fluorenilmetilo (Fmoc), el carbamato de 2-trimetilsililetilo (Teoc), el carbobenciloxi (Cbz) y el p-metoxibenciloxi-carbonilo (Moz).

El compuestos de la fórmula (I) puede contener varios centros asimétricos y puede estar presentes en forma de enantiómeros ópticamente puros, mezclas de enantiómeros, por ejemplo racematos, diastereoisómeros ópticamente puros, mezclas de diastereoisómeros, racematos diastereoisoméricos o mezclas de racematos diastereoisoméricos.

El término "átomo de carbono asimétrico" indica un átomo de carbono que tiene cuatro sustituyentes distintos. Según la convención de Cahn-Ingold-Prelog, el átomo de carbono asimétrico puede tener una configuración "R" o "S".

Los compuestos de la invención se seleccionan entre:

2-metil-2-(5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)picolinamido)propanoato de metilo;

éster metílico del ácido 2-[(6-ciclohexil-piridin-2-carbonil)-amino]-2-metil-propiónico;

éster metílico del ácido 2-[[6-ciclopropilmetoxi-5-(tetrahydro-piran-4-il)-piridin-2-carbonil]-amino]-2-metil-propiónico;

[1-metil-1-(5-metil-[1,2,4] oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(tetrahydro-piran-4-il)-piridin-2-carboxílico;

éster metílico del ácido 2-[[6-ciclopropilmetoxi-5-(1H-pirazol-3-il)-piridin-2-carbonil]-amino]-2-metil-propiónico;

((S)-1-hidroximetil-3-metil-butil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-pirrolidin-1-il-piridin-2-carboxílico;

(6-ciclopropilmetoxi-5-pirrolidin-1-il-piridin-2-il)-(1,1-dioxidotetrahydro-2H-tiopiran-4-il)-metanona;

(6-ciclopropilmetoxi-5-pirrolidin-1-il-piridin-2-il)-tiomorfolin-4-il-metanona;

piperidin-1-ilamida del ácido 6-ciclohexil-piridin-2-carboxílico;

[5-Metil-6-(piperidin-1-sulfonil)-piridin-2-il]-piperidin-1-il-metanona;

éster metílico del ácido 2-[[6-ciclopropilmetoxi-5-pirrolidin-1-il-piridin-2-carbonil)-amino]-2-metil-propiónico; (6-ciclopropilmetoxi-5-pirrolidin-1-il-piridin-2-il)-(2-oxa-6-aza-espiro[3.3]hept-6-il)-metanona;

((S)-1-carbamoil-3-metil-butil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(2-metil-pirrolidin-1-il)-piridin-2-carboxílico;
 [1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-pirrolidin-1-il-piridin-2-
 5 carboxílico;
 (1-metil-1-tiazol-2-il-etil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(tetrahydro-piran-4-il)-piridin-2-carboxílico;
 (1,1-dimetil-3-morfolin-4-il-propil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-pirrolidin-1-il-piridin-2-carboxílico;
 10 (1-metil-1-metilcarbamoil-etil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-metil-piridin-2-carboxílico;
 piperidin-1-ilamida del ácido 6-(tetrahydro-piran-4-il)-piridin-2-carboxílico;
 (5-ciclopentil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-il)-(1,1-dioxidotetrahydro-2H-tiopiran-4-il)-metanona;
 15 (1-metil-1-metilcarbamoil-etil)-amida del ácido 5-ciclopentil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico;
 piperidin-1-ilamida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico;
 20 (1-metil-1-metilcarbamoil-etil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico;
 (1-metil-1-tiazol-2-il-etil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico;
 [1-metil-1-(5-metil-[1,2,4] oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico;
 25 piperidin-1-ilamida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-metil-piridin-2-carboxílico;
 [(S)-2-ciclopropil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 5-ciclopentil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-
 carboxílico;
 30 [1-metil-1-(5-metil-[1,2,4] oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 5-ciclopentil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico;
 (1-metil-1-tiazol-2-il-etil)-amida del ácido 5-ciclopentil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico;
 35 [(S)-2-ciclopropil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-metil-piridin-2-
 carboxílico;
 ((S)-2-ciclopropil-1-tiazol-2-il-etil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(tetrahydro-piran-4-il)-piridin-2-carboxílico;
 40 (1-metil-1-oxazol-2-il-etil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-piridin-2-carboxílico;
 (1-metil-1-tiazol-2-il-etil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-metil-piridin-2-carboxílico;
 [1-(4,5-dihidro-oxazol-2-il)-1-metil-etil]-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-pirrolidin-1-il-piridin-2-carboxílico;
 45 ((S)-3-metil-1-tiazol-2-il-butil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-metil-piridin-2-carboxílico;
 ((S)-2-ciclopropil-1-tiazol-2-il-etil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-metil-piridin-2-carboxílico;
 50 piperidin-1-ilamida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico;
 (1-metil-1-tiazol-2-il-etil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico;
 (1-metil-1-[1,2,4] oxadiazol-3-il-etil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico;
 55 (1-etil-1-metilcarbamoil-propil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico;
 (1-metil-1-tiazol-2-il-etil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3-hidroxi-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico;
 60 6-(ciclopropilmetoxi)-5-(1,1-dioxido-1,2-isotiazolidin-2-il)-N-[2-(1,3-tiazol-2-il)propan-2-il]piridin-2-carboxamida;
 (1-etil-1-metilcarbamoil-propil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-piridin-2-
 carboxílico;
 [6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-piridin-2-il]-(1,1-dioxidotetrahydro-2H-tiopiran-4-il)-metanona;
 65

- (1-metil-1-metilcarbamoil-etil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-piridin-2-carboxílico;
- 5 (1-metil-1-[1,2,4]oxadiazol-3-il-etil)-amida del ácido 5-cloro-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico;
- (2-hidroxi-ciclohexil)-amida del ácido 6-ciclohexil-piridin-2-carboxílico;
- (1-etil-1-metilcarbamoil-propil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(tetrahydro-piran-4-il)-piridin-2-carboxílico;
- 10 (1-etil-1-metilcarbamoil-propil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico;
- (1-metil-1-metilcarbamoil-etil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico;
- 15 éster metílico del ácido 2-[(6-ciclohexil-piridin-2-carbonil)-amino]-ciclohexanocarboxílico;
- (1-metil-1-oxazol-2-il-etil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(tetrahydro-piran-4-il)-piridin-2-carboxílico;
- 20 piperidin-1-ilamida del ácido 6-ciclopentil-piridin-2-carboxílico;
- ((S)-1-carbamoil-2-ciclopropil-etil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico;
- 25 ((S)-2-ciclopropil-1-tiazol-2-il-etil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico;
- ((S)-1-carbamoil-3-metil-butil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico;
- [1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico;
- 30 ((S)-1-carbamoil-2-ciclopropil-etil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico;
- 35 ((S)-1-carbamoil-2-ciclopropil-etil)-amida del ácido 5-ciclopentil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico;
- [1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 5-cloro-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico;
- (1-etil-1-metilcarbamoil-propil)-amida del ácido 5-cloro-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico;
- 40 ((S)-1-carbamoil-2-ciclopropil-etil)-amida del ácido 5-bromo-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico;
- (1-etil-1-metilcarbamoil-propil)-amida del ácido 5-ciclopentil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico;
- 45 ((S)-1-carbamoil-2-ciclopropil-etil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-piridin-2-carboxílico;
- ((S)-1-carbamoil-2-ciclopropil-etil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-trifluorometil-piridin-2-carboxílico;
- 50 ((S)-1-carbamoil-3-metil-butil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(tetrahydro-furan-3-il)-piridin-2-carboxílico;
- ((S)-1-carbamoil-3-metil-butil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(tetrahydro-furan-2-il)-piridin-2-carboxílico;
- [2-(2-metoxi-etoxi)-1,1-dimetil-etil]-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico;
- 55 ((S)-1-carbamoil-3-metil-butil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-trifluorometil-piridin-2-carboxílico;
- (1-metil-1-[1,2,4] oxadiazol-3-il-etil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-trifluorometil-piridin-2-carboxílico;
- 60 [1-metil-1-(5-metil-[1,2,4] oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-trifluorometil-piridin-2-carboxílico;
- (1-metil-1-tiazol-2-il-etil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-trifluorometil-piridin-2-carboxílico;
- 65 (2-hidroximetil-ciclohexil)-amida del ácido 6-ciclohexil-piridin-2-carboxílico;

- [1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(tetrahydro-furan-2-il)-piridin-2-carboxílico;
- 5 [1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(tetrahydro-furan-3-il)-piridin-2-carboxílico;
- (1-metil-1-oxazol-2-il-etil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-trifluorometil-piridin-2-carboxílico;
- 10 ((S)-1-carbamoil-2-ciclopropil-etil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-metil-piridin-2-carboxílico;
- ((S)-1-carbamoil-3-metil-butyl)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3-hidroxi-azetidin-1-il)-piridin-2-carboxílico;
- 15 ((S)-1-carbamoil-3-metil-butyl)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidin-1-il)-piridin-2-carboxílico;
- ((S)-1-carbamoil-2-ciclopropil-etil)-amida del ácido 5-ciclopropilamino-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico;
- 20 ((S)-1-carbamoil-3-metil-butyl)-amida del ácido 5-ciclopropilamino-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico;
- ((S)-1-ciclopropilmetil-2-hidroxi-2-metil-propil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidin-1-il)-piridin-2-carboxílico;
- 25 ((S)-1-carbamoil-2-ciclopropil-etil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(tetrahydro-furan-3-il)-piridin-2-carboxílico;
- (2-hidroxi-ciclohexil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidin-1-il)-piridin-2-carboxílico;
- 30 [(S)-2-ciclopropil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidin-1-il)-piridin-2-carboxílico;
- ((S)-1-ciclopropilmetil-2-hidroxi-2-metil-propil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico;
- 35 (2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(tetrahydro-furan-3-il)-piridin-2-carboxílico;
- ((S)-1-carbamoil-3-metil-butyl)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-(2-metoxi-etoxi)-piridin-2-carboxílico;
- 40 ((R)-2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-amida del ácido 7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahydro-quinolin-2-carboxílico;
- 7,7-dimetil-N-(2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)propan-2-il)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxamida;
- N-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxamida;
- 45 ((S)-2-ciclopropil-1-tiazol-2-il-etil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidin-1-il)-piridin-2-carboxílico;
- (piridin-2-ilmetil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidin-1-il)-piridin-2-carboxílico;
- 50 (2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidin-1-il)-piridin-2-carboxílico;
- [6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidin-1-il)-piridin-2-il]-((S)-2-hidroximetil-pirrolidin-1-il)-metanona;
- 55 ((S)-1-carbamoil-3-metil-butyl)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3-hidroxi-oxetan-3-il)-piridin-2-carboxílico;
- [1-metil-1-(5-metil-[1,2,4] oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 5-ciclopropil-6-(2-metoxi-etoxi)-piridin-2-carboxílico;
- (1,1-dimetil-3-morfolin-4-il-propil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico;
- 60 ((S)-1-carbamoil-3-metilbutyl)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-(4-fluoro-bencil)-piridin-2-carboxílico;
- [(S)-2-ciclopropil-1-(2-metoxi-etoximetil)-etil]-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidin-1-il)-piridin-2-carboxílico;
- 65 ((S)-1-carbamoil-3-metil-butyl)-amida del ácido 5-(3,3-difluoro-azetidin-1-il)-6-(2-metoxi-etoxi)-piridin-2-carboxílico;
- (2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-amida del ácido 5-ciclopropilamino-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico;

- [1-metil-1-(5-metil-[1,2,4] oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(1-hidroxi-ciclobutil)-piridin-2-carboxílico del ácido;
- 5 ((S)-1-carbamoil-2-ciclopropil-etil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-(2-metoxi-etoxi)-piridin-2-carboxílico;
- ((S)-1-carbamoil-2-ciclopropil-etil)-amida del ácido 5-[bis-(2,2,2-trifluoro-etil)-amino]-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico;
- 10 [(S)-2-ciclopropil-1-(5-metil-[1,2,4] oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico;
- (1-etil-1-metilcarbamoil-propil)-amida del ácido 5-[bis-(2,2,2-trifluoro-etil)-amino]-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico;
- 15 [1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 5-ciclopropil-6-(tetrahydro-furan-2-ilmetoxi)-piridin-2-carboxílico;
- N-(2-Cianopropan-2-il)-5-ciclopropil-6-(ciclopropilmetoxi)picolinamida;
- 20 (S)-5-ciclopropil-6-(ciclopropilmetoxi)-N-(3,3-dimetil-1-(metilamino)-1-oxobutan-2-il)picolinamida;
- N-(1-Amino-2,3-dimetil-1-oxobutan-2-il)-5-ciclopropil-6-(ciclopropilmetoxi)picolinamida;
- 25 N-(1-Amino-2-metil-1-oxobutan-2-il)-5-ciclopropil-6-(ciclopropilmetoxi)picolinamida;
- 5-ciclopropil-6-(ciclopropilmetoxi)-N-(1-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)ciclobutil)picolinamida;
- (S)-N-(2-Amino-2-oxo-1-feniletíl)-5-ciclopropil-6-(ciclopropilmetoxi)picolinamida;
- 30 (R)-N-(2-Amino-2-oxo-1-feniletíl)-5-ciclopropil-6-(ciclopropilmetoxi)picolinamida;
- (R)-5-ciclopropil-6-(ciclopropilmetoxi)-N-(1-hidroxi-4-metilpentan-2-il)picolinamida;
- 35 5-ciclopropil-6-(ciclopropilmetoxi)-N-(1-(hidroximetil)ciclopentil)picolinamida;
- 5-ciclopropil-6-(ciclopropilmetoxi)-N-(2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)propan-2-il)picolinamida;
- ((S)-1-carbamoil-3-metil-butíl)-amida del ácido 5-bromo-6-(4-fluoro-fenoxi)-piridin-2-carboxílico;
- 40 N-(1-Amino-2,4-dimetil-1-oxopentan-2-il)-5-ciclopropil-6-(ciclopropilmetoxi)picolinamida;
- N-(1-Amino-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il)-5-ciclopropil-6-(ciclopropilmetoxi)picolinamida;
- 45 (4-carbamoil-tetrahydro-piran-4-il)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico;
- (S)-5-ciclopropil-6-(ciclopropilmetoxi)-N-(4-metil-1-(metilamino)-1-oxopentan-2-il)picolinamida;
- (S)-5-ciclopropil-6-(ciclopropilmetoxi)-N-(4,4-dimetil-1-(metilamino)-1-oxopentan-2-il)picolinamida;
- 50 5-ciclopropil-N-((S)-3,3-dimetil-1-(metilamino)-1-oxobutan-2-il)-6-((tetrahydrofurano-2-il)metoxi)picolinamida;
- 5-ciclopropil-N-((S)-4-metil-1-(metilamino)-1-oxopentan-2-il)-6-((tetrahydrofurano-2-il)metoxi)picolinamida;
- 55 5-ciclopropil-N-((S)-4,4-dimetil-1-(metilamino)-1-oxopentan-2-il)-6-((tetrahydrofurano-2-il)metoxi)picolinamida;
- N-((S)-1-Amino-4-metil-1-oxopentan-2-il)-5-ciclopropil-6-((tetrahydrofurano-2-il)metoxi)picolinamida;
- ((S)-1-carbamoil-3-metil-butíl)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-(4-fluoro-fenoxi)-piridin-2-carboxílico;
- 60 ((S)-2,2-dimetil-1-metilcarbamoil-propil)-amida del ácido 5-bromo-6-(tetrahydro-furan-2-ilmetoxi)-piridin-2-carboxílico;
- 5-ciclopropil-N-(1-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)ciclobutil)-6-(piridin-2-ilmetoxi)picolinamida;
- 5-ciclopropil-N-(ciclopropil(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)-6-(ciclopropilmetoxi)picolinamida;
- 65 ((R)-1-hidroximetil-1,2-dimetil-propil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico;

- 5-ciclopropil-6-(ciclopropilmetoxi)-N-(4-hidroxi-2-metilbutan-2-il)picolinamida;
- (S)-5-ciclopropil-N-(3,3-dimetil-1-(metilamino)-1-oxobutan-2-il)-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)picolinamida;
- 5 (S)-5-ciclopropil-N-(4,4-dimetil-1-(metilamino)-1-oxopentan-2-il)-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)picolinamida;
- [ciclopropil-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-metil]-amida del ácido (-)-5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico;
- 10 [ciclopropil-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-metil]-amida del ácido (+)-5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico;
- 5-ciclopropil-N-(2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)propan-2-il)-6-(piridin-2-ilmetoxi)picolinamida;
- 15 (S)-N-(1-Amino-4-metil-1-oxopentan-2-il)-5-ciclopropil-6-(piridin-2-ilmetoxi)picolinamida;
- (S)-5-ciclopropil-N-(3,3-dimetil-1-(metilamino)-1-oxobutan-2-il)-6-(piridin-2-ilmetoxi)picolinamida;
- 5-ciclopropil-N-(2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)propan-2-il)-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)picolinamida;
- 20 (S)-5-ciclopropil-N-(4-metil-1-(metilamino)-1-oxopentan-2-il)-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)picolinamida;
- 5-(3,3-Difluoroazetidín-1-il)-N-((S)-3,3-dimetil-1-(metilamino)-1-oxobutan-2-il)-6-((tetrahidrofurano-2-il)metoxi)picolinamida;
- 25 ácido 2-(6-(ciclopropilmetoxi)-5-(3,3-difluoroazetidín-1-il)picolinamido)-2-etilbutanoico;
- (S)-6-(ciclopropilmetoxi)-5-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-N-(3,3-dimetil-1-(metilamino)-1-oxobutan-2-il)picolinamida;
- 30 (S)-6-(ciclopropilmetoxi)-5-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-N-(4,4-dimetil-1-(metilamino)-1-oxopentan-2-il)picolinamida;
- (S)-N-(4-Metil-1-(metilamino)-1-oxopentan-2-il)-6-(3-(trifluorometil)fenil)picolinamida;
- (S)-N-(3,3-Dimetil-1-(metilamino)-1-oxobutan-2-il)-6-(3-(trifluorometil)fenil)picolinamida;
- 35 (S)-5-ciclopropil-6-(ciclopropilmetoxi)-N-(2,2,2-trifluoro-1-(piridin-3-il)etil)picolinamida; y
- (R)-5-ciclopropil-6-(ciclopropilmetoxi)-N-(2,2,2-trifluoro-1-(piridin-3-il)etil)picolinamida;
- 40
- Compuestos particulares adicionales de fórmula (I) se seleccionan entre
- [1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(tetrahidro-piran-4-il)-piridin-2-carboxílico;
- 45 ((S)-1-hidroxi-3-metil-butil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-pirrolidin-1-il-piridin-2-carboxílico;
- ((S)-1-carbamoil-3-metil-butil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(2-metil-pirrolidin-1-il)-piridin-2-carboxílico;
- (1,1-dimetil-3-morfolin-4-il-propil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-pirrolidin-1-il-piridin-2-carboxílico;
- (1-metil-1-metilcarbamoil-etil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico;
- (1-metil-1-tiazol-2-il-etil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico;
- 50 [(S)-2-ciclopropil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico;
- ((S)-3-metil-1-tiazol-2-il-butil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-metil-piridin-2-carboxílico;
- (1-metil-1-tiazol-2-il-etil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico;
- (1-etil-1-metilcarbamoil-propil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-piridin-2-carboxílico;
- (1-etil-1-metilcarbamoil-propil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico;
- 55 ((S)-1-carbamoil-2-ciclopropil-etil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico;
- ((S)-1-carbamoil-3-metil-butil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico;
- ((S)-1-carbamoil-2-ciclopropil-etil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico;
- 60 ((S)-1-carbamoil-2-ciclopropil-etil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-piridin-2-carboxílico;
- ((S)-1-carbamoil-3-metil-butil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(tetrahidro-furan-3-il)-piridin-2-carboxílico;
- ((S)-1-carbamoil-3-metil-butil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(tetrahidro-furan-2-il)-piridin-2-carboxílico;
- ((S)-1-carbamoil-3-metil-butil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-trifluorometil-piridin-2-carboxílico;
- [1-metil-1-(5-metil-[1,2,4] oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(tetrahidro-furan-2-il)-piridin-2-carboxílico;
- 65 ((S)-1-carbamoil-3-metil-butil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico;

((S)-1-carbamoil-3-metil-butil)-amida del ácido 5-ciclopropilamino-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico;
 ((S)-1-ciclopropilmetil-2-hidroxi-2-metil-propil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico;
 5 ((S)-2-ciclopropil-1-tiazol-2-il-etil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico;
 ((S)-1-carbamoil-3-metilbutil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-(4-fluoro-bencil)-piridin-2-carboxílico;
 [(S)-2-ciclopropil-1-(2-metoxi-etoximetil)-etil]-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico;
 10 [(S)-2-ciclopropil-1-(5-metil-[1,2,4] oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico;
 (1-etil-1-metilcarbamoil-propil)-amida del ácido 5-[bis-(2,2,2-trifluoro-etil)-amino]-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico;
 (S)-5-ciclopropil-6-(ciclopropilmetoxi)-N-(3,3-dimetil-1-(metilamino)-1-oxobutan-2-il)picolinamida;
 (S)-N-(2-amino-2-oxo-1-feniletil)-5-ciclopropil-6-(ciclopropilmetoxi)picolinamida;
 15 N-((S)-1-amino-4-metil-1-oxopentan-2-il)-5-ciclopropil-6-((tetrahidrofuran-2-il)metoxi)picolinamida;
 ((R)-1-hidroximetil-1,2-dimetil-propil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico;
 (S)-5-ciclopropil-N-(4,4-dimetil-1-(metilamino)-1-oxopentan-2-il)-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)picolinamida;
 [(SR)-ciclopropil-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-metil]-amida del ácido (+)-5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico;
 20 ácido 2-(6-(ciclopropilmetoxi)-5-(3,3-difluoroazetidín-1-il)picolinamido)-2-etilbutanoico; y

La divulgación se refiere además en especial a:

25 Un compuesto de la fórmula (I), en la que R¹ es ciclo-alquilo, cicloalquilalcoxi, haloalcoxi, alcoxialcoxi, fenilo, halofenilo, haloalquilfenilo, halofenilalquilo, halofeniloxi, piperidinilsulfonilo, tetrahidropirano, tetrahidropiranalalcoxi, tetrahidrofuranilalcoxi, piridinilalcoxi, hidroxihaloalquilo, halofenilhidroxialquilo, alquilsulfanilo o alquilsulfonilo;

30 Un compuesto de la fórmula (I), en la que R¹ es ciclo-alquilo, cicloalquilalcoxi, haloalcoxi, alcoxialcoxi, halofenilo, halofenilalquilo, alcoxifenilo, halofeniloxi, piperidinilsulfonilo, tetrahidropirano, tetrahidropiranalalcoxi, tetrahidrofuranilalcoxi, hidroxihaloalquilo, halofenilhidroxialquilo, alquilsulfanilo o alquilsulfonilo;

35 Un compuesto de la fórmula (I), en la que R¹ es ciclo-alquilalcoxi, halofenilo, halofenilalquilo, tetrahidropiranalalcoxi, tetrahidrofuranilalcoxi, haloalcoxi, hidroxihaloalquilo, halofenilhidroxialquilo, alquilsulfanilo o alquilsulfonilo;

40 Un compuesto de la fórmula (I), en la que R¹ es ciclopropilmetoxi, clorofenilo, fluorfenilmetilo, fluorclorofenilo, tetrahidropiranimetoxi, tetrahidrofuranilmetoxi, pentafluoropopiloxi, trifluorhidroxibutiloxi, fluorfenilhidroximetilo, butilsulfanilo o butilsulfonilo;

45 Un compuesto de la fórmula (I), en la que R² es hidrógeno, halógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, hidroxicicloalquilo, alcoxi, haloalquilamino, tetrahidropirano, 1H-pirazolilo, pirrolidinilo, alquilpirrolidinilo, halopirrolidinilo, oxopirrolidinilo, haloazetidínilo, hidroxiazetidínilo, 1,1-dioxido-2-isotioazolidínilo, tetrahidrofuranilo, cicloalquilamino, hidroxioxetanilo o 6-oxa-1-aza-espiro[3.3]heptilo;

50 Un compuesto de la fórmula (I), en la que R² es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, haloalquilamino, tetrahidropirano, pirrolidinilo, alquilpirrolidinilo, halopirrolidinilo, haloazetidínilo, tetrahidrofuranilo, cicloalquilamino o 6-oxa-1-aza-espiro[3.3]heptilo;

55 Un compuesto de la fórmula (I), en la que R² es hidrógeno, metilo, trifluorometilo, ciclopropilo, ciclopentilo, bis(trifluoretil)amino, tetrahidropirano, pirrolidinilo, metilpirrolidinilo, difluorpirrolidinilo, difluorazetidínilo, tetrahidrofuranilo o ciclopropilamino o 6-oxa-1-aza-espiro[3.3]heptilo;

60 Un compuesto de la fórmula (I), en la que R⁵ y R⁶ se eligen con independencia entre hidrógeno, metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, trifluorometilo, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, fenilo, fluorfenilo y piridazinilo, o R⁵ y R⁶ junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un ciclobutilo, tetrahidropirano o ciclopropilo;

65 Un compuesto de la fórmula (I), en la que R⁹ es hidroxilo, ciano, carboxilo, alcoxicarbonilo, alquil[1,2,4]-oxadiazolilo, oxazolilo, tiazolilo, [1,3,4]oxadiazolilo, cicloalquilo, fenilo, piridinilo, tetrahidropirano, alquil[1,2,4]tiadiazolilo, alquilaminocarbonilo, alquiltetrahidropirano, alquilisoxazolilo, aminocarbonilo, morfolinilo, dihidrooxazolilo, [1,2,4]oxadiazolilo, hidroxicicloalquilo, alcoxicarbonilcicloalquilo, alcoxialcoxi, hidroxialquilocicloalquilo, piperidinilo, haloazetidínilcarbonilo, nitro-benzo[1,2,5]oxadiazolilo o alquilo;

70 Un compuesto de la fórmula (I), en la que R⁹ es hidroxilo, carboxilo, alquil[1,2,4]oxadiazolilo, tiazolilo, alquilaminocarbonilo, aminocarbonilo, morfolinilo, alcoxialcoxi, piperidinilo, ciano, piridinilo, haloazetidínilcarbonilo, nitro-benzo[1,2,5]oxadiazolilo, alcoxicarbonilo o alquilo;

75 Un compuesto de la fórmula (I), en la que R⁹ es hidroxilo, metil[1,2,4]oxadiazolilo, tiazolilo, metilaminocarbonilo, aminocarbonilo, morfolinilo, metoximetoxi piperidinilo, ciano, piridinilo, nitro-benzo[1,2,5]oxadiazolilo, dimetilaminocarbonilo, metoxicarbonilo, N-metil-N-etilamino-carbonilo, difluorazetidínilcarbonilo o metilo;

Un compuesto de la fórmula (I), en la que m es el número 1; y

Un compuesto de la fórmula (I), en la que n es el número 0.

65

La invención también se refiere a un compuesto de fórmula (I) seleccionado entre:

- 5 [ciclopropil-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-metil]-amida del ácido 5-ciclopropil-6-(tetrahydro-piran-4-ilmetoxi)-piridin-2-carboxílico;
éster metílico del ácido 2-([5-bis-(2,2,2-trifluoro-etil)-amino]-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carbonil)-amino)-2-etil-butírico;
- 10 [ciclopropil-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-metil]-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico;
((S)-2-ciclopropil-1-dimetilcarbamoil-etil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico;
(2,2,2-trifluoro-1-piridin-2-il-etil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-(tetrahydro-piran-4-ilmetoxi)-piridin-2-carboxílico;
- 15 (2,2,2-trifluoro-1-piridin-2-il-etil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico;
((-)-metilcarbamoil-fenil-metil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico;
- 20 ((+)-dimetilcarbamoil-fenil-metil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico;
((-)-dimetilcarbamoil-fenil-metil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico;
- 25 ((S)-3,3-dimetil-1-metilcarbamoil-butyl)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-trifluorometil-piridin-2-carboxílico;
[ciclopropil-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-metil]-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-trifluorometil-piridin-2-carboxílico;
- 30 ((S)-3,3-dimetil-1-metilcarbamoil-butyl)-amida del ácido 6-(tetrahydro-piran-4-ilmetoxi)-5-trifluorometil-piridin-2-carboxílico;
((S)-1-dimetilcarbamoil-3-metil-butyl)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico;
- 35 éster metílico del ácido 2-([5-ciclopropil-6-(tetrahydro-furan-2-ilmetoxi)-piridin-2-carbonil]-amino)-2-etil-butírico;
((S)-3,3-dimetil-1-metil-carbamoil-butyl)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(6-oxa-1-aza-espiro[3.3]hept-1-il)-piridin-2-carboxílico;
- 40 [1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(6-oxa-1-aza-espiro[3.3]hept-1-il)-piridin-2-carboxílico;
[ciclopropil-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-metil]-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(6-oxa-1-aza-espiro[3.3]hept-1-il)-piridin-2-carboxílico;
- 45 ((R)-2,2,2-trifluoro-1-piridin-3-il-etil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico;
éster metílico del ácido 2-etil-2-([6-(tetrahydro-piran-4-ilmetoxi)-5-trifluorometil-piridin-2-carbonil]-amino)-butírico;
- 50 éster metílico del ácido (S)-2-([5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carbonil]-amino)-3,3-dimetil-butírico;
((S)-2,2,2-trifluoro-1-piridin-2-il-etil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico;
- 55 [(-)-1-(5-metil-[1,2,4] oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico;
[[+)-3-metil-1-(5-metil-[1,2,4] oxadiazol-3-il)-butyl]-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico;
- 60 [(-)-3-metil-1-(5-metil-[1,2,4] oxadiazol-3-il)-butyl]-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico;
[[+)-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-propil]-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico;
- 65 [(-)-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-propil]-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico;
((-)-ciano-metil-metil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico;

- (-)-1-ciano-3-metilbutil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico;
- ((+)-ciano-ciclopropilmetil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico;
éster metílico del ácido 2-[(6-ciclopropilmetoxi-5-trifluorometil-piridin-2-carbonil)-amino]-2-etil-butírico;
- 5 (1-etil-1-metilcarbamoil-propil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-(tetrahydro-furan-2-ilmetoxi)-piridin-2-carboxílico;
éster metílico del ácido 2-[(5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carbonil)-amino]-2-etil-butírico;
- 10 ácido 2-[(6-ciclopropilmetoxi-5-trifluorometil-piridin-2-carbonil)-amino]-2-etil-butírico;
- (1-etil-1-metilcarbamoil-propil)-amida del ácido 6-(tetrahydro-piran-4-ilmetoxi)-5-trifluorometil-piridin-2-carboxílico;
éster etílico del ácido 2-etil-2-[6-(tetrahydro-furan-2-ilmetoxi)-5-trifluorometil-piridin-2-carbonil]-amino)-butírico;
- 15 (dimetilcarbamoil-fenil-metil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico;
- ((S)-2-ciclopropil-1-dimetilcarbamoil-etil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico;
- 20 éster etílico del ácido 2-[(5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carbonil)-amino]-2-etil-butírico;
- éster metílico del ácido (S)-3-ciclopropil-2-[(5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carbonil)-amino]-propiónico;
- 25 (1-etil-1-metilcarbamoil-propil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-trifluorometil-piridin-2-carboxílico;
- (1-dimetilcarbamoil-1-etil-propil)-amida del ácido 6-(tetrahydro-piran-4-ilmetoxi)-5-trifluorometil-piridin-2-carboxílico;
- 30 éster etílico del ácido 2-[[6-ciclopropilmetoxi-5-(6-oxa-1-aza-espiro[3.3]hept-1-il)-piridin-2-carbonil]-amino]-2-etil-butírico;
- (1-dimetilcarbamoil-1-etil-propil)-amida del ácido 6-(tetrahydro-furan-2-ilmetoxi)-5-trifluorometil-piridin-2-carboxílico;
- 35 éster etílico del ácido 2-[(5-bromo-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carbonil)-amino]-2-etil-butírico;
- éster etílico del ácido 2-[[6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-2-carbonil]-amino]-2-etil-butírico;
- 40 éster etílico del ácido 2-[[6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-2-oxo-azetidín-1-il)-piridin-2-carbonil]-amino]-2-etil-butírico;
- éster metílico del ácido (S)-2-[(5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carbonil)-amino]-4-metil-pentanoico;
- 45 (1-ciano-3-metil-butil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico;
- [3-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-butil]-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico;
- 50 (1-hidroximetil-1,3-dimetil-butil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico;
- [1-(azetidín-1-carbonil)-1-etil-propil]-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico;
- 55 [1-etil-1-(2-metoxi-etilcarbamoil)-propil]-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico;
- [1-etil-1-(etil-metil-carbamoil)-propil]-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico;
- 60 ((S)-1-carbamoil-3-metil-butil)-amida del ácido 6-(4-fluoro-bencil)-piridin-2-carboxílico;
- ((R)-2,2,2-trifluoro-1-piridin-2-il-etil)-amida del ácido 6-(4-fluoro-bencil)-piridin-2-carboxílico;
- ((S)-1-hidroximetil-1,2-dimetil-propil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico;
- 65 (1-metil-1-tiazol-2-il-etil)-amida del ácido 5-bromo-6-(3-metil-oxetan-3-ilmetoxi)-piridin-2-carboxílico;

- (3-tiazol-2-il-oxetan-3-il)-amida del ácido 5-bromo-6-(3-metil-oxetan-3-ilmetoxi)-piridin-2-carboxílico;
- (3-tiazol-2-il-oxetan-3-il)-amida del ácido 5-bromo-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-2-carboxílico;
- (2,2,2-trifluoro-1-piridin-2-il-etil)-amida del ácido 5-bromo-6-(3-metil-oxetan-3-ilmetoxi)-piridin-2-carboxílico;
- [1-(ciclopropilmetil-carbamoil)-1-etil-propil]-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico;
- (1-metil-1-piridin-2-il-etil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico;
- ((S)-3,3-dimetil-1-metilcarbamoil-butyl)-amida del ácido 6-(4-fluoro-bencil)-piridin-2-carboxílico;
- [1-(3,3-difluoro-azetidín-1-carbonil)-1-etil-propil]-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico;
- (1-metil-1-tiazol-2-il-etil)-amida del ácido 5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-2-carboxílico;
- éster etílico del ácido 2-[(6-ciclopropilmetoxi-5-pirrolidín-1-il-piridin-2-carbonil)-amino]-2-etil-butírico;
- (1-metil-5-oxo-pirrolidín-3-il)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico;
- ácido 2-[(6-ciclopropilmetoxi-5-pirrolidín-1-il-piridin-2-carbonil)-amino]-2-etil-butírico;
- (1,1-dioxo-tetrahidro-1λ⁶-tiofen-3-il)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico;
- N'-(1,1-dioxo-tetrahidro-1λ⁶-tiofen-3-il)-hidrazida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico;
- [1-metil-1-(4-metil-tiazol-2-il-etil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico;
- (1-metil-1-tiazol-2-il-etil)-amida del ácido 5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-6-(3-metil-oxetan-3-ilmetoxi)-piridin-2-carboxílico;
- [1-(5-amino-[1,2,4] oxadiazol-3-il)-1-metil-etil]-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico;
- (1-etil-1-metilcarbamoil-propil)-amida del ácido 6-(2,2,3,3,3-Pentafluoro-propoxi)-piridin-2-carboxílico;
- (1-etil-1-metilcarbamoil-propil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-(2,2,3,3,3-pentafluoro-propoxi)-piridin-2-carboxílico;
- ((S)-3,3-dimetil-1-metilcarbamoil-butyl)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-(2,2,3,3,3-pentafluoro-propoxi)-piridin-2-carboxílico;
- [(S)-2-ciclopropil-1-(5-metil-[1,2,4] oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 5-ciclopropil-6-(2,2,3,3,3-pentafluoro-propoxi)-piridin-2-carboxílico;
- ((S)-carbamoilfenil-metil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-2-carboxílico;
- (2,2,2-trifluoro-1-piridin-2-il-etil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-2-carboxílico;
- ((S)-1-hidroximetil-3-metil-butyl)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-2-carboxílico;
- (3-tiazol-2-il-oxetan-3-il)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-2-carboxílico;
- (1-metil-1-tiazol-2-il-etil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-2-carboxílico;
- (2,2-dimetil-1-tiazol-2-il-propil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-2-carboxílico;
- [1-(3,3-difluoro-azetidín-1-carbonil)-1-etil-propil]-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico;
- N'-(1,1-dioxo-tetrahidro-1λ⁶-tiofen-3-il)-hidrazida del ácido 6-(4-fluoro-bencil)-piridin-2-carboxílico;
- [1-(3-amino-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-1-metil-etil]-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico;

- [(S)-1-(3,3-difluoro-azetidín-1-carbonil)-2,2-dimetil-propil]-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico;
- 5 [(S)-1-(3,3-difluoro-azetidín-1-carbonil)-3-metil-butil]-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico;
- éster etílico del ácido 2-[(6-ciclopropilmetoxi-5-trifluorometil-piridin-2-carbonil)-amino]-2-etil-butírico;
- 10 (1-etil-1-metilcarbamoil-propil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-((R)-3-hidroxi-1-trifluorometil-propoxi)-piridin-2-carboxílico;
- (1-etil-1-metilcarbamoil-propil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-((R)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-butoxi)-piridin-2-carboxílico;
- 15 (3-metil-1-piridin-2-il-butil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico;
- [1-(3,3-difluoro-azetidín-1-carbonil)-1-etil-propil]-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-trifluorometil-piridin-2-carboxílico;
- 20 ((S)-1-carbamoil-3-metil-butil)-amida del ácido 6-[(4-fluoro-fenil)-hidroxi-metil]-piridin-2-carboxílico;
- [(S)-3-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-butil]-amida del ácido 6-[(4-fluoro-fenil)-hidroxi-metil]-piridin-2-carboxílico;
- 25 (1-etil-1-metilcarbamoil-propil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-((S)-3-hidroxi-1-trifluorometil-propoxi)-piridin-2-carboxílico;
- (1-etil-1-metilcarbamoil-propil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-((S)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-butoxi)-piridin-2-carboxílico;
- 30 (3-metil-1-piridazin-3-il-butil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico;
- [1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3-oxo-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico;
- 35 [(+)-1-ciclopropil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico;
- [(-)-1-ciclopropil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico;
- 40 (3-metil-1-piridin-3-il-butil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico;
- ((S)-1-carbamoil-2-ciclopropil-etil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-(4-fluoro-bencil)-piridin-2-carboxílico;
- 45 [(S)-2-ciclopropil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 5-ciclopropil-6-(4-fluoro-bencil)-piridin-2-carboxílico;
- [(S)-carbamoil-(4-fluoro-fenil)-metil]-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico;
- 50 [(S)-carbamoil-(4-cloro-fenil)-metil]-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico;
- ((S)-1-carbamoil-3-metil-butil)-amida del ácido 6-(2-metil-propano-1-sulfonil)-piridin-2-carboxílico;
- 55 ((S)-1-carbamoil-3-metil-butil)-amida del ácido 6-isobutilsulfanil-piridin-2-carboxílico;
- ((S)-2,2,2-trifluoro-1-piridin-2-il-etil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-(4-fluoro-bencil)-piridin-2-carboxílico;
- 60 ácido 2-[[5-ciclopropil-6-(4-fluoro-bencil)-piridin-2-carbonil]-amino]-2-etil-butírico;
- [1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3-oxo-pirrolidín-1-il)-piridin-2-carboxílico;
- 65 [(S)-3-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-butil]-amida del ácido 6-(2-metil-propano-1-sulfonil)-piridin-2-carboxílico;

- ácido (S)-2-[[5-ciclopropil-6-(4-fluoro-bencil)-piridin-2-carbonil]-amino]-4-metil-pentanoico;
- ácido 2-[[5-ciclopropil-6-(tetrahidro-piran-4-ilmetoxi)-piridin-2-carbonil]-amino]-2-etil-butírico;
- 5 [1-metil-1-(4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico;
- (3-metil-1-pirimidin-2-il-butil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico;
- 10 [1-ciclopropil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico;
- [2-ciclopropil-1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico;
- 15 ((S)-1-carbamoil-3-metilsulfanil-propil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico;
- {{(S)-3-metil-1-[(7-nitro-benzo[1,2,5]oxadiazol-4-ilamino)-metil]-butil}-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-pirrolidin-1-il-piridin-2-carboxílico;
- 20 ((S)-1-carbamoil-3-metanosulfonil-propil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico;
- ((S)-1-carbamoil-3-metilbutil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-isobutilsulfanil-piridin-2-carboxílico;
- 25 [(S)-2-ciclopropil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 6-(4-Fluoro-3-trifluorometil-fenil)-piridin-2-carboxílico;
- (3-metanosulfonil-1,1-dimetil-propil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico;
- 30 [1-metil-1-(5-metil-tiazol-2-il)-etil]-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico;
- ((S)-1-carbamoil-3-metil-butil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-(2-metil-propano-1-sulfonil)-piridin-2-carboxílico;
- 35 [(S)-2-ciclopropil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 5-ciclopropil-6-(2-metil-propano-1-sulfonil)-piridin-2-carboxílico;
- [1-metil-1-(5-metil-tiazol-2-il)-etil]-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico;
- 40 ((R)-3-metil-1-piridazin-3-il-butil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico;
- ((S)-3-metil-1-piridazin-3-il-butil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico;
- 45 [1-etil-1-(2-hidroxi-etilcarbamoil)-propil]-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico;
- 50 [(+)-2-ciclopropil-1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico;
- [(-)-2-ciclopropil-1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico;
- 55 *terc*-butilamida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico;
- éster etílico del ácido del ácido 2-[[5-ciclopropil-6-(2-metil-propano-1-sulfonil)-piridin-2-carbonil]-amino]-2-etil-butírico;
- 60 ((S)-3,3-dimetil-1-metilcarbamoil-butil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-(2-metil-propano-1-sulfonil)-piridin-2-carboxílico;
- ((S)-2-oxo-tetrahidro-furan-3-il)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico;
- 65 *terc*-butil éster del ácido N-(5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carbonil)-N-ciclopropilmetilhidrazmearboxílico;

- ((S)-2,2-dim etil-1-metilcarbamoil-propil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-(2-metil-propano-1-sulfonyl)-piridin-2-carboxílico;
 ((S)-2,2,2-trifluoro-1-piridin-3-il-etil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-(2-metil-propano-1-sulfonyl)-piridin-2-carboxílico;
- 5
 éster *terc*-butílico del ácido (S)-2-[(5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carbonil)-amino]-4-metil-pentanoico;
 (1-etil-1-metilcarbamoil-propil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-(2-metil-propano-1-sulfonyl)-piridin-2-carboxílico;
- 10
terc-butilamida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico;
terc-butilamida del ácido 5-ciclopropil-6-(tetrahydro-furan-2-ilmetoxi)-piridin-2-carboxílico;
- 15
 (3-metil-oxetan-3-il)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico;
 (2-oxo-[1,3]oxazinan-3-il)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico;
- 20
 ((S)-1-carbamoil-3-metil-butyl)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridin-2-carboxílico;
 [1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 5-ciclopropil-6-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridin-2-carboxílico;
- 25
 ((+)-carbamoil-ciclopropil-metil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico;
 ((-)-carbamoil-ciclopropil-metil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico;
- 30
 ((+)-carbamoil-ciclopropil-metil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico;
 ((-)-carbamoil-ciclopropil-metil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico;
- 35
 (1-trifluorometil-ciclopropil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico;
 [(S)-2-ciclopropil-1-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il-carbamoil)-etil]-amida del ácido (+)-5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico;
- 40
 [(S)-2-ciclopropil-1-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il-carbamoil)-etil]-amida del ácido (-)-5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico;
- 45
 [1-ciclopropil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido (+)-5-ciclopropil-6-(2-metil-propano-1-sulfonyl)-piridin-2-carboxílico; y
 [1-ciclopropil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido (-)-5-ciclopropil-6-(2-metil-propano-1-sulfonyl)-piridin-2-carboxílico.
- La invención también se refiere en particular a un compuesto de fórmula (I) seleccionado entre:
- 50
 [ciclopropil-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-metil]-amida del ácido 5-ciclopropil-6-(tetrahydro-piran-4-ilmetoxi)-piridin-2-carboxílico;
- ((S)-2-ciclopropil-1-dimetilcarbamoil-etil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico;
- 55
 ((+)-dimetilcarbamoil-fenil-metil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico;
- ((S)-3,3-dimetil-1-metilcarbamoil-butyl)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-trifluorometil-piridin-2-carboxílico;
- éster metílico del ácido 2-[[5-ciclopropil-6-(tetrahydro-furan-2-ilmetoxi)-piridin-2-carbonil]-amino]-2-etil-butírico;
- 60
 ((S)-3,3-dimetil-1-metil- carbamoil-butyl)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(6-oxa-1-aza-espiro[3.3]hept-1-il)-piridin-2-carboxílico;
- éster metílico del ácido 2-etil-2-[[6-(tetrahydro-piran-4-ilmetoxi)-5-trifluorometil-piridin-2-carbonil]-amino]-butírico;
- 65
 éster metílico del ácido (S)-2-[(5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carbonil)-amino]-3,3-dimetil-butírico;

- 5
 10
 15
 20
 25
 30
 35
 40
 45
 50
 55
 60
 65
- [(+)-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-butil]-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico;
 ((-)-1-ciano-3-metil-butyl)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico;
 éster metílico del ácido (S)-3-ciclopropil-2-[(5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carbonil)-amino]-propiónico;
 (1-etil-1-metilcarbamoil-propil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-trifluorometil-piridin-2-carboxílico;
 (1-hidroximetil-1,3-dimetil-butyl)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico;
 [1-etil-1-(etilmetil-carbamoil)-propil]-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico;
 ((R)-2,2,2-trifluoro-1-piridin-2-il-etil)-amida del ácido 6-(4-fluoro-bencil)-piridin-2-carboxílico;
 ((S)-1-hidroximetil-1,2-dimetil-propil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico;
 [1-(3,3-difluoro-azetidín-1-carbonil)-1-etil-propil]-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico;
 (1-etil-1-metilcarbamoil-propil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-(2,2,3,3,3-pentafluoro-propoxi)-piridin-2-carboxílico;
 ((S)-3,3-dimetil-1-metilcarbamoil-butyl)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-(2,2,3,3,3-pentafluoro-propoxi)-piridin-2-carboxílico;
 [1-(3,3-difluoro-azetidín-1-carbonil)-1-etil-propil]-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico;
 (1-etil-1-metilcarbamoil-propil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-((R)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-butoxi)-piridin-2-carboxílico;
 [1-(3,3-difluoro-azetidín-1-carbonil)-1-etil-propil]-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-trifluorometil-piridin-2-carboxílico;
 ((S)-1-carbamoil-3-metil-butyl)-amida del ácido 6-[(4-fluoro-fenil)-hidroxi-metil]-piridin-2-carboxílico;
 (1-etil-1-metilcarbamoil-propil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-((S)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-butoxi)-piridin-2-carboxílico;
 [(+)-1-ciclopropil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico;
 (3-metil-1-piridin-3-il-butyl)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico;
 ((S)-1-carbamoil-2-ciclopropil-etil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-(4-fluoro-bencil)-piridin-2-carboxílico;
 [(S)-carbamoil-(4-fluoro-fenil)-metil]-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico;
 ((S)-2,2,2-trifluoro-1-piridin-2-il-etil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-(4-fluoro-bencil)-piridin-2-carboxílico;
 [1-ciclopropil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico;
 [2-ciclopropil-1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico;
 {(S)-3-metil-1-[(7-nitro-benzo[1,2,5]oxadiazol-4-ilamino)-metil]-butyl)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-pirrolidín-1-il-piridin-2-carboxílico;
 ((S)-1-carbamoil-3-metilbutyl)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-isobutylsulfanil-piridin-2-carboxílico;
 ((S)-1-carbamoil-3-metil-butyl)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-(2-metil-propano-1-sulfonil)-piridin-2-carboxílico;
 [1-metil-1-(5-metil-tiazol-2-il)-etil]-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico;

((R)-3-metil-1-piridazin-3-il-butil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridín-2-carboxílico;

5 [(+)-2-ciclopropil-1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridín-2-carboxílico;

[(-)-2-ciclopropil-1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridín-2-carboxílico;

10 *terc*-butilamida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridín-2-carboxílico;

((S)-2,2,2-trifluoro-1-piridín-3-il-etil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-(2-metil-propano-1-sulfonil)-piridín-2-carboxílico;

15 ((+)-carbamoil-ciclopropil-metil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridín-2-carboxílico;

(1-trifluorometil-ciclopropil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridín-2-carboxílico; y

20 [1-ciclopropil-1-(5-metil-[1,2,4] oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido (+)-5-ciclopropil-6-(2-metil-propano-1-sulfonil)-piridín-2-carboxílico.

Los compuestos de la presente invención pueden obtenerse, por ejemplo, por los procedimientos generales de síntesis descritos a continuación.

25 En los esquemas y descripción que siguen, de R¹ a R⁴ tienen los significados atribuidos previamente a los restos de R¹ a R⁴ a menos que se indique otra cosa.

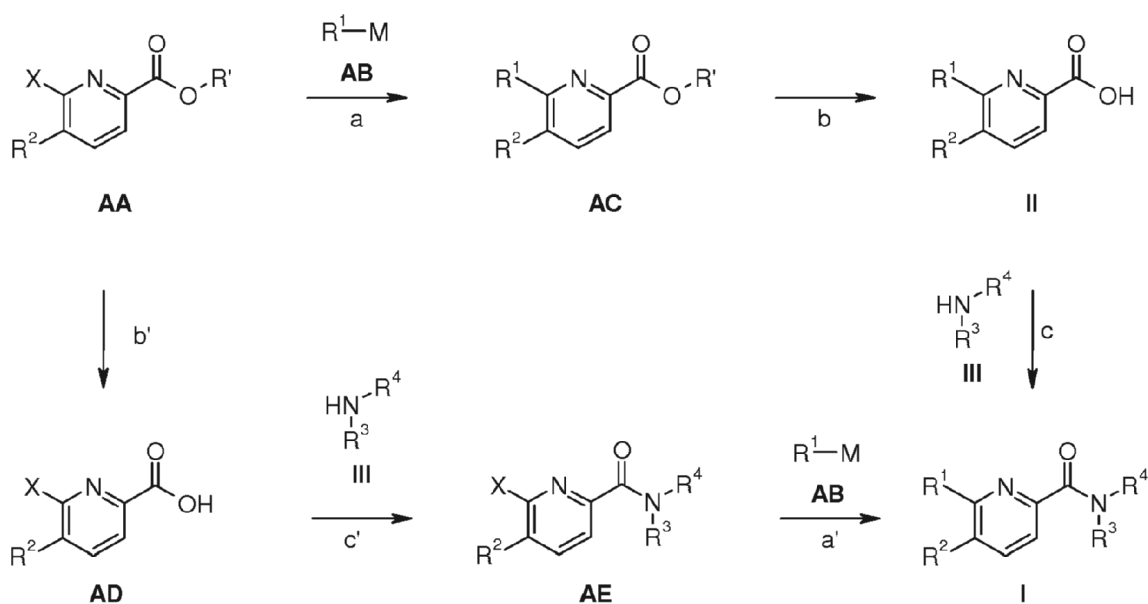
30 Los agentes de condensación para la reacción de los compuestos de la fórmula II con los ácidos de la fórmula III son por ejemplo el N,N'-carbonildiimidazol (CDI), la N,N'-diclohexilcarbodiimida (DCC), el clorhidrato de la 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI), el hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)-metileno]-1H-1,2,3-triazolo-[4,5-b]piridínio-3-óxido (HATU), 1-hidroxi-1,2,3-benzotriazol (HOBT), tetrafluorborato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TBTU) o hexafluorofosfato de O-benzotriazol-N,N,N',N'-tetrametil-uronio (HBTU). Un agente de condensación especial es el HBTU. Las bases apropiadas incluyen a la trietilamina, la diisopropiletilamina y, en especial, la N-metilmorfolina.

35 La síntesis de los compuestos con la fórmula general I puede llevarse a cabo, por ejemplo, con arreglo a los esquemas siguientes.

40 Según el procedimiento del esquema 1 puede utilizarse como material de partida el compuesto AA (X = Cl, Br, I, trifluorometanosulfonato; R' = H, metilo, etilo, isopropilo, *terc*-butilo u otro grupo protector apropiado, descrito por ejemplo en T.W. Greene y col., Protective Groups in Organic Chemistry, John Wiley & Sons Inc., Nueva York, 1999, 3^a edición). El compuesto AA es un producto comercial, un compuesto descrito en la bibliografía técnica, que los expertos pueden sintetizar, o puede sintetizarse con arreglo a los esquemas 3 y 6 o del modo descrito en la parte experimental.

45

Esquema 1



El compuesto AC puede obtenerse a partir del AA por condensación con un compuesto aril-, heteroaril- o alquencil-metal apropiadamente sustituido de la fórmula AB (paso a), en particular un ácido arilborónico o un éster de ácido arilborónico, en presencia de un catalizador apropiado, en particular un catalizador de paladio y más en especial las mezclas de acetato de paladio(II) / trifenilfosfina o los complejos de cloruro de paladio(II)-dppf (1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno) y una base del tipo trietilamina, carbonato sódico o fosfato potásico, en un disolvente inerte, por ejemplo dimetilformamida, tolueno, tetrahidrofurano, acetonitrilo o dimetoxietano. Opcionalmente, los restos R¹ que contienen alquencilo pueden transformarse en los correspondientes restos alquilo AC aplicando las condiciones descritas en la bibliografía técnica, p.ej. mediante una reacción de hidrogenación empleando gas hidrógeno en presencia de un catalizador, por ejemplo paladio sobre carbón, en un disolvente del tipo etanol o acetato de etilo, en especial a temperatura ambiente.

Por saponificación del éster de la fórmula general AC (R' ≠ H) por métodos ya conocidos de los expertos - empleando p.ej. LiOH acuoso, NaOH o KOH en tetrahidrofurano / etanol u otro disolvente apropiado, a temperaturas entre 0 °C y la temperatura de reflujo del disolvente empleado - se obtiene un ácido de la fórmula general II (paso b).

El compuesto I puede obtenerse a partir del II y de la correspondiente amina o hidrazina de la fórmula III por reacciones apropiadas de formación del enlace amídico (paso c). Estas reacciones ya son conocidas en la técnica. Para realizar dicha transformación pueden utilizarse, por ejemplo, reactivos de condensación del tipo N,N'-carbonil-diimidazol (CDI), N,N'-diciclohexilcarbodiimida (DCC), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI), hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)-metileno]-1H-1,2,3-triazolo-[4,5-b]piridinio-3-óxido (HATU), 1-hidroxi-1,2,3-benzotriazol (HOBT), tetrafluorborato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TBTU), y hexafluorofosfato de O-benzo-triazol-N,N,N',N'-tetrametil-uronio (HBTU). Un método conveniente es utilizar por ejemplo el HBTU y una base, por ejemplo la N-metilmorfolina, en un disolvente inerte, por ejemplo la dimetilformamida, a temperatura ambiente.

Como alternativa pueden saponificarse los ésteres de la fórmula general AA (R' ≠ H) por métodos ya conocidos de los expertos - empleando p.ej. una solución acuosa de LiOH, NaOH o KOH en tetrahidrofurano / etanol u otro disolvente apropiado, a temperaturas entre 0 °C y la temperatura de reflujo del disolvente empleado - para obtener los ácidos de la fórmula general AD (paso b').

Los compuestos AE pueden obtenerse a partir del AD y la correspondiente amina o hidrazina de la fórmula III por reacciones apropiadas de formación del enlace amídico (paso c'). Estas reacciones ya son conocidas en la técnica. Para efectuar dicha transformación pueden emplearse por ejemplo reactivos de condensación del tipo N,N'-carbonil-diimidazol (CDI), N,N'-diciclohexilcarbodiimida (DCC), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI), hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)-metileno]-1H-1,2,3-triazolo-[4,5-b]piridinio-3-óxido (HATU), 1-hidroxi-1,2,3-benzotriazol (HOBT), tetrafluorborato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TBTU) y hexafluorofosfato de O-benzotriazol-N,N,N',N'-tetrametil-uronio (HBTU). Un método conveniente consiste en utilizar por ejemplo HBTU y una base, por ejemplo N-metilmorfolina en un disolvente inerte, por ejemplo dimetilformamida, a temperatura ambiente.

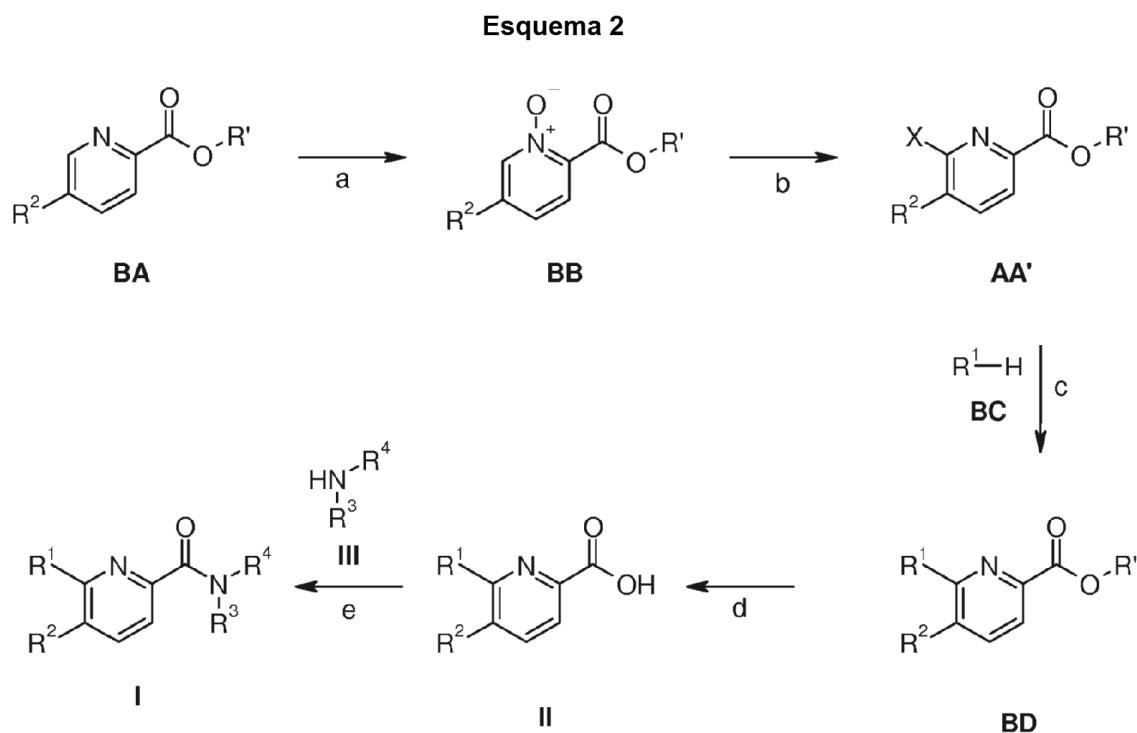
El compuesto I puede obtenerse a partir del AE por condensación con un compuesto aril-, heteroaril- o alquénil-metal apropiadamente sustituido de la fórmula AB (paso a'), en especial un ácido arilborónico o un éster de ácido arilborónico en presencia de un catalizador adecuado, en particular un catalizador de paladio y más en especial mezclas de acetato de paladio (II)/trifenilfosfina o complejos de cloruro de paladio (II)-dppf (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno) y una base del tipo trietilamina, carbonato sódico o fosfato potásico, en un disolvente inerte, por ejemplo dimetilformamida, tolueno, tetrahidrofurano, acetonitrilo y dimetoxietano. Opcionalmente, los restos R¹ que contienen alquénilo pueden transformarse en el alquilo correspondiente AE aplicando las condiciones descritas en la bibliografía técnica, p.ej. por una reacción de hidrogenación empleando gas hidrógeno en presencia de un catalizador del tipo paladio sobre carbón, en un disolvente, por ejemplo etanol o acetato de etilo, en especial a temperatura ambiente.

Las aminas o hidrazinas III son productos comerciales, compuestos descritos en la bibliografía técnica, compuestos que los expertos pueden sintetizar o descritos en la parte experimental.

Si uno de los materiales de partida, los compuestos de las fórmulas AA, AB o III, contiene uno o más grupos funcionales, que no son estables o son reactivos en las condiciones de uno o de varios pasos de reacción, entonces se pueden introducir grupos protectores apropiados (P) (descritos, p.ej. en T.W. Greene y col., Protective Groups in Organic Chemistry, John Wiley & Sons Inc., Nueva York 1999, 3ª edición) antes del paso crítico, aplicando métodos bien conocidos en la técnica. Estos grupos protectores pueden eliminarse en un paso posterior de la síntesis aplicando métodos estándar ya conocidos en la técnica.

Si uno o más compuestos de las fórmulas de AA a AE, II o III, contienen centros quirales, entonces las picolinas de la fórmula I pueden obtenerse en forma de diastereómeros o enantiómeros, que pueden separarse por métodos bien conocidos de la técnica, p.ej. HPLC (quiral) o cristalización. Los compuestos racémicos pueden separarse p.ej. en sus antípodas a través de las sales diastereoméricas por cristalización o por separación de las antípodas, por métodos cromatográficos específicos, empleando un adsorbente quirale o un eluyente quirale.

Con arreglo al procedimiento del esquema 2 puede utilizarse como material de partida el compuesto BA (R' = H, metilo, etilo, isopropilo, *tert*-butilo u otro grupo protector apropiado, descrito por ejemplo en T.W. Greene y col., Protective Groups in Organic Chemistry, John Wiley & Sons Inc., Nueva York 1999, 3ª edición). El compuesto BA es un producto comercial, un compuesto descrito en la bibliografía técnica o que los expertos pueden sintetizar.



El compuesto BB puede obtenerse a partir del BA por oxidación con un reactivo oxidante apropiado, en condiciones que los expertos ya conocen (paso a), p.ej. por tratamiento con ácido 3-cloro-perbenzoico en diclorometano a temperatura ambiente.

La conversión del compuesto BB en la 6-cloro- o 6-bromo-picolina AA' (X = Cl, Br) puede realizarse p.ej. por tratamiento con tricloruro o tribromuro de fosforilo, sin un disolvente adicional o en un disolvente apropiado, por ejemplo cloroformo, a temperaturas entre 20 °C y el punto de ebullición del disolvente, o aplicando otras condiciones ya conocidas por la bibliografía técnica (paso b).

5 La 6-cloro- o 6-bromo-picolina AA' (X = Cl, Br) puede transformarse en el compuesto BD por reacción con un alcohol primario o secundario adecuadamente sustituido BC, en presencia de una base, por ejemplo hidruro sódico, con o sin un disolvente inerte, por ejemplo dimetilformamida, a temperaturas comprendidas entre temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del disolvente, en especial a temperatura ambiente (paso c). Como alternativa, el
10 compuesto AA' puede convertirse en los derivados amino BD por tratamiento con una amina BC aplicando métodos bien conocidos de la técnica (paso c), por ejemplo efectuando una reacción de aminación catalizada con paladio, p.ej. con un sistema de catalizador de acetato de paladio(II)/2-(diciclohexilfosfino)bifenilo, en presencia de una base del tipo carbonato potásico, en dioxano a reflujo.

15 El compuesto BD puede seguir transformándose en el compuesto I por: i) saponificación (en el caso de compuestos BD en los que R' ≠ H) del modo descrito en el paso b del esquema 1 (paso d); ii) formación del enlace amídico descrita en el paso c del esquema 1 (paso e).

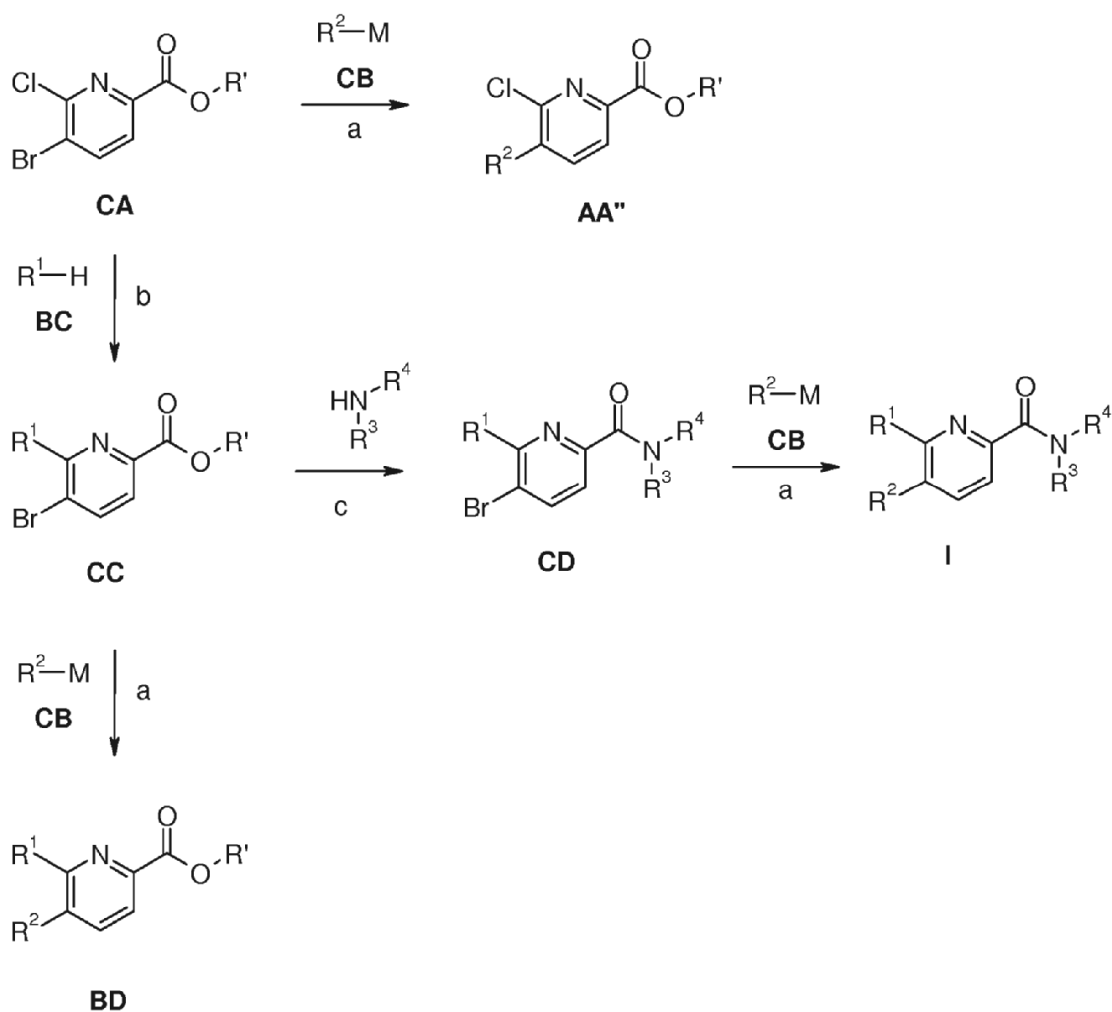
20 Como alternativa, el compuesto AA' (R' = metilo, etilo, isopropilo, *tert*-butilo u otro grupo protector apropiado, descrito por ejemplo en T.W. Greene y col., Protective Groups in Organic Chemistry, John Wiley & Sons Inc., Nueva York 1999, 3ª edición) puede: i) convertirse en el ácido correspondiente AA' (R' = H) del modo descrito en el paso b del esquema 1; ii) transformarse en la correspondiente amida o hidrazida por tratamiento con la amina o hidrazina III del modo descrito en el paso c del esquema 1; y iii) hacerse reaccionar con el alcohol BC del modo descrito en el
25 paso c para obtener el compuesto I.

Si uno de los materiales de partida, los compuestos de las fórmulas BA, BC o III, contiene uno o más grupos funcionales que no son estables o son reactivos en las condiciones de uno o más pasos de reacción, entonces
30 podrán introducirse grupos protectores apropiados (P) (descritos p.ej. en T.W. Greene y col., Protective Groups in Organic Chemistry, John Wiley & Sons Inc., Nueva York 1999, 3ª edición) antes del paso crítico aplicando métodos bien conocidos de la técnica. Dichos grupos protectores pueden eliminarse en un paso posterior de la síntesis aplicando métodos estándar ya conocidos de la técnica.

Si uno o más de los compuestos de las fórmulas de BA a BD, AA', II o III contienen centros quirales, las picolinas de la fórmula I pueden obtenerse en forma de mezclas de diastereómeros o enantiómeros, que pueden separarse por
35 métodos bien conocidos de la técnica, p.ej. HPLC (quiral) o cristalización. Los compuestos racémicos pueden p.ej. separarse en sus antípodas a través de las sales diastereoméricas por cristalización o por separación de las antípodas mediante métodos cromatográficos específicos empleando un adsorbente quirale o un eluyente quirale.

Según el procedimiento del esquema 3 puede utilizarse como material de partida el compuesto CA (R' = H, metilo, etilo, isopropilo, *tert*-butilo u otro grupo protector apropiado, descrito por ejemplo en T.W. Greene y col., Protective
40 Groups in Organic Chemistry, John Wiley & Sons Inc., Nueva York 1999, 3ª edición). El compuesto CA es un producto comercial (p.ej. en el caso de que R' = metilo: éster metílico del ácido 5-bromo-6-cloro-piridin-2-carboxílico, CAN: 1214353-79-3), un compuesto descrito en la bibliografía técnica o que los expertos pueden sintetizar.

Esquema 3



El compuesto AA'' puede obtenerse a partir del CA por condensación con un compuesto aril-, heteroaril- o alquencil-metal apropiadamente sustituido de la fórmula CB (paso a), p.ej. un organotrifluorborato potásico, en presencia de un catalizador de paladio, por ejemplo el acetato de paladio(II) / butil-1-adamantilfosfina y una base del tipo carbonato de cesio, en un disolvente inerte, por ejemplo tolueno, a temperaturas entre 50 °C y la temperatura de ebullición del disolvente, o un ácido arilborónico o un éster de ácido arilborónico, en presencia de un catalizador apropiado, en particular un catalizador de paladio y más en especial mezclas de acetato de paladio (II)/trifenilfosfina o complejos de cloruro de paladio (II)-dppf (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno) y una base del tipo trietilamina, carbonato sódico o fosfato potásico, en un disolvente inerte, por ejemplo dimetilformamida, tolueno, tetrahidrofurano, acetonitrilo o dimetoxietano. Opcionalmente, el compuesto CB puede ser también una amina o amida que se condensa con el compuesto CA por métodos que los expertos conocen bien, p.ej. empleando un catalizador de paladio del tipo tris(dibencilidenoacetona)dipaladio / dimetilbis(difenil-fosfinoxanteno) y una base del tipo carbonato de cesio, en un disolvente, por ejemplo 1,4-dioxano, con preferencia en el punto de ebullición del disolvente. Como alternativa, el compuesto CB puede ser también una sulfonamida que se somete a una reacción catalizada con cobre (I) con el compuesto CA, formándose el AA'' con arreglo a los procedimientos descritos en la bibliografía técnica, p.ej. empleando yoduro de cobre (I) y 1,3-di(piridin-2-il)propano-1,3-diona en presencia de una base del tipo carbonato potásico, en un disolvente, por ejemplo dimetilformamida, a temperaturas elevadas, con preferencia en el punto de ebullición del disolvente. Opcionalmente, los restos R² que contienen el alquencil pueden transformarse en los correspondiente restos alquilo AA'' aplicando las condiciones descritas en la bibliografía técnica, p.ej. una reacción de hidrogenación empleando gas hidrógeno en presencia de un catalizador, por ejemplo paladio sobre carbón, en un disolvente, por ejemplo etanol o acetato de etilo, en especial a temperatura ambiente.

El compuesto AA' puede seguir transformándose en el compuesto I por: i) reacción con un compuesto BC para formar el compuesto BD del modo descrito en el paso c del esquema 2; ii) saponificación del modo descrito en el paso b del esquema 1; y iii) por formación del enlace amídico del modo descrito en el paso c del esquema 1.

Además, el compuesto CA puede convertirse en el compuesto CC por tratamiento con el compuesto BC del modo descrito en el paso c del esquema 2 (paso b).

5 La posterior transformación del compuesto CC en el compuesto BD puede realizarse del modo descrito para la conversión del compuesto CA en el AA" (paso a).

El compuesto BD puede seguir transformándose en el compuesto I por: i) saponificación del modo descrito en el paso b del esquema 1; ii) formación del enlace amídico del modo descrito en el paso c del esquema 1.

10 Como alternativa, el compuesto CC ($R' =$ metilo, etilo, isopropilo, *terc*-butilo u otro grupo protector apropiado, descrito por ejemplo en T.W. Greene y col., *Protective Groups in Organic Chemistry*, John Wiley & Sons Inc., Nueva York 1999, 3ª edición) puede: i) convertirse en el correspondiente ácido CC ($R' = H$) del modo descrito en el paso b del esquema 1; ii) transformarse en la correspondiente amida o hidrazida CD por tratamiento con la amina o hidrazina III del modo descrito en el paso c del esquema 1; y iii) hacerse reaccionar con el compuesto CB del modo descrito en el
15 paso a, para obtener un compuesto I.

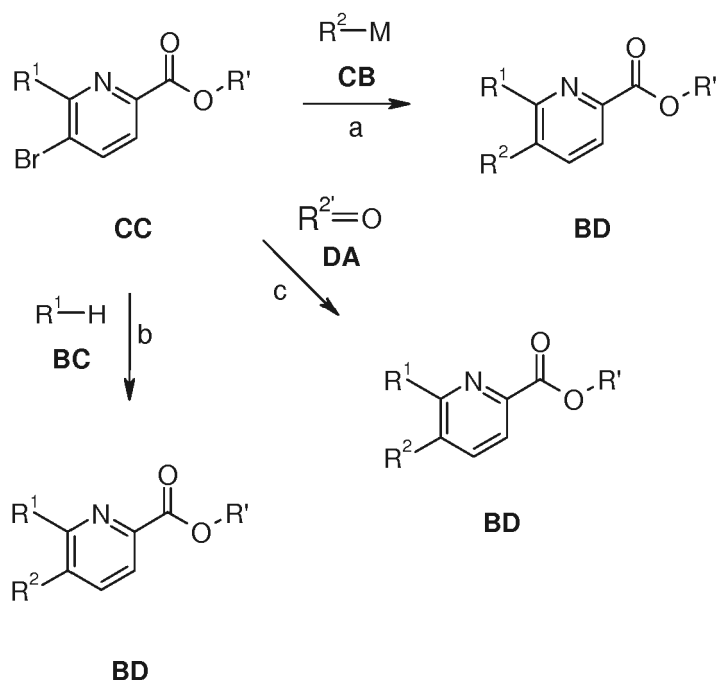
Además, el compuesto I puede sintetizarse también aplicando el siguiente orden de pasos de reacción: i) saponificación del compuesto CA ($R' =$ metilo, etilo, isopropilo, *terc*-butilo u otro grupo protector apropiado, descrito por ejemplo en T.W. Greene y col., *Protective Groups in Organic Chemistry*, John Wiley & Sons Inc., Nueva York 1999, 3ª edición) para obtener el correspondiente ácido CC ($R' = H$) del modo descrito en el paso b del esquema 1; ii) conversión en la correspondiente amida o hidrazida por tratamiento con amina o hidrazina III del modo descrito en el paso c del esquema 1; iii) reacción con el compuesto CB del modo descrito en el paso a; y iv) reacción con el compuesto BC del modo descrito en el paso c. Opcionalmente el paso iii) y el paso iv) pueden intercambiarse.
20

25 Si uno de los materiales de partida, compuestos de las fórmulas CA, CB o BC contiene uno o más grupos funcionales que no son estables o son reactivos en las condiciones de uno o más pasos de reacción, entonces podrán introducirse grupos protectores apropiados (P) (descritos p.ej. en T.W. Greene y col., *Protective Groups in Organic Chemistry*, John Wiley & Sons Inc., Nueva York 1999, 3ª edición) antes del paso crítico aplicando métodos bien conocidos de la técnica. Dichos grupos protectores pueden eliminarse en un paso posterior de la síntesis aplicando métodos estándar ya conocidos de la técnica.
30

Si uno o más de los compuestos de las fórmulas CA, CB o BC contienen centros quirales, picolinas de la fórmula AA" y BD pueden obtenerse en forma de mezclas de diastereómeros o enantiómeros, que pueden separarse por métodos bien conocidos de la técnica, p.ej. HPLC (quiral) o cristalización. Los compuestos racémicos pueden p.ej. separarse en sus antípodas a través de las sales diastereoméricas por cristalización o por separación de las antípodas mediante métodos cromatográficos específicos empleando un adsorbente quirale o un eluyente quirale.
35

Según el procedimiento del esquema 4 puede utilizarse como material de partida el compuesto CC ($R' = H$, metilo, etilo, isopropilo, *terc*-butilo u otro grupo protector apropiado, descrito por ejemplo en T.W. Greene y col., *Protective Groups in Organic Chemistry*, John Wiley & Sons Inc., Nueva York 1999, 3ª edición). El compuesto CC es un producto comercial, un compuesto descrito en la bibliografía técnica, un compuesto que puede sintetizarse por métodos descritos en el esquema 3 o por otros métodos que los expertos ya conocen.
40

Esquema 4



El compuesto BD puede obtenerse a partir del CC por condensación con un compuesto aril-, heteroaril- o alquencil-metal apropiadamente sustituido de la fórmula CB (paso a), p.ej. un organotrifluorborato potásico, en presencia de un catalizador de paladio del tipo acetato de paladio(II) / butil-1-adamantilfosfina, y una base del tipo carbonato de cesio, en un disolvente inerte, por ejemplo tolueno, a temperaturas entre 50 °C y la temperatura de ebullición del disolvente, o un ácido arilborónico o un éster de ácido arilborónico, en presencia de un catalizador adecuado, en particular un catalizador de paladio y más en especial mezclas de acetato de paladio (II)/trifenilfosfina o complejos de cloruro de paladio (II)-dppf (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno), y una base del tipo trietilamina, carbonato sódico o fosfato potásico, en un disolvente inerte, por ejemplo dimetilformamida, tolueno, tetrahidrofurano, acetonitrilo y dimetoxietano. Opcionalmente, los restos R² que contienen alquencilo pueden convertirse en los correspondientes restos alquilo BD aplicando las condiciones descritas en la bibliografía técnica, p.ej. una reacción de hidrogenación empleando gas hidrógeno en presencia de un catalizador del tipo paladio sobre carbón, en un disolvente, por ejemplo etanol o acetato de etilo, en especial a temperatura ambiente.

Como alternativa, el compuesto CC puede convertirse en los derivados amino BD por tratamiento con una amina BC aplicando métodos bien conocidos de la técnica (paso b), por ejemplo efectuando una aminación catalizada con paladio, por ejemplo con acetato de paladio(II)/2-(diclohexilfosfino)-bifenilo, en presencia de una base del tipo carbonato potásico en dioxano a reflujo o empleando tris(dibencilideno-acetona)dipaladio/rac-BINAP (2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo) en presencia de una base del tipo carbonato de cesio en tolueno a 100 °C. Opcionalmente, el compuesto BC puede ser también una amida que se condensa con CC por métodos que los expertos conocen bien, p.ej. empleando un catalizador de paladio del tipo tris(dibencilidenoacetona)dipaladio/dimetilbis(difenil)-fosfinoxanteno y una base del tipo carbonato de cesio, en un disolvente, por ejemplo 1,4-dioxano, con preferencia en el punto de ebullición del disolvente.

El compuesto CC puede hacerse reaccionar además con la cetona DA (R² = alquilo, cicloalquilo u oxioxetaniolo), formándose el compuesto BD con arreglo a procedimientos ya conocidos por los expertos, p.ej.: i) por tratamiento con n-butil-litio en un disolvente, por ejemplo tetrahidrofurano, a una temperatura de -78 °C; ii) por adición de una cetona DA u opcionalmente otro compuesto electrófilo idóneo, a temperaturas entre -78 °C y temperatura ambiente (paso c).

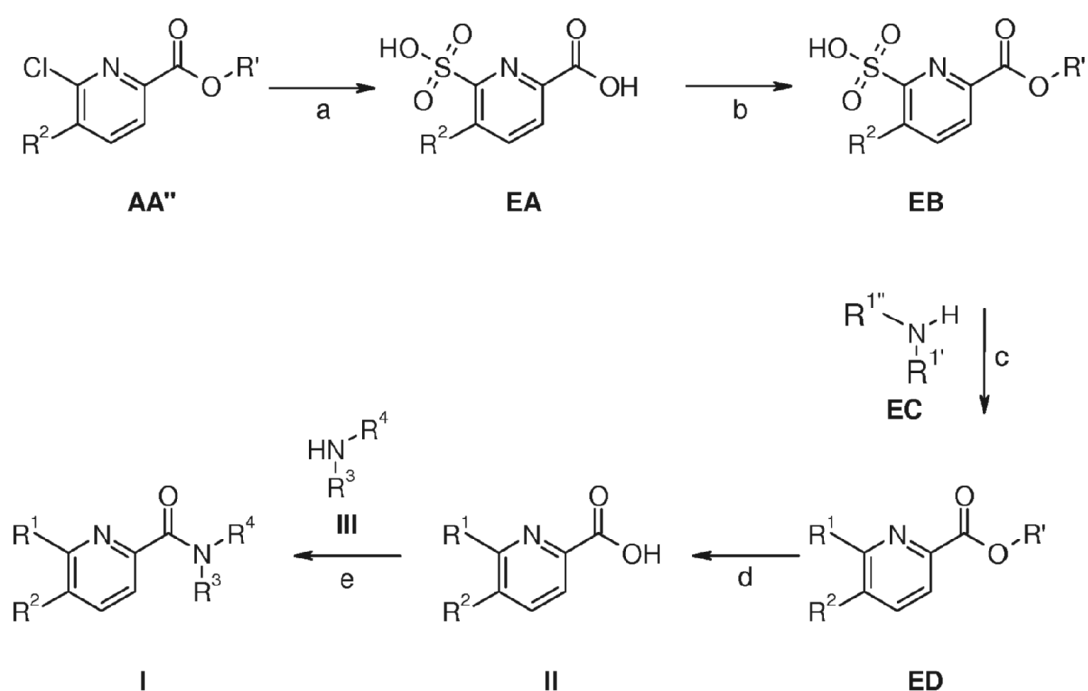
El compuesto BD puede seguir transformándose en el compuesto I por: i) saponificación del modo descrito en el paso b del esquema 1; ii) formación del enlace amídico del modo descrito en el paso c del esquema 1.

Si uno de los materiales de partida, los compuestos de las fórmulas CC, CB, BC o DA, contiene uno o más grupos funcionales que no son estables o son reactivos en las condiciones de uno o más pasos de reacción, entonces podrán introducirse grupos protectores apropiados (P) (descritos p.ej. en T.W. Greene y col., Protective Groups in Organic Chemistry, John Wiley & Sons Inc., Nueva York 1999, 3ª edición) antes del paso crítico aplicando métodos

bien conocidos de la técnica. Dichos grupos protectores pueden eliminarse en un paso posterior de la síntesis aplicando métodos estándar ya conocidos de la técnica.

- 5 Si uno o más de los compuestos de las fórmulas CC, CB, BC o DA, contienen centros quirales, las picolinas de la fórmula BD pueden obtenerse en forma de mezclas de diastereómeros o enantiómeros, que pueden separarse por métodos bien conocidos de la técnica, p.ej. HPLC (quiral) o cristalización. Los compuestos racémicos pueden p.ej. separarse en sus antípodas a través de las sales diastereoméricas por cristalización o por separación de las antípodas mediante métodos cromatográficos específicos empleando un adsorbente quirale o un eluyente quirale.
- 10 Según el procedimiento del esquema 5 puede utilizarse como material de partida el compuesto AA" (R' = H). El compuesto AA" es un producto comercial, un compuesto descrito en la bibliografía técnica, un compuesto que puede sintetizarse del modo descrito en esquema 2 o por otros métodos que los expertos ya conocen.

Esquema 5



- 15 El compuesto EA puede obtenerse a partir del AA" p.ej. por tratamiento con sulfito sódico en una mezcla de etanol y agua, en un tubo sellado a una temperatura de 180 °C o aplicando condiciones alternativas que los expertos ya conocen (paso a).
- 20 La posterior esterificación del compuesto EA para obtener el EB (R' = metilo, etilo, isopropilo, *tert*-butilo u otro grupo protector apropiado (P) descrito p.ej. en T.W. Greene y col., Protective Groups in Organic Chemistry, John Wiley & Sons Inc., Nueva York 1999, 3ª edición) puede realizarse p.ej. empleando una solución de cloruro de hidrógeno en metanol a temperatura ambiente o por métodos alternativos descritos por ejemplo en T.W. Greene y col., Protective Groups in Organic Chemistry, John Wiley & Sons Inc., Nueva York 1999, 3ª edición (paso b).
- 25 El ácido sulfónico EB puede convertirse en la sulfonamida ED, después de la activación previa p.ej. empleando cloruro de tionilo y DMF en un disolvente inerte, por ejemplo diclorometano, a temperaturas entre 0 °C y el punto de ebullición del disolvente, en especial a 40 °C, para formar el correspondiente cloruro de ácido sulfónico, por reacción con una amina apropiada EC (R^{1'} = alquilo, R^{1''} = alquilo o R^{1'} y R^{1''} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman una amina cíclica), en especial a temperatura ambiente o aplicando cualquier otro método que los expertos ya conocen (paso c).
- 30 El compuesto ED puede seguir transformándose en el compuesto I por: i) saponificación del modo descrito en el paso b del esquema 1 (paso d); ii) formación del enlace amídico del modo descrito en el paso c del esquema 1 (paso e).
- 35

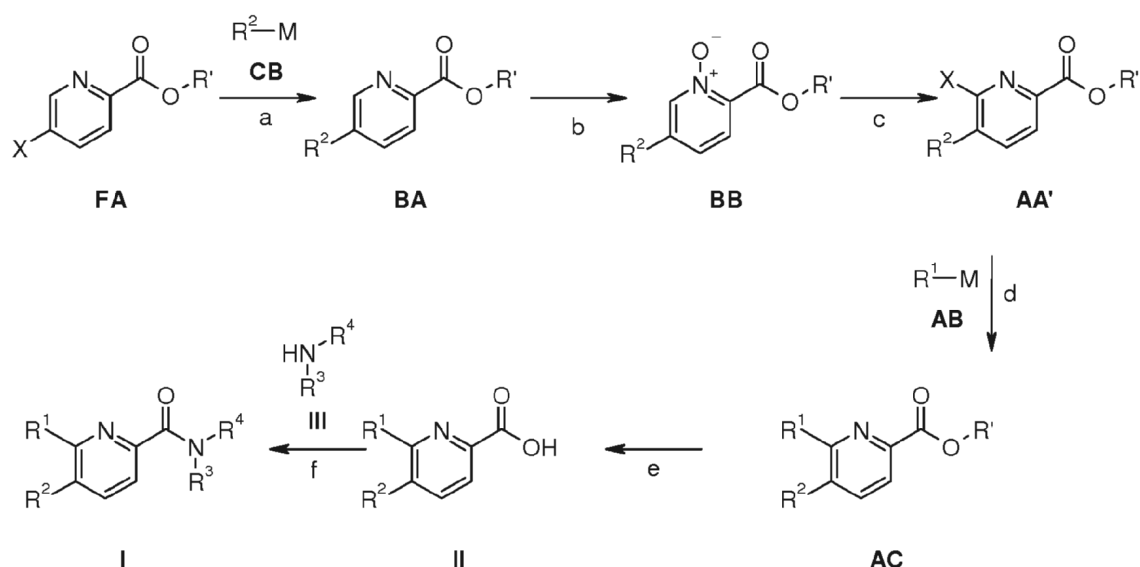
Si uno de los materiales de partida, los compuestos de las fórmulas AA", EC o III, contiene uno o más grupos funcionales que no son estables o son reactivos en las condiciones de uno o más pasos de reacción, entonces

podrán introducirse grupos protectores apropiados (P) (descritos p.ej. en T.W. Greene y col., Protective Groups in Organic Chemistry, John Wiley & Sons Inc., Nueva York 1999, 3ª edición) antes del paso crítico aplicando métodos bien conocidos de la técnica. Dichos grupos protectores pueden eliminarse en un paso posterior de la síntesis aplicando métodos estándar ya conocidos de la técnica.

5 Si uno o más de los compuestos de las fórmulas AA", de EA a ED, II o III, contienen centros quirales, las picolinas de la fórmula I pueden obtenerse en forma de mezclas de diastereómeros o enantiómeros, que pueden separarse por métodos bien conocidos de la técnica, p.ej. HPLC (quiral) o cristalización. Los compuestos racémicos pueden p.ej. separarse en sus antípodas a través de las sales diastereoméricas por cristalización o por separación de las antípodas mediante métodos cromatográficos específicos empleando un adsorbente quirale o un eluyente quirale.

10 Según el procedimiento del esquema 6 puede utilizarse como material de partida el compuesto FA (X = Cl, Br, I, trifluorometanosulfonato; R' = H, metilo, etilo, isopropilo, *tert*-butilo u otro grupo protector apropiado, descrito por ejemplo en T.W. Greene y col., Protective Groups in Organic Chemistry, John Wiley & Sons Inc., Nueva York 1999, 3ª edición). El FA es un producto comercial, un compuesto descrito en la bibliografía técnica o que los expertos pueden sintetizar.

Esquema 6



20 El compuesto BA puede obtenerse a partir del FA por condensación con un compuesto aril-, heteroaril- o alquencil-metal apropiadamente sustituido de la fórmula CB (paso a), p. ej. un organotrifluorborato potásico, en presencia de un catalizador de paladio del tipo acetato de paladio (II)/ butil-1-adamantilfosfina y una base del tipo carbonato de cesio, en un disolvente inerte, por ejemplo tolueno, a temperaturas entre 50 °C y la temperatura de ebullición del disolvente, o un ácido arilborónico o un éster de ácido arilborónico en presencia de un catalizador adecuado, en particular un catalizador de paladio y más en especial mezclas de acetato de paladio (II)/trifenilfosfina o complejos de cloruro de paladio (II)-dppf (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno), y una base del tipo trietilamina, carbonato sódico o fosfato potásico, en un disolvente inerte, por ejemplo dimetilformamida, tolueno, tetrahidrofurano, acetonitrilo y dimetoxietano. Opcionalmente, el compuesto CB puede ser una amina o amida que se condensa con el FA por métodos que los expertos conocen bien, p.ej. empleando un catalizador de paladio del tipo tris(dibencilidenoacetona)dipaladio / dimetilbis(difenil-fosfino-xanteno) y una base del tipo carbonato de cesio, en un disolvente, por ejemplo 1,4-dioxano, con preferencia en el punto de ebullición del disolvente. Opcionalmente, los restos R² que contienen alquencilo pueden transformarse en los correspondientes compuestos alquilo BA aplicando las condiciones descritas en la bibliografía técnica, p.ej. una reacción de hidrogenación empleando gas hidrógeno en presencia de un catalizador del tipo paladio sobre carbón, en un disolvente, por ejemplo etanol o acetato de etilo, en especial a temperatura ambiente.

El compuesto BB puede obtenerse a partir del BA por oxidación con un reactivo oxidante idóneo del modo descrito en el paso a del esquema 2 (paso b).

40 La conversión del compuesto BB en la 6-cloro- o 6-bromo-picolina AA' (X = Cl, Br) puede realizarse del modo descrito en el paso b del esquema 2 (paso c).

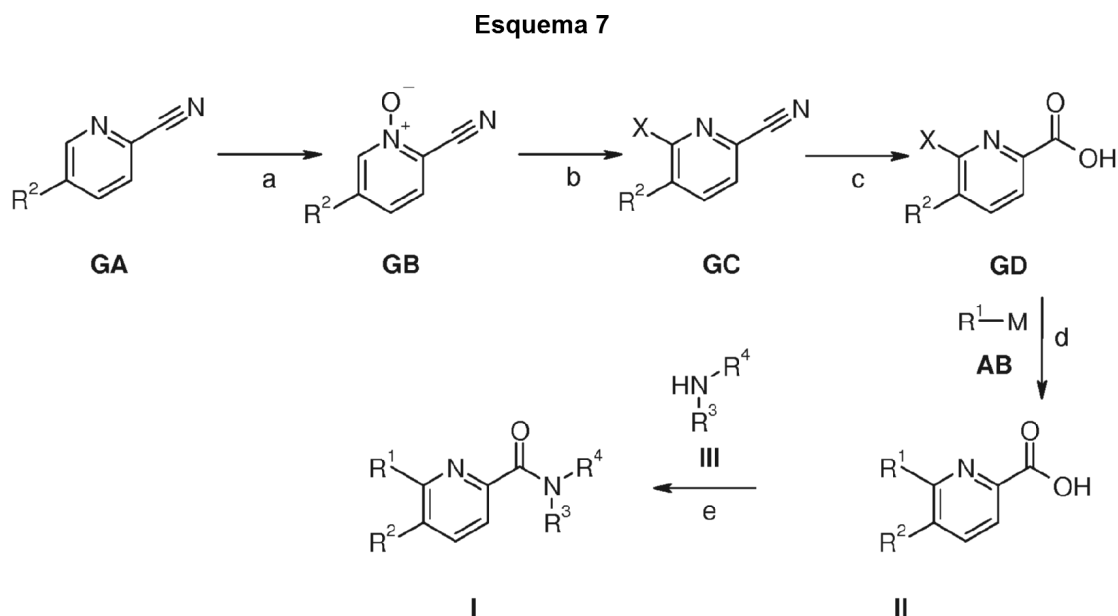
El compuesto AC puede obtenerse a partir del AA' por condensación con un compuesto aril-, heteroaril- o alquencil-metal apropiadamente sustituido de la fórmula AB (paso d), en especial un ácido arilborónico o un éster de ácido arilborónico, en presencia de un catalizador adecuado, en particular un catalizador de paladio y más en especial mezclas de acetato de paladio (II)/trifenilfosfina o complejos de cloruro de paladio (II)-dppf (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno), y una base del tipo trietilamina, carbonato sódico o fosfato potásico, en un disolvente inerte, por ejemplo dimetilformamida, tolueno, tetrahidrofurano, acetonitrilo y dimetoxietano. Opcionalmente, los restos R¹ que contienen alquencil pueden transformarse en los correspondientes compuestos alquilo AC aplicando las condiciones descritas en la bibliografía técnica, p.ej. en una reacción de hidrogenación empleando gas hidrógeno en presencia de un catalizador del tipo paladio sobre carbón, en un disolvente, por ejemplo etanol o acetato de etilo, en especial a temperatura ambiente.

El compuesto AC puede seguir transformándose en el compuesto I por: i) saponificación del modo descrito en el paso b del esquema 1 (paso e); ii) formación del enlace amídico del modo descrito en el paso c del esquema 1 (paso f).

Si uno de los materiales de partida, los compuestos de las fórmulas FA, CB, AB o III, contiene uno o más grupos funcionales que no son estables o son reactivos en las condiciones de uno o más pasos de reacción, entonces podrán introducirse grupos protectores apropiados (P) (descritos p.ej. en T.W. Greene y col., Protective Groups in Organic Chemistry, John Wiley & Sons Inc., Nueva York 1999, 3ª edición) antes del paso crítico aplicando métodos bien conocidos de la técnica. Dichos grupos protectores pueden eliminarse en un paso posterior de la síntesis aplicando métodos estándar ya conocidos de la técnica.

Si uno o más de los compuestos de las fórmulas FA, CB, BA, BB, AA', AB, AC, II o III contienen centros quirales, las picolinas de la fórmula I pueden obtenerse en forma de mezclas de diastereómeros o enantiómeros, que pueden separarse por métodos bien conocidos de la técnica, p.ej. HPLC (quiral) o cristalización. Los compuestos racémicos pueden p.ej. separarse en sus antípodas a través de las sales diastereoméricas por cristalización o por separación de las antípodas mediante métodos cromatográficos específicos empleando un adsorbente quirale o un eluyente quirale.

Según el procedimiento del esquema 7 puede utilizarse como material de partida el compuesto GA. El GA es un producto comercial, un compuesto descrito en la bibliografía técnica o que los expertos pueden sintetizar.



El compuesto GB puede obtenerse a partir del GA por oxidación con un reactivo oxidante idóneo en condiciones que los expertos ya conocen (paso a), p.ej. por tratamiento con ácido 3-cloro-perbenzoico en diclorometano a temperatura ambiente.

La conversión del compuesto GB en el compuesto GC sustituido por cloro o por bromo en posición 6 (X = Cl, Br) puede realizarse p.ej. por tratamiento con tricloruro o tribromuro de fosforilo sin disolvente adicional o en un disolvente apropiado, por ejemplo cloroformo, a temperaturas entre 20 °C y el punto de ebullición del disolvente o aplicando otras condiciones ya conocidas por la bibliografía técnica (paso b).

Por hidrólisis del compuesto GC se obtiene la picolina GD y puede realizarse en condiciones ácidas o básicas, que los expertos ya conocen, p.ej. por tratamiento con una solución acuosa de hidróxido sódico a 100 °C (paso c).

5 El compuesto II puede obtenerse a partir del GD por condensación con un compuesto aril-, heteroaril- o alquénil-metal apropiadamente sustituido de la fórmula AB (paso d) del modo descrito en el paso d del esquema 6. Opcionalmente, los restos R¹ que contienen alquénilo pueden transformarse en los correspondientes compuestos alquilo II aplicando las condiciones descritas en la bibliografía técnica, p.ej. una reacción de hidrogenación empleando gas hidrógeno en presencia de un catalizador del tipo paladio sobre carbón, en un disolvente, por ejemplo etanol o acetato de etilo, en especial a temperatura ambiente. En los casos, en los que el grupo ácido del
10 compuesto GD no sea compatible con las condiciones aplicadas para introducir el resto R¹, podrán introducirse grupos protectores, por ejemplo grupos protectores éster, p.ej. un éster de metilo, antes de realizar el paso d y eliminarse en un momento posterior de la síntesis. La introducción y la eliminación de los grupos protectores puede llevarse a cabo por métodos apropiados, ya conocidos en la técnica (para más detalles véase T.W. Greene y col., Protective Groups in Organic Chemistry, John Wiley & Sons Inc., Nueva York 1999, 3ª edición).

15 La conversión posterior del compuesto II en el compuesto I puede realizarse en las condiciones de formación del enlace amídico representadas en el paso c del esquema 1 (paso e).

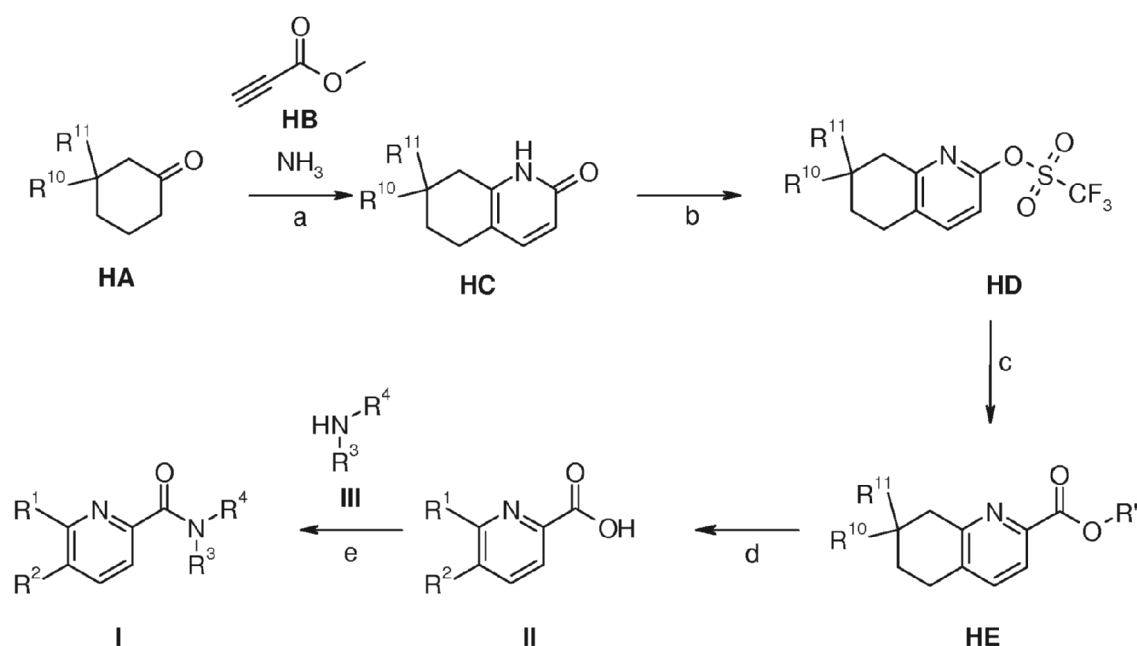
20 Si uno de los materiales de partida, los compuestos de las fórmulas GA, AB o III, contiene uno o más grupos funcionales que no son estables o son reactivos en las condiciones de uno o más pasos de reacción, entonces podrán introducirse grupos protectores apropiados (P) (descritos p.ej. en T.W. Greene y col., Protective Groups in Organic Chemistry, John Wiley & Sons Inc., Nueva York 1999, 3ª edición) antes del paso crítico aplicando métodos bien conocidos de la técnica. Dichos grupos protectores pueden eliminarse en un paso posterior de la síntesis aplicando métodos estándar ya conocidos de la técnica.

25 Si uno o más de los compuestos de las fórmulas de GA a GD, AB, II o III contienen centros quirales, las picolinas de la fórmula I pueden obtenerse en forma de mezclas de diastereómeros o enantiómeros, que pueden separarse por métodos bien conocidos de la técnica, p.ej. HPLC (quiral) o cristalización. Los compuestos racémicos pueden p.ej. separarse en sus antípodas a través de las sales diastereoméricas por cristalización o por separación de las antípodas mediante métodos cromatográficos específicos empleando un adsorbente quirale o un eluyente quirale.

30 Según el procedimiento del esquema 8 puede utilizarse como material de partida el compuesto HA (R¹⁰ = hidrógeno o alquilo; R¹¹ = hidrógeno o alquilo). HA es un producto comercial, un compuesto descrito en la bibliografía técnica o que los expertos pueden sintetizar.

35

Esquema 8



El compuesto HC puede obtenerse a partir del HA aplicando métodos descritos en la bibliografía técnica, p.ej. por tratamiento con propinoato de metilo en amoníaco, a temperaturas elevadas en un autoclave (paso a).

La conversión del compuesto HC en el HD puede realizarse p.ej. empleando el anhídrido del ácido trifluorometanosulfónico en presencia de una base del tipo trietilamina, en un disolvente, por ejemplo diclorometano, a temperaturas con preferencia entre -50 °C y temperatura ambiente o aplicando cualquier otro método ya conocido por los expertos (paso b). Como alternativa pueden introducirse grupos distintos al trifluorometanosulfonato que sean adecuados para la transformación del compuesto HD en el HE con arreglo a los procedimientos descritos en la bibliografía técnica.

El compuesto HE (R' = metilo, etilo, isopropilo, *tert*-butilo u otro grupo protector apropiado) puede sintetizarse a partir del HD por una carbonilación catalizada con paladio, empleando un catalizador de paladio, por ejemplo complejos de cloruro de paladio (II)-dppf (1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno), con presión de monóxido de carbono, con preferencia una presión de 70 bares, en presencia de una amina, por ejemplo la trietilamina, en un sistema de disolventes formado p.ej. por metanol y acetato de etilo, a temperaturas elevadas (paso c).

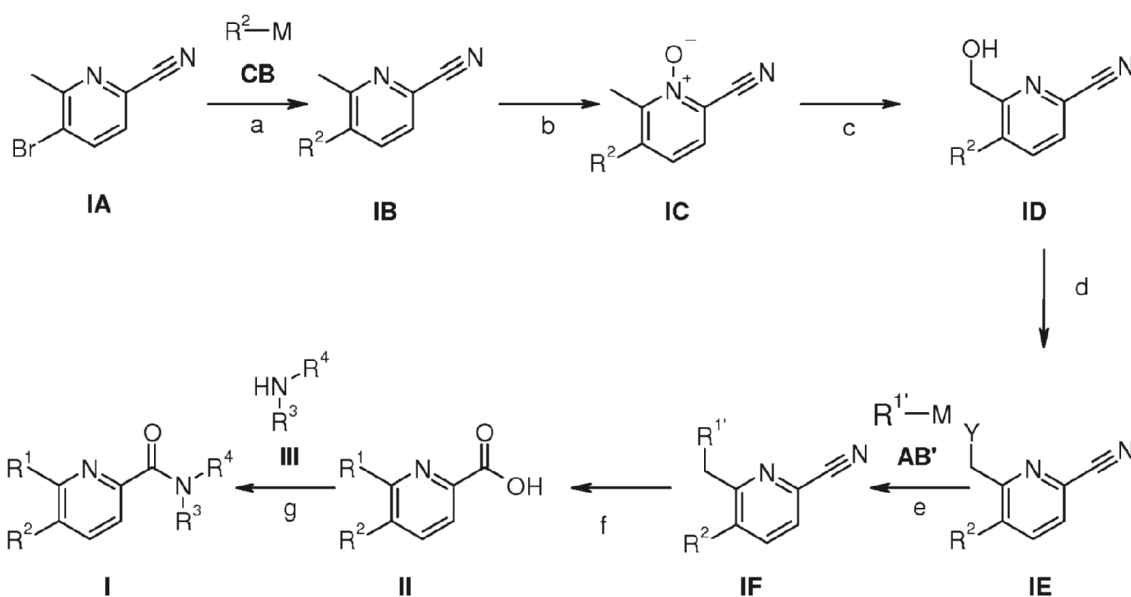
El compuesto HE puede seguir transformándose en el compuesto I por: i) saponificación del modo descrito en el paso b del esquema 1 (paso d); ii) formación del enlace amídico del modo descrito en el paso c del esquema 1 (paso e).

Si uno de los materiales de partida, los compuestos de las fórmulas HA o III, contiene uno o más grupos funcionales que no son estables o son reactivos en las condiciones de uno o más pasos de reacción, entonces podrán introducirse grupos protectores apropiados (P) (descritos p.ej. en T.W. Greene y col., *Protective Groups in Organic Chemistry*, John Wiley & Sons Inc., Nueva York 1999, 3ª edición) antes del paso crítico aplicando métodos bien conocidos de la técnica. Dichos grupos protectores pueden eliminarse en un paso posterior de la síntesis aplicando métodos estándar ya conocidos de la técnica.

Si uno o más de los compuestos de las fórmulas HA, de HC a HE, II o III, contienen centros quirales, las picolinas de la fórmula I pueden obtenerse en forma de mezclas de diastereómeros o enantiómeros, que pueden separarse por métodos bien conocidos de la técnica, p.ej. HPLC (quiral) o cristalización. Los compuestos racémicos pueden p.ej. separarse en sus antípodas a través de las sales diastereoméricas por cristalización o por separación de las antípodas mediante métodos cromatográficos específicos empleando un adsorbente quirale o un eluyente quirale.

Según el procedimiento del esquema 9 puede utilizarse como material de partida el 5-bromo-6-metil-piridin-2-carbonitrilo IA (CAN: 1173897-86-3) que es un producto comercial. En el esquema 9, R^1 es bencilo o halobencilo; R^1 es fenilo o halofenilo.

Esquema 9



El compuesto IB puede obtenerse a partir del IA por tratamiento con el compuesto CB del modo descrito en el paso a del esquema 6 (paso a).

La posterior transformación del IB en el IC puede realizarse por oxidación con un reactivo oxidante idóneo del modo descrito en el paso a del esquema 7 (paso b).

5 La conversión del N-óxido IC en el alcohol ID puede realizarse en condiciones que los expertos conocen bien, p.ej. por reacción con anhídrido trifluoroacético en un disolvente, por ejemplo diclorometano, con preferencia a temperatura ambiente y posterior tratamiento con una base del tipo hidróxido sódico (paso c).

10 Las reacciones para convertir el alcohol ID en el compuesto IE que lleva un grupo saliente (Y = Cl, Br u otro grupo saliente apropiado) ya se han descrito en la bibliografía técnica y los expertos las conocen (paso d). Por ejemplo, el alcohol ID puede transformarse en el compuesto IE, en el que Y = Br, por reacción con tetrabromuro de carbono y trifenilfosfina, en un disolvente, por ejemplo tetrahidrofurano, a temperaturas entre 0 °C y el punto de ebullición del disolvente, con preferencia a 40 °C.

15 La conversión del compuesto IE en el compuesto IF puede llevarse a cabo p.ej. por condensación con un compuesto aril-metal adecuadamente sustituido de la fórmula AB', en especial un ácido arilborónico o un éster de ácido arilborónico, en presencia de un catalizador adecuado, en particular un catalizador de paladio y más en especial mezclas de acetato de paladio (II)/trifenilfosfina o complejos de cloruro de paladio (II)-dppf (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno), y una base del tipo trietilamina, carbonato de cesio o fosfato potásico, en un disolvente inerte, por ejemplo dimetilformamida, tolueno, tetrahidrofurano y 1,4-dioxano (paso e).

20 El nitrilo IF puede hidrolizarse formando el ácido II por el método descrito en el paso c del esquema 7 (paso f).

25 La posterior conversión del compuesto II en el compuesto I puede realizarse trabajando en las condiciones de formación del enlace amídico representadas en el paso c del esquema 1 (paso e).

30 Si uno de los materiales de partida, los compuestos de las fórmulas IA, CB, AB' o III, contiene uno o más grupos funcionales que no son estables o son reactivos en las condiciones de uno o más pasos de reacción, entonces podrán introducirse grupos protectores apropiados (P) (descritos p.ej. en T.W. Greene y col., Protective Groups in Organic Chemistry, John Wiley & Sons Inc., Nueva York 1999, 3ª edición) antes del paso crítico aplicando métodos bien conocidos de la técnica. Dichos grupos protectores pueden eliminarse en un paso posterior de la síntesis aplicando métodos estándar ya conocidos de la técnica.

35 Si uno o más de los compuestos de las fórmulas de IA a IF, CB, AB', II o III, contienen centros quirales, las picolinas de la fórmula I pueden obtenerse en forma de mezclas de diastereómeros o enantiómeros, que pueden separarse por métodos bien conocidos de la técnica, p.ej. HPLC (quiral) o cristalización. Los compuestos racémicos pueden p.ej. separarse en sus antípodas a través de las sales diastereoméricas por cristalización o por separación de las antípodas mediante métodos cromatográficos específicos empleando un adsorbente quirale o un eluyente quirale.

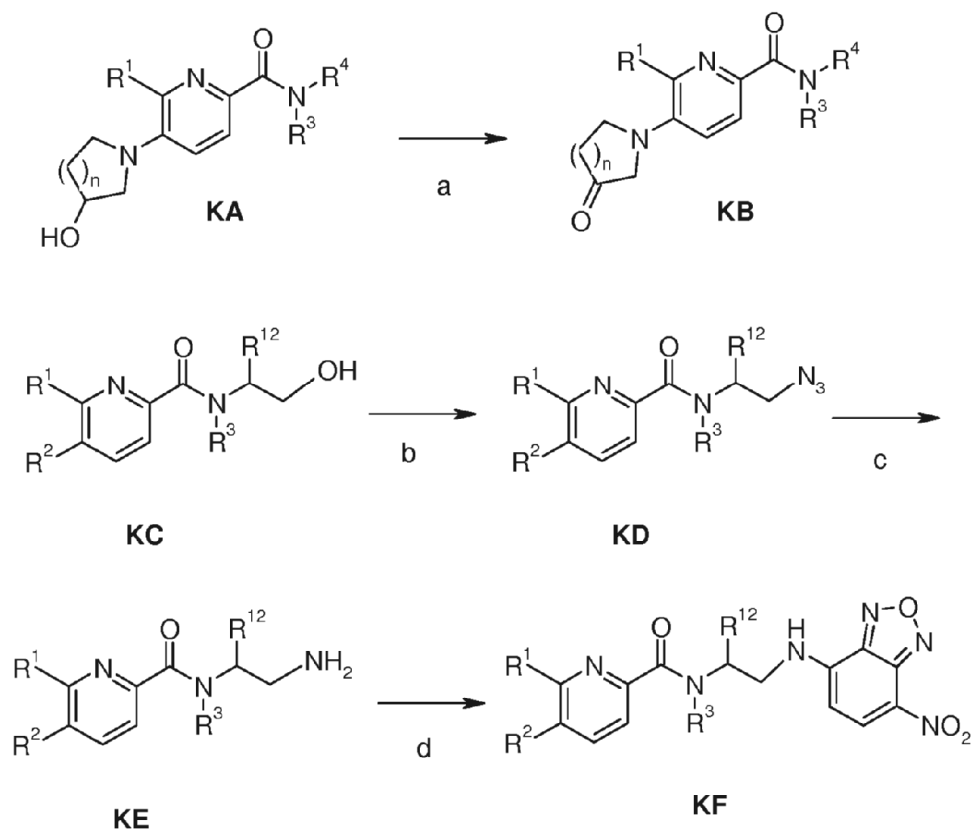
40 Los compuestos I pueden seguir procesándose para generar compuestos adicionales de la fórmula general I por métodos ya conocidos de la técnica. Algunos ejemplos se representan en el esquema 10. En el esquema 10, R¹² es isobutilo, n es el número 0, 1 o 2.

45 Los compuestos de la fórmula general KB (un subgrupo de I) pueden obtenerse a partir de compuestos de la fórmula general KA (otro subgrupo de I) por métodos oxidantes bien conocidos de la técnica, p.ej. por oxidación de Swern empleando DMSO y un agente activador apropiado, por ejemplo cloruro de oxalilo, en un disolvente inerte por ejemplo diclorometano, en presencia de una base apropiada a temperaturas comprendidas entre -70 °C y temperatura ambiente.

50 Los compuestos de la fórmula general KD (un subgrupo de I) puede obtenerse a partir de los compuestos de la fórmula general KC (otro subgrupo de I) convirtiendo un grupo funcional alcohol en azida por métodos ya conocidos de la técnica. Esta transformación puede realizarse por ejemplo tratando una solución del alcohol en un disolvente inerte del tipo DMF con azida sódica, trifenilfosfina y tetracloruro de carbono a temperaturas elevadas, por ejemplo 90 °C. La posterior transformación en la correspondiente amina KE se realiza por métodos reductores, ya conocidos en la técnica, por ejemplo por reducción con borhidruro sódico en 2-propanol, en presencia de 1,3-propanoditiol y trietilamina, a temperatura ambiente. Las aminas KD puede seguir transformándose en los compuestos de la fórmula general KF por reacción con la 7-nitro-2,1,3-benzoxadiazol-4-amina en un disolvente inerte del tipo THF, a temperaturas comprendidas entre temperatura ambiente y el punto de ebullición del disolvente.

55

Esquema 10



- Si uno de los materiales de partida, los compuestos de las fórmulas KA o KC, contiene uno o más grupos funcionales que no son estables o son reactivos en las condiciones de uno o más pasos de reacción, entonces podrán introducirse grupos protectores apropiados (P) (descritos p.ej. en T.W. Greene y col., Protective Groups in Organic Chemistry, John Wiley & Sons Inc., Nueva York 1999, 3ª edición) antes del paso crítico aplicando métodos bien conocidos de la técnica. Dichos grupos protectores pueden eliminarse en un paso posterior de la síntesis aplicando métodos estándar ya conocidos de la técnica.
- Si uno o más de los compuestos de las fórmulas KA o KC contienen centros quirales, las picolinas de la fórmula I pueden obtenerse en forma de mezclas de diastereómeros o enantiómeros, que pueden separarse por métodos bien conocidos de la técnica, p.ej. HPLC (quiral) o cristalización. Los compuestos racémicos pueden p.ej. separarse en sus antípodas a través de las sales diastereoméricas por cristalización o por separación de las antípodas mediante métodos cromatográficos específicos empleando un adsorbente quirale o un eluyente quirale.
- La invención se refiere también a un compuesto como se ha descrito anteriormente para el uso como sustancia terapéuticamente activa.
- La invención se refiere también a una composición farmacéutica que contiene un compuesto como se ha descrito anteriormente y un vehículo terapéuticamente inerte.
- La invención se refiere también a un compuesto como se ha descrito anteriormente para uso en el tratamiento o profilaxis del dolor, en particular el dolor crónico, la aterosclerosis, la regulación de la masa ósea, la inflamación, la isquemia, la lesión de reperfusión, la fibrosis sistémica, la fibrosis hepática, la fibrosis pulmonar, la fibrosis renal, la nefropatía crónica por injerto ajeno, el fallo cardíaco congestivo, el infarto de miocardio, la esclerosis sistémica, la glomerulonefropatía, la lesión térmica, las quemaduras, las cicatrices hipertróficas, los queloides, la fiebre (pirexia) por gingivitis, la cirrosis hepática o los tumores.
- La invención se refiere particularmente a un compuesto como se ha descrito anteriormente para el tratamiento o la profilaxis de la isquemia, lesión por reperfusión, fibrosis hepática o fibrosis renal, en particular, isquemia o lesión por reperfusión.

Otra forma de ejecución de la invención proporciona composiciones farmacéuticas o medicamentos que contienen los compuestos de la invención y un vehículo, diluyente o excipiente terapéuticamente inerte, así como métodos de uso de los compuestos de la invención para fabricar dichas composiciones y medicamentos. En un ejemplo, los compuestos de la fórmula (I) pueden formularse mezclando a temperatura ambiente y un pH adecuado, con el grado de pureza deseado, con vehículos fisiológicamente aceptables, es decir, vehículos que no son tóxicos para los receptores en las dosis y concentraciones empleadas en una forma de administración galénica. El pH de la formulación dependerá principalmente del uso concreto y de la concentración del compuesto, pero en cualquier caso se situará entre 3 y 8. En un ejemplo, un compuesto de la fórmula (I) se formula en un tampón acetato, a pH 5. En otra forma de ejecución, los compuestos de la fórmula (I) son estériles. El compuesto puede almacenarse, por ejemplo, en forma de composición sólida o amorfa, en forma de formulación liofilizada o en forma de solución acuosa.

Las composiciones pueden formularse, dosificarse y administrarse de manera consistente con la buena práctica médica. Los factores a tomar en consideración en este contexto incluyen el trastorno concreto a tratar, el mamífero concreto a tratar, el estado clínico del paciente individual, la causa del trastorno, el sitio en el que aplicará el agente, el método de administración, el régimen de administración y otros factores que los facultativos médicos ya conocen.

Los compuestos de la invención pueden administrarse por cualquier vía adecuada, incluidas la administración oral, tópica (incluida la bucal y sublingual), rectal, vaginal, transdérmica, parenteral, subcutánea, intraperitoneal, intrapulmonar, intradérmica, intratecal, inhalada, epidural e intranasal, y, si se desea para el tratamiento local, la administración intralesional. Las infusiones parenterales incluyen la administración intramuscular, intravenosa, intraarterial, intraperitoneal y subcutánea.

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse en cualquier forma de presentación conveniente, p.ej. tabletas, polvos, cápsulas, soluciones, dispersiones, suspensiones, jarabes, pulverizadores, supositorios, geles, emulsiones, emplastos, etc. Dichas composiciones pueden contener los componentes convencionales de las preparaciones farmacéuticas, p.ej., diluyentes, vehículos, modificadores de pH, edulcorantes, cargas de relleno y otros agentes activos

Se fabrica una formulación típica mezclando un compuesto de la presente invención y un vehículo o excipiente. Los vehículos y excipientes idóneos son bien conocidos de los expertos y se han descrito con detalle, por ej. en Ansel, Howard C. y col., Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems; Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia, 2004; Gennaro, Alfonso R. y col. Remington: The Science and Practice of Pharmacy; Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia, 2000; y Rowe, Raymond C., Handbook of Pharmaceutical Excipients; Pharmaceutical Press, Chicago, 2005. Las formulaciones pueden contener además uno o más tampones, agentes estabilizantes, tensioactivos, agentes humectantes, agentes lubricantes, emulsionantes, agentes de suspensión, conservantes, antioxidantes, agentes que dan opacidad, agentes que mejoran la fluidez, auxiliares de proceso, colorantes, edulcorantes, aromas, saborizantes, diluyentes y otros aditivos conocidos que contribuyen a facilitar una presentación elegante del fármaco (es decir, un compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica del mismo) o facilitan la fabricación del producto farmacéutico (es decir, del medicamento).

La invención se comprenderá mejor con referencia a los ejemplos siguientes, que no tienen carácter limitante.

Ejemplos

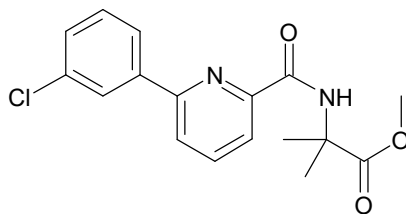
Abreviaturas

EM = espectrometría de masas; EI = impacto electrónico; ISP = espray iónico, equivale a ESI (electrospray); los datos RMN se indican en partes por millón (δ) referidos al patrón interno tetrametilsilano y se refieren a la señal de bloqueo del deuterio del disolvente de referencia (DMSO- d_6 a menos que se indique otra cosa); constantes de acoplamiento (J) se indican en hercios, p.f. = punto de fusión; p.eb. = punto de ebullición; DIEA = N-etil-N-isopropilpropano-2-amina; DMF = dimetilformamida; DMSO = sulfóxido de dimetilo; dppf = 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno; HATU = hexafluorofosfato de 2-(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)-1,1,3,3-tetrametilisouronio (V); HBTU = hexafluorofosfato de O-benzotriazol-N,N,N',N'-tetrametil-uronio; HPLC = CL = cromatografía de líquidos de alta eficacia; m-CPBA = ácido meta-cloroperoxi-benzoico; Rt = tiempo de retención; TBTU = tetrafluorborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametil-uronio; TEMPO = radical 2,2,6,6-tetra-metilpiperidina-1-oxilo; THF = tetrahidrofurano; CCF = cromatografía de capa fina.

Algunos de los siguientes ejemplos no caen dentro de las reivindicaciones y son ejemplos de referencia

Ejemplo 1

2-(6-(3-clorofenil)picolinamido)-2-metilpropanoato de metilo



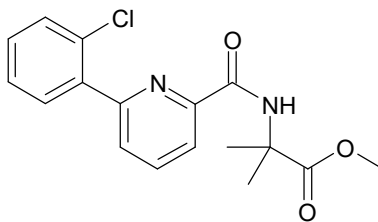
5

Se agita a temperatura ambiente durante 20 h una solución del ácido 6-(3-clorofenil)-2-piridinacarboxílico (CAN: 863704-38-5, 0,2 mmoles), el éster metílico de la 2-metil-alanina (0,2 mmoles) y el HBTU (CAN: 94790-37-1, 114 mg, 0,3 mmoles) en DMF (0,5 ml). Se concentra la mezcla reaccionante en bruto con vacío por centrifugación y se purifica por cromatografía flash (20 g de gel de sílice, acetato de etilo del 0 al 100 % en heptano), obteniéndose el producto deseado junto con algunas impurezas (73 mg, 116 %) en forma de aceite ligeramente amarillo; EM (CL/EM) = 333,1 (M+H).

10

Ejemplo 2

2-(6-(2-clorofenil)picolinamido)-2-metilpropanoato de metilo



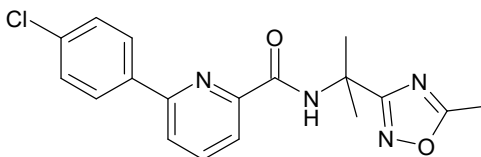
15

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando el ácido 6-(2-clorofenil)-2-piridinacarboxílico (CAN: 887982-21-0) y el éster metílico de la 2-metil-alanina como materiales de partida, EM (CL/EM) = 333,1 (M+H).

20

Ejemplo 3

[1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 6-(4-cloro-fenil)-piridin-2-carboxílico



25

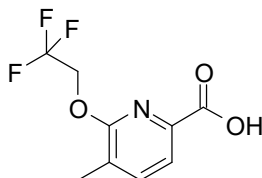
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando el ácido 6-(4-clorofenil)-2-piridinacarboxílico (CAN: 135432-77-8) y la $\alpha,\alpha,5$ -trimetil-1,2,4-oxadiazol-3-metanamina (CAN: 1153831-97-0) como materiales de partida, EM (CL/EM) = 357,1 (M+H).

30

Ejemplo 4

2-metil-2-(5-metil-6-(2,2,2-trifluoretoxi)-picolinamido)propanoato de metilo

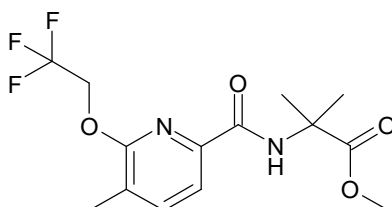
a) ácido 5-metil-6-(2,2,2-trifluor-etoxi)-piridin-2-carboxílico



40

En un tubo sellado se agita a 140 °C durante 2 días y después a 150 °C durante 5 días más una mezcla del ácido 6-cloro-5-metil-piridin-2-carboxílico (CAN: 1166828-13-2, 200 mg, 1,17 mmoles), el 2,2,2-trifluoretanol (466 mg, 336 μ l, 4,66 mmoles) y el 1,8-diazabicyclo(5.4.0)undec-7-eno (CAN: 83329-50-4, 887 mg, 870 μ l, 5,83 mmoles). Se vierte la solución marrón sobre 25 ml de hielo / HCl 0,1 N y se extrae con i-PrOAc (2 x 25 ml). Se lavan las fases orgánicas con hielo / salmuera (2 x 25 ml). Se secan las fases orgánicas con sulfato sódico y se concentran con vacío, obteniéndose el compuesto epigrafiado (198 mg, 58 %) en forma de sólido blanco mate, que contiene trazas del material de partida, EM (EI): m/e = 233,9 [M-H]⁻.

b) 2-metil-2-(5-metil-6-(2,2,2-trifluoretoxi)-picolinamido)propanoato de metilo

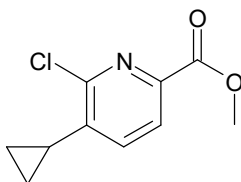


Se agita a temperatura ambiente durante 72 h una solución del ácido 5-metil-6-(2,2,2-trifluor-etoxi)-piridin-2-carboxílico (30 mg, 128 μ moles), el clorhidrato del éster metílico de la 2-metil-alanina (23,5 mg, 153 μ moles), el HATU (CAN: 148893-10-1, 97,0 mg, 255 μ moles) y la DIEA (82,4 mg, 109 μ l, 638 μ moles) en DMF. Se concentra la mezcla reaccionante en bruto con vacío, obteniéndose 53 mg de un sólido amarillo. Se purifica este sólido por CCF preparativa (gel de sílice, 2,0 mm, mezcla 1:1 de heptano/i-PrOAc) y se eluye del gel de sílice con i-PrOAc. Por filtración a través de Speedex y concentración a presión reducida se obtiene el compuesto epigrafiado (10 mg, 23 %) en forma de líquido incoloro, EM (EI): m/e = 335,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 5

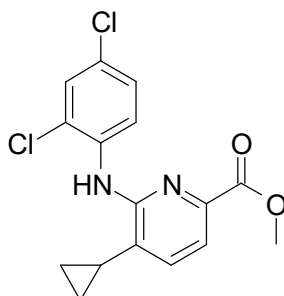
2-(5-ciclopropil-6-(2,4-diclorofenilamino)-picolinamido)-2-metilpropanoato de metilo

a) éster metílico del ácido 6-cloro-5-ciclopropil-piridin-2-carboxílico



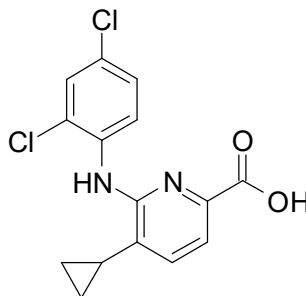
En atmósfera de argón, a una mezcla del acetato de paladio (II) (17,9 mg, 79,8 μ moles), la butil-1-adamantil-fosfina (42,9 mg, 120 μ moles), el ciclopropiltrifluorborato potásico (597 mg, 4,03 mmoles) y el carbonato de cesio (3,9 g, 12,0 mmoles) se le añade una solución del éster metílico del ácido 5-bromo-6-cloro-piridin-2-carboxílico (CAN: 1214353-79-3, 1 g, 3,99 mmoles) en tolueno (25,2 ml) y agua (2,8 ml). Se calienta la mezcla reaccionante a 100 °C durante 20 h, se diluye con agua (17,5 ml), se vierte sobre 100 ml de hielo / salmuera y se extrae con i-PrOAc (2 x 100 ml). Se reúnen los extractos, se secan con sulfato sódico y se concentran con vacío, formándose un líquido amarillo. Se purifica este material en bruto por cromatografía de columna (70 g de SiO₂, n-heptano del 0 al 10 % en i-PrOAc durante 120 min), obteniéndose el compuesto epigrafiado (497 mg, 59 %) en forma de sólido amarillo, EM (EI): m/e = 212,0 [M+H]⁺.

b) éster metílico del ácido 5-ciclopropil-6-(2,4-dicloro-fenilamino)-piridin-2-carboxílico



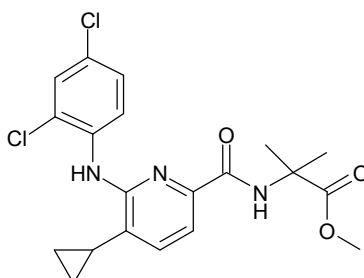
En atmósfera de argón se agita a temperatura ambiente durante 10 min una solución del acetato de paladio (II) (4,24 mg, 18,9 μ moles) y el 2-(diciclohexilfosfino)bifenilo (13,2 mg, 37,8 μ moles) en dioxano (1,9 ml) y después se le añade a una suspensión del éster metílico del ácido 6-cloro-5-ciclopropil-piridin-2-carboxílico (100 mg, 472 μ moles), la 2,4-dicloroanilina (76,6 mg, 472 μ moles) y el carbonato potásico (1,31 g, 9,45 mmoles) en dioxano (3,24 ml). Se calienta la suspensión amarilla a reflujo y se agita durante 20 h. Se vierte la mezcla reaccionante sobre 20 ml de hielo / salmuera y se extrae con i-PrOAc (2 x 50 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con hielo / salmuera (1 x 50 ml), se secan con sulfato sódico y se concentran con vacío, formándose un aceite marrón. Se purifica el producto en bruto por cromatografía flash (4 g de gel de sílice, heptano del 0 al 10 % en iPrOAc), obteniéndose el compuesto epigrafiado (62 mg, 39 %) en forma de líquido ligeramente marrón, EM (EI): m/e = 337,2 [M+H]⁺.

c) ácido 5-ciclopropil-6-(2,4-dicloro-fenilamino)-piridin-2-carboxílico



Se agita a temperatura ambiente durante 20 h una solución del éster metílico del ácido 5-ciclopropil-6-(2,4-dicloro-fenilamino)-piridin-2-carboxílico (62 mg, 184 μ moles) y el hidróxido de litio hidratado (9,3 mg, 221 μ moles) en THF (100 μ l) y agua (50 μ l). Se vierte la mezcla reaccionante sobre HCl 1 M / agua-hielo (1 x 20 ml) y se extrae con i-PrOAc (2 x 25 ml). Se reúnen las fases orgánicas y se secan con sulfato sódico. Se elimina el disolvente a presión reducida, obteniéndose el compuesto epigrafiado (6 mg, 10 %) en forma de líquido incoloro, que es suficientemente puro para utilizarse en el siguiente paso de reacción, EM (EI): m/e = 323,3 [M+H]⁺.

d) 2-(5-ciclopropil-6-(2,4-diclorofenilamino)-picolinamido)-2-metilpropanoato de metilo

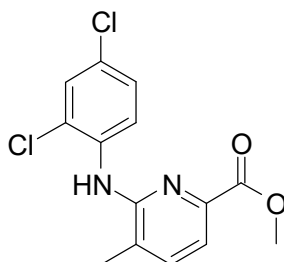


Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 4 b, empleando como materiales de partida el ácido 5-ciclopropil-6-(2,4-dicloro-fenilamino)-piridin-2-carboxílico y el éster metílico de la 2-metil-alanina, EM (EI): m/e = 422,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 6

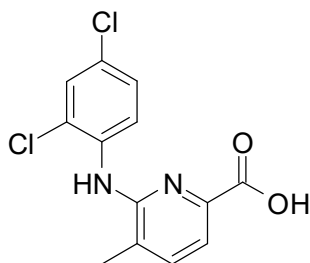
2-(6-(2,4-diclorofenilamino)-5-metilpicolinamido)-2-metilpropanoato de metilo

a) éster metílico del ácido 6-(2,4-dicloro-fenilamino)-5-metil-piridin-2-carboxílico



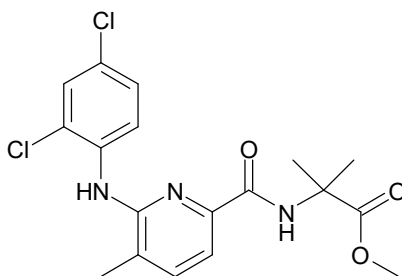
Se obtiene el éster metílico del ácido 6-(2,4-dicloro-fenilamino)-5-metil-piridin-2-carboxílico de modo similar al ejemplo 5 b, empleando el éster metílico del ácido 6-cloro-5-metil-piridin-2-carboxílico (CAN: 178421-22-2) y la 2,4-dicloroanilina como materiales de partida, EM (EI): m/e 311,3 $[M+H]^+$.

5 b) ácido 6-(2,4-dicloro-fenilamino)-5-metil-piridin-2-carboxílico



10 Se obtiene el ácido 6-(2,4-dicloro-fenilamino)-5-metil-piridin-2-carboxílico de modo similar al ejemplo 5 c, empleando como material de partida el éster metílico del ácido 6-(2,4-dicloro-fenil-amino)-5-metil-piridin-2-carboxílico, EM (EI): m/e 297,2 $[M+H]^+$.

c) 2-(6-(2,4-diclorofenilamino)-5-metilpicolinamido)-2-metilpropanoato de metilo

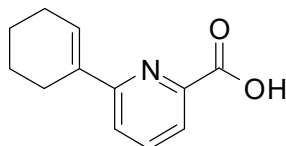


15 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 4 b, empleando el ácido 6-(2,4-dicloro-fenilamino)-5-metil-piridin-2-carboxílico y el éster metílico de la 2-metil-alanina como materiales de partida, EM (EI): m/e 396,0 $[M+H]^+$.

20 Ejemplo 7

2-[(6-ciclohexil-piridin-2-carbonil)-amino]-2-metil-propionato de metilo

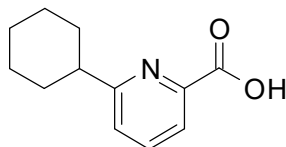
25 a) ácido 6-ciclohexenil-piridin-2-carboxílico



30 En atmósfera de nitrógeno se calienta a 100 °C durante una noche una solución del ácido 6-bromo-piridin-2-carboxílico (CAN: 1190-87-4, 3 g, 6,4 moles), el ácido ciclohexenilborónico (CAN: 21190-87-4, 0,89 g, 7,1 mmoles), un complejo de cloruro de metileno y dicloruro de 1,1'-bis(di-fenil-fosfina)ferroceno-paladio (II) (CAN: 95464-05-4, 8 mg, 0,13 mmoles) y el carbonato potásico (1,78 g, 12,9 mmoles) en H₂O (30 ml). Se extrae la mezcla reaccionante con acetato de etilo (50 ml). Se ajusta el pH de la fase acuosa a 5 por adición de ácido clorhídrico 1 N y se extrae la mezcla resultante con acetato de etilo (3 x 50 ml). Se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con agua y salmuera, se secan con sulfato sódico anhidro y se concentran. Se purifica el residuo por HPLC preparativa, obteniéndose el compuesto epigrafiado (0,8 g, 3,94 mmoles, 61,2 %) en forma de aceite amarillo; EM (EI): m/e = 204,2 $[M+H]^+$.

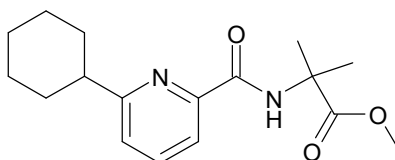
35

b) ácido 6-ciclohexil-piridin-2-carboxílico



5 En atmósfera de nitrógeno, a una solución del ácido 6-ciclohexenil-piridin-2-carboxílico (0,8 g, 3,94 mmoles) en etanol (50 ml) se le añade paladio al 10 % sobre carbón (20 %, 0,16 g). Se desgasifica la suspensión con vacío y se rellena con hidrógeno varias veces. Se agita la mezcla con hidrógeno de la presión del balón a temperatura ambiente durante una noche. Se filtra la mezcla reaccionante a través de un lecho de Celite, se lava el lecho con etanol, se reúnen los líquidos filtrados y se concentran a sequedad. Se emplea el compuesto epigrafiado en bruto (0,62 g, aceite verde) en el siguiente paso de reacción sin más purificación; EM (EI): m/e 206,2 [M+H]⁺.

c) 2-[(6-ciclohexil-piridin-2-carbonil)-amino]-2-metil-propionato de metilo

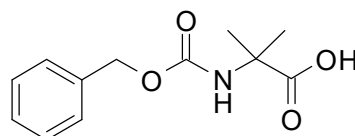


15 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando como materiales de partida el ácido 6-ciclohexil-piridin-2-carboxílico y el éster metílico de la 2-metil-alanina, EM (CL/EM) = 305,1 (M+H).

Ejemplo 8

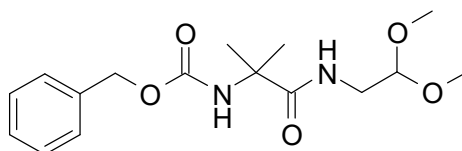
20 (1-metil-1-oxazol-2-il-etil)-amida del ácido 6-(3-cloro-fenil)-piridin-2-carboxílico

a) ácido 2-(benciloxycarbonilamino)-2-metilpropanoico



25 A una solución de la 2-metilalanina (CAN: 62-57-7, 30,9 g, 0,3 moles) y el hidróxido sódico (20 g, 0,5 moles) en agua (500 ml) se le añade el cloroformiato de bencilo (61,4 g, 0,36 moles) a la temperatura del baño de agua-hielo. Se deja calentar la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y se agita durante una noche. Se lava la solución resultante con acetato de etilo (2 x 80 ml), se ajusta el pH de la fase acuosa a 2 con ácido clorhídrico concentrado y se extrae la solución con acetato de etilo (3 x 150 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico anhidro y se concentran a presión reducida, obteniéndose el compuesto deseado en bruto (26 g, 36 %), que se emplea directamente en el paso siguiente sin más purificación; EM: m/e 238,0 [M+H]⁺.

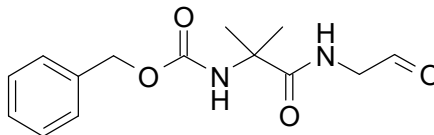
35 b) 1-(2,2-dimetoxietilamino)-2-metil-1-oxopropan-2-il-carbamato de bencilo



40 Se agita a temperatura ambiente durante 10 min una mezcla del ácido 2-(benciloxycarbonilamino)-2-metilpropanoico (20 g, 0,084 moles), el HATU (CAN: 148893-10-1, 41,56 g, 0,11 moles), la N-metilmorfolina (CAN: 109-02-4, 25,54 g, 0,253 moles) y DMF (400 ml). Se le añade la 2,2-dimetoxietanamina (CAN: 22483-09-6, 9,75 g, 0,093 moles) y se agita la mezcla durante una noche. Después de la evaporación de los disolventes, se diluye el residuo con cloruro de metileno (500 ml) y una solución saturada de bicarbonato sódico (500 ml). Una vez separadas las fases, se lava la fase orgánica con una solución de ácido cítrico 5 N (500 ml) y salmuera (500 ml) y se seca con sulfato sódico anhidro. Por eliminación del disolvente a presión reducida se obtiene un aceite amarillo (27 g, 99 %) que se emplea

en el siguiente paso de reacción sin más purificación. RMN- H^1 (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7,36 - 7,33 (m, 5H), 6,44 - 6,38 (b, 1H), 5,31 (s, 1H), 5,09 (s, 2H), 4,34 - 4,33 (m, 1H), 3,40 - 3,37 (m, 8H), 2,06 - 2,03 (m, 6H).

c) 2-metil-1-oxo-1-(2-oxoetilamino)propan-2-ilcarbamato de bencilo



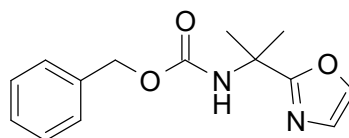
5

A una solución del 1-(2,2-dimetoxietilamino)-2-metil-1-oxopropan-2-ilcarbamato de bencilo (0,52 g, 1,6 mmoles) en THF (20 ml) se le añade ácido clorhídrico 5 M (10 ml) y se agita la mezcla a temperatura ambiente hasta que el análisis por CCF indica que la reacción ha finalizado. Se le añade acetato de etilo (50 ml) y se separan las fases. Se lava la fase orgánica con salmuera (4 x 30 ml) a un pH de 6~7, se seca con sulfato sódico anhidro y se concentra, obteniéndose el producto (0,445 g, 100 %) en forma de aceite amarillo, que se emplea directamente en el paso siguiente sin purificación; EM: m/e 279,1 $[M+H]^+$.

10

d) 2-(oxazol-2-il)propan-2-ilcarbamato de bencilo

15

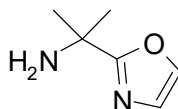


Se añade una solución del 2-metil-1-oxo-1-(2-oxoetil-amino)propan-2-ilcarbamato de bencilo (2,23 g, 8 mmoles) en cloruro de metileno (50 ml) a una solución recién preparada de PPh_3 (3,15 g, 12 mmoles), I_2 (3,05 g, 12 mmoles) y Et_3N (2,43g, 24 mmoles) en cloruro de metileno (100 ml). Se agita la mezcla resultante a temperatura ambiente hasta que el análisis por CCF indica que la reacción ha finalizado. Se le añade agua (150 ml). Se lava la fase orgánica con bisulfito sódico al 5 % (150 ml x 2) y salmuera (150 ml) y se seca con sulfato sódico anhidro. Por eliminación del disolvente a presión reducida se obtiene un aceite amarillo, que se purifica por cromatografía de columna (50 g de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 25 % en éter de petróleo), obteniéndose el compuesto epigrafiado (0,63 g, 30 %) en forma de aceite incoloro; EM: m/e 261,2 $[M+H]^+$. RMN- H^1 (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7,57 (s, 1H), 7,37 - 7,33 (m, 5H), 7,05 (s, 1H), 5,06 (s, 2H), 1,74 (s, 6H).

20

25

e) α,α -dimetil-2-oxazolmetanamina

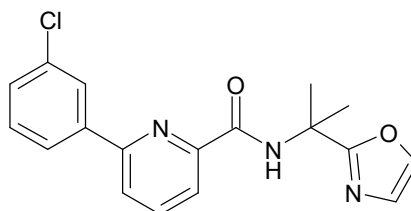


30

Se trata con hidrógeno del balón una mezcla del 2-(oxazol-2-il)propan-2-ilcarbamato de bencilo (0,63 g, 24 mmoles) y paladio al 10 % sobre carbón (0,06 g) en etanol (20 ml) y se agita a temperatura ambiente durante 2 h. El análisis por CCF indica que la reacción ha finalizado; se filtra esta y se concentra, obteniéndose un aceite amarillo (0,1 g, 33 %); EM: m/e 127,1 $[M+H]^+$. RMN- H^1 (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7,58 (d, 1H, J = 0,6 Hz), 7,02 (s, 1H), 2,56 (bs, 4H), 1,59 (s, 6H).

35

f) (1-metil-1-oxazol-2-il-etil)-amida del ácido 6-(3-cloro-fenil)-piridin-2-carboxílico



40

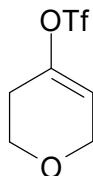
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando el ácido 6-(3-clorofenil)-2-piridin-carboxílico (CAN: 863704-38-5) y la α,α -dimetil-2-oxazol-metanamina (CAN: 1211519-76-4) como materiales de partida, EM (CL/EM) = 341,9 $[M+H]^+$.

45

Ejemplo 9

2-[[6-ciclopropilmetoxi-5-(tetrahidro-piran-4-il)-piridin-2-carbonil]-amino]-2-metil-propionato de metilo
a) trifluormetanosulfonato de 3,6-dihidro-2H-piran-4-ilo

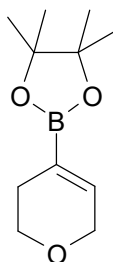
5



En atmósfera de nitrógeno, a una solución de la diisopropilamina (CAN: 180-18-9, 2,42 g, 0,024 moles) en THF (40 ml) se le añade a -78 °C el n-butil-litio (10,4 ml, solución 2,5 M en hexano, 26 mmoles). Se hace reaccionar la mezcla a -50 °C durante 30 min. A la solución anterior se le añade por goteo a -78 °C la tetrahidropiran-4-ona (CAN: 29943-42-8, 2 g, 0,020 moles) en THF (10 ml). Se hace reaccionar la mezcla a -78 °C durante 30 min. A la solución anterior se le añade por goteo a -78 °C la trifluoro-N-fenil-N-(trifluorometilsulfonil)-metanosulfonamida (CAN: 37595-74-7, 7,85 g, 0,022 moles) en THF (50 ml). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 10 min. Se trata la mezcla reaccionante con una solución saturada de bicarbonato sódico (10 ml) y se extrae con acetato de etilo (3 x 30 ml). Se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con ácido cítrico (50 ml) y una solución de hidróxido sódico (1 N, 50 ml), se secan con sulfato sódico anhidro y se concentran. Se purifica el residuo por cromatografía de columna (10 g de gel de sílice, acetato de etilo al 1 % en éter de petróleo), obteniéndose el compuesto epigrafiado (0,7 g, 3 mmoles, 15,1 %) en forma de aceite amarillo. RMN-H¹ (300 MHz, DMSO-d⁶): 6,05 - 6,03 (m, 1H), 4,17 (d, J = 3 Hz, 2H), 3,78 (t, J = 4,5 Hz, 2H), 2,38 (t, J = 3 Hz, 2H).

20

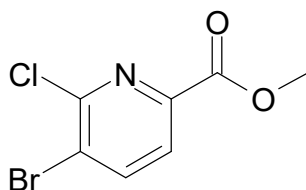
b) 2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano



En atmósfera de nitrógeno se calienta a 80 °C durante una noche una solución del 3, 6-dihidro-2H-piran-4-ilo trifluormetanosulfonato (0,7 g, 3,0 mmoles), el 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (CAN: 3183-34-3, 0,84 g, 3,3 mmoles), un complejo de cloruro de metileno y dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (II) (CAN: 95464-05-4, 0,05 g, 0,06 mmoles) y acetato potásico (0,89 g, 9,0 mmoles) en DMSO (10 ml). A la mezcla reaccionante se le añade agua (50 ml) y se extrae con acetato de etilo (3 x 30 ml). Se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con salmuera, se secan con sulfato sódico anhidro y se concentran. Se purifica el residuo por cromatografía de columna (9 g de gel de sílice, acetato de etilo al 1 % en éter de petróleo), obteniéndose el compuesto epigrafiado (0,32 g, 2 mmoles, 50,5 %) en forma de aceite incoloro. RMN-H¹ (300 MHz, CDCl₃): δ 6,53 (s, 1H), 4,20 (t, J = 3 Hz, 2H), 3,76 (t, J = 6 Hz, 2H), 2,24 (dd, J₁ = 6 Hz, J₂ = 6 Hz, 2H), 1,28 (s, 12H).

30

c) éster metílico del ácido 5-bromo-6-cloro-piridin-2-carboxílico



Se calienta a 60 °C durante 20 h una mezcla del éster metílico del ácido 5-bromo-piridin-2-carboxílico (CAN: 29682-15-3, 50 g, 0,23 moles), el m-CPBA (CAN: 937-14-4, 80 g, 0,46 moles) y 400 ml de cloruro de metileno seco. Luego se trata la mezcla con una solución saturada de sulfito sódico y se extrae con acetato de etilo (2 x 200 ml). Se lava la fase orgánica con salmuera (2 x 200 ml) y se concentra a sequedad. Se purifica el residuo por cromatografía de columna (300 g de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 15 % en éter de petróleo), formándose un aceite marrón. El aceite marrón, el 1-óxido de 5-bromo-2-(metoxicarbonil)piridina (30 g, 0,13 moles) se añade a 0 °C durante 1 h al tricloruro de fosforilo (CAN: 10025-87-3, 80 ml) y se calienta la mezcla a 95 °C durante 1 h. Luego se

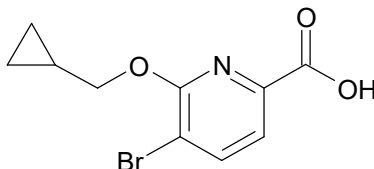
40

45

concentra la mezcla a sequedad, se disuelve el residuo en agua (50 ml), se extrae con acetato de etilo (3 x 50 ml) y se concentra la fase orgánica a sequedad, obteniéndose el producto en forma de sólido blanco (19 g, 59 %); EM (EI): m/e = 249,9 [M+H]⁺.

d) ácido 5-bromo-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico

5

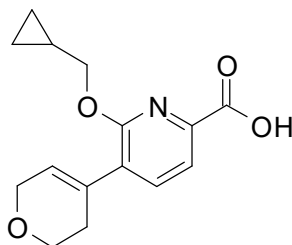


10

Se añade a 0 °C el hidruro sódico (4,83 g, 0,12 moles) al ciclopropanometanol (CAN: 2516-33-8, 30 g) y se agita la mezcla a 0 °C durante 1 h. A la mezcla se le añade el éster metílico del ácido 5-bromo-6-cloro-piridin-2-carboxílico (3 g, 12,75 mmoles). Se calienta la solución obtenida a 90 °C durante 2 h. Se concentra la mezcla a sequedad, se disuelve el residuo en 40 ml de agua, se ajusta a pH 4 con ácido clorhídrico (3 N) y se extrae con acetato de etilo (3 x 30 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua (2 x 30 ml) y salmuera (2 x 50 ml) y se concentran a sequedad, obteniéndose el producto en forma de sólido blanco (2,5 g, 76,7 %); EM (EI): m/e = 272,0 [M+H]⁺.

15

e) ácido 6-(ciclopropilmetoxi)-5-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-piridin-2-carboxílico



20

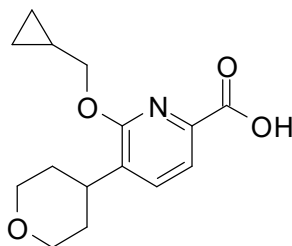
En atmósfera de nitrógeno se calienta a 100 °C durante una noche una solución del ácido 5-bromo-6-(ciclopropilmetoxi)-piridin-2-carboxílico (300 mg, 1,1 mmoles), el 2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (278 mg, 1,3 mmoles), un complejo de cloruro de metileno y dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosino)ferrocenopaldio (II) (CAN: 95464-05-4, 45 mg, 0,06 mmoles), el carbonato sódico (964 mg, 9,1 mmoles) y DMF (10 ml). Se vierte la mezcla reaccionante sobre agua, se extrae con acetato de etilo (30 ml), se ajusta el pH de la fase acuosa a 2 por adición de ácido clorhídrico 1 N y se extrae la mezcla resultante con acetato de etilo (3 x 30 ml). Se reúnen los extractos orgánicos, se lavan seis veces con salmuera, se secan con sulfato sódico anhidro y se concentran. Se purifica el residuo por cromatografía de columna (8 g de gel de sílice, acetato de etilo al 30 % en éter de petróleo), obteniéndose el compuesto epigrafiado (0,15 g, 1 mmol, 49,4 %) en forma de sólido blanco; EM (EI): m/e 276,0 [M+H]⁺.

25

Se reúnen los extractos orgánicos, se lavan seis veces con salmuera, se secan con sulfato sódico anhidro y se concentran. Se purifica el residuo por cromatografía de columna (8 g de gel de sílice, acetato de etilo al 30 % en éter de petróleo), obteniéndose el compuesto epigrafiado (0,15 g, 1 mmol, 49,4 %) en forma de sólido blanco; EM (EI): m/e 276,0 [M+H]⁺.

30

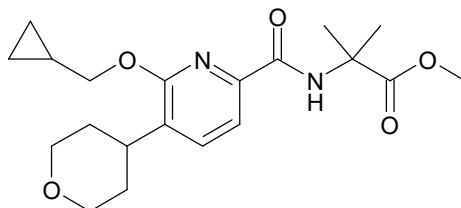
f) ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(tetrahydro-piran-4-il)-piridin-2-carboxílico



35

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 7 b, se obtiene el compuesto epigrafiado (0,15 g, 1 mmol, 99 %) en forma de sólido amarillo a partir del ácido 6-(ciclo-propilmetoxi)-5-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-piridin-2-carboxílico; EM (EI): m/e 270,8 [M+H]⁺.

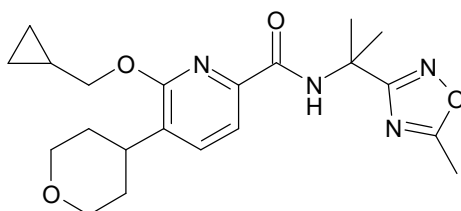
g) 2-[[6-ciclopropilmetoxi-5-(tetrahidro-piran-4-il)-piridin-2-carbonil]-amino]-2-metil-propionato de metilo



5 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando como materiales de partida el ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(tetrahidropiran-4-il)-piridin-2-carboxílico y el éster metílico de la 2-metilalanina, EM (EI): m/e 377,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 10

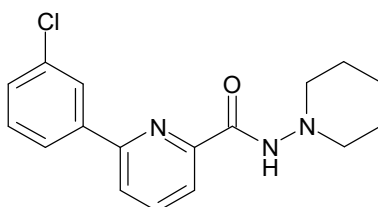
10 [1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(tetrahidro-piran-4-il)-piridin-2-carboxílico



15 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando como materiales de partida el ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(tetrahidro-piran-4-il)-piridin-2-carboxílico (ejemplo 9 f) y la α,α,5-trimetil-1,2,4-oxadiazol-3-metanamina (CAN: 1153831-97-0), EM (EI): m/e 401,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 11

20 piperidin-1-ilamida del ácido 6-(3-cloro-fenil)-piridin-2-carboxílico

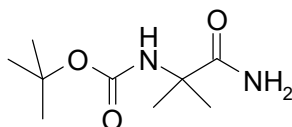


25 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando como materiales de partida el ácido 6-(3-clorofenil)-2-piridinacarboxílico (CAN: 863704-38-5) y la 1-piperidinamina (CAN: 2213-43-6), EM (EI): m/e 316,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 12

30 (1-metil-1-tiazol-2-il-etil)-amida del ácido 6-(3-cloro-fenil)-piridin-2-carboxílico

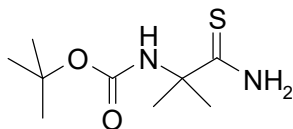
35 a) 1-amino-2-metil-1-oxopropan-2-ilcarbamato de *tert*-butilo



40 Se agita a temperatura ambiente durante 20 min una mezcla del ácido 2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-2-metilpropanoico (CAN: 30992-29-1, 20 g, 98 mmoles), el dicarbonato de di-*tert*-butilo (CAN: 24424-99-5, 27,67 g, 147 mmoles), la piridina (4,6 ml) y el acetonitrilo (500 ml). Se le añade por goteo amoníaco (10 ml) durante 20 min.

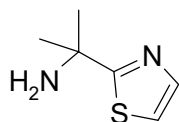
Se agita la mezcla reaccionante resultante durante 4 h. Después de eliminar la mayor parte del disolvente a presión reducida, se filtra el sólido y se lava con acetonitrilo. Se lleva el sólido a sequedad a presión reducida, obteniéndose el compuesto epigrafiado (17,5 g, 88 %) en forma de sólido blanco; EM (EI): m/e 225,1 [M+Na]⁺.

- 5 b) 1-amino-2-metil-1-tioxopropan-2-ilcarbamato de *tert*-butilo



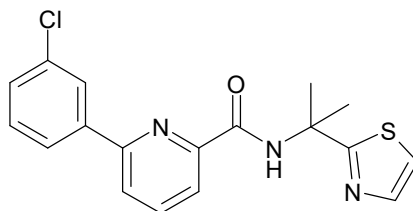
- 10 A una mezcla del 1-amino-2-metil-1-oxopropan-2-il-carbamato de *tert*-butilo (10 g, 49 mmoles) en tolueno (200 ml) se le añade el reactivo de Lawesson (CAN: 19172-47-5, 10 g, 25 mmoles). Se calienta la suspensión a 90 °C y se agita durante 6 h. Después de la evaporación de los disolventes se purifica el residuo por cromatografía de columna (120 g de gel de sílice) eluyendo con acetato de etilo al 30 % en éter de petróleo, obteniéndose el compuesto epigrafiado (6 g, 56 %); EM: m/e 241,2 [M+Na]⁺.

- 15 c) α,α -dimetil-2-tiazolmetanamina



- 20 Se agita a 120 °C durante 4 h una mezcla del 1-amino-2-metil-1-tioxopropan-2-ilcarbamato de *tert*-butilo (5,31 g, 24 mmoles), el 2-bromo-1,1-dimetoxietano (CAN: 7252-83-7, 5,11 g, 30 mmoles), el TsOH (0,49 g, 3 mmoles) y ácido acético (50 ml). Después de la evaporación de los disolventes se diluye el residuo con acetato de etilo (50 ml) y agua (50 ml). Se lava la fase acuosa con acetato de etilo (3 x 50 ml). Se liofiliza la fase acuosa, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido marrón (2,1 g, 65 %); EM (CL/EM) = 143,1 [M+H]⁺.

- 25 d) (1-metil-1-tiazol-2-il-etil)-amida del ácido 6-(3-cloro-fenil)-piridin-2-carboxílico

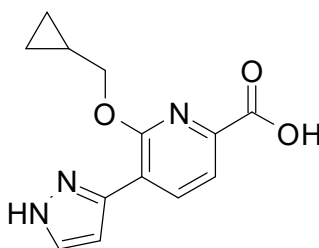


- 30 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando como materiales de partida el ácido 6-(3-clorofenil)-2-piridinacarboxílico (CAN: 863704-38-5) y la α,α -dimetil-2-tiazolmetanamina (CAN: 1082393-38-1), EM (CL/EM) = 358,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 13

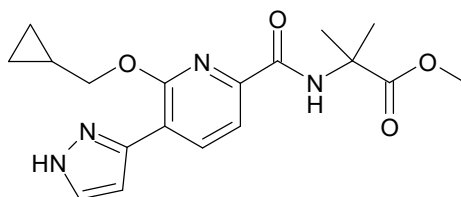
- 35 2-[[6-ciclopropilmetoxi-5-(1H-pirazol-3-il)-piridin-2-carbonil]-amino]-2-metil-propionato de metilo

- a) ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(1H-pirazol-3-il)-piridin-2-carboxílico



En atmósfera de nitrógeno se calienta a 100 °C durante 5 h una solución del ácido 5-bromo-6-(ciclopropilmetoxi)-piridin-2-carboxílico (ejemplo 9 d, 0,4 g, 1,5 mmoles), el ácido 1H-pirazol-3-ilborónico (CAN: 376584-63-3, 0,2 g, 1,8 mmoles), un complejo de cloruro de metileno y dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (II) (CAN: 95464-05-4, 60 mg, 0,07 mmoles) y carbonato sódico (1,3 g, 12 mmoles) en DMF (10 ml). Se vierte la mezcla reaccionante sobre agua y se extrae con acetato de etilo (30 ml). Se ajusta el pH de la fase acuosa a 2 por adición de ácido clorhídrico 1 N y se extrae la mezcla resultante con acetato de etilo (3 x 30 ml). Se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con agua y salmuera, se secan con sulfato sódico anhidro y se concentran. Se purifica el residuo por cromatografía de columna (15 g de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 30 % en éter de petróleo), obteniéndose el compuesto epigrafiado (0,23 g, 1 mmol, 60,3 %) en forma de sólido blanco; EM (EI): m/e 260,1 [M+H]⁺.

b) 2-[[6-ciclopropilmetoxi-5-(1H-pirazol-3-il)-piridin-2-carbonil]-amino]-2-metil-propionato de metilo

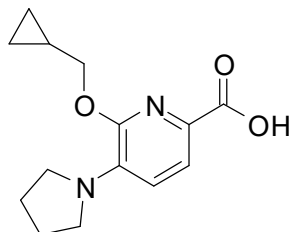


Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando como materiales de partida el ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(1H-pirazol-3-il)-piridin-2-carboxílico y el éster metílico de la 2-metil-alanina, EM (CL/EM) = 359,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 14

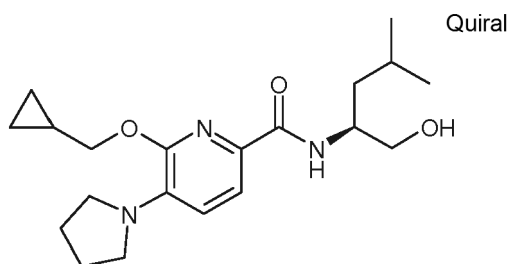
((S)-1-hidroximetil-3-metil-butil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-pirrolidin-1-il-piridin-2-carboxílico

a) ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-pirrolidin-1-il-piridin-2-carboxílico



En atmósfera de nitrógeno se calienta a 95 °C durante 20 h una mezcla del ácido 5-bromo-6-(ciclopropilmetoxi)-piridin-2-carboxílico (ejemplo 9 d, 600 mg, 2 mmoles), la pirrolidina (CAN: 123-75-1, 1,57 g, 22 mmoles), el tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (CAN: 52409-22-0, 202 mg 0,2 mmoles), el rac-BINAP (CAN: 76189-55-4, 275 mg, 0,4 mmoles), el Cs₂CO₃ (2,88 mg, 9 mmoles) y tolueno (50 ml). Se diluye la mezcla con metanol (30 ml), se filtra y se concentra el líquido filtrado a sequedad. Se purifica el residuo por cromatografía de columna (5 g de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 10 % en éter de petróleo), obteniéndose el producto en forma de sólido blanco (0,26 g, 45 %), EM (CL/EM) = 263,1 [M+H]⁺.

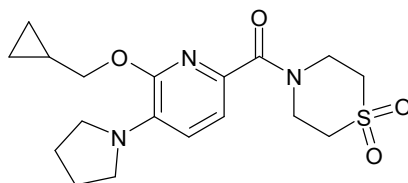
b) ((S)-1-hidroximetil-3-metil-butil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-pirrolidin-1-il-piridin-2-carboxílico



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando como materiales de partida el ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-pirrolidin-1-il-piridin-2-carboxílico y el (2S)-2-amino-4-metil-1-pentanol (CAN: 7533-40-6), EM (CL/EM) = 362,2 [M+H]⁺.

5 Ejemplo 15

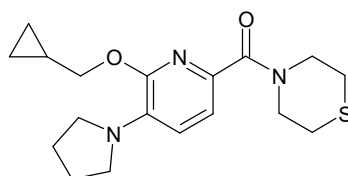
(6-ciclopropilmetoxi-5-pirrolidin-1-il-piridin-2-il)-(1,1-dioxidotetrahydro-2H-tiopian-4-il)-metanona



10 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando como materiales de partida el ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-pirrolidin-1-il-piridin-2-carboxílico (ejemplo 14 a) y el 1,1-dióxido de la tiomorfolina (CAN: 39093-93-1), EM (CL/EM) = 380,1 [M+H]⁺.

15 Ejemplo 16

(6-ciclopropilmetoxi-5-pirrolidin-1-il-piridin-2-il)-tiomorfolin-4-il-metanona

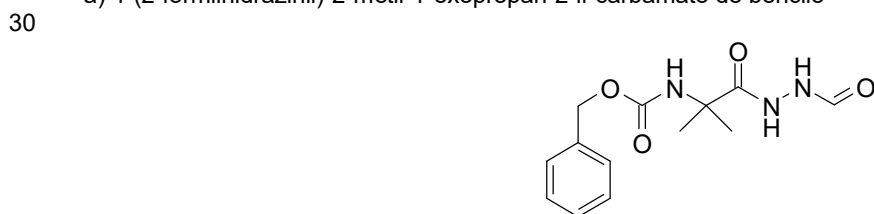


20 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando como materiales de partida el ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-pirrolidin-1-il-piridin-2-carboxílico (ejemplo 14 a) y la tiomorfolina (CAN: 123-90-0), EM (CL/EM) = 348,1 [M+H]⁺.

25 Ejemplo 17

(1-metil-1-[1,3,4]oxadiazol-2-il-etil)-amida del ácido 6-(3-cloro-fenil)-piridin-2-carboxílico

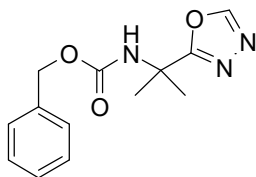
a) 1-(2-formilhidrazinil)-2-metil-1-oxopropan-2-il-carbamato de bencilo



35 Se agita a temperatura ambiente durante 15 min una mezcla del ácido 2-(benciloxycarbonilamino)-2-metilpropanoico (ejemplo 8 a, 1,9 g, 8 mmoles), el HATU (CAN: 148893-10-1, 3,97 g, 10 mmoles), la N-metilmorfolina (CAN: 109-02-4, 2,43 g, 24 mmoles) y la DMF (20 ml). Se le añade el hidrazinacarboxaldehído (CAN: 624-84-0, 0,53 g, 9 mmoles) y se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante una noche. Después de la evaporación de los disolventes se diluye el residuo con acetato de etilo (30 ml) y agua (30 ml). Se lava la fase orgánica con una solución saturada de bicarbonato sódico (30 ml), ácido clorhídrico (30 ml, 1 M) y salmuera (30 ml) y se seca con sulfato sódico anhidro. Por eliminación del disolvente a presión reducida se obtiene los compuestos epigrafiados en forma de aceite amarillo (2,1 g, 94 %); EM: m/e 280,1 [M+H]⁺.

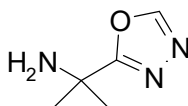
40

b) 2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)propan-2-ilcarbamato de bencilo



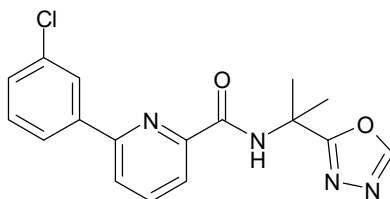
5 A una suspensión del 1-(2-formilhidrazinil)-2-metil-1-oxopropan-2-ilcarbamato de bencilo (0,9 g, 3 mmoles) y la PPh₃ (CAN: 603-35-0, 1,268 g, 5 mmoles) en acetonitrilo (20 ml) se le añaden la DIPEA (CAN: 7087-68-5, 1,249 g, 10 mmoles) y el hexacloroetano (CAN: 67-72-1, 0,991 g, 4 mmoles). En atmósfera de nitrógeno se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 4 h. Después de la evaporación de los disolventes, se diluye el residuo con acetato de etilo (30 ml) y agua (30 ml). Se lava la fase orgánica con salmuera (30 ml), se seca con sulfato sódico anhidro y se concentra. Se purifica el residuo restante por cromatografía de columna (30 g de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 10 % en éter de petróleo), obteniéndose el compuesto epigrafiado (1 g, pureza = 30 %, 36 %) en forma de aceite incoloro que contiene OPPh₃ y PPh₃; EM: m/e = 262,2 [M+H]⁺.

c) 1-metil-1-[1,3,4]oxadiazol-2-il-etilamina



15 Se trata con hidrógeno del balón una solución del 2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)propan-2-ilcarbamato de bencilo (1 g, pureza = 30 %) y Pd al 10 % sobre C (0,06 g) en etanol (30 ml) y se agita a temperatura ambiente durante una noche. Después de filtrar se concentra el líquido filtrado, obteniéndose el producto en bruto que se emplea directamente en el siguiente paso de reacción sin más purificación, pero todavía contiene OPPh₃ y PPh₃; EM: m/e 128,1 [M+H]⁺.

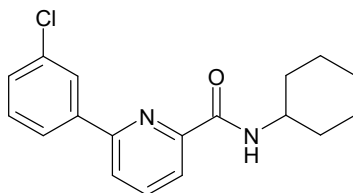
d) (1-metil-1-[1,3,4]oxadiazol-2-il-etil)-amida del ácido 6-(3-cloro-fenil)-piridin-2-carboxílico



25 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando el ácido 6-(3-clorofenil)-2-piridin-carboxílico (CAN: 863704-38-5) y la 1-metil-1-[1,3,4]oxa-diazol-2-il-etilamina como materiales de partida, EM (CL/EM) = 343,0 [M+H]⁺.

30 Ejemplo 18

ciclohexilamida del ácido 6-(3-cloro-fenil)-piridin-2-carboxílico

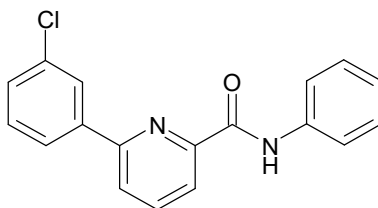


35 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando el ácido 6-(3-clorofenil)-2-piridin-carboxílico (CAN: 863704-38-5) y la ciclohexanamina (CAN: 108-91-8) como materiales de partida, EM (EI) m/e : 315,1 [M+H]⁺.

40

Ejemplo 19

fenilamida del ácido 6-(3-cloro-fenil)-piridin-2-carboxílico

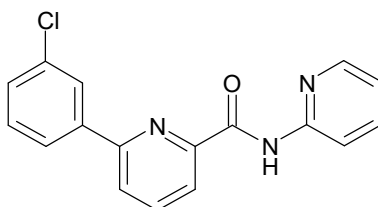


5

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando el ácido 6-(3-clorofenil)-2-piridin-carboxílico (CAN: 863704-38-5) y la anilina (CAN: 62-53-3) como materiales de partida, EM (EI) m/e: 309,1 [M+H]⁺.

10 Ejemplo 20

piridin-2-ilamida del ácido 6-(3-cloro-fenil)-piridin-2-carboxílico

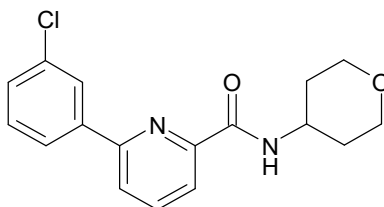


15

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando el ácido 6-(3-clorofenil)-2-piridin-carboxílico (CAN: 863704-38-5) y la 2-piridinamina (CAN: 504-29-0) como materiales de partida, EM (EI) m/e: 310,0 [M+H]⁺.

20 Ejemplo 21

(tetrahidro-piran-4-il)-amida del ácido 6-(3-cloro-fenil)-piridin-2-carboxílico



25

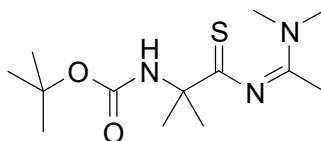
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando el ácido 6-(3-clorofenil)-2-piridin-carboxílico (CAN: 863704-38-5) y la tetrahidro-2H-piran-4-amina (CAN: 38041-19-9) como materiales de partida, EM (CL/EM) = 317,1 [M+H]⁺.

30 Ejemplo 22

[1-metil-1-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-etil]-amida del ácido 6-(3-cloro-fenil)-piridin-2-carboxílico

a) 1-(1-(dimetilamino)etilidenoamino)-2-metil-1-tioxo-propan-2-ilcarbamato de *terc*-butilo

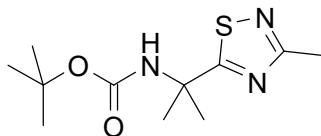
35



40

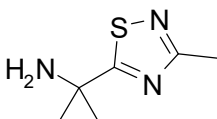
Se agita a temperatura ambiente durante 24 h una mezcla del 1-amino-2-metil-1-tioxopropan-2-ilcarbamato de *terc*-butilo (ejemplo 12b, 0,218 g, 1 mmol), la 1,1-dimetoxi-N,N-dimetiletanamina (CAN: 18871-66-4, 0,16 g, 1,2 mmoles) y el cloruro de metileno (10 ml). Se concentra esta, obteniéndose el producto en bruto, que se emplea directamente

en el paso siguiente sin más purificación (0,28 g, 98 %) en forma de aceite amarillo; EM (EI) m/e = 288,2 [M+H]⁺.
b) 2-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)propan-2-ilcarbamato de *tert*-butilo



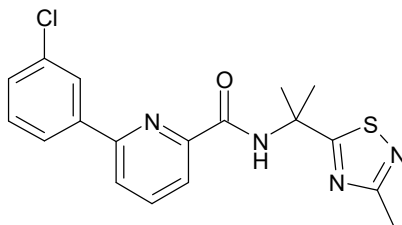
5 Se agita a temperatura ambiente durante 2 h una mezcla del 1-(1-(dimetilamino)etilidenoamino)-2-metil-1-tioxopropan-2-ilcarbamato de *tert*-butilo (2,9 g, 10 mmoles), el ácido hidroxilamin-O-sulfónico (CAN: 2950-43-8, 1,37 g, 12 mmoles), la piridina (1,6 g, 20,2 mmoles), el metanol (4 ml) y el etanol (20 ml). Después de la evaporación de los disolventes se diluye el residuo con acetato de etilo (40 ml) y agua (40 ml). Se lava la fase orgánica con salmuera (40 ml), se seca con sulfato sódico anhidro y se concentra, obteniéndose el producto en bruto (2,5 g, 96 %) en forma de aceite amarillo. Se emplea el producto directamente en el paso siguiente sin más purificación; EM (EI): m/e 258,2 [M+H]⁺.

15 c) 1-metil-1-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-etilamina



20 Se agita a temperatura ambiente durante 1 h una solución del 2-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)propan-2-ilcarbamato de *tert*-butilo (0,15 g, 0,58 mmoles) en una solución saturada de ácido clorhídrico en acetato de etilo (10 ml). Se le añade agua (20 ml). Se lava la fase acuosa con acetato de etilo (2 x 20 ml). Se ajusta el pH de la fase acuosa a 9~10 con una solución de hidróxido sódico (2 M) y se extrae con acetato de etilo (3 x 20 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera (20 ml), se secan con sulfato sódico anhidro y se concentran, obteniéndose el producto (0,08 g, 87 %) en forma de aceite amarillo; EM (EI): m/e 231,1 [M+H]⁺.

25 d) [1-metil-1-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-etil]-amida del ácido 6-(3-cloro-fenil)-piridin-2-carboxílico

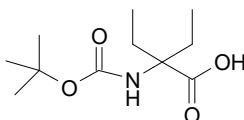


30 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando el ácido 6-(3-clorofenil)-2-piridin-carboxílico (CAN: 863704-38-5) y la 1-metil-1-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-etilamina como materiales de partida, EM (CL/EM) = 373,0 (M+H).

Ejemplo 23

35 (1-dimetilcarbamoil-1-etil-propil)-amida del ácido 6-(3-cloro-fenil)-piridin-2-carboxílico

a) ácido 2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-2-etilbutanoico

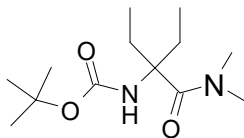


40 Se mezcla el ácido 3-aminopentano-3-carboxílico (CAN: 2566-29-2, 2,0 g, 15,3 mmoles) con dioxano (100 ml), formándose una suspensión incolora. Se le añade por goteo a 0 °C durante 10 min el hidróxido sódico (22,7 ml, 22,7 mmoles, 1 N), formándose una solución incolora. Se le añade en tres porciones el dicarbonato de di-*tert*-butilo (CAN: 24424-99-5, 6,7 g, 30,9 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante durante 30 min, formándose una suspensión incolora. Se le añade dioxano (30 ml) (usando menos disolvente se forma una suspensión densa) y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 17 h. Se concentra la mezcla reaccionante con vacío hasta un

volumen de 50 ml y se vierte sobre 200 ml de agua. Se lava la mezcla con acetato de etilo (3 x 80 ml). Se reúnen las fases acuosas, se les añade ácido clorhídrico 2 N para ajustar el pH a 2 y se extrae la mezcla con acetato de etilo (3 x 60 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico anhidro y se concentran con vacío, obteniéndose el producto (1,0 g, 28 %).

5

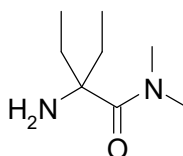
b) 3-(dimetilcarbamoil)pentan-3-ilcarbamato de *tert*-butilo



10 Se añaden el ácido 2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-2-etil-butanoico ((200 mg, 0,87 mmoles), el HATU (CAN: 148893-10-1, 660 mg, 1,74 mmoles) y la trietilamina (CAN: 121-44-8, 260 mg, 2,61 mmoles) a una solución del clorhidrato de la dimetilamina (CAN: 506-59-2, 117 mg, 1,74 mmoles) en DMF (10 ml). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante una noche. Se vierte la mezcla sobre agua (20 ml) y se extrae con acetato de etilo (30 ml). Se lavan los extractos orgánicos con salmuera, se secan con sulfato sódico anhidro, se concentran y se purifican por HPLC preparativa (eluyendo con acetato de etilo al 30 % en éter de petróleo), obteniéndose el producto (120 mg, 53,7 %); EM (EI): m/e = 259,2 [M+H]⁺.

15

c) clorhidrato de la 2-amino-2-etil,N,N-dimetil-butanamida



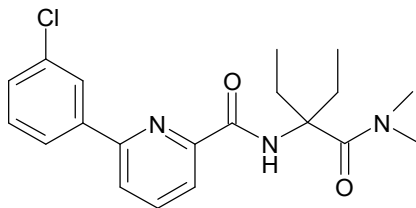
ClH

20

Se añade el 3-(dimetilcarbamoil)pentan-3-ilcarbamato de *tert*-butilo (0,12 g, 0,47 mmoles) a una solución saturada de ácido clorhídrico en acetato de etilo (5 ml) y se agita la mezcla durante una noche. Se elimina el disolvente a presión reducida, obteniéndose el producto en bruto (0,1 g); EM (EI): m/e = 159,2 [M+H]⁺.

25

d) (1-dimetilcarbamoil-1-etil-propil)-amida del ácido 6-(3-cloro-fenil)-piridin-2-carboxílico

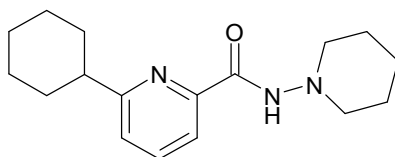


30 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando el ácido 6-(3-clorofenil)-2-piridin-carboxílico (CAN: 863704-38-5) y la 2-amino-2-etil,N,N-di-metil-butiramida como materiales de partida, EM (EI): 374,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 24

35

piperidin-1-ilamida del ácido 6-ciclohexil-piridin-2-carboxílico

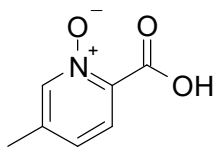


40 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando como materiales de partida el ácido 6-ciclohexil-piridin-2-carboxílico (ejemplo 7 b) y la 1-piperidinamina (CAN: 2213-43-6), EM (EI): 288,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 25

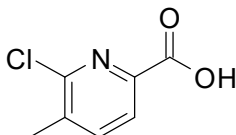
[5-metil-6-(piperidina-1-sulfonyl)-piridin-2-il]-piperidin-1-il-metanona

5 a) 1-óxido del ácido 5-metil-2-piridinacarboxílico



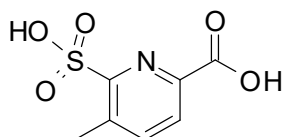
10 Se añade el m-CPBA (CAN: 937-14-4, 5,0 g, 29,2 mmoles) a una solución del ácido 5-metil-piridin-2-carboxílico (CAN: 4434-13-3, 2,0 g, 14,6 mmoles) en cloruro de metileno (50 ml) y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante una noche. Se filtra el sólido, se trata con una solución saturada de tiosulfato sódico (50 ml) y se extrae la mezcla con cloruro de metileno (3 x 60 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico anhidro y se concentran con vacío, obteniéndose un sólido amarillo que se lava con éter (5 x 20 ml), obteniéndose el producto (0,9 g, 40,3 %); EM (EI): m/e = 154,1 [M+H]⁺.

15 b) ácido 6-cloro-5-metil-piridin-2-carboxílico



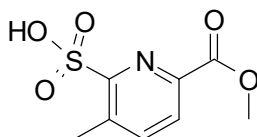
20 Se añade el 1-óxido del ácido 5-metil-2-piridin-carboxílico (0,9 g, 5,88 mmoles) al tricloruro de fosforilo (30 ml). Se agita la mezcla a 105 °C durante 3 h. Luego se enfría la mezcla a temperatura ambiente, se vierte lentamente sobre agua-hielo y se extrae con cloruro de metileno (4 x 30 ml). Se lava la fase orgánica con salmuera (50 ml), se seca con sulfato sódico anhidro y se concentra, obteniéndose el producto en bruto (0,85 g, 84,3 %); EM (EI): m/e = 172,0 [M+H]⁺.

25 c) ácido 5-metil-6-sulfo-piridin-2-carboxílico



30 Se vierten el ácido 6-cloro-5-metil-piridin-2-carboxílico (0,85 g, 4,97 mmoles) y el sulfito sódico (CAN: 7757-83-7, 1,5 g, 11,9 mmoles) sobre agua (3 ml) y etanol (3 ml). En un tubo sellado se calienta la mezcla a 180 °C durante 4 h. Luego se enfría la mezcla a temperatura ambiente y precipita un sólido, que se elimina por filtración. Se concentra el líquido filtrado y se vierte sobre agua (20 ml). Se lava la fase acuosa con acetato de etilo (2 x 20 ml). Después se ajusta el pH de la fase acuosa a 2 con ácido clorhídrico 2 N. Se elimina el agua con vacío, obteniéndose el producto en forma de sólido (1,2 g); EM (EI): m/e = 218,0 [M+H]⁺.

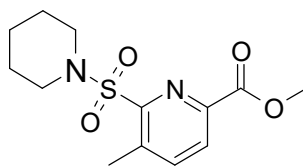
35 d) éster metílico del ácido 5-metil-6-sulfo-piridin-2-carboxílico



40 A una mezcla del ácido 5-metil-6-sulfo-piridin-2-carboxílico (0,8 g, 3,69 mmoles) en metanol (20 ml) se le añade el cloruro de hidrógeno 4 N en dioxano (8 ml). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante una noche. Se filtra el sólido no disuelto y se concentra el líquido filtrado, obteniéndose el producto en forma de sólido amarillo 0,5 g; EM (EI): m/e = 232,0 [M+H]⁺.

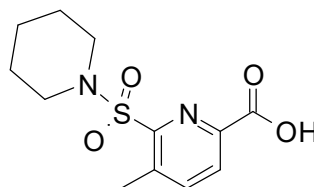
45

e) éster metílico del ácido 5-metil-6-(piperidina-1-sulfonil)-piridin-2-carboxílico



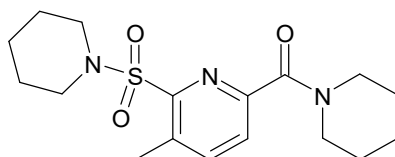
5 Se añaden el éster metílico del ácido 5-metil-6-sulfo-piridin-2-carboxílico (340 mg, 1,47 mmoles), el cloruro de tionilo (CAN: 7719-09-7, 1 ml) y 1 gota de DMF al cloruro de metileno (10 ml) y se agita la mezcla a 40 °C durante 2 h. Se enfría la mezcla a temperatura ambiente y se le añade la piperidina (CAN: 110-89-4, 1,0 g, 12 mmoles) en cloruro de metileno (10 ml). Se elimina el disolvente con vacío y se purifica el producto en bruto por HPLC preparativa (eluyendo con acetato de etilo al 50 % en éter de petróleo), obteniéndose el producto (53 mg, 12 %); EM (EI): m/e = 299,1 [M+H]⁺.

f) ácido 5-metil-6-(piperidina-1-sulfonil)-piridin-2-carboxílico



15 Se añade el éster metílico del ácido 5-metil-6-(piperidina-1-sulfonil)-piridin-2-carboxílico (53 mg, 0,178 mmoles) en dioxano (2 ml) a una solución de hidróxido de litio monohidratado (CAN: 1310-66-3, 0,1 g, 2,38 mmoles) en agua (2 ml) y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 2 h. Se elimina el disolvente con vacío, se le añade agua (10 ml) y se ajusta el pH a 3 con ácido clorhídrico 1 N. Se extrae la mezcla con acetato de etilo (2 x 10 ml). Se lava la fase orgánica con salmuera (20 ml), se seca con sulfato sódico anhidro y se concentra, obteniéndose el producto (36 mg, 71 %); EM (EI): m/e = 285,2 [M+H]⁺.

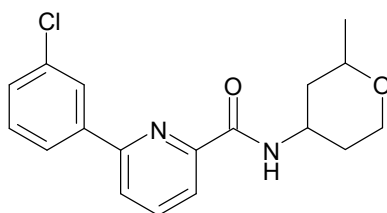
g) [5-metil-6-(piperidina-1-sulfonil)-piridin-2-il]-piperidin-1-il-metanona



25 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando como materiales de partida el ácido 5-metil-6-(piperidina-1-sulfonil)-piridin-2-carboxílico y la piperidina (CAN: 110-89-4), EM (EI): 352,2 [M+H]⁺.

30 Ejemplo 26

(2-metil-tetrahidro-piran-4-il)-amida del ácido 6-(3-cloro-fenil)-piridin-2-carboxílico

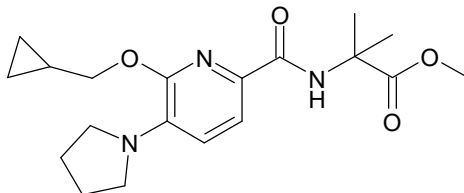


35 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando el ácido 6-(3-clorofenil)-2-piridin-carboxílico (CAN: 863704-38-5) y la tetrahidro-2-metil-2H-piran-4-amina (CAN: 89584-06-5) como materiales de partida, EM (EI): m/e = 331,1 [M+H]⁺.

40

Ejemplo 27

2-[(6-ciclopropilmetoxi-5-pirrolidin-1-il-piridin-2-carbonil)-amino]-2-metil-propionato de metilo



5

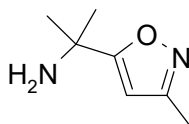
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando como materiales de partida el ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-pirrolidin-1-il-piridin-2-carboxílico (ejemplo 14 a) y el éster metílico de la 2-metil-alanina, EM (CL/EM) = 362,2 [M+H]⁺.

10

Ejemplo 28

[1-metil-1-(3-metil-isoxazol-5-il)-etil]-amida del ácido 6-(3-cloro-fenil)-piridin-2-carboxílico

15 a) 1-metil-1-(3-metil-isoxazol-5-il)-etilamina



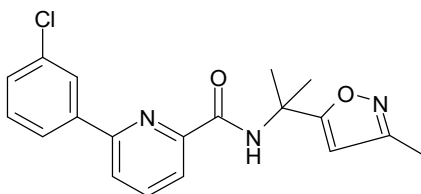
20

A una solución de la oxima del (E)-acetaldehído (CAN: 107-29-9, 1,0 g, 16,9 mmoles), la 2-metilbut-3-ino-2-amina (CAN: 2978-58-7, 1,4 g, 16,9 mmoles) y la trietilamina (CAN: 121-44-8, 0,17 g, 1,69 mmoles) en cloruro de metileno (25 ml) se le añade a 0 °C durante 3 h una solución acuosa de hipoclorito sódico al 5 % (5 %, 42,6 g). Se deja calentar la mezcla reaccionante a 4 °C y se continúa la agitación durante 5 h. Se separa la fase orgánica y se extrae la fase acuosa con cloruro de metileno (50 ml). Se reúnen los extractos de cloruro de metileno, se lavan con una solución acuosa saturada de cloruro sódico (60 ml) y se secan con sulfato magnésico anhidro. Se elimina el disolvente, formándose un aceite amarillo. Se purifica el producto en bruto por cromatografía de columna (30 g de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 30 % en éter de petróleo), obteniéndose el producto en forma de sólido amarillo (0,1 g, 4,2 %); EM (EI): m/e = 141,2 [M+H]⁺.

25

30

b) [1-metil-1-(3-metil-isoxazol-5-il)-etil]-amida del ácido 6-(3-cloro-fenil)-piridin-2-carboxílico



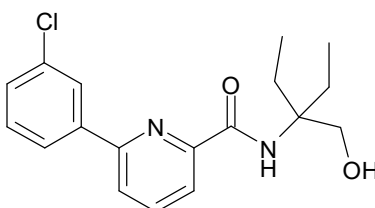
35

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando el ácido 6-(3-clorofenil)-2-piridin-carboxílico (CAN: 863704-38-5) y la 1-metil-1-(3-metil-isoxazol-5-il)-etilamina como materiales de partida, EM (EI): 356,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 29

(1-etil-1-hidroximetil-propil)-amida del ácido 6-(3-cloro-fenil)-piridin-2-carboxílico

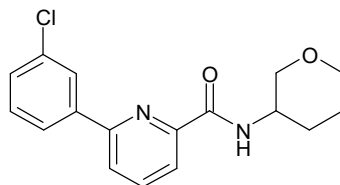
40



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando el ácido 6-(3-clorofenil)-2-piridin-carboxílico (CAN: 863704-38-5) y el 2-amino-2-etil-1-butanol (CAN: 19792-52-0) como materiales de partida, EM (CL/EM) = 333,1 (M+H).

5 Ejemplo 30

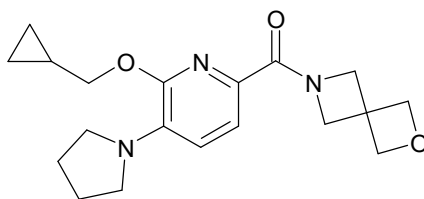
(tetrahidro-piran-3-il)-amida del ácido 6-(3-cloro-fenil)-piridin-2-carboxílico



10 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando el ácido 6-(3-clorofenil)-2-piridin-carboxílico (CAN: 863704-38-5) y la tetrahidro-2H-piran-3-amina (CAN: 120811-32-7) como materiales de partida, EM (CL/EM) = 317,1 (M+H).

15 Ejemplo 31

(6-ciclopropilmetoxi-5-pirrolidin-1-il-piridin-2-il)-(2-oxa-6-aza-espiro[3.3]hept-6-il)-metanona



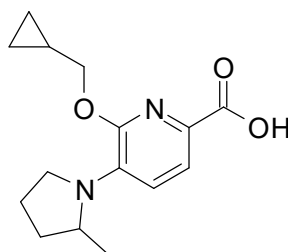
20 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando como materiales de partida el ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-pirrolidin-1-il-piridin-2-carboxílico (ejemplo 14 a) y el 2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptano (CAN: 174-78-7), EM (EI): m/e = 344,3 [M+H]⁺.

25 Ejemplo 32

((S)-1-carbamoil-3-metil-butil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(2-metil-pirrolidin-1-il)-piridin-2-carboxílico

a) ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(2-metil-pirrolidin-1-il)-piridin-2-carboxílico

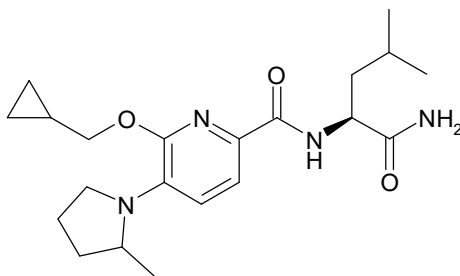
30



35 En atmósfera de nitrógeno se calienta a 90 °C durante una noche una solución del ácido 5-bromo-6-(ciclopropilmetoxi)-piridin-2-carboxílico (ejemplo 9 d, 0,4 g, 1,5 mmoles), la 2-metilpirrolidina (CAN: 765-38-8, 188 mg, 2,2 mmoles), el R-(+)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (CAN: 76189-55-4, 183 mg, 0,3 mmoles), el tris-(dibencilidenoacetona)dipaladio (CAN: 51364-51-3, 135 mg, 0,15 mmoles) y el carbonato de cesio (1,9 g, 6 mmoles) en tolueno (50 ml). Se concentra la mezcla reaccionante a presión reducida. Se disuelve el residuo en agua (10 ml), se extrae con acetato de etilo (30 ml), se ajusta el pH de la fase acuosa a 2 por adición de ácido clorhídrico 1 N y se extrae la mezcla resultante con acetato de etilo (3 x 30 ml). Se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con agua y salmuera, se secan con sulfato sódico y se concentran. Se purifica el residuo por cromatografía de columna (10 g de gel de sílice, acetato de etilo al 50 % en éter de petróleo), obteniéndose el compuesto epigrafiado (0,15 g, 36,9 %) en forma de sólido amarillo; EM (EI): m/e = 277,2 [M+H]⁺.

40

b) ((S)-1-carbamoil-3-metil-butil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(2-metil-pirrolidin-1-il)-piridin-2-carboxílico

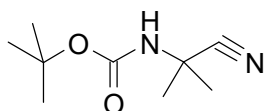


5 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando el ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(2-metil-pirrolidin-1-il)-piridin-2-carboxílico y la (2S)-2-amino-4-metil-pentanamida (CAN: 687-51-4) como materiales de partida, EM (CL/EM) = 389,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 33

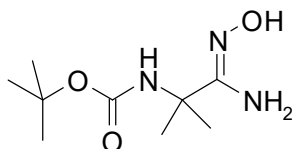
10 [1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-pirrolidin-1-il-piridin-2-carboxílico

a) 2-cianopropan-2-ilcarbamato de *terc*-butilo



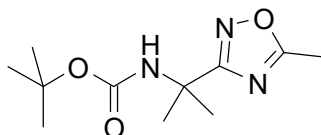
15 A una solución del 1-amino-2-metil-1-oxopropan-2-il-carbamato de *terc*-butilo (ejemplo 12 a, 12,5 g) y la trietilamina (CAN: 121-44-8, 29 g) en cloruro de metileno (150 ml) se le añade por goteo a 0 °C el anhídrido trifluoracético (CAN: 407-25-0, 27,2 g). Se deja calentar la mezcla resultante a temperatura ambiente y se agita durante 4 h. Luego se lava la mezcla con agua, ácido cítrico 5 N y salmuera, se seca la fase orgánica con sulfato sódico anhidro y se concentra, obteniéndose el compuesto epigrafiado (11 g, 97 %) en forma de sólido amarillo; EM: m/e = 207,1 [M+Na]⁺.

25 b) (Z)-1-amino-1-(hidroxiimino)-2-metilpropan-2-il-carbamato de *terc*-butilo



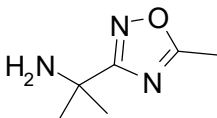
30 Se disuelve carbonato potásico (3,64 g) en agua (12 ml) y se le añade el cloruro de hidroxilamonio (CAN: 5470-11-1, 1,7 g, mmoles). Se le añade una solución del 2-cianopropan-2-ilcarbamato de *terc*-butilo (4,84 g, 26 mmoles) en etanol (42 ml) y se agita la mezcla reaccionante resultante a temperatura ambiente durante 18 h. Se elimina el disolvente a presión reducida y se diluye el residuo con acetato de etilo (20 ml). Se filtra la mezcla y se concentra el líquido filtrado, obteniéndose el producto en bruto (5 g, 87,6 %) en forma de sólido amarillo. EM: m/e = 218,2 [M+H]⁺.

35 c) 2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)propan-2-ilcarbamato de *terc*-butilo



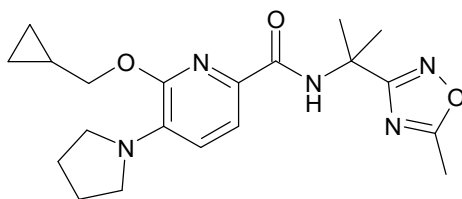
40 A una solución de ácido acético (1,8 g) en DMF (50 ml) se le añade el N,N'-carbonildiimidazol (CAN: 530-62-1, 4,865 g, mmoles). Se agita la solución a temperatura ambiente durante 0,5 h. Se le añade el (Z)-1-amino-1-(hidroxiimino)-2-metilpropan-2-ilcarbamato de *terc*-butilo (6,07 g) y se agita la mezcla reaccionante a 120 °C durante 10 h. Por eliminación del disolvente a presión reducida se forma un aceite amarillo que se purifica por cromatografía de columna (120 g de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 30 % en éter de petróleo), obteniéndose el compuesto epigrafiado (5,38 g, 80 %) en forma de aceite incoloro; EM: m/e = 264,1 [M+Na]⁺.

d) $\alpha,\alpha,5$ -trimetil-1,2,4-oxadiazol-3-metanamina



5 Se disuelve el 2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)propan-2-ilcarbamato de *terc*-butilo (5,38 g) en una solución saturada de ácido clorhídrico en acetato de etilo (30 ml) y se agita a temperatura ambiente durante 1 h. Se le añade agua (50 ml). Se lava la fase acuosa con acetato de etilo (2 x 30 ml) y se ajusta el pH a 9~10 con una solución de hidróxido sódico 1 M. Se extrae la solución con acetato de etilo (2 x 30 ml). Se reúnen los extractos, se lavan con salmuera y se secan con sulfato sódico anhidro. Por eliminación del disolvente a presión reducida se obtiene el compuesto epigrafiado (1,7 g, 54 %) en forma de aceite incoloro; EM: m/e 142,2 [M+H]⁺.

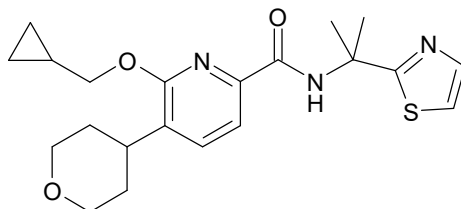
e) [1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-pirrolidin-1-il-piridin-2-carboxílico



15 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando como materiales de partida el ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-pirrolidin-1-il-piridin-2-carboxílico (ejemplo 14 a) y la $\alpha,\alpha,5$ -trimetil-1,2,4-oxadiazol-3-metanamina (CAN: 1153831-97-0), EM (CL/EM):386,2 [M+H]⁺.

20 Ejemplo 34

(1-metil-1-tiazol-2-il-etil)-amida del ácido 6-ciclo-propilmetoxi-5-(tetrahidro-piran-4-il)-piridin-2-carboxílico



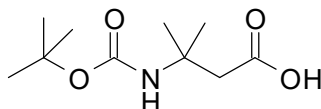
25 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando el ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(tetrahidropiran-4-il)-piridin-2-carboxílico (ejemplo 9 f) y la α,α -dimetil-2-tiazolmetanamina (CAN: 1082393-38-1) como materiales de partida, EM (CL/EM) = 402,1 [M+H]⁺.

30 Ejemplo 35

(1,1-dimetil-3-morfolin-4-il-propil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-pirrolidin-1-il-piridin-2-carboxílico

a) ácido 3-(*terc*-butoxicarbonilamino)-3-metilbutanoico

35

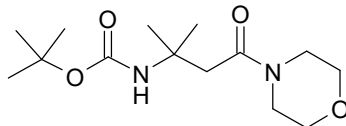


40 Se mezcla el ácido 3-amino-3-metilbutanoico (CAN: 625-05-8, 2,0 g, 17 mmoles) con dioxano (60 ml), formándose una suspensión incolora. Se le añade por goteo a 0 °C durante 10 min una solución de hidróxido sódico 1 N (17,0 ml, 17,0 mmoles). Se le añade dicarbonato de di-*terc*-butilo (4,8 g, 22,2 mmoles) en tres porciones. Se agita la mezcla reaccionante durante 30 min, formándose una suspensión incolora. Se le añade dioxano (30 ml) (usando menos disolvente se forma una suspensión espesa) y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 17 horas. Se concentra la mezcla reaccionante con vacío hasta un volumen de 50 ml y se vierte sobre 200 ml de agua. Se lava la mezcla con acetato de etilo (3 x 80 ml). Se reúnen las fases acuosas, se le añade HCl 2 N y después de ajustar el

pH a 2 se extrae la mezcla con acetato de etilo (3 x 60 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico y se concentran con vacío, obteniéndose el producto (2,7 g, 72,9 %).

b) 2-metil-4-morfolino-4-oxobutan-2-ilcarbamato de *tert*-butilo

5

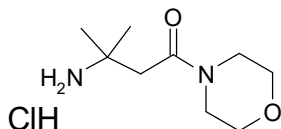


Se añaden el ácido 3-(*tert*-butoxicarbonilamino)-3-metilbutanoico (2,7 g, 12,4 mmoles), el HBTU (CAN: 94790-37-1, 6,1 g, 16,1 mmoles) y la trietilamina (CAN: 121-44-8, 2,5 g, 24,8 mmoles) a una solución de la morfolina (CAN: 110-91-8, 2,2 g, 24,8 mmoles) en cloruro de metileno (50 ml). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante una noche. Se le una solución acuosa de ácido clorhídrico (1 N, 50 ml) y se extrae la mezcla con cloruro de metileno. Se lavan los extractos orgánicos con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y salmuera, se secan con sulfato sódico anhidro, se concentran y se purifican por cromatografía de columna (50 g de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 30 % en éter de petróleo), obteniéndose el producto (2,1 g, 59 %); EM (EI): m/e 287,1 [M+H]⁺.

10

15

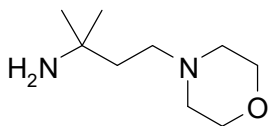
c) clorhidrato de la 3-amino-3-metil-1-morfolinobutan-1-ona



20 Se disuelve el 2-metil-4-morfolino-4-oxobutan-2-il-carbamato de *tert*-butilo (0,5 g, 1,7 mmoles) en una solución saturada de cloruro de hidrógeno en acetato de etilo (20 ml). Se agita la mezcla durante 3 h. Se elimina el disolvente a presión reducida, obteniéndose el producto en bruto (0,55 g).

25 d) 1,1-dimetil-3-morfolin-4-il-propilamina

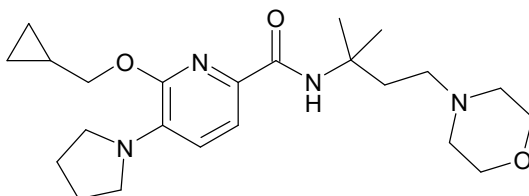
25



30 Se mezclan la 3-amino-3-metil-1-morfolinobutan-1-ona (0,55 g, 2,96 mmoles) y el borano en THF (1 M, 6 ml, 6 mmoles). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante una noche, se le añade otra porción de borano en THF (6 ml) y se agita la mezcla durante un día más. Se le añade metanol (5 ml) y se elimina el disolvente con vacío. Se le añade agua (20 ml) y se extrae la mezcla con acetato de etilo (3 x 20 ml). Según indica el análisis por CL-EM todavía queda producto en la fase acuosa que se extrae ahora con cloruro de metileno (2 x 20 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico anhidro y se elimina el disolvente con vacío, obteniéndose el producto en bruto (0,09 g); EM (EI): m/e = 173,2 [M+H]⁺.

35

c) (1,1-dimetil-3-morfolin-4-il-propil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-pirrolidin-1-il-piridin-2-carboxílico

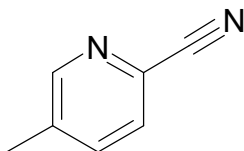


40 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando como materiales de partida el ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-pirrolidin-1-il-piridin-2-carboxílico (ejemplo 14 a) y la 1,1-dimetil-3-morfolin-4-il-propilamina, EM (EI): 417,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 36

(1-metil-1-metilcarbamoil-etil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-metil-piridin-2-carboxílico

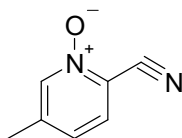
5 a) 5-metil-2-piridinacarbonitrilo



10 Se calienta a 150 °C durante 48 h una solución de la 2-fluor-5-metilpiridina (CAN: 2369-19-9, 10 g, 90 mmoles) y cianuro sódico (8,8 g, 180 mmoles) en DMSO (15 ml). Se le añade agua, se extrae la mezcla resultante con acetato de etilo (3 x 50 ml), se reúnen los extractos, se lavan con una solución de hipoclorito sódico y salmuera, se secan con sulfato sódico anhidro y se concentran. Se purifica el residuo por cromatografía de columna (40 g de gel de sílice, acetato de etilo al 10 % en éter de petróleo), obteniéndose el compuesto epigrafiado (3,2 g, 27 mmoles, 30,1 %) en forma de sólido amarillo; EM (EI): m/e = 119,1 [M+H]⁺.

15

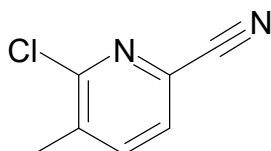
b) 5-metil-1-oxi-piridin-2-carbonitrilo



20 Se añade a temperatura ambiente el m-CPBA en porciones (CAN: 937-14-4, 0,58 g, 3,4 mmoles) a una solución del 5-metil-2-piridinacarbonitrilo (3 g, 25 mmoles) en cloruro de metileno (60 ml) y se calienta la mezcla reaccionante a 60 °C durante una noche. Se lava la mezcla reaccionante con una solución de tiosulfato sódico (3 x 50 ml) y salmuera (3 x 50 ml), se seca con sulfato sódico anhidro y se concentra. Se purifica el residuo por cromatografía de columna (35 g de gel de sílice, acetato de etilo al 50 % en éter de petróleo), obteniéndose el compuesto epigrafiado (2,6 g, 19 mmoles, 77,6 %) en forma de sólido amarillo; EM (EI): m/e = 135,1 [M+H]⁺.

25

c) 6-cloro-5-metilpicolinonitrilo

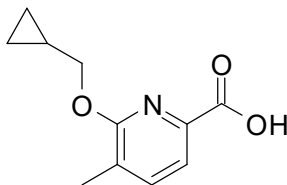


30 Se añade a 0 °C el 5-metil-1-oxi-piridin-2-carbonitrilo en porciones (2,6 g, 19 mmoles) al oxiclورو de fósforo (CAN: 10025-87-3, 20 ml). Se calienta la mezcla reaccionante a 90 °C durante 2 h. Se eliminan los componentes volátiles y se neutraliza el residuo restante con una solución saturada de bicarbonato sódico. Se extrae esta mezcla con acetato de etilo (3 x 30 ml), se reúnen los extractos, se secan con sulfato sódico anhidro y se concentran. Se purifica el residuo por cromatografía de columna (30 g de gel de sílice, acetato de etilo al 10 % en éter de petróleo), obteniéndose el compuesto epigrafiado (1,6 g, 10 mmoles, 54,1 %) en forma de sólido amarillo; EM (EI): m/e = 153,1 [M+H]⁺.

35

d) ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-metil-piridin-2-carboxílico

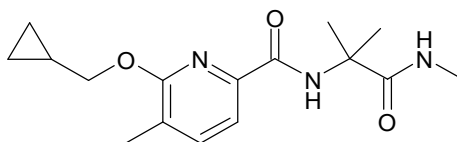
40



Se añade el hidruro sódico en porciones (CAN: 7646-69-7, 1,24 g, 37 mmoles) a una solución del ciclopropanometanol (CAN: 2516-33-8, 20 ml) y se deja reaccionar la mezcla a temperatura ambiente durante 30

min. Se añade el 6-cloro-5-metilpicolinonitrilo (1,1 g, 7,2 mmoles) a la mezcla reaccionante anterior. Se calienta la mezcla reaccionante a 100 °C durante una noche, se trata con agua y se concentra. Se disuelve el residuo en agua y se extrae con acetato de etilo (50 ml). Se ajusta el pH de la fase acuosa a 2 por adición de ácido clorhídrico 1 N y se extrae la mezcla resultante con acetato de etilo (3 x 50 ml). Se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con agua y salmuera, se secan con sulfato sódico anhidro y se concentran. Se purifica el residuo por cromatografía de columna (25 g de gel de sílice, acetato de etilo al 50 % en éter de petróleo), obteniéndose el compuesto epigrafiado (1 g, 5 mmoles, 67 %) en forma de sólido amarillo; EM (EI): m/e = 208,1 [M+H]⁺.

e) (1-metil-1-metilcarbamoil-etil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-metil-piridin-2-carboxílico

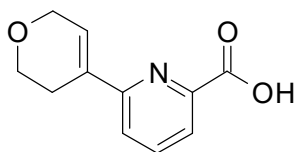


Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando el ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-metil-piridin-2-carboxílico y la 2-amino-N,2-dimetil-propanamida (CAN: 106914-07-2) como materiales de partida, EM (EI): m/e = 318,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 37

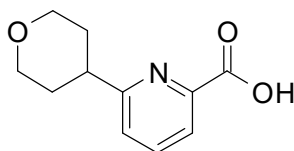
Piperidin-1-ilamida del ácido 6-(tetrahidro-piran-4-il)-piridin-2-carboxílico

a) ácido 6-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-piridin-2-carboxílico



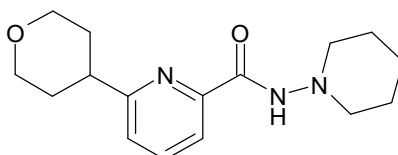
En atmósfera de nitrógeno se agita a 100 °C durante 24 h una solución del ácido 6-bromo-piridin-2-carboxílico (CAN: 21190-87-4, 1 g, 4,9 mmoles), el 2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (ejemplo 9-d, 1,1 g, 5,4 mmoles), un complejo de cloruro de metileno y dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno-paladio (II) (CAN: 95464-05-4, 0,08 g, 0,1 mmoles) y el carbonato potásico (1,37 g, 10 mmoles) en agua (50 ml). Se extrae la mezcla reaccionante con acetato de etilo (50 ml), se ajusta el pH de la fase acuosa a 2 por adición de ácido clorhídrico 1 N y se extrae la mezcla resultante con acetato de etilo (3 x 50 ml). Se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con salmuera (6 x 50 ml), se secan con sulfato sódico anhidro y se concentran. Se purifica el residuo por HPLC preparativa, obteniéndose el compuesto epigrafiado (0,3 g, 1,5 mmoles, 29,5 %) en forma de sólido blanco; EM (EI): m/e = 206,1 [M+H]⁺.

b) ácido 6-(tetrahidro-piran-4-il)-piridin-2-carboxílico



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 7 b, empleando el ácido 6-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-piridin-2-carboxílico y Pd al 10 % sobre C como materiales de partida, EM (EI): m/e 208,1 [M+H]⁺.

c) piperidin-1-ilamida del ácido 6-(tetrahidro-piran-4-il)-piridin-2-carboxílico



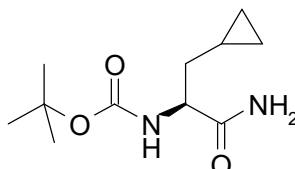
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando el ácido 6-(tetrahidro-piran-4-il)-piridin-2-carboxílico y la 1-piperidinamina (CAN: 2213-43-6) como materiales de partida, EM (CL/EM) = 290,2 [M+H]⁺.

5 Ejemplo 38

[(S)-2-ciclopropil-1-(5-metil-1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 6-(3-cloro-fenil)-piridin-2-carboxílico

10

a) (S)-1-amino-3-ciclopropil-1-oxopropan-2-ilcarbamato de *tert*-butilo

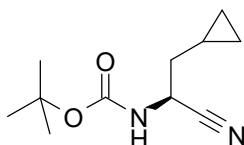


15

Se agita a temperatura ambiente durante 20 min una mezcla del ácido (S)-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-3-ciclopropilpropanoico (CAN: 89483-06-7, 10 g, 44 mmoles), el dicarbonato de di-*tert*-butilo (CAN: 24424-99-5, 14,28 g, 66 mmoles), la piridina (2,4 ml) y el acetonitrilo (200 ml). Se le añade por goteo el amoníaco (10 ml) durante 20 min. Se agita la mezcla reaccionante resultante durante 4 h. Durante la eliminación de la mayor parte del disolvente a presión reducida precipita el producto, se filtra el sólido y se lava con acetonitrilo (20 ml). Se seca el sólido a presión reducida, obteniéndose el compuesto epigrafiado (7,73 g, 78 %) en forma de sólido blanco; EM (EI): m/e 251,2 [M+Na]⁺.

20

b) (S)-1-ciano-2-ciclopropiletilcarbamato de *tert*-butilo

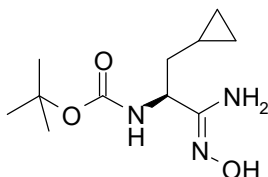


25

A una solución del (S)-1-amino-3-ciclopropil-1-oxo-propan-2-ilcarbamato de *tert*-butilo (3,7 g, 16 mmoles) y la trietilamina (6,55 g, 65 mmoles) en cloruro de metileno (50 ml) se le añade por goteo a 0 °C el anhídrido trifluoroacético (6,81 g, 32 mmoles). Se deja calentar la mezcla resultante a temperatura ambiente y se agita durante 4 h. Se lava la mezcla con agua (150 ml), ácido cítrico (150 ml, 5 M) y salmuera (150 ml). Se seca la fase orgánica con sulfato sódico anhidro y se concentra, obteniéndose el producto (3,31 g, 97 %) en forma de sólido amarillo; EM (EI): m/e 233,1 [M+Na]⁺.

30

c) (S,Z)-1-amino-3-ciclopropil-1-(hidroxiimino)propan-2-ilcarbamato de *tert*-butilo

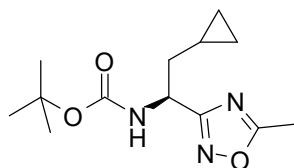


35

Se disuelve carbonato potásico (2,18 g, 16 mmoles) en agua (8 ml) y se le añade el clorhidrato de la hidroxilamina (1,1 g, 16 mmoles). Se le añade a la misma una solución del (S)-1-ciano-2-ciclopropiletilcarbamato de *tert*-butilo (3,31 g, 16 mmoles) en etanol (24 ml) y se agita la mezcla reaccionante resultante durante 72 h. Después de la evaporación de los disolventes se disuelve el residuo con acetato de etilo (20 ml) y se filtra. Se concentra el líquido filtrado, obteniéndose el producto en bruto en forma de sólido amarillo (3,61 g, 94 %); EM (EI): m/e = 244,2 [M+H]⁺.

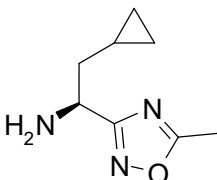
40

d) (S)-2-ciclopropil-1-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-etilcarbamato de *terc*-butilo



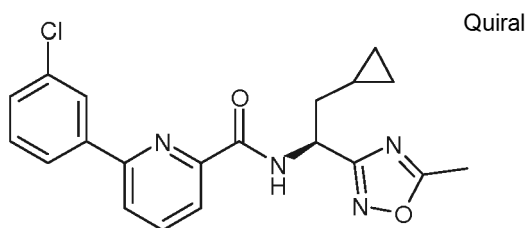
5 A una solución del ácido acético (0,224 g, 4 mmoles) en DMF (5 ml) se le añade el N,N'-carbonildiimidazol (0,6 g, 4 mmoles) y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 0,5 h. Se le añade el (S,Z)-1-amino-3-ciclopropil-1-(hidroxi-imino)propan-2-ilcarbamato de *terc*-butilo (0,84 g, 3 mmoles), se calienta la mezcla a 120 °C y se agita durante 4 h. Después de la evaporación de los disolventes se purifica el residuo por cromatografía de columna (20 g de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 10 % en éter de petróleo), obteniéndose el compuesto epigrafiado (0,5 g; 54 %) en forma de sólido amarillo; EM (EI): m/e 290,1 [M+Na]⁺.

e) (S)-2-ciclopropil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etilamina



15 Se agita a temperatura ambiente durante 1 h una solución del (S)-2-ciclopropil-1-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-etilcarbamato de *terc*-butilo (0,5 g, 2 mmoles) en una solución saturada de ácido clorhídrico (10 ml). Se le añade agua (20 ml). Se lava la fase acuosa con acetato de etilo (2 x 20 ml) y se ajusta el pH a 9~10 con una solución de hidróxido sódico 2 M. Se extrae esta con acetato de etilo (2 x 20 ml). Se lava la fase orgánica con salmuera (20 ml), se seca con sulfato sódico anhidro y se concentra, obteniéndose el producto en bruto en forma de sólido blanco (0,25 g, 80 %); EM (EI): m/e 168,2 [M+H]⁺.

f) [(S)-2-ciclopropil-1-(5-metil-1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 6-(3-cloro-fenil)-piridin-2-carboxílico



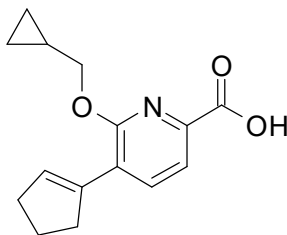
25 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando el ácido 6-(3-clorofenil)-2-piridin-carboxílico (CAN: 863704-38-5) y la (S)-2-ciclopropil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etilamina como materiales de partida, EM (EI): m/e 383,1 [M+H]⁺.

30 Ejemplo 39

(5-ciclopentil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-il)-(1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)-metanona

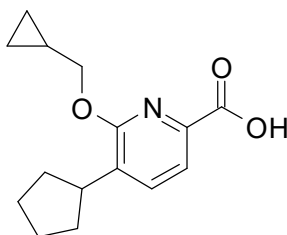
35

a) ácido 5-ciclopentenil-6-(ciclopropilmetoxi)-piridin-2-carboxílico



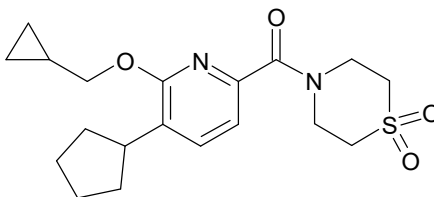
5 Se vierte una mezcla del ácido 5-bromo-6-(ciclopropil-metoxi)-piridin-2-carboxílico (ejemplo 9 d, 1,0 g, 4 mmoles), el
 2-ciclopentenil-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxo-borolano (CAN: 287944-10-9, 0,86 g, 4 mmoles), un complejo de cloruro
 de metileno y dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno-paladio (II) (CAN: 95464-05-4, 150 mg 0,18 mmoles) y
 una solución acuosa de carbonato sódico (2 N, 16 ml) sobre la DMF (10 ml). Se calienta la mezcla a 100 °C durante
 una noche; se diluye la solución con agua (15 ml), se extrae con acetato de etilo (30 ml), se ajusta el pH de la fase
 10 acuosa a 3,0 con ácido clorhídrico (3 N) y se extrae con acetato de etilo (2 x 50 ml). Se reúnen las fases orgánicas,
 se lavan con agua (2 x 100 ml) y salmuera (80 ml) y se concentran a sequedad. Se purifica el residuo por
 cromatografía de columna (8 g de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 15 % en éter de petróleo),
 obteniéndose el producto (0,85 g, 89 %) en forma de sólido blanco; EM (CL/EM) = 260,1 [M+H]⁺.

15 b) ácido 5-ciclopentil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico



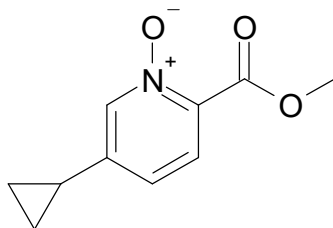
20 En atmósfera de hidrógeno se agita a temperatura ambiente durante 4 h una mezcla del ácido 5-ciclopentenil-6-
 (ciclopropilmetoxi)-piridin-2-carboxílico (0,95 g, 4 mmoles) y Pd sobre C (al 10 % p/p, 0,2 g) en 30 ml de etanol. Se
 filtra la mezcla y se concentra el líquido filtrado a sequedad, obteniéndose el producto (0,76 g, 79 %) en forma de
 sólido blanco. se emplea el producto directamente en el paso siguiente; EM (CL/EM) = 262,1 [M+H]⁺.

25 c) (5-ciclopentil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-il)-(1,1-dioxidotetrahydro-2H-tiopiran-4-il)-metanona



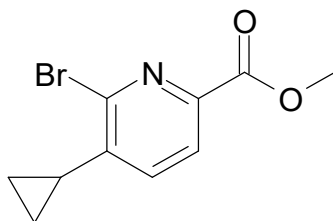
30 (3 x 20 ml) Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico anhidro y se concentran, formándose el
 producto en bruto. Se purifica el producto en bruto por cromatografía de columna flash (50 g de gel de sílice,
 eluyendo con acetato de etilo al 20 % en éter de petróleo), obteniéndose el producto (0,8 g, 45 %); EM (EI): m/e
 178,1 [M+H]⁺.

b) éster metílico del ácido 5-ciclopropil-1-oxi-piridin-2-carboxílico



5 Se añaden el éster metílico del ácido 5-ciclopropil-piridin-2-carboxílico (0,8 g, 5 mmoles) y el m-CPBA (CAN: 937-14-4, 1,2 g, 7 mmoles) al cloruro de metileno (15 ml). Se agita la mezcla a 60 °C durante 6 horas. Después se concentra la mezcla al producto en bruto. Se purifica el producto en bruto por cromatografía de columna flash (20 g de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo), obteniéndose el producto (0,3 g, 34 %); EM (EI): m/e 194,1 [M+H]⁺.

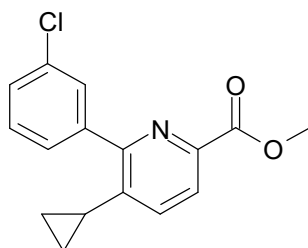
10 c) éster metílico del ácido 6-bromo-5-ciclopropil-piridin-2-carboxílico



15 Se añade el éster metílico del ácido 5-ciclopropil-1-oxi-piridin-2-carboxílico (0,3 g, 2 mmoles) al oxibromuro de fósforo (CAN: 7789-59-5, 5 g, 17 mmoles). Se agita la mezcla a 80 °C durante 2 h. Después se vierte la solución reaccionante sobre agua (30 ml) y se extrae con acetato de etilo (3 x 10 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico anhidro y se concentran, formándose el producto en bruto. Se purifica el producto en bruto por cromatografía de columna flash (10 g de gel de sílice, acetato de etilo al 20 % en éter de petróleo), obteniéndose el producto (0,1 g, 25 %); EM: (EI) m/e 256,0 [M+H]⁺.

20

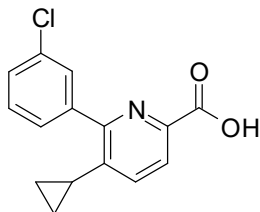
d) éster metílico del ácido 6-(3-cloro-fenil)-5-ciclopropil-piridin-2-carboxílico



25 En atmósfera de nitrógeno se añaden el éster metílico del ácido 6-bromo-5-ciclo-propil-piridin-2-carboxílico (0,1 g, 0,4 mmoles), el ácido 3-clorofenilborónico (CAN: 63503-60-6, 0,08 g, 0,5 mmoles), un aducto de cloruro de metileno y el dicloruro 1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno-paladio (II) (CAN: 95464-05-4, 50 mg) y el carbonato de cesio (CAN: 534-17-8, 0,2 g, 0,6 mmoles) al 1,4-dioxano (10 ml). Se agita la mezcla a 110 °C durante 12 h. Después se concentra la mezcla, formándose el producto en bruto. Se purifica el producto en bruto por cromatografía de columna flash (5 g de gel de sílice, acetato de etilo al 20 % en éter de petróleo), obteniéndose el producto (80 mg, 71 %); EM: (EI) m/e 288,1 [M+H]⁺.

30

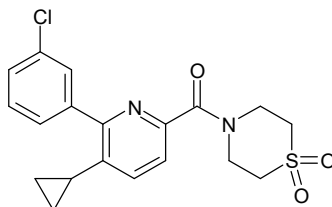
e) ácido 6-(3-cloro-fenil)-5-ciclopropil-piridin-2-carboxílico



5 Se añaden el éster metílico del ácido 6-(3-cloro-fenil)-5-ciclopropil-piridin-2-carboxílico (80 mg, 0,28 mmoles) y el hidróxido sódico (CAN: 1310-73-2, 30 mg) al agua (10 ml). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 2 h. Después se ajusta el pH a 3 con ácido clorhídrico 1 M, se extrae la mezcla con acetato de etilo (3 x 10 ml), se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico anhidro y se concentran, obteniéndose el producto (60 mg, 78 %); EM (EI): m/e 274,1 [M+H]⁺.

10

f) [6-(3-cloro-fenil)-5-ciclopropil-piridin-2-il]-(1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)-metanona



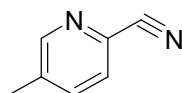
15 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando como materiales de partida el ácido 6-(3-cloro-fenil)-5-ciclopropil-piridin-2-carboxílico y el 1,1-dióxido de la tiomorfolina (CAN: 39093-93-1), EM (CL/EM) = m/e 391,0 [M+H]⁺.

20 Ejemplo 49

20

(1-metil-1-oxazol-2-il-etil)-amida del ácido 6-(3-cloro-fenil)-5-metil-piridin-2-carboxílico

a) 5-metil-piridin-2-carbonitrilo

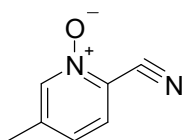


25

30 Se disuelven la 2-fluor-5-metilpiridina (CAN: 2369-19-9, 50 g, 90 mmoles) y el cianuro sódico (CAN: 143-33-9, 70 g, 1,43 moles) en DMSO (200 ml) y se agita la mezcla a 150 °C durante 3 días. Se enfría la mezcla a temperatura ambiente, se le añade agua-hielo (200 ml) y por filtración y secado se obtiene el producto en forma de sólido rojo (26,5 g, 50 %); EM (EI): m/e 119,1 [M+H]⁺.

30

b) 5-metil-1-oxi-piridin-2-carbonitrilo

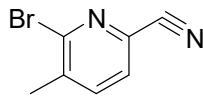


35

Se añade el peróxido de hidrógeno (CAN: 7722-84-1, 30 %, 30 ml) a una solución del 5-metil-piridin-2-carbonitrilo (3,0 g, 25 mmoles) en ácido acético (30 ml) y se agita la mezcla a 60 °C durante una noche. Se elimina el disolvente a presión reducida, obteniéndose el producto en bruto (3,0 g, 88 %); EM (EI): m/e 135,1[M+H]⁺.

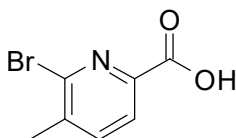
40

c) 6-bromo-5-metil-piridin-2-carbonitrilo



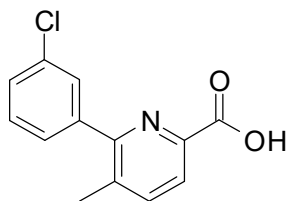
5 Se mezclan el 5-metil-1-oxi-piridin-2-carbonitrilo (ejemplo 36 b, 1,5 g, 11 mmoles) y el tribromuro del óxido de fósforo (CAN: 7789-59-5, 10 g). Se agita la mezcla a 100 °C durante 1 h. Se le añade agua-hielo y se extrae la mezcla con acetato de etilo (10 ml). Se seca la fase orgánica con sulfato sódico anhidro y se concentra, obteniéndose el producto en bruto (1,0 g, 41,6 %); EM (EI): m/e 197,0 [M+H]⁺.

10 d) ácido 6-bromo-5-metil-piridin-2-carboxílico



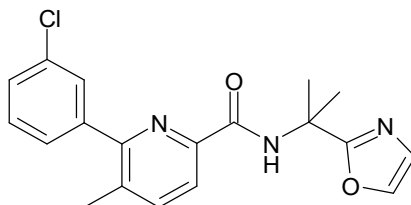
15 Se añade el 6-bromo-5-metil-piridin-2-carbonitrilo (1,0 g, 5,0 mmoles) a una solución del hidróxido sódico (0,3 g, 7 mmoles) en agua (20 ml) y se agita la mezcla a 120 °C durante una noche. Después se ajusta el pH de la mezcla a 3 y se extrae con acetato de etilo (2 x 15 ml). Se lavan los extractos orgánicos con salmuera, se secan con sulfato sódico anhidro y se concentran, obteniéndose el producto (0,7 g, 63,8 %); EM (EI): m/e 216,0 [M+H]⁺.

20 e) ácido 6-(3-cloro-fenil)-5-metil-piridin-2-carboxílico



25 Se añaden el ácido 3-clorofenilborónico (CAN: 63503-60-6, 0,61 g, 3,9 mmoles), un complejo de cloruro de metileno y dicloruro de 1,1'-bis(difenil-fosfino)ferroceno-paladio (II) (CAN: 95464-05-4, 53 mg, 0,065 mmoles) y el carbonato potásico (CAN: 584-08-7, 0,54 g, 3,9 mmoles) a una solución del ácido 6-bromo-5-metil-piridin-2-carboxílico (0,7 g, 3,2 mmoles) en agua (30 ml). Se agita la mezcla a 100 °C durante una noche. Se ajusta el pH de la mezcla reaccionante a 3 y se extrae la mezcla con acetato de etilo (3 x 20 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico anhidro y se concentran con vacío, obteniéndose el producto (0,55 g, 56,9 %); EM (EI): m/e 248,1 [M+H]⁺.

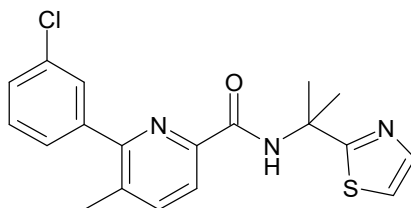
30 f) (1-metil-1-oxazol-2-il-etil)-amida del ácido 6-(3-cloro-fenil)-5-metil-piridin-2-carboxílico



35 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando como materiales de partida el ácido 6-(3-cloro-fenil)-5-metil-piridin-2-carboxílico y la α,α-di-metil-2-oxazolmetanamina (CAN: 1211519-76-4), EM (EI):356,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 50

(1-metil-1-tiazol-2-il-etil)-amida del ácido 6-(3-cloro-fenil)-5-metil-piridin-2-carboxílico



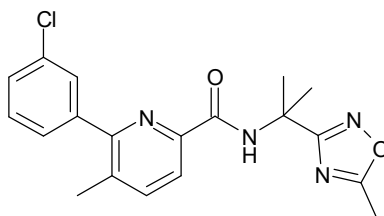
5

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando el ácido 6-(3-cloro-fenil)-5-metil-piridin-2-carboxílico (ejemplo 49 e) y la α,α -dimetil-2-tiazolmetanamina (CAN: 1082393-38-1) como materiales de partida, EM (EI): 372,0 [M+H]⁺.

10

Ejemplo 51

[1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 6-(3-cloro-fenil)-5-metil-piridin-2-carboxílico



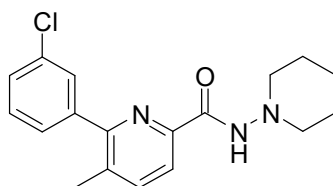
15

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando el ácido 6-(3-cloro-fenil)-5-metil-piridin-2-carboxílico (ejemplo 49 e) y la α,α -5-trimetil-1,2,4-oxadiazol-3-metanamina (CAN: 1153831-97-0) como materiales de partida, EM (EI): 371,1 [M+H]⁺.

20

Ejemplo 52

piperidin-1-il-amida del ácido 6-(3-cloro-fenil)-5-metil-piridin-2-carboxílico



25

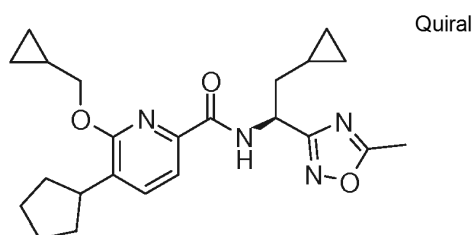
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando el ácido 6-(3-cloro-fenil)-5-metil-piridin-2-carboxílico (ejemplo 49 e) y la 1-piperidinamina (CAN: 2213-43-6) como materiales de partida, EM (EI): 330,1 [M+H]⁺.

30

Ejemplo 53

[(S)-2-ciclopropil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 5-ciclopentil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico

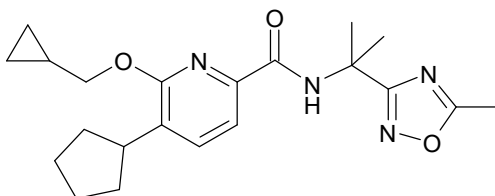
35



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando el ácido 5-ciclopentil-6-ciclopropil-metoxi-piridin-2-carboxílico (ejemplo 39 b) y la (S)-2-ciclopropil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etilamina (ejemplo 38 e) como materiales de partida, EM (CL/EM) = 411,2 [M+H]⁺.

5 Ejemplo 54

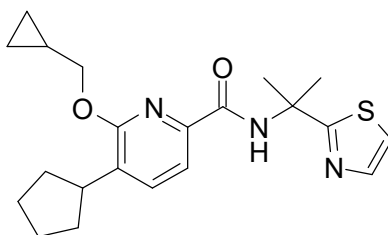
[1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 5-ciclopentil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico



10 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando el ácido 5-ciclopentil-6-ciclopropil-metoxi-piridin-2-carboxílico (ejemplo 39 b) y la $\alpha,\alpha,5$ -tri-metil-1,2,4-oxadiazol-3-metanamina (CAN: 1153831-97-0, ejemplo 33 d) como materiales de partida, EM (CL/EM) = 385,2 [M+H]⁺.

15 Ejemplo 55

(1-metil-1-tiazol-2-il-etil)-amida del ácido 5-ciclo-pentil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico

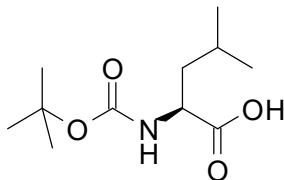


20 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando el ácido 5-ciclopentil-6-ciclopropil-metoxi-piridin-2-carboxílico (ejemplo 39 b) y la α,α -di-metil-2-tiazolmetanamina (CAN: 1082393-38-1) como materiales de partida, EM (CL/EM) = 386,1 [M+H]⁺.

25 Ejemplo 56

((S)-3-metil-1-tiazol-2-il-butil)-amida del ácido 6-(3-cloro-fenil)-piridin-2-carboxílico

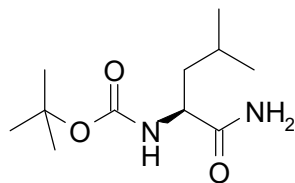
30 a) ácido (S)-2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-4-metil-pentanoico



35 A una mezcla de la L-leucina (CAN: 61-90-5, 8 g, 0,061 mmoles) y 1,4-dioxano (200 ml) se le añade una solución acuosa de hidróxido sódico (1 N, 8,5 ml) y dicarbonato de di-*terc*-butilo (17,5 g, 80 mmoles) y se agita la mezcla durante una noche. Después de la evaporación de los disolventes se diluye el residuo con agua (50 ml) y se lava con acetato de etilo (2 x 50 ml). Se ajusta el pH de la fase acuosa a 2~3 y se extrae con acetato de etilo (3 x 50 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera (2 x 50 ml), se secan con sulfato sódico anhidro y se concentran, obteniéndose el producto (6,75 g, 48 %) en forma de sólido blanco; EM (EI): m/e = 232,2 [M+H]⁺.

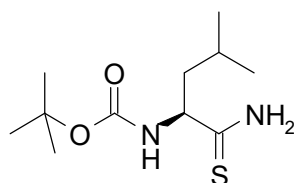
40

b) (S)-1-amino-4-metil-1-oxopentán-2-ilcarbamato de *terc*-butilo



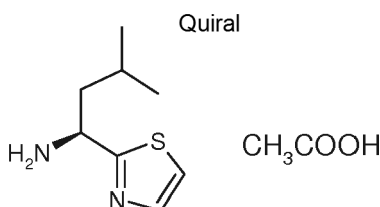
5 Se agita a temperatura ambiente durante 20 min una mezcla del ácido (S)-2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-4-metilpentanoico (1,8 g), el dicarbonato de di-*terc*-butilo (CAN: 24424-99-5, 12 mmoles), piridina (3 ml) y CH₃CN (50 ml). Se le añade por goteo una solución de hidróxido amónico (NH₃ del 25 al 28 %, 15 ml) durante 30 min. Se agita la mezcla reaccionante resultante durante una noche. Durante la eliminación de los disolventes precipita el producto, que se recoge por filtración y se seca, obteniéndose el compuesto deseado en forma de sólido blanco (1,55 g, 86 %). EM (EI): m/e = 253,2 [M+Na]⁺.

c) ((S)-3-metil-1-tiocarbamoil-butil)-carbamato de *terc*-butilo



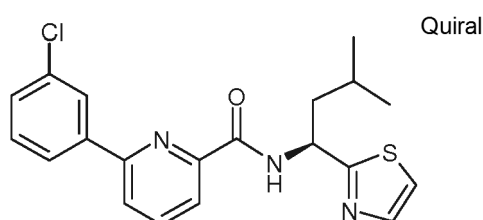
15 Se agita a 90 °C durante 2,5 h una mezcla del (S)-1-amino-4-metil-1-oxopentán-2-ilcarbamato de *terc*-butilo (1,8 g, 8 mmoles) y el reactivo de Lawesson (1,58 g, 4 mmoles) en tolueno (20 ml). Después de la eliminación del disolvente a presión reducida se purifica el residuo por cromatografía de columna (30 g de gel de sílice, acetato de etilo/MeOH = 20/1), obteniéndose el compuesto epigrafiado (1,38 g, 72 %) en forma de sólido amarillo; EM: m/e 269,2 [M+H]⁺.

d) acetato de (S)-α-(2-metilpropil)-2-tiazolmetanamina



25 Se agita a 120 °C durante 4 h una mezcla del ((S)-3-metil-1-tiocarbamoil-butil)-carbamato de *terc*-butilo (1,38 g, 6 mmoles), el 2-bromo-1,1-dimetoxietano (CAN: 7252-83-7, 1,14 g, 7 mmoles), el ácido p-tolueno-sulfónico (50 mg) y ácido acético (20 ml). Después de la evaporación de los disolventes se diluye el residuo con acetato de etilo (20 ml) y agua (20 ml). Se lava la fase acuosa con acetato de etilo (3 x 20 ml) y se liofiliza, obteniéndose un sólido marrón (0,6 g, 63 %); EM: m/e 171,1 [M+H]⁺.

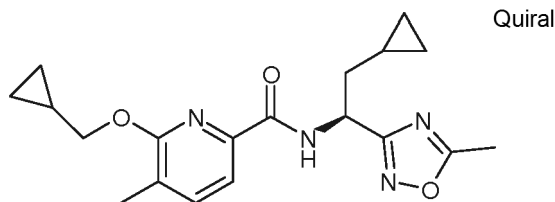
30 e) ((S)-3-metil-1-tiazol-2-il-butil)-amida del ácido 6-(3-cloro-fenil)-piridin-2-carboxílico



35 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando el ácido 6-(3-clorofenil)-2-piridin-carboxílico (CAN: 863704-38-5) y la (S)-α-(2-metilpropil)-2-tiazolmetanamina como materiales de partida, EM (CL/EM) = 386,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 57

[(S)-2-ciclopropil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-metil-piridin-2-carboxílico



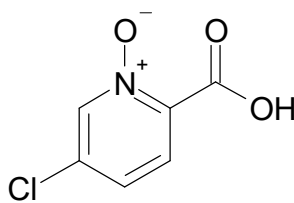
5 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando el ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-metil-piridin-2-carboxílico (ejemplo 36 d) y la (S)-2-ciclopropil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etilamina (ejemplo 38 e) como materiales de partida, EM (EI): m/e 357,2 [M+H]⁺.

10

Ejemplo 58

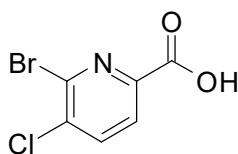
5-cloro-(1-metil-1-tiazol-2-il-etil)-amida del ácido 6-(3-cloro-fenil)-piridin-2-carboxílico

15 a) ácido 5-cloro-1-oxi-piridin-2-carboxílico



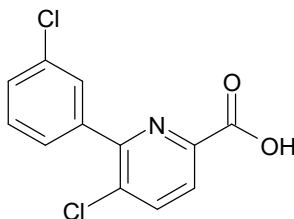
20 Se agita a 40 °C durante una noche una mezcla del ácido 5-cloro-piridin-2-carboxílico (CAN: 86873-60-1, 6,3 g, 0,04 moles), el m-CPBA (CAN: 937-14-4, 20,7 g, 0,12 moles) y cloruro de metileno (200 ml). Después de la evaporación de los disolventes se purifica el producto en bruto por cromatografía de columna (200 g de gel de sílice, en primer lugar éter de petróleo/acetato de etilo = 4/1 y después metanol/acetato de etilo = 1/1), obteniéndose el compuesto epigrafiado (6,5 g, 94 %) en forma de sólido amarillo; EM (EI): m/e = 174,0 [M+H]⁺.

25 b) ácido 6-bromo-5-cloro-piridin-2-carboxílico



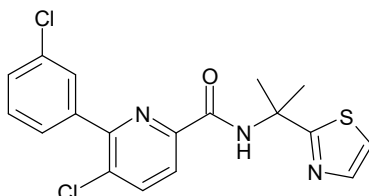
30 Se añade a 80 °C el ácido 5-cloro-1-oxi-piridin-2-carboxílico (3,5 g, 20 mmoles) al tribromuro del óxido de fósforo (CAN: 7789-59-5, 30 g) y se agita durante 2 h. Se vierte la mezcla sobre agua (100 ml), se extrae con acetato de etilo (3 x 50 ml), se seca con sulfato sódico anhidro y se elimina el disolvente con vacío. Se purifica el producto en bruto por cromatografía de columna (100 g de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 50 % en éter de petróleo), obteniéndose el compuesto epigrafiado (1,12 g, 23 %) en forma de sólido gris; EM (EI): m/e 236,0 [M+H]⁺.

35 c) ácido 5-cloro-6-(3-cloro-fenil)-piridin-2-carboxílico



En atmósfera de nitrógeno se añaden el ácido 6-bromo-5-cloro-piridin-2-carboxílico (0,38 g, 1,6 mmoles), el ácido 3-clorofenilborónico (CAN: 63503-60-6, 0,33 g, 2,1 mmoles), un complejo de cloruro de metileno y dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno-paladio (II) (CAN: 95464-05-4, 30 mg) y el carbonato de cesio (CAN: 534-17-8, 1,6 g, 4,8 mmoles) a la DMF (30 ml). Se agita la mezcla a 80 °C durante una noche. Después de la evaporación de los disolventes se purifica el producto en bruto por cromatografía de columna (12 g de gel de sílice, en primer lugar éter de petróleo/acetato de etilo = 4/1, después metanol/cloruro de metileno = 1/10), obteniéndose el compuesto epigrafiado (0,14 g, 32 %) en forma de sólido marrón; EM (EI): m/e = 268,0 [M+H]⁺.

d) 5-cloro-(1-metil-1-tiazol-2-il-etil)-amida del ácido 6-(3-cloro-fenil)-piridin-2-carboxílico

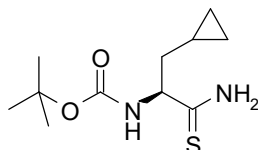


Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando el ácido 5-cloro-6-(3-cloro-fenil)-piridin-2-carboxílico y la α,α -dimetil-2-tiazolmetanamina (CAN: 1082393-38-1) como materiales de partida, EM (CL/EM) = 392,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 59

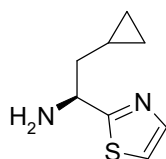
((S)-2-ciclopropil-1-tiazol-2-il-etil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(tetrahydro-piran-4-il)-piridin-2-carboxílico

a) (S)-1-amino-3-ciclopropil-1-tioxopropan-2-il-carbamato de *tert*-butilo



Se agita a 90 °C durante 2,5 h una mezcla del (S)-1-amino-3-ciclopropil-1-oxopropan-2-ilcarbamato de *tert*-butilo (ejemplo 38 a, 6,7 g, 29 mmoles), el reactivo de Lawesson (CAN: 19172-47-5, 6,06 g, 15 mmoles) y tolueno (60 ml). Después de la eliminación del disolvente con vacío se purifica el residuo por cromatografía de columna (100 g de gel de sílice, eluyendo con metanol al 5 % en acetato de etilo), obteniéndose el compuesto epigrafiado (5,1 g, 71 %) en forma de sólido amarillo; EM: m/e = 267,1 [M+Na]⁺.

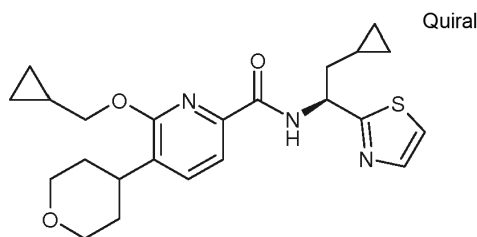
b) acetato de la (S)-2-ciclopropil-1-tiazol-2-il-etilamina



CH₃COOH

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 56 d, se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de aceite amarillo a partir del (S)-1-amino-3-ciclopropil-1-tioxo-propan-2-ilcarbamato de *tert*-butilo (0,75 g, 31 %); EM: m/e = 169,1 [M+H]⁺.

c) ((S)-2-ciclopropil-1-tiazol-2-il-etil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(tetrahidro-piran-4-il)-piridin-2-carboxílico

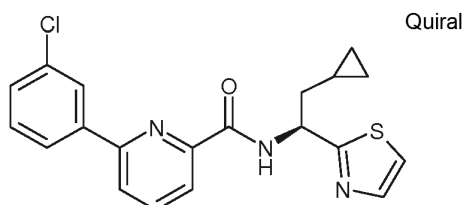


5 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando el ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(tetrahidro-piran-4-il)-piridin-2-carboxílico (ejemplo 9 f) y la (S)-2-ciclopropil-1-tiazol-2-il-etilamina como materiales de partida, EM (CL/EM) = 428,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 60

10

((S)-2-ciclopropil-1-tiazol-2-il-etil)-amida del ácido 6-(3-cloro-fenil)-piridin-2-carboxílico



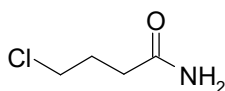
15 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando el ácido 6-(3-clorofenil)-2-piridin-carboxílico (CAN: 863704-38-5) y la (S)-2-ciclopropil-1-tiazol-2-il-etilamina (ejemplo 59 b) como materiales de partida, EM (CL/EM) = 384,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 61

20

(1-metil-1-oxazol-2-il-etil)-amida del ácido 6-ciclo-propilmetoxi-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-piridin-2-carboxílico

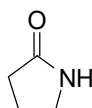
a) 4-clorobutanamida



25

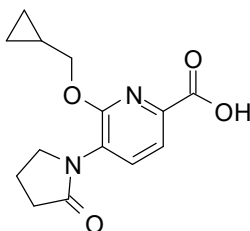
30 Se añade por goteo a 0 °C una solución del cloruro de 4-clorobutanoilo (CAN: 4635-59-0, 20 g, 140 mmoles) en THF (100 ml) al hidróxido amónico (100 ml) y se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante una noche. Se vierte la mezcla reaccionante sobre agua, se extrae con acetato de etilo (3 x 30 ml), se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera (6 x 30 ml), se secan con sulfato sódico anhidro y se concentran con vacío, obteniéndose el producto en bruto. se emplea el producto en bruto directamente en el paso siguiente sin purificación. RMN-H¹ (DMSO-d⁶): δ 7,32 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 3,66 - 3,62 (m, 2H), 2,38 (t, J = 7 Hz, 1H), 2,20 (t, J = 7 Hz, 1H), 1,96 - 1,93 (m, 2H).

35 b) pirrolidin-2-ona



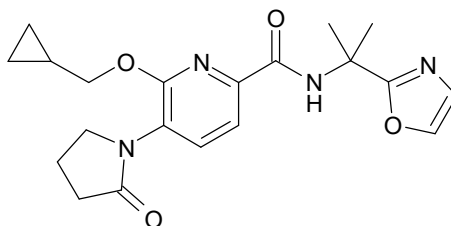
40 Se agita a temperatura ambiente durante 36 h una solución de la 4-clorobutanamida (4,4 g, 36 mmoles) y el *terc*-butóxido potásico (CAS 865-47-4, 8,1 g, 72 mmoles) en THF (50 ml). Se filtra la mezcla reaccionante y se lava la torta del filtro con acetato de etilo. Se reúnen los líquidos filtrados y se concentran a sequedad, formándose el producto en bruto. Se purifica el producto en bruto por cromatografía flash (100 g de gel de sílice, acetato de etilo del 0 al 50 % en éter de petróleo), obteniéndose el producto deseado (2,7 g) en forma de aceite incoloro. RMN-H¹ (DMSO-d⁶): δ 6,64 (s, 1H) 3,38 (t, J = 6 Hz, 2H), 2,28 - 2,25 (m, 2H), 2,17 - 2,14 (m, 2H).

c) ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-piridin-2-carboxílico



5 En atmósfera de nitrógeno se añaden la pirrolidin-2-ona (375 mg, 4,4 mmoles), el dimetilbisdifenil-fosfinoxanteno (CAS 161265-03-8, 127 mg, 2,4 mmoles), el tris(di-bencilidenoacetona)dipaladio (CAS 51364-51-3, 67 mg, 0,1 mmoles), el carbonato de cesio (CAS 534-17-8, 1,8 g, 6 mmoles) y 1,4-dioxano (100 ml) a una solución del ácido 5-bromo-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico (ejemplo 9 d, 1 g, 4 mmoles) y se agita la mezcla reaccionante a 110 °C durante una noche. Se concentra la mezcla reaccionante con vacío, se disuelve en agua y se extrae con acetato de etilo (3 x 30 ml). Se ajusta el pH de la fase acuosa a 2 con una solución acuosa de ácido clorhídrico (1 N), se recoge el precipitado resultante por filtración y se seca. Se purifica el producto en bruto por cromatografía de columna (20 g de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 30 % en éter de petróleo), obteniéndose el producto deseado (600 mg) en forma de sólido amarillo; EM (EI): m/e = 277,1 [M+H]⁺.

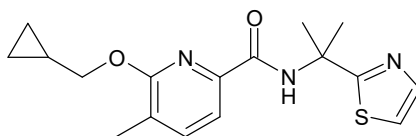
15 c) (1-metil-1-oxazol-2-il-etil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-piridin-2-carboxílico



20 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando el ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-piridin-2-carboxílico y la α,α-dimetil-2-oxazolmetanamina (CAN: 1211519-76-4) como materiales de partida, EM (EI): m/e = 358,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 62

25 (1-metil-1-tiazol-2-il-etil)-amida del ácido 6-ciclo-propilmetoxi-5-metil-piridin-2-carboxílico

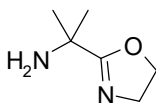


30 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando el ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-metil-piridin-2-carboxílico (ejemplo 36 d) y la α,α-dimetil-2-tiazolmetanamina (CAN: 1082393-38-1) como materiales de partida, EM (EI): m/e = 332,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 63

35 [1-(4,5-dihidro-oxazol-2-il)-1-metil-etil]-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-pirrolidin-1-il-piridin-2-carboxílico

a) 1-(4,5-dihidro-oxazol-2-il)-1-metil-etilamina

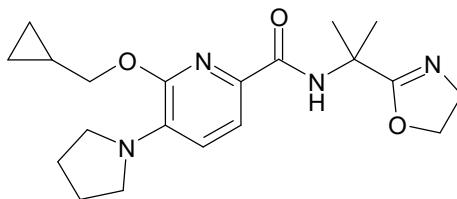


40 Se trata con hidrógeno del balón una mezcla del 2-(oxazol-2-il)propan-2-ilcarbamato de bencilo (ejemplo 8 d, 0,63 g), paladio sobre carbón (al 10 % p/p, 0,06 g) y etanol (20 ml) y se agita a temperatura ambiente durante 2 h. Según

indica el análisis por CCF la reacción ha finalizado; se filtra y se concentra, obteniéndose el producto en forma de aceite amarillo (0,1 g, 33 %); EM (EI): $m/e = 129,1 [M+H]^+$.

b) [1-(4,5-dihidro-oxazol-2-il)-1-metil-etil]-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-pirrolidin-1-il-piridin-2-carboxílico

5



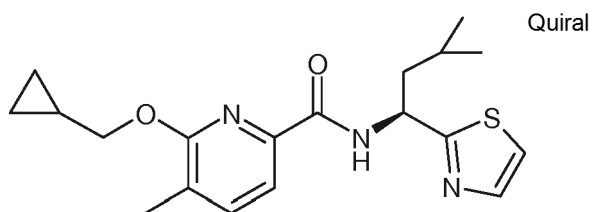
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando como materiales de partida el ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-pirrolidin-1-il-piridin-2-carboxílico (ejemplo 14 a) y la 1-(4,5-dihidro-oxazol-2-il)-1-metil-etil-amina, EM (EI): $m/e = 373,2 [M+H]^+$.

10

Ejemplo 64

((S)-3-metil-1-tiazol-2-il-butil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-metil-piridin-2-carboxílico

15



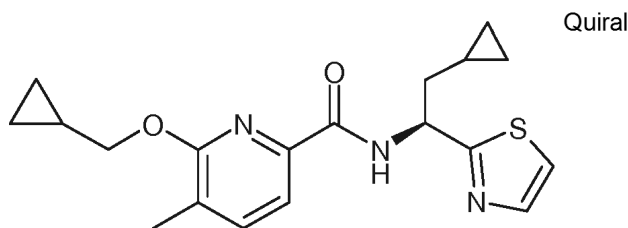
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando el ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-metil-piridin-2-carboxílico (ejemplo 36 d) y la (S)- α -(2-metil-propil)-2-tiazolmetanamina (ejemplo 56 d) como materiales de partida, EM (EI): $m/e = 360,2 [M+H]^+$.

20

Ejemplo 65

((S)-2-ciclopropil-1-tiazol-2-il-etil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-metil-piridin-2-carboxílico

25



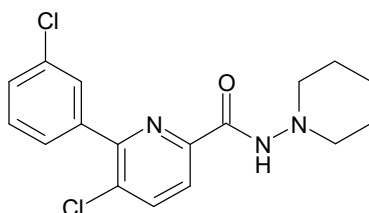
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando el ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-metil-piridin-2-carboxílico (ejemplo 36 d) y la (S)-2-ciclopropil-1-tiazol-2-il-etilamina (ejemplo 59 b) como materiales de partida, EM (CL/EM) = $358,2 [M+H]^+$.

30

Ejemplo 66

5-cloro-piperidin-1-ilamida del ácido 6-(3-cloro-fenil)-piridin-2-carboxílico

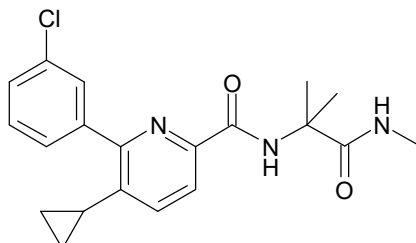
35



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando el ácido 5-cloro-6-(3-cloro-fenil)-piridin-2-carboxílico (ejemplo 58 c) y la 1-piperidinamina (CAN: 2213-43-6) como materiales de partida, EM (CL/EM) = 350,1 [M+H]⁺.

5 Ejemplo 67

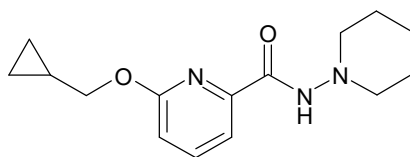
(1-metil-1-metilcarbamoil-etil)-amida del ácido 6-(3-cloro-fenil)-5-ciclopropil-piridin-2-carboxílico



10 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando el ácido 6-(3-cloro-fenil)-5-ciclo-propil-piridin-2-carboxílico (ejemplo 48 e) y la 2-amino-N,2-dimetil-propanamida (CAN: 106914-07-2) como materiales de partida, EM (EI) m/e: 372,1 [M+H]⁺.

15 Ejemplo 68

piperidin-1-ilamida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico

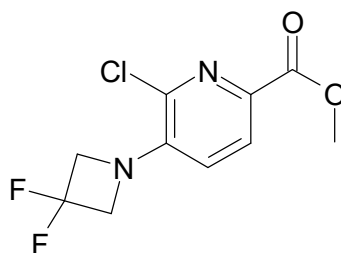


20 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando el ácido 6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico (CAN: 1248077-05-5) y la 1-piperidinamina (CAN: 2213-43-6) como materiales de partida, EM (CL/EM) = 276,1 (M+H).

25 Ejemplo 69

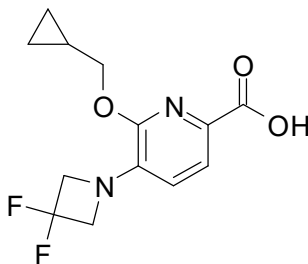
(1-metil-1-tiazol-2-il-etil)-amida del ácido 6-ciclo-propilmetoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico

30 a) éster metílico del ácido 6-cloro-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico



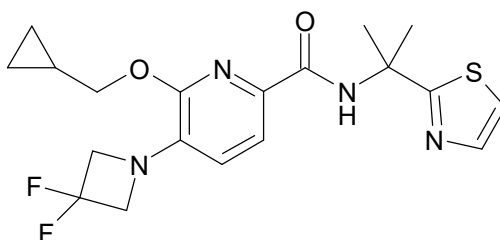
35 En atmósfera de nitrógeno se agita a 110 °C durante una noche una mezcla del éster metílico del ácido 5-bromo-6-cloro-piridin-2-carboxílico (ejemplo 9 c, 2 g, 8 mmoles), el clorhidrato de la 3,3-difluorazetidina (CAN: 288315-03-7, 1 g, 8 mmoles), el tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (CAN: 51364-51-3, 0,16 g, 0,16 mmoles), el (R)-(+)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (CAN: 76189-55-4, 0,19 g, 0,32 mmoles), el carbonato de cesio (3,9 g, 12 mmoles) y tolueno (50 ml). Después de concentrar se reparte el residuo entre agua (50 ml) y acetato de etilo (40 ml) y se extrae la fase acuosa con acetato de etilo (2 x 40 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera (40 ml), se secan con sulfato sódico anhidro, se filtran y se concentran, formándose un residuo. Se purifica el residuo por cromatografía de columna (20 g de gel de sílice, acetato de etilo al 10 % en éter de petróleo), obteniéndose el
40 compuesto deseado (0,44 g, 21 %) en forma de sólido ligeramente amarillo; EM (EI): m/e = 263,0 [M+H]⁺.

b) ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico



5 Se añade el hidruro sódico en porciones (0,29 g, 8,4 mmoles) a una solución del ciclopropilmetanol (CAN: 2516-33-8, 0,36 g, 5 mmoles) en DMF (3 ml) y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 2 h. A la mezcla se le
 10 añade el éster metílico del ácido 6-cloro-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico (0,44 g, 1,68 mmoles) y se agita la solución resultante a 110 °C durante una noche. Después de concentrar se añade agua (20 ml) al residuo, se acidifica la solución con una solución acuosa de ácido clorhídrico (6 N) y se extrae con acetato de etilo (2 x 20 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera (20 ml), se secan con sulfato sódico anhidro, se filtran y se concentran, formándose un residuo. Se purifica el residuo por CCF preparativa (eluyendo con acetato de etilo al 50 % en éter de petróleo), obteniéndose el compuesto deseado (0,07 g, 14 %); EM (EI): m/e = 285,1 [M+H]⁺.

15 c) (1-metil-1-tiazol-2-il-etil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico

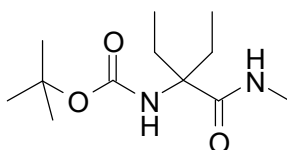


20 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando el ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico y la α,α-dimetil-2-tiazolmetanamina (CAN: 1082393-38-1) como materiales de partida, EM (EI): m/e = 409,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 70

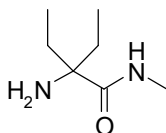
25 (1-etil-1-metilcarbamoil-propil)-amida del ácido 6-(3-cloro-fenil)-5-metil-piridin-2-carboxílico

a) 3-(metilcarbamoil)pentan-3-ilcarbamato de *terc*-butilo



30 Se agita durante 30 min una mezcla del ácido 2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-2-etilbutanoico (ejemplo 23 a, 400 mg 2 mmoles), el HBTU (CAN: 94790-37-1, 1,3 g, 3 mmoles), la Et₃N (0,7 g, 7 mmoles) y DMF (10 ml). Se añade el clorhidrato de la metanamina (CAN: 593-51-1, 260 mg, 6 mmoles) a la mezcla y se agita la solución durante una noche. Luego se diluye la solución con agua (20 ml) y se extrae con acetato de etilo (3 x 30 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua (3 x 50 ml) y salmuera (60 ml) y se concentran a sequedad. se emplea directamente el
 35 producto en bruto obtenido (0,18 g, 45 %) en forma de sólido ligeramente amarillo para el paso siguiente.

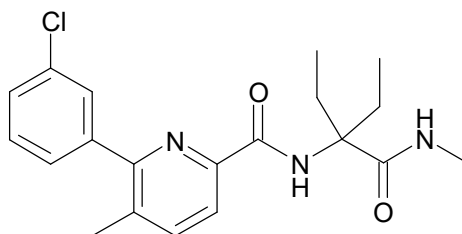
b) 2-amino-2-etil-N-metil-butiramida



Se agita a temperatura ambiente durante 60 min una mezcla del 3-(metilcarbamoil)pentan-3-ilcarbamato de *terc*-butilo (0,18 g, 0,74 mmoles) y 10 ml de una solución saturada de ácido clorhídrico en acetato de etilo. Se concentra la solución a sequedad, obteniéndose el producto (80 mg, 75 %) en forma de sólido ligeramente amarillo; EM (CL/EM) = 145,2 [M+H]⁺.

5

c) (1-etil-1-metilcarbamoil-propil)-amida del ácido 6-(3-cloro-fenil)-5-metil-piridin-2-carboxílico

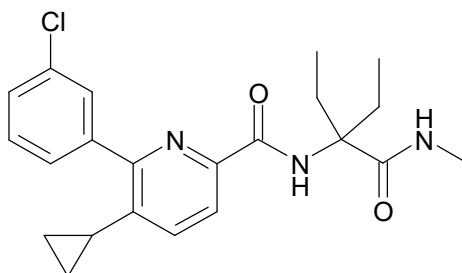


10 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando como materiales de partida el ácido 6-(3-cloro-fenil)-5-metil-piridin-2-carboxílico (ejemplo 49 e) y la 2-amino-2-etil-N-metil-butiramida, EM (CL/EM) = 374,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 71

15

(1-etil-1-metilcarbamoil-propil)-amida del ácido 6-(3-cloro-fenil)-5-ciclopropil-piridin-2-carboxílico



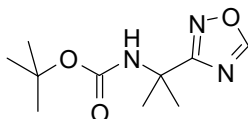
20 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando el ácido 6-(3-cloro-fenil)-5-ciclo-propil-piridin-2-carboxílico (ejemplo 48 e) y la 2-amino-2-etil-N-metil-butiramida (ejemplo 70 b) como materiales de partida, EM (EI): m/e = 400,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 72

25

(1-metil-1-[1,2,4]oxadiazol-3-il-etil)-amida del ácido 6-(3-cloro-fenil)-piridin-2-carboxílico

a) 2-(1,2,4-oxadiazol-3-il)propan-2-ilcarbamato de *terc*-butilo



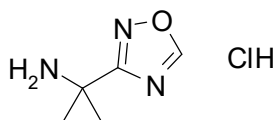
30

A una solución del (Z)-1-amino-1-(hidroxiimino)-2-metilpropan-2-ilcarbamato de *terc*-butilo (ejemplo 33 b, 2 g, 9,2 mmoles) en acetonitrilo (10 ml) se le añaden el trietoximetano (CAN: 122-51-0, 4,8 ml) y el ácido trifluoracético (CAN: 76-05-1, 0,1 ml). Se calienta la mezcla a 50 °C y se agita durante una noche. Se vierte la mezcla reaccionante sobre metanol (10 ml) y agua (10 ml). Después de la evaporación de los disolventes, se purifica el residuo por cromatografía de columna (60 g de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo del 30 al 50 % en éter de petróleo), obteniéndose el producto deseado (0,668 g, 32 %) EM (EI): m/e = 250,1 [M+H]⁺.

35

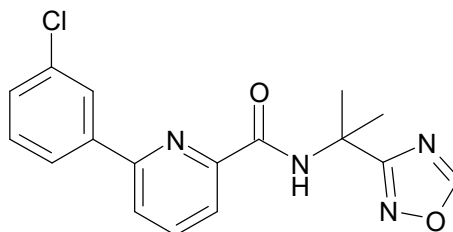
b) clorhidrato de la 1-metil-1-[1,2,4]oxadiazol-3-il-etilamina

40



Se disuelve el 2-(1,2,4-oxadiazol-3-il)propan-2-il-carbamato de *tert*-butilo (0,668 g, 2,9 mmoles) en una solución saturada de ácido clorhídrico en acetato de etilo (10 ml) y se agita a temperatura ambiente durante 0,5 h. Se concentra, obteniéndose el producto (0,45 g, 94 %); EM (EI): m/e = 128,2 [M+H]⁺.

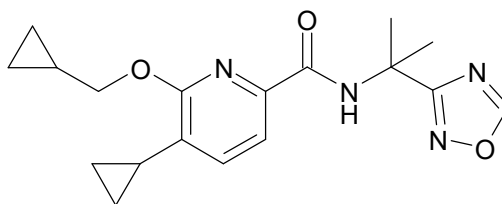
- 5 c) (1-metil-1-[1,2,4]oxadiazol-3-il-etil)-amida del ácido 6-(3-cloro-fenil)-piridin-2-carboxílico



- 10 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando el ácido 6-(3-clorofenil)-2-piridin-carboxílico (CAN: 863704-38-5) y la 1-metil-1-[1,2,4]oxa-diazol-3-il-etilamina (CAN: 1153757-41-5) como materiales de partida, EM (EI): m/e = 343,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 73

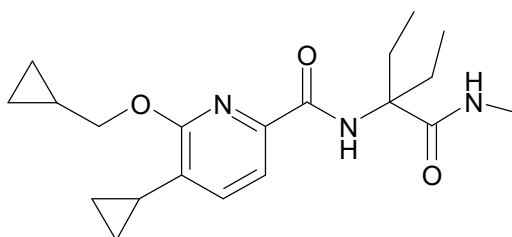
- 15 (1-metil-1-[1,2,4]oxadiazol-3-il-etil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico



- 20 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando el ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropil-metoxi-piridin-2-carboxílico (ejemplo 42 a) y la 1-metil-1-[1,2,4]oxadiazol-3-il-etilamina (CAN: 1153757-41-5) como materiales de partida, EM (CL/EM) = 343,1 (M+H).

Ejemplo 74

- 25 (1-etil-1-metilcarbamoil-propil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico

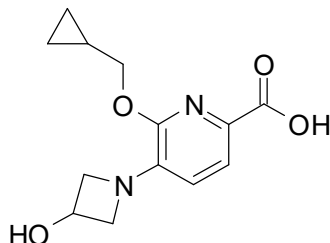


- 30 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando el ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropil-metoxi-piridin-2-carboxílico (ejemplo 42 a) y la 2-amino-2-etil-N-metil-butiramida (ejemplo 70 b) como materiales de partida, EM (CL/EM) = 360,2 (M+H).

Ejemplo 75

(1-metil-1-tiazol-2-il-etil)-amida del ácido 6-ciclo-propilmetoxi-5-(3-hidroxi-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico

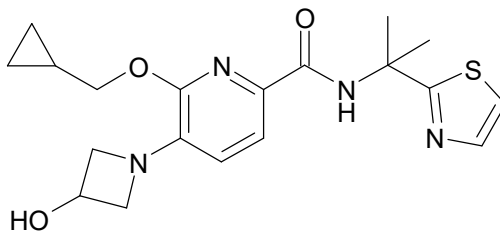
5 a) ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3-hidroxi-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico



10 En atmósfera de nitrógeno, a una mezcla del azetidín-3-ol (CAN: 45347-82-8, 200 mg, 3 mmoles), el (\pm)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftaleno (CAS 98327-87-8, 114 mg, 0,185 mmoles), el tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (CAS 51364-51-3, 85 mg, 0,1 mmoles), el carbonato de cesio (CAS 534-17-8, 1,8 mg, 5,55 mmoles) y tolueno (8 ml) se le añade una solución del ácido 5-bromo-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico (ejemplo 9 d, 500 mg, 1,85 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 110 °C durante una noche. Se concentra la mezcla reaccionante con vacío, se disuelve el residuo en agua y se extrae con acetato de etilo (1 x 30 ml). Se ajusta el pH de la fase acuosa a 2 por

15 adición de ácido clorhídrico 1 N, se recoge el precipitado resultante por filtración y se liofiliza el sólido. Se purifica el producto en bruto por cromatografía flash (50 g de gel de sílice, acetato de etilo del 0 al 100 % en éter de petróleo), obteniéndose el producto deseado (180 mg) en forma de sólido amarillo; EM (EI): m/e = 265,2 [M+H]⁺.

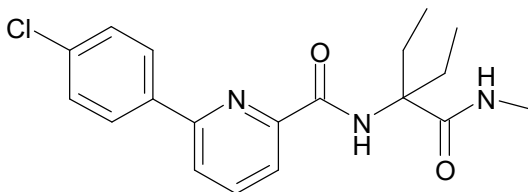
20 b) (1-metil-1-tiazol-2-il-etil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3-hidroxi-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico



25 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando como materiales de partida el ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3-hidroxi-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico y la α,α -dimetil-2-tiazolmetanamina (CAN: 1082393-38-1), EM (EI): m/e = 389,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 76

30 (1-etil-1-metilcarbamoil-propil)-amida del ácido 6-(4-cloro-fenil)-piridin-2-carboxílico

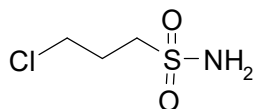


35 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando el ácido 6-(4-clorofenil)-2-piridin-carboxílico (CAN: 135432-77-8) y la 2-amino-2-etil-N-metil-butiramida (ejemplo 70 b) como materiales de partida, EM (EI): m/e = 360,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 77

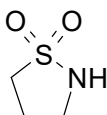
6-(ciclopropilmetoxi)-5-(1,1-dioxido-isotiazolidin-2-il)-N-[2-(1,3-tiazol-2-il)propan-2-il]piridin-2-carboxamida

5 a) 3-cloropropano-1-sulfonamida



10 Se hace burbujear a 0 °C durante 30 min gas amoníaco a través de una solución agitada del cloruro de 3-cloropropano-1-sulfonilo (CAN: 1633-82-5, 10 g, 56 mmoles) en cloruro de metileno (100 ml). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 1 h. Se separa el cloruro amónico precipitado por filtración. Se elimina el disolvente a presión reducida, se purifica el sólido por recristalización en cloruro de metileno, obteniéndose el compuesto epigrafiado (7,9 g, 0,05 moles, 88,7 %) en forma de sólido blanco. RMN-H¹ (300 MHz, DMSO-d⁶): δ 6,88 (s, 2H), 3,75 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 3,11 - 3,06 (m, 2H), 2,16 - 2,07 (m, 2H).

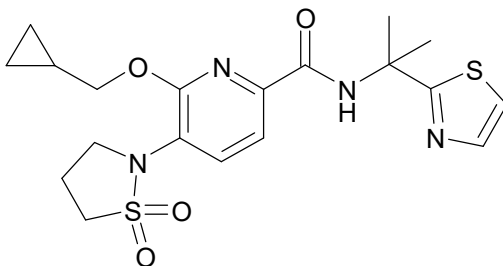
15 b) 1,1-dióxido de isotiazolidina



20 Se añade éster metílico del ácido carboxílico (0,050 g, 0,17 mmoles), se calienta la mezcla a 100 °C durante una noche, se trata con agua y se concentra a presión reducida. Se disuelve el residuo en agua y se extrae con acetato de etilo (50 ml). Se ajusta el pH de la fase acuosa a 2 por adición de ácido clorhídrico 1 N y después se extrae con acetato de etilo (3 x 20 ml). Se reúnen los extractos, se lavan con agua y salmuera, se secan con sulfato sódico anhidro y se concentran a presión reducida, formándose el producto en bruto. Se purifica el producto en bruto por cromatografía de columna (4 g de gel de sílice, acetato de etilo al 33 % en éter de petróleo), obteniéndose el compuesto epigrafiado (25 mg, 0,08 mmoles, 46 %) en forma de sólido amarillo; EM (EI): m/e = 313,1 [M+H]⁺.

25

e) 6-(ciclopropilmetoxi)-5-(1,1-dioxido-isotiazolidin-2-il)-N-[2-(1,3-tiazol-2-il)propan-2-il]piridin-2-carboxamida



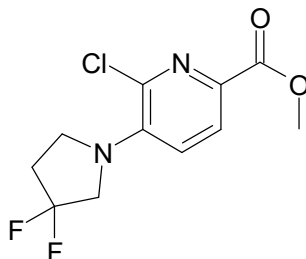
30 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando como materiales de partida el ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(1,1-dioxido-isotiazolidin-2-il)-piridin-2-carboxílico y la α,α-dimetil-2-tiazolmetanamina (CAN: 1082393-38-1), EM (EI): m/e = 437,0 [M+H]⁺.

35 Ejemplo 78

(1-etil-1-metilcarbamoil-propil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-piridin-2-carboxílico

40

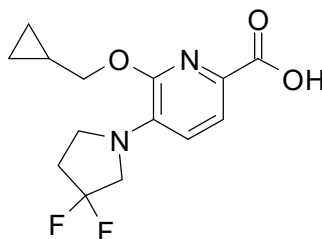
a) éster metílico del ácido 6-cloro-5-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-piridin-2-carboxílico



5 En atmósfera de nitrógeno se agita a 110 °C durante una noche una suspensión del éster metílico del ácido 5-bromo-6-cloro-piridin-2-carboxílico (ejemplo 9 c, 1,5 g, 6 mmoles), el clorhidrato de la 3,3-difluorpirrolidina (CAN: 163457-23-6, 0,64 g, 6 mmoles), el tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (CAN: 51364-51-3, 120 mg, 0,12 mmoles), el (R)-(+)-2,2'-bis-(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (CAN: 76189-55-4, 150 mg, 0,24 mmoles) y el carbonato de cesio (3,9 g, 12 mmoles) en tolueno (30 ml). Después de concentrar, se reparte el residuo entre agua (30 ml) y acetato de etilo (30 ml). Se extrae la fase acuosa con acetato de etilo (2 x 30 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera (30 ml), se secan con sulfato sódico anhidro, se filtran y se concentran, formándose el producto en bruto. Se purifica el producto en bruto por cromatografía de columna (15 g de gel de sílice, acetato de etilo al 10 % en éter de petróleo), obteniéndose el compuesto deseado (0,5 g, 30 %) en forma de sólido ligeramente amarillo; EM (EI): m/e = 277,0 [M+H]⁺.

15

b) ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-piridin-2-carboxílico

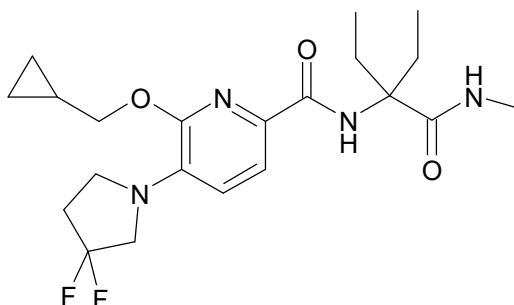


20 Se añade el hidruro sódico en porciones (0,27 g, 8 mmoles) al ciclopropilmetanol (CAN: 2516-33-8, 6 ml) y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas. A la mezcla se le añade el éster metílico del ácido 6-cloro-5-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-piridin-2-carboxílico (0,45 g, 1,6 mmoles) y en un tubo sellado se agita la solución resultante a 110 °C durante una noche. Después de la concentración a presión reducida se añade agua (15 ml) al residuo y se acidifica la solución con ácido clorhídrico (6 N). Se extrae la solución acuosa con acetato de etilo (3 x 20 ml), se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera (20 ml), se secan con sulfato sódico anhidro, se filtran y se concentran, obteniéndose el compuesto deseado, que se emplea directamente en el paso siguiente sin más purificación; EM (EI): m/e = 299,1 [M+H]⁺.

25

30

c) (1-etil-1-metilcarbamoi-propil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-piridin-2-carboxílico

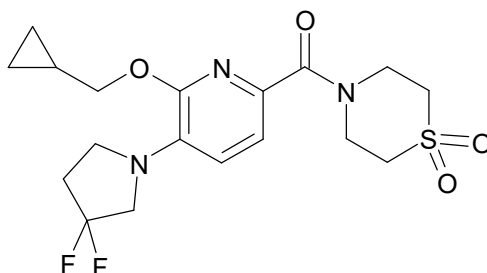


35

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando el ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-piridin-2-carboxílico y la 2-amino-2-etil-N-metil-butiramida (ejemplo 70 b) como materiales de partida, EM (EI): m/e = 425,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 79

[6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-piridin-2-il]-(1,1-dioxidotetrahydro-2H-tiopiran-4-il)-metanona



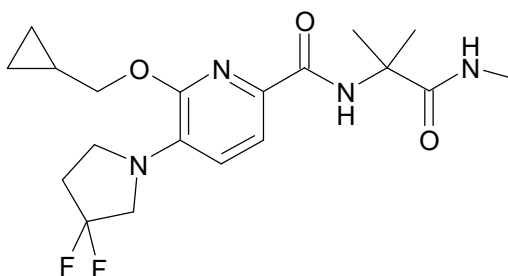
5

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando el ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-piridin-2-carboxílico (ejemplo 78 b) y el 1,1-dióxido de la tiomorfolina (CAN: 39093-93-1) como materiales de partida, EM (EI): m/e = 416,1 [M+H]⁺.

10

Ejemplo 80

(1-metil-1-metilcarbamoil-etil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-piridin-2-carboxílico



15

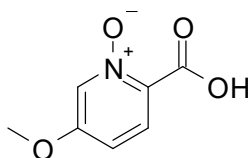
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando el ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-piridin-2-carboxílico (ejemplo 78 b) y la 2-amino-N,2-dimetil-propanamida (CAN: 106914-07-2) como materiales de partida, EM (EI): m/e = 397,1 [M+H]⁺.

20

Ejemplo 81

(1-etil-1-metilcarbamoil-propil)-amida del ácido 6-(3-cloro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carboxílico

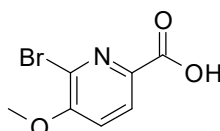
25 a) ácido 5-metoxi-1-oxi-piridin-2-carboxílico



30

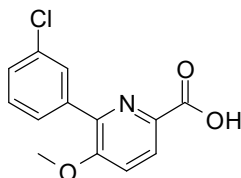
Se agita a 60 °C durante 12 horas una mezcla del ácido 5-metoxi-piridin-2-carboxílico (CAN: 29082-92-6, 3 g, 20 mmoles), el m-CPBA (CAN: 937-14-4, 8 g, 47 mmoles) y cloruro de metileno (100 ml). Se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente, se filtra, se concentra y se purifica por cromatografía de columna (100 g de gel de sílice, eluyendo con metanol al 10 % en cloruro de metileno), obteniéndose el compuesto epigrafiado (1,2 g, 36 %); EM (EI): m/e = 170,2 [M+H]⁺.

35 b) ácido 6-bromo-5-metoxi-piridin-2-carboxílico



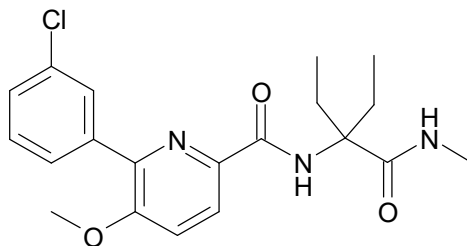
Se añade a 80 °C el ácido 5-metoxi-1-oxi-piridin-2-carboxílico (1,2 g, 7 mmoles) al oxibromuro de fósforo (CAN: 7789-59-5, 10 g) y se agita durante 3 h. Se vierte la mezcla sobre agua (100 ml), se extrae con acetato de etilo (3 x 50 ml), se seca con sulfato sódico anhidro, se concentra y se purifica por cromatografía de columna (60 g de gel de sílice, eluyendo con metanol al 10 % en cloruro de metileno), obteniéndose el compuesto epigrafiado (1 g, 61 %); EM (EI): m/e = 232,0 [M+H]⁺.

c) ácido 6-(3-clorofenil)-5-metoxi-piridin-2-carboxílico



En atmósfera de nitrógeno se agita a 110 °C durante 12 h una mezcla del ácido 6-bromo-5-metoxi-piridin-2-carboxílico (0,3 g, 1 mmol), el ácido 3-clorofenilborónico (CAN: 63503-60-6, 0,23 g, 1 mmol), el tris(dibencilidenoacetona)-dipaladio(0) (CAN: 52409-22-0, 0,12 g), el 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno (CAN: 161265-03-8, 0,15 g), el carbonato potásico (0,21 g, 2 mmoles) y 1,4-dioxano (10 ml). Se filtra la mezcla reaccionante, se concentra a presión reducida y se purifica por cromatografía de columna (10 g de gel de sílice, eluyendo con metanol al 10 % en cloruro de metileno), obteniéndose el compuesto epigrafiado (0,1 g, 29 %); EM (EI): m/e = 264,0 [M+H]⁺.

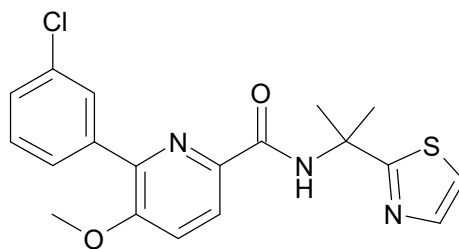
d) (1-etil-1-metilcarbamoil-propil)-amida del ácido 6-(3-cloro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carboxílico



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando el ácido 6-(3-cloro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carboxílico y la 2-amino-2-etil-N-metil-butiramida (ejemplo 70 b) como materiales de partida, EM (EI): m/e = 390,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 82

(1-metil-1-tiazol-2-il-etil)-amida del ácido 6-(3-cloro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carboxílico

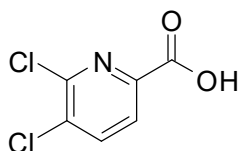


Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando el ácido 6-(3-cloro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carboxílico (ejemplo 81 c) y la α,α-dimetil-2-tiazolmetanamina (CAN: 1082393-38-1) como materiales de partida, EM (EI): m/e = 388,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 83

(1-metil-1-[1,2,4]oxadiazol-3-il-etil)-amida del ácido 5-cloro-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico

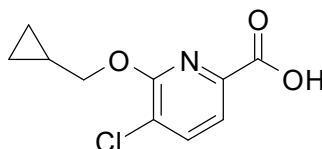
5 a) ácido 5,6-dicloro-piridin-2-carboxílico



10 Se calienta a reflujo durante 48 h una mezcla del ácido 5-cloro-piridin-2-carboxílico (CAN: 86873-60-1, 9,8 g, 62 mmoles), el m-CPBA (CAN: 937-14-4, 21,5 g, 0,124 moles) y cloruro de metileno (100 ml). Se trata la mezcla reaccionante con una solución saturada de sulfito sódico (70 ml), se filtra y se extrae con cloruro de metileno (50 ml). Se lava la fase orgánica con agua (2 x 100 ml) y salmuera (100 ml) y se concentra a sequedad. Se purifica el residuo por cromatografía de columna (80 g de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 15 % en éter de petróleo), formándose un aceite incoloro (3,3 g, 30 %). El aceite incoloro, el ácido 5-cloro-1-oxi-piridin-2-carboxílico (1,2 g, 7 mmoles), se añade a 0 °C al POC_l₃ (10 g) y se calienta la mezcla a 95 °C durante 1 h. Se concentra la mezcla reaccionante a sequedad. Se disuelve el residuo en 15 ml de agua, se extrae con acetato de etilo (2 x 15 ml), se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua (2 x 30 ml) y salmuera (30 ml) y se concentran a sequedad, obteniéndose el compuesto epigrafiado (1 g, 75 %) en forma de sólido amarillo, EM (EI): m/e = 191,9 [M+H]⁺.

15 b) ácido 5-cloro-6-(ciclopropilmetoxi)-piridin-2-carboxílico

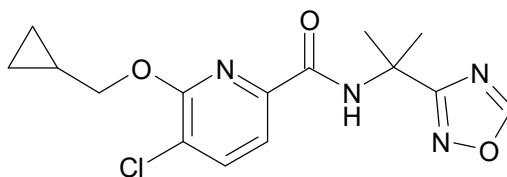
20



25 Se añade a 0 °C el hidruro sódico (CAN: 7646-69-7, del 60 % p/p, 1,05 g, 26 mmoles) al ciclopropilmetanol (CAN: 2516-33-8, 7,5 g) y se agita la mezcla durante 1 h. Se añade el ácido 5,6-dicloro-piridin-2-carboxílico (1 g, 5 mmoles) y se calienta la mezcla a 95 °C durante 3 h. Se elimina el disolvente a presión reducida. Se diluye el residuo con agua (10 ml) y se ajusta a un pH de 3,0 con ácido clorhídrico (3 N). Se extrae la solución con acetato de etilo (3 x 15 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua (3 x 30 ml) y salmuera (2 x 40 ml) y se concentran a sequedad, obteniéndose el producto en bruto (0,35 g, 25 %), que se emplea en el paso siguiente sin más purificación, EM (EI): m/e = 228,1 [M+H]⁺.

30

c) (1-metil-1-[1,2,4]oxadiazol-3-il-etil)-amida del ácido 5-cloro-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico

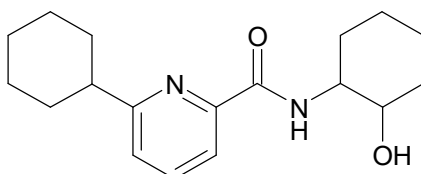


35 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando el ácido 5-cloro-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico y la 1-metil-1-[1,2,4]oxadiazol-3-il-etilamina (CAN: 1153757-41-5) como materiales de partida, EM (CL/EM) = m/e = 337,1 [M+H]⁺.

40

Ejemplo 84

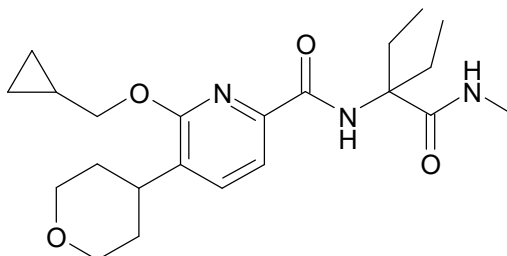
(2-hidroxi-ciclohexil)-amida del ácido 6-ciclohexil-piridin-2-carboxílico



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando como materiales de partida el ácido 6-ciclohexil-piridin-2-carboxílico (ejemplo 7 b) y el 2-amino-ciclohexanol (CAN: 6850-38-0), EM (EI): $m/e = 303,2 [M+H]^+$.

5 Ejemplo 85

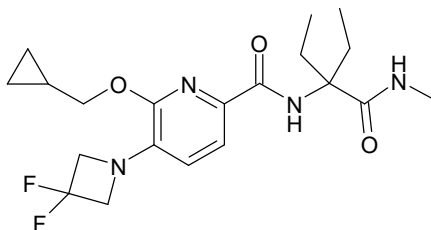
(1-etil-1-metilcarbamoil-propil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(tetrahidro-piran-4-il)-piridin-2-carboxílico



10 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando el ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(tetrahidro-piran-4-il)-piridin-2-carboxílico (ejemplo 9 f) y la 2-amino-2-etil-N-metil-butiramida (ejemplo 70 b) como materiales de partida, EM (EI): $m/e = 404,2 [M+H]^+$.

15 Ejemplo 86

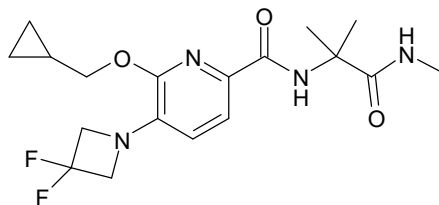
(1-etil-1-metilcarbamoil-propil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico



20 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando el ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico (ejemplo 69 b) y la 2-amino-2-etil-N-metil-butiramida (ejemplo 70 b) como materiales de partida, EM (EI): $m/e = 411,1 [M+H]^+$.

25 Ejemplo 87

(1-metil-1-metilcarbamoil-etil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico

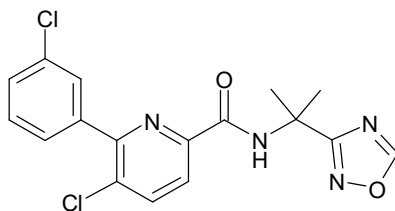


30 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando el ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico (ejemplo 69 b) y la 2-amino-N,2-dimetil-propanamida (CAN: 106914-07-2) como materiales de partida, EM (EI): $m/e = 383,1 [M+H]^+$.

35

Ejemplo 88

5-cloro-(1-metil-1-[1,2,4]oxadiazol-3-il-etil)-amida del ácido 6-(3-cloro-fenil)-piridin-2-carboxílico



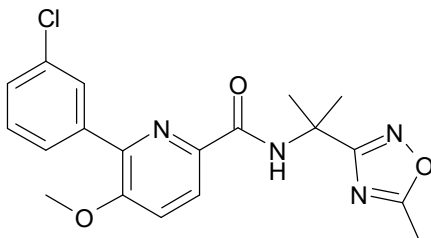
5

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando como materiales de partida el ácido 5-cloro-6-(3-cloro-fenil)-piridin-2-carboxílico (ejemplo 58 c) y la 1-metil-1-[1,2,4]oxadiazol-3-il-etilamina (CAN: 1153757-41-5), EM (EI): m/e = 377,0 [M+H]⁺.

10

Ejemplo 89

[1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 6-(3-cloro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carboxílico



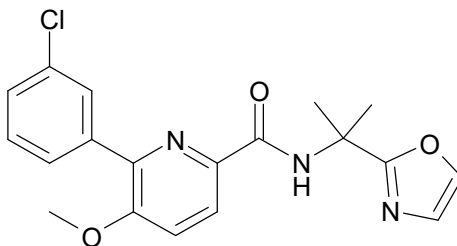
15

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando como materiales de partida el ácido 6-(3-cloro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carboxílico (ejemplo 81 c) y la α,α,5-trimetil-1,2,4-oxadiazol-3-metanamina (CAN: 1153831-97-0), EM (EI): m/e = 387,0 [M+H]⁺.

20

Ejemplo 90

(1-metil-1-oxazol-2-il-etil)-amida del ácido 6-(3-cloro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carboxílico



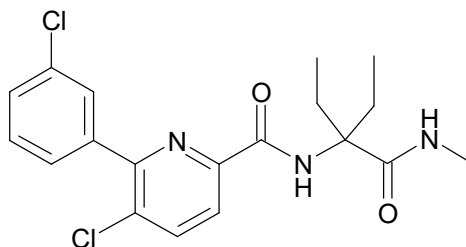
25

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando el ácido 6-(3-cloro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carboxílico (ejemplo 81 c) y la α,α-dimetil-2-oxazolmetanamina (CAN: 1211519-76-4) como materiales de partida, EM (EI): m/e = 372,1 [M+H]⁺.

30

Ejemplo 91

(1-etil-1-metilcarbamoil-propil)-amida del ácido 5-cloro-6-(3-cloro-fenil)-piridin-2-carboxílico



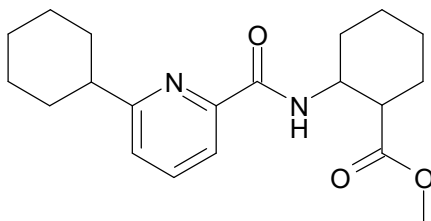
5

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando el ácido 5-cloro-6-(3-cloro-fenil)-piridin-2-carboxílico (ejemplo 58 c) y la 2-amino-2-etil-N-metil-butiramida (ejemplo 70 b) como materiales de partida, EM (EI): m/e = 394,1 [M+H]⁺.

10

Ejemplo 92

éster metílico del ácido 2-[(6-ciclohexil-piridin-2-carbonil)-amino]-ciclo-hexanocarboxílico



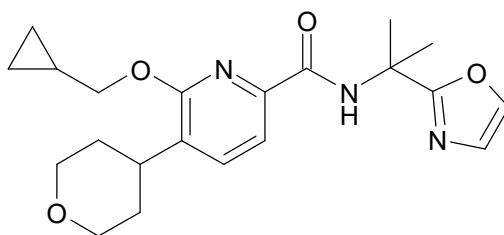
15

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando como materiales de partida el ácido 6-ciclohexil-piridin-2-carboxílico (ejemplo 7 b) y el 2-amino-ciclohexano-1-carboxilato de metilo (CAN: 40015-88-1), EM (EI): m/e = 345,2 [M+H]⁺.

20

Ejemplo 93

(1-metil-1-oxazol-2-il-etil)-amida del ácido 6-ciclo-propilmetoxi-5-(tetrahidro-piran-4-il)-piridin-2-carboxílico



25

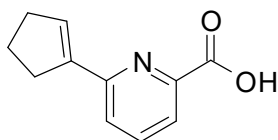
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando el ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(tetrahidro-piran-4-il)-piridin-2-carboxílico (ejemplo 9 f) y la α,α-dimetil-2-oxazolmetanamina (CAN: 1211519-76-4) como materiales de partida, EM (EI): m/e = 386,2 [M+H]⁺.

30

Ejemplo 94

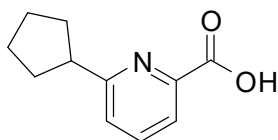
piperidin-1-ilamida del ácido 6-ciclopentil-piridin-2-carboxílico

35 a) ácido 6-ciclopentenil-piridin-2-carboxílico



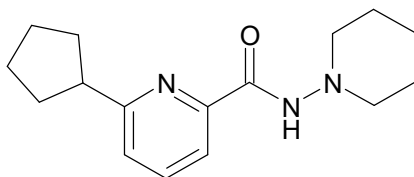
Se calienta a 100 °C durante una noche una mezcla del ácido 6-bromo-piridin-2-carboxílico (CAN: 21190-87-4, 0,375 g, 1,86 mmoles), el 2-ciclopentenil-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (CAN: 287944-10-9, 0,3 g, 1,6 mmoles), el Pd(dppf)Cl₂ (CAN: 95464-05-4, 0,06 g, 0,08 mmoles), el K₂CO₃ (0,642 g, 4,7 mmoles), DMF (10 ml) y agua (1 ml). Después de la filtración, se concentra el líquido filtrado y se purifica el residuo por cromatografía de columna (15 g de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 10 % en éter de petróleo), obteniéndose el compuesto epigrafiado (0,08 g, 23 %) en forma de sólido blanco; EM (EI): m/e = 190,1 [M+H]⁺.

b) ácido 6-ciclopentil-piridin-2-carboxílico



Se trata con hidrógeno del balón una mezcla del ácido 6-ciclopentil-piridin-2-carboxílico (0,08 g, 0,42 mmoles), paladio sobre carbón (al 10 % p/p, 0,04 g, 0,3 mmoles) y etanol (10 ml) y se agita a temperatura ambiente durante una noche. Se filtra la mezcla reaccionante y se concentra el líquido filtrado, obteniéndose el producto en bruto en forma de sólido blanco (0,08 g, 99 %) que se emplea directamente en el paso siguiente sin más purificación; EM (EI): m/e = 192,2 [M+H]⁺.

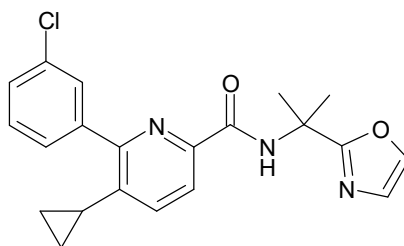
c) piperidin-1-ilamida del ácido 6-ciclopentil-piridin-2-carboxílico



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando como materiales de partida el ácido 6-ciclopentil-piridin-2-carboxílico y la 1-piperidinamina (CAN: 2213-43-6), EM (EI): m/e = 274,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 95

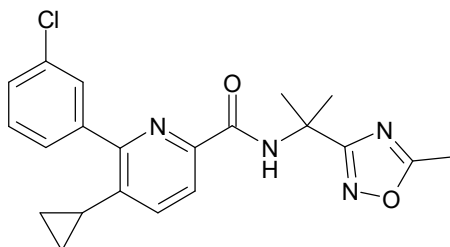
(1-metil-1-oxazol-2-il-etil)-amida del ácido 6-(3-cloro-fenil)-5-ciclopropil-piridin-2-carboxílico



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando el ácido 6-(3-cloro-fenil)-5-ciclo-propil-piridin-2-carboxílico (ejemplo 48 e) y la α,α-di-metil-2-oxazolmetanamina (CAN: 1211519-76-4) como materiales de partida, EM (EI): m/e = 382,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 96

[1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 6-(3-cloro-fenil)-5-ciclopropil-piridin-2-carboxílico



5

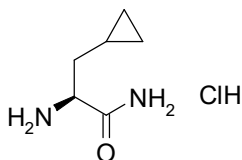
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando el ácido 6-(3-cloro-fenil)-5-ciclo-propil-piridin-2-carboxílico (ejemplo 48 e) y la α,α -5-tri-metil-1,2,4-oxadiazol-3-metanamina (CAN: 1153831-97-0) como materiales de partida, EM (EI): m/e = 397,1 [M+H]⁺.

10

Ejemplo 97

((S)-1-carbamoil-2-ciclopropil-etil)-amida del ácido 6-(3-cloro-fenil)-5-ciclopropil-piridin-2-carboxílico

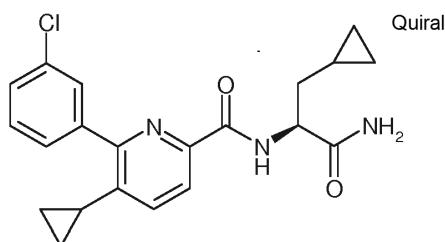
15 a) clorhidrato de la (S)-2-amino-3-ciclopropil-propanamida



20

Se disuelve el ácido (S)-2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-3-ciclopropilpropanoico (CAN: 89483-06-7, 1,2 g, 5 mmoles) en una solución saturada de ácido clorhídrico en acetato de etilo (30 ml) y se agita durante 30 min. Se elimina el disolvente a presión reducida, obteniéndose el compuesto epigrafiado; EM (EI): m/e = 129,1 [M+H]⁺.

b) ((S)-1-carbamoil-2-ciclopropil-etil)-amida del ácido 6-(3-cloro-fenil)-5-ciclopropil-piridin-2-carboxílico



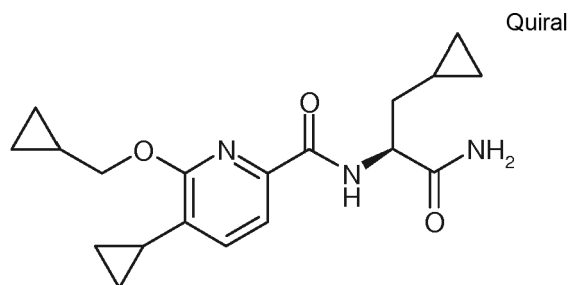
25

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando el ácido 6-(3-cloro-fenil)-5-ciclo-propil-piridin-2-carboxílico (ejemplo 48 e) y el clorhidrato de la (S)-2-amino-3-ciclopropil-propanamida como materiales de partida, EM (EI): m/e = 384,2 [M+H]⁺.

30

Ejemplo 98

((S)-1-carbamoil-2-ciclopropil-etil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico



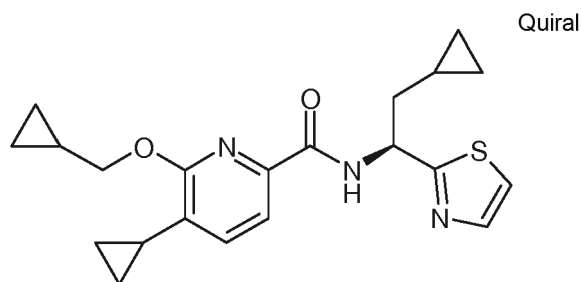
5

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando el ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico (ejemplo 42 a) y la (S)-2-amino-3-ciclopropil-propanamida (CAN: 156077-93-9) como materiales de partida, EM (CL/EM) = m/e = 344,3 [M+H]⁺.

10

Ejemplo 99

((S)-2-ciclopropil-1-tiazol-2-il-etil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico



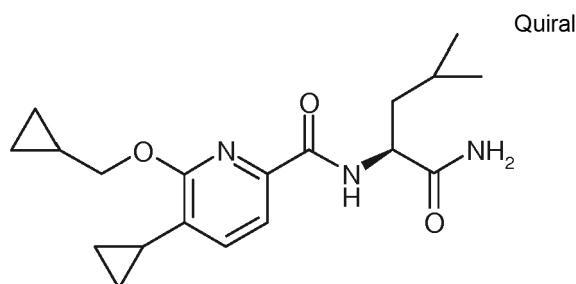
15

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando el ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico (ejemplo 42 a) y la (S)-2-ciclopropil-1-tiazol-2-il-etilamina (ejemplo 59 b) como materiales de partida, EM (CL/EM) = m/e = 384,3 [M+H]⁺.

20

Ejemplo 100

((S)-1-carbamoil-3-metil-butil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico



25

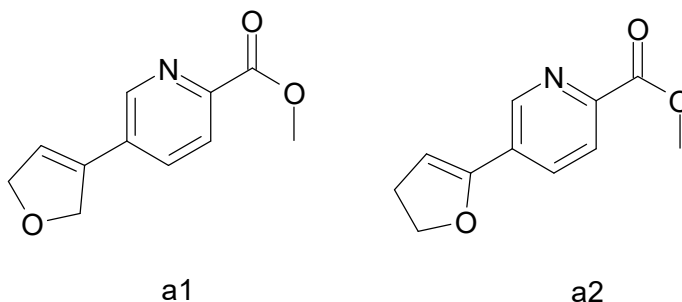
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando el ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico (ejemplo 42 a) y la (2S)-2-amino-4-metil-pentanamida (CAN: 687-51-4) como materiales de partida, EM (CL/EM) = m/e = 346,2 [M+H]⁺.

30

Ejemplo 101

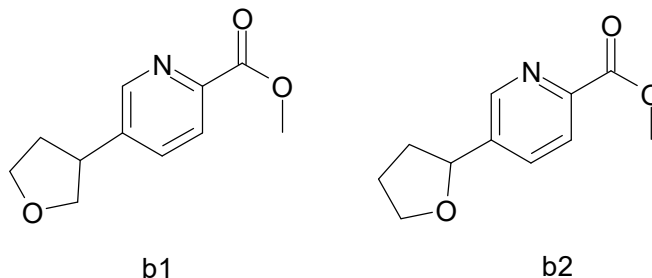
(1-metil-1-tiazol-2-il-etil)-amida del ácido 6-(3-cloro-fenil)-5-(tetrahydro-furan-3-il)-piridin-2-carboxílico

- 5 a) éster metílico del ácido 5-(2,5-dihidrofuran-3-il)-piridin-2-carboxílico (a1) y éster metílico del ácido 5-(4,5-dihidrofuran-2-il)-piridin-2-carboxílico (a2)



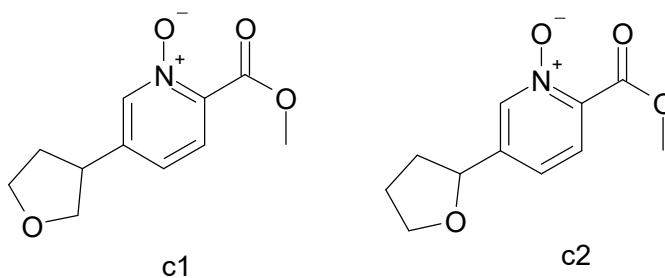
- 10 En un tubo sellado se agita a 120 °C durante 2,5 h una mezcla del éster metílico del ácido 5-bromo-piridin-2-carboxílico (CAN: 29682-15-3, 15 g, 69 mmoles), el 2,5-dihidrofurano (CAN: 36620-92-5, 48 g, 0,69 moles), el diacetato de paladio (CAN: 3375-31-3, 0,8 g, 3,6 mmoles), el acetato sódico (6,9 g, 84 mmoles), la tri-*tert*-butilfosfina (CAN: 13716-12-6, del 10 %, 14 g, 7 mmoles) y DMF (50 ml). Después de enfriar a temperatura ambiente se concentra la mezcla reaccionante. Se purifica el producto en bruto por cromatografía de columna (200 g de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 30 % en éter de petróleo), obteniéndose el éster metílico del ácido 5-(2,5-dihidrofuran-3-il)-piridin-2-carboxílico (a1) y el éster metílico del ácido 5-(4,5-dihidrofuran-2-il)-piridin-2-carboxílico (a2) (mezcla 1/0,94 de a1/a2, según UV a 254 nm, 10,8 g, 76 %) en forma de aceite incoloro; EM (EI): m/e = 206,1 [M+H]⁺.

- 20 b) éster metílico del ácido 5-(tetrahydrofuran-3-il)-piridin-2-carboxílico (b1) y éster metílico del ácido 5-(tetrahydrofuran-2-il)-piridin-2-carboxílico (b2)

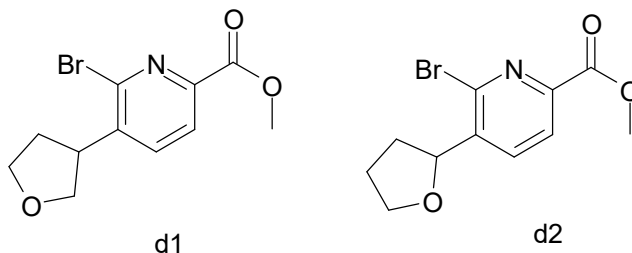


- 25 A una solución del éster metílico del ácido 5-(2,5-dihidrofuran-3-il)-piridin-2-carboxílico (a1) y el éster metílico del ácido 5-(4,5-dihidrofuran-2-il)-piridin-2-carboxílico (a2) (mezcla del ejemplo 101 a, 8 g, 39 mmoles) en metanol (200 ml) se le añade paladio sobre carbón (al 10 % p/p, 0,8 g). Se agita la mezcla con hidrógeno de la presión del balón a temperatura ambiente durante una noche. Después de concentrar, se purifica el producto en bruto por cromatografía de columna (100 g de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 30 % en éter de petróleo), obteniéndose el éster metílico del ácido 5-(tetrahydrofuran-3-il)-piridin-2-carboxílico (b1) y el éster metílico del ácido 5-(tetrahydrofuran-2-il)-piridin-2-carboxílico (b2) (mezcla 1/0,85 de b1/b2, según UV a 254 nm, 7,8 g, 97 %) en forma de aceite incoloro; EM (EI): m/e = 208,1 [M+H]⁺.

- 35 c) éster metílico del ácido 1-oxi-5-(tetrahydro-furan-3-il)-piridin-2-carboxílico (c1) y éster metílico del ácido 1-oxi-5-(tetrahydro-furan-2-il)-piridin-2-carboxílico (c2)

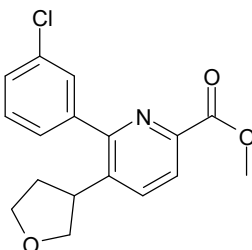


- Se agita a 40 °C durante una noche una mezcla del éster metílico del ácido 5-(tetrahidrofuran-3-il)-piridin-2-carboxílico (b1) y el éster metílico del ácido 5-(tetrahidrofuran-2-il)-piridin-2-carboxílico (b2) (mezcla del ejemplo 101 b, 8 g, 39 mmoles), el m-CPBA (CAN: 937-14-4, 13,3 g, 77 mmoles) y cloruro de metileno (100 ml). Después de concentrar, se purifica el producto en bruto por cromatografía de columna (100 g de gel de sílice, eluyendo en primer lugar con acetato de etilo al 25 % en éter de petróleo y después con metanol al 50 % en acetato de etilo), obteniéndose el éster metílico del ácido 1-oxi-5-(tetrahidro-furan-3-il)-piridin-2-carboxílico (c1) y el éster metílico del ácido 1-oxi-5-(tetrahidro-furan-2-il)-piridin-2-carboxílico (c2) (mezcla 1/0,67 de c1/c2, según UV a 254 nm, 8 g, 93 %) en forma de aceite amarillo; EM (EI): m/e = 224,1 [M+H]⁺.
- 10 d) éster metílico del ácido 6-bromo-5-(tetrahidrofuran-3-il)-piridin-2-carboxílico (d1) y éster metílico del ácido 6-bromo-5-(tetrahidrofuran-2-il)-piridin-2-carboxílico (d2)



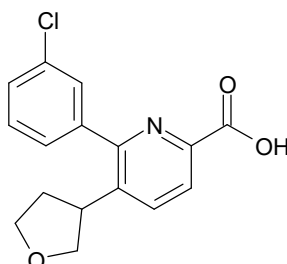
- 15 Se añade el bromuro del óxido de fósforo (CAN: 7789-59-5, 11 g, 38 mmoles) a una solución del éster metílico del ácido 1-oxi-5-(tetrahidro-furan-3-il)-piridin-2-carboxílico (c1) y el éster metílico del ácido 1-oxi-5-(tetrahidro-furan-2-il)-piridin-2-carboxílico (c2) (mezcla del ejemplo 101 c, 2,86 g, 13 mmoles) en cloruro de metileno. Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante una noche y se vierte sobre 100 ml de metanol. Después de eliminar los disolventes por evaporación se diluye la mezcla con acetato de etilo y se lava con H₂O (2 x 100 ml). Se concentra la fase orgánica a sequedad. Se purifica el producto en bruto por cromatografía de columna (40 g de gel de sílice, éter de petróleo/acetato de etilo = 3/1), obteniéndose el éster metílico del ácido 6-bromo-5-(tetrahidrofuran-3-il)-piridin-2-carboxílico (d1) (185 g, 5 %) en forma de sólido amarillo, EM (EI): m/e = 286,0 y también el éster metílico del ácido 6-bromo-5-(tetra-hidrofuran-2-il)-piridin-2-carboxílico (d2) (0,138 g, 4 %) en forma de sólido amarillo; EM (EI): m/e = 286,0 [M+H]⁺.

- 25 e) éster metílico del ácido 6-(3-clorofenil)-5-(tetrahidrofuran-3-il)-piridin-2-carboxílico



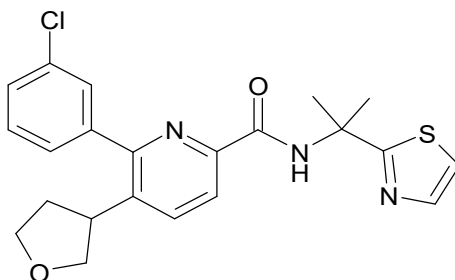
- 30 En atmósfera de nitrógeno se agita a 80 °C durante una noche una solución del éster metílico del ácido 6-bromo-5-(tetrahidrofuran-3-il)-piridin-2-carboxílico (0,185 g, 0,65 mmoles), el ácido 3-clorofenilborónico (CAN: 63503-60-6, 0,15 g, 0,96 mmoles), un complejo de cloruro de metileno y dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno-paladio (II) (CAN: 95464-05-4, 20 mg) y el carbonato de cesio (CAN: 534-17-8, 0,63 g, 2 mmoles) en DMF (10 ml). Después de la filtración se vierte la mezcla reaccionante sobre agua (20 ml) y se lava con acetato de etilo (2 x 20 ml). Se concentra la fase orgánica con vacío, obteniéndose el compuesto epigrafiado (0,75 g, 73 %) en forma de aceite negro que se emplea en el paso siguiente sin más purificación; EM (EI): m/e = 318,1 [M+H]⁺.

- f) ácido 6-(3-cloro-fenil)-5-(tetrahidro-furan-3-il)-piridin-2-carboxílico



Se agita a temperatura ambiente durante 1 h una mezcla del éster metílico del ácido 6-(3-clorofenil)-5-(tetrahydrofuran-3-il)-piridin-2-carboxílico (0,15 g, 0,5 mmoles), el hidróxido de litio monohidratado (CAN: 1310-66-3, 88 mg, 2,1 mmoles) y THF/H₂O = 1/1 (20 ml). Después de eliminar el disolvente orgánico a presión reducida se lava la fase acuosa con acetato de etilo (10 ml) y se acidifica a pH 3 con HCl 1 N. Se extrae la solución resultante con acetato de etilo (2 x 20 ml). Se reúnen las fases orgánicas y se concentran a presión reducida, obteniéndose el compuesto epigrafiado (0,12 g, 81 %) en forma de aceite negro que se emplea en el paso siguiente sin más purificación; EM (EI): m/e = 304,1 [M+H]⁺.

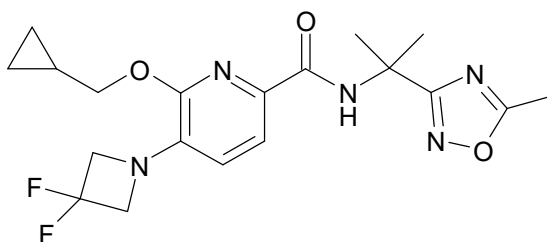
g) (1-metil-1-tiazol-2-il-etil)-amida del ácido 6-(3-cloro-fenil)-5-(tetrahidro-furan-3-il)-piridin-2-carboxílico



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando el ácido 6-(3-cloro-fenil)-5-(tetrahydro-furan-3-il)-piridin-2-carboxílico y la α,α -dimetil-2-tiazolmetanamina (CAN: 1082393-38-1) como materiales de partida, EM (EI): m/e = 428,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 102

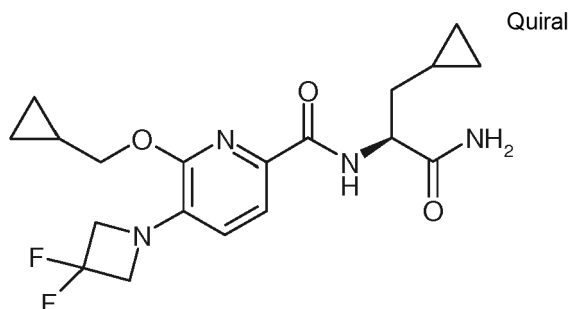
[1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando como materiales de partida el ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico (ejemplo 69 b) y la α,α -trimetil-1,2,4-oxadiazol-3-metanamina (CAN: 1153831-97-0), EM (EI): m/e = 408,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 103

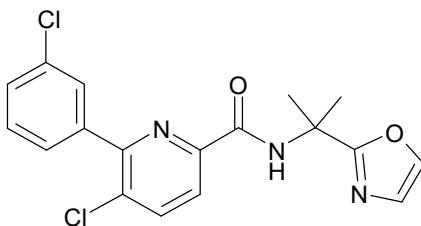
((S)-1-carbamoil-2-ciclopropil-etil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando el ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico (ejemplo 69 b) y la (S)-2-amino-3-ciclopropil-propionamida (CAN: 156077-93-9) como materiales de partida, EM (EI): m/e = 395,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 104

5-cloro-(1-metil-1-oxazol-2-il-etil)-amida del ácido 6-(3-cloro-fenil)-piridin-2-carboxílico



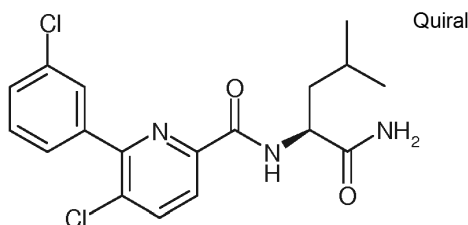
5

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando el ácido 5-cloro-6-(3-cloro-fenil)-piridin-2-carboxílico (ejemplo 58 c) y la α,α -dimetil-2-oxazolmetanamina (CAN: 1211519-76-4) como materiales de partida, EM (EI): $m/e = 376,0 [M+H]^+$.

10

Ejemplo 105

((S)-1-carbamoil-3-metil-butil)-amida del ácido 5-cloro-6-(3-cloro-fenil)-piridin-2-carboxílico



15

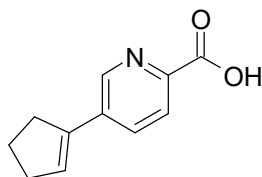
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando el ácido 5-cloro-6-(3-cloro-fenil)-piridin-2-carboxílico (ejemplo 58 c) y la (2S)-2-amino-4-metil-pentanamida (CAN: 687-51-4) como materiales de partida, EM (EI): $m/e = 380,0 [M+H]^+$.

20

Ejemplo 106

[1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 6-(3-cloro-fenil)-5-ciclopentil-piridin-2-carboxílico

25 a) ácido 5-ciclopentenil-piridin-2-carboxílico

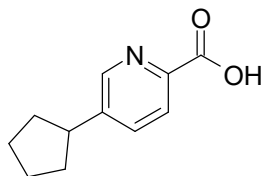


30

Se añaden el ácido 5-bromo-piridin-2-carboxílico (CAN: 30766-11-1, 3,4 g, 17 mmoles), un complejo de cloruro de metileno y dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (II) (CAN: 95464-05-4, 530 mg, 0,65 mmoles) y el Cs_2CO_3 (6,3 g, 19 mmoles) a una solución del 2-ciclopentenil-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (CAN: 287944-10-9, 2,5 g, 13 mmoles) en DMF (50 ml) y agua (10 ml). Se agita la mezcla a 150 °C durante una noche y se concentra con vacío. Se le añade agua (50 ml) y se extrae la mezcla con acetato de etilo (3 x 40 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico anhidro y se concentran, obteniéndose el compuesto epigrafiado (1,0 g, 31 %); EM (EI): $m/e = 190,1 [M+H]^+$.

35

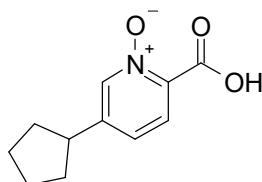
b) ácido 5-ciclopentil-piridin-2-carboxílico



En atmósfera de hidrógeno se agita a temperatura ambiente durante una noche una suspensión del ácido 5-ciclopentil-piridin-2-carboxílico (2,0 g, 11 mmoles) y paladio sobre carbón (al 10 % p/p, 0,5 g) en metanol (20 ml). Se filtra la mezcla y se concentra el líquido filtrado con vacío, obteniéndose el compuesto epigrafiado, que se emplea en el paso siguiente sin más purificación (1,4 g, 72 %); EM (EI): m/e = 192,1 [M+H]⁺.

5

c) ácido 5-ciclopentil-1-oxi-piridin-2-carboxílico



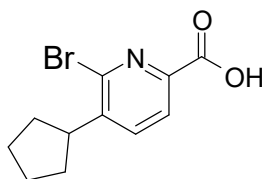
10

Se añade el m-CPBA (CAN: 937-14-4, 4,5 g, 22 mmoles) a una solución del ácido 5-ciclopentil-piridin-2-carboxílico (1,4 g, 7,3 mmoles) en cloruro de metileno (20 ml). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante una noche. Se filtra el sólido, se le añade una solución saturada de tiosulfato sódico (50 ml) y se extrae la mezcla con cloruro de metileno (3 x 60 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico anhidro y se concentran con vacío, formándose el producto en bruto. Se purifica el producto en bruto por cromatografía de columna (200 g de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 10 % en éter de petróleo), obteniéndose el compuesto epigrafiado (0,3 g, 66 %); EM (EI): m/e = 208,1 [M+H]⁺.

15

20

d) éster metílico del ácido 6-bromo-5-ciclopentil-piridin-2-carboxílico

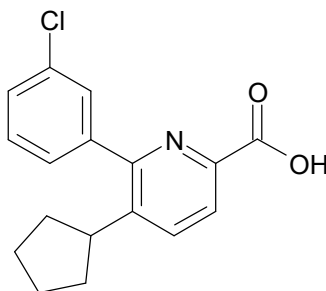


25

Se añade el ácido 5-ciclopentil-1-oxi-piridin-2-carboxílico (1,0 g, 4,8 mmoles) al POBr₃ (15 g) y se agita la mezcla a 80 °C durante 2 h. Se le añade agua-hielo y se extrae la mezcla con cloruro de metileno (3 x 50 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico y se concentran, formándose el producto en bruto. Se purifica el producto en bruto por cromatografía de columna (30 g de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 50 % en éter de petróleo), obteniéndose el compuesto epigrafiado (0,6 g, 46 %); EM (EI): m/e = 270,1 [M+H]⁺.

30

e) ácido 6-(3-cloro-fenil)-5-ciclopentil-piridin-2-carboxílico

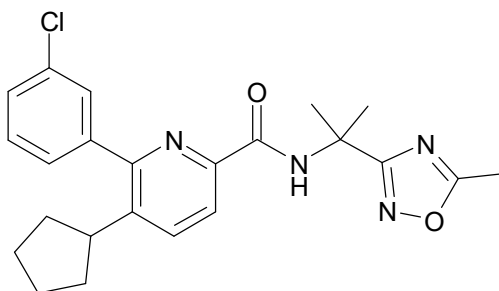


35

Se añaden el éster metílico del ácido 6-bromo-5-ciclopentil-piridin-2-carboxílico (0,6 g, 2,1 mmoles), un complejo de cloruro de metileno y dicloruro de bis(difenilfosfino)-ferroceno-paladio (II) (CAN: 95464-05-4, 90 mg, 0,11 mmoles) y el carbonato potásico (0,37 g, 2,68 mmoles) a una solución del ácido 3-clorofenilborónico (CAN: 63503-60-6, 0,42 g, 2,69 mmoles) en agua (20 ml) y DMF (2 ml). Se agita la mezcla a 100 °C durante 48 h. Su pH se ajusta a 3 con ácido clorhídrico diluido. Se extrae la mezcla con cloruro de metileno (3 x 20 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico y se concentran a presión reducida, obteniéndose el compuesto epigrafiado (130 mg, 20 %), que se emplea en el paso siguiente sin más purificación; EM (EI): m/e = 302,0 [M+H]⁺.

40

f) [1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 6-(3-cloro-fenil)-5-ciclopentil-piridin-2-carboxílico

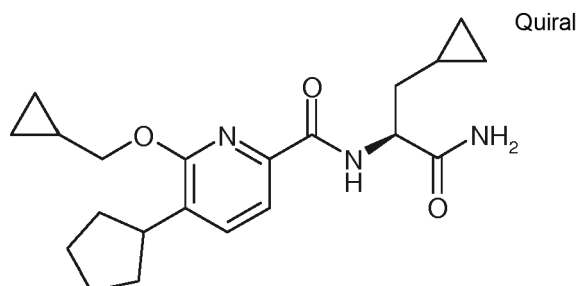


5 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando el ácido 6-(3-cloro-fenil)-5-ciclo-pentil-piridin-2-carboxílico y la $\alpha,\alpha,5$ -trimetil-1,2,4-oxa-diazol-3-metanamina (CAN: 1153831-97-0) como materiales de partida, EM (EI): $m/e = 425,2 [M+H]^+$.

Ejemplo 107

10

((S)-1-carbamoil-2-ciclopropil-etil)-amida del ácido 5-ciclopentil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico

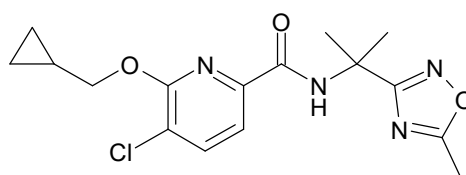


15 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando el ácido 5-ciclopentil-6-ciclopropil-metoxi-piridin-2-carboxílico (ejemplo 39 b) y la (S)-2-amino-3-ciclopropil-propionamida (CAN: 156077-93-9) como materiales de partida, EM (EI): $m/e = 372,3 [M+H]^+$.

Ejemplo 108

20

[1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 5-cloro-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico

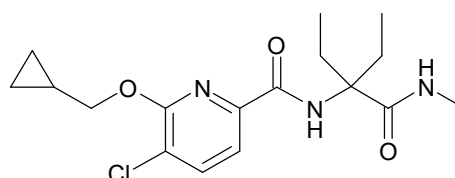


25 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando el ácido 5-cloro-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico (ejemplo 83 b) y la $\alpha,\alpha,5$ -trimetil-1,2,4-oxadiazol-3-metanamina (CAN: 1153831-97-0) como materiales de partida, EM (EI): $m/e = 351,1 [M+H]^+$.

Ejemplo 109

30

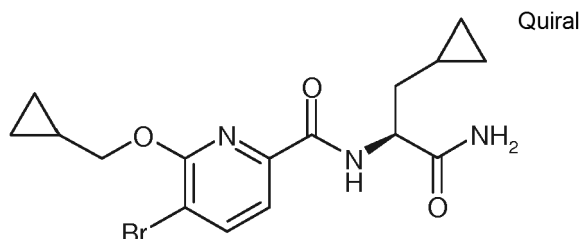
(1-etil-1-metilcarbamoil-propil)-amida del ácido 5-cloro-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando el ácido 5-cloro-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico (ejemplo 83 b) y la 2-amino-2-etil-N-metil-butiramida (ejemplo 70 b) como materiales de partida, EM (EI): $m/e = 354,2 [M+H]^+$.

5 Ejemplo 110

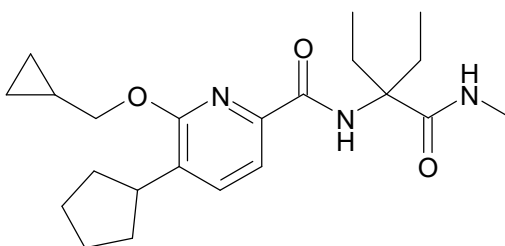
((S)-1-carbamoil-2-ciclopropil-etil)-amida del ácido 5-bromo-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico



10 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando el ácido 5-bromo-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico (ejemplo 9 d) y la (S)-2-amino-3-ciclopropil-propionamida (CAN: 156077-93-9) como materiales de partida, EM (EI): $m/e = 382,0 [M+H]^+$.

15 Ejemplo 111

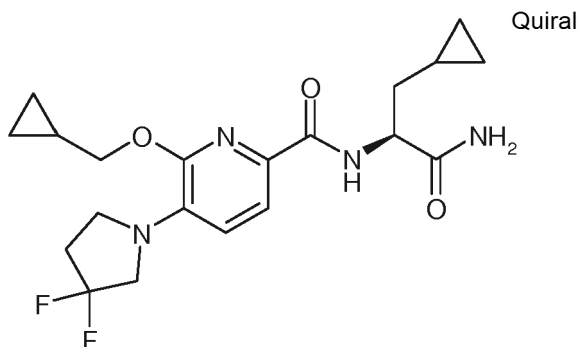
(1-etil-1-metilcarbamoil-propil)-amida del ácido 5-ciclopentil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico



20 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando el ácido 5-ciclopentil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico (ejemplo 39 b) y la 2-amino-2-etil-N-metil-butiramida (ejemplo 70 b) como materiales de partida, EM (EI): $m/e = 388,2 [M+H]^+$.

25 Ejemplo 112

((S)-1-carbamoil-2-ciclopropil-etil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-piridin-2-carboxílico



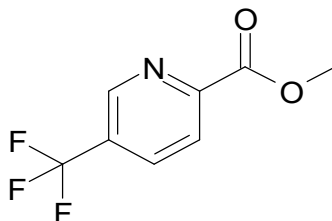
30 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando el ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-piridin-2-carboxílico (ejemplo 78 b) y la (S)-2-amino-3-ciclopropil-propionamida (CAN: 156077-93-9) como materiales de partida, EM (EI): $m/e = 409,3 [M+H]^+$.

35

Ejemplo 113

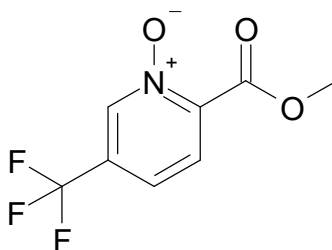
((S)-1-carbamoil-2-ciclopropil-etil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-trifluorometil-piridin-2-carboxílico

- 5 a) éster metílico del ácido 5-(trifluorometil)-piridin-2-carboxílico



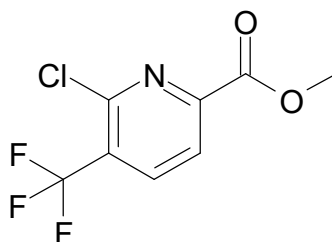
- 10 Se agita en ebullición a reflujo durante una noche una solución del ácido 5-(trifluorometil)-piridin-2-carboxílico (CAN: 80194-69-0, 3 g, 15,7 mmoles) y el dicloruro de azufre (0,1 ml) en metanol (30 ml). Por eliminación del disolvente se forma el compuesto epigrafiado en bruto que se purifica por cromatografía de columna (20 g de gel de sílice, acetato de etilo al 10 % en éter de petróleo), obteniéndose el compuesto epigrafiado (2,7 g, 84 %) en forma de sólido blanco; EM (EI): m/e = 206,1 [M+H]⁺.

- 15 b) éster metílico del ácido 1-oxi-5-trifluorometil-piridin-2-carboxílico



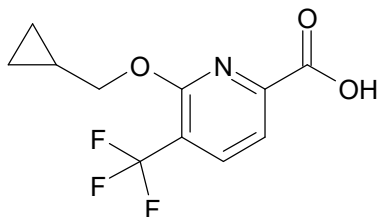
- 20 Se agita en ebullición a reflujo durante una noche una mezcla del éster metílico del ácido 5-(trifluorometil)-piridin-2-carboxílico (2,7 g, 13 mmoles) y el m-CPBA (CAN: 937-14-4, 6,7 g, 39 mmoles) en cloruro de metileno seco (30 ml). Por la eliminación del disolvente con vacío y purificación del residuo obtenido por cromatografía de columna (15 g de gel de sílice, acetato de etilo al 20 % en éter de petróleo) se obtiene el compuesto epigrafiado (2,2 g, 76 %) en forma de sólido ligeramente amarillo; EM (EI): m/e = 222,1 [M+H]⁺.

- 25 c) éster metílico del ácido 6-cloro-5-(trifluorometil)-piridin-2-carboxílico



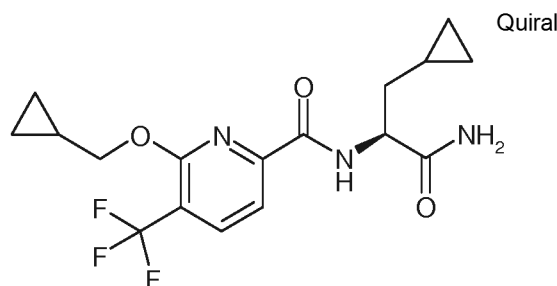
- 30 Se añade en porciones a 0 °C el éster metílico del ácido 1-oxi-5-trifluorometil-piridin-2-carboxílico (2,2 g, 10 mmoles) al tricloruro de fosforilo (CAN: 10025-87-3, 10 ml) y se agita la mezcla resultante a 50 °C durante una noche. Por eliminación del disolvente con vacío se forma un aceite marrón que se disuelve en acetato de etilo (30 ml) y se neutraliza con cuidado con una solución acuosa de carbonato sódico. Se extrae la mezcla con acetato de etilo (2 x 30 ml), se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera (30 ml), se secan con sulfato sódico anhidro, se filtran y se concentran, formándose un sólido ligeramente marrón. Se purifica el sólido por cromatografía de columna (15 g de gel de sílice, acetato de etilo al 3 % en éter de petróleo), obteniéndose el compuesto deseado (1,5 g, 63 %) en forma de sólido blanco; EM (EI): m/e = 240,0 [M+H]⁺.
- 35

d) ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-trifluorometil-piridin-2-carboxílico



5 Se añade en porciones el hidruro sódico (1,1 g, 31,4 mmoles) al ciclopropilmetanol (20 ml) y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 0,5 horas. Se le añade el éster metílico del ácido 6-cloro-5-(trifluorometil)-piridin-2-carboxílico (1,5 g, 6,3 mmoles) y se agita la solución resultante a 80 °C durante 1 h. Se le añade agua (20 ml); se acidifica la solución con ácido clorhídrico 6 N y se concentra, formándose un residuo que se reparte entre agua (30 ml) y acetato de etilo (20 ml). Se extrae la solución acuosa con acetato de etilo (2 x 20 ml), se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera (20 ml), se secan con sulfato sódico anhidro, se filtran y se concentran, formándose el compuesto deseado en bruto. Se purifica el compuesto deseado en bruto por cromatografía de columna (10 g de gel de sílice, acetato de etilo al 15 % en éter de petróleo), obteniéndose el compuesto epigrafiado (1,4 g, 85 %) en forma de sólido blanco; EM (EI): m/e = 262,0 [M+H]⁺.

15 e) ((S)-1-carbamoil-2-ciclopropil-etil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-trifluorometil-piridin-2-carboxílico

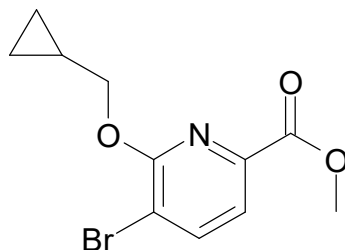


20 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando el ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-trifluorometil-piridin-2-carboxílico y la (S)-2-amino-3-ciclopropil-propionamida (CAN: 156077-93-9) como materiales de partida, EM (EI): m/e = 372,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 114

25 ((S)-1-carbamoil-3-metil-butil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(tetrahydro-furan-3-il)-piridin-2-carboxílico

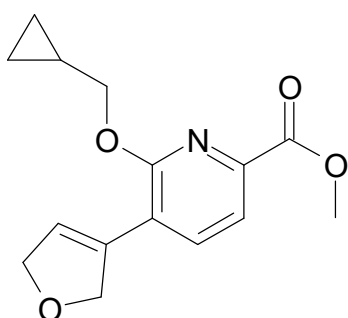
a) éster metílico del ácido 5-bromo-6-(ciclopropilmetoxi)-piridin-2-carboxílico



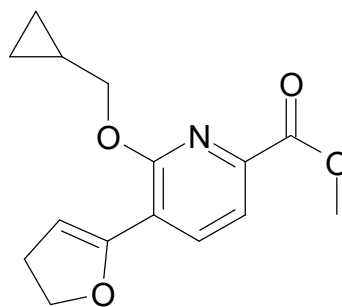
30 Se agita a temperatura ambiente durante una noche una solución del ácido 5-bromo-6-(ciclopropilmetoxi)-piridin-2-carboxílico (ejemplo 9 d, 0,4 g, 1,5 mmoles), yodometano (CAN: 16519-98-5, 0,42 g, 3 mmoles) y carbonato sódico (0,16 g, 1,5 mmoles) en DMF (10 ml). Se vierte agua sobre la solución reaccionante y se extrae la mezcla resultante con acetato de etilo (3 x 30 ml). Se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con agua y salmuera, se secan con sulfato sódico anhidro y se concentran. Se purifica el residuo por cromatografía de columna (20 g de gel de sílice, acetato de etilo al 5 % en éter de petróleo), obteniéndose el compuesto epigrafiado (0,2 g, 0,7 mmoles, 48 %) en forma de sólido blanco; EM (EI): m/e = 286,0 [M+H]⁺.

35

b) éster metílico del ácido 6-(ciclopropilmetoxi)-5-(2,5-dihidrofuran-3-il)-piridin-2-carboxílico (b1) y éster metílico del ácido 6-(ciclopropil-metoxi)-5-(4,5-dihidrofuran-2-il)-piridin-2-carboxílico (b2)



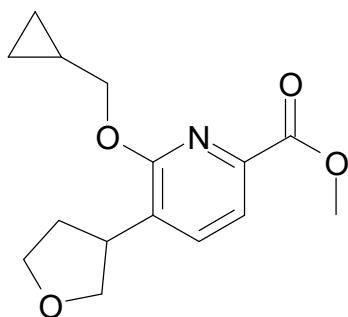
b1



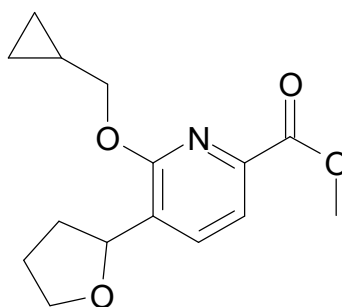
b2

5 En atmósfera de nitrógeno se agita a 120 °C durante 2,5 h una mezcla del éster metílico del ácido 5-bromo-6-(ciclopropilmetoxi)-piridin-2-carboxílico (0,5 g, 1,7 mmoles), el 2,5-dihidrofurano (CAN: 1708-29-8, 1,2 g, 17 mmoles), el acetato de paladio (II) (CAN: 3375-31-3, 0,02 g, 0,09 mmoles), el acetato sódico (0,17 g, 2 mmoles), la tri-*tert*-butilfosfina (CAN: 13716-12-6, 0,037 g, 0,2 mmoles) y DMF (10 ml). Se vierte agua sobre la mezcla reaccionante y se extrae la mezcla resultante con acetato de etilo (3 x 30 ml). Se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con agua y salmuera, se secan con sulfato sódico anhidro y se concentran. Se purifica el residuo por cromatografía de columna (10 g de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 5 % en éter de petróleo), obteniéndose el éster metílico del ácido 6-(ciclopropilmetoxi)-5-(2,5-dihidrofuran-3-il)-piridin-2-carboxílico (b1) y el éster metílico del ácido 6-(ciclo-propilmetoxi)-5-(4,5-dihidrofuran-2-il)-piridin-2-carboxílico (b2) (mezcla 3:2 de b1:b2, 0,38 g, 1,4 mmoles, 79 %) en forma de aceite amarillo; EM (EI): m/e = 376,1 [M+H]⁺.

c) éster metílico del ácido 6-(ciclopropilmetoxi)-5-(tetrahidrofuran-3-il)-piridin-2-carboxílico (c1) y éster metílico del ácido 6-(ciclopropil-metoxi)-5-(tetrahidrofuran-2-il)-piridin-2-carboxílico (c2)



c1

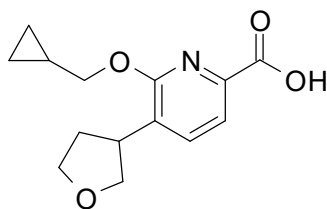


c2

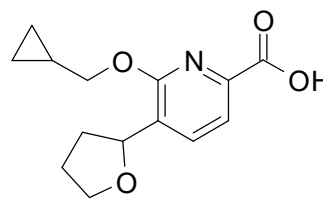
20 En atmósfera de N₂, a una solución del éster metílico del ácido 6-(ciclopropil-metoxi)-5-(2,5-dihidrofuran-3-il)-piridin-2-carboxílico (b1) y el éster metílico del ácido 6-(ciclopropilmetoxi)-5-(4,5-dihidrofuran-2-il)-piridin-2-carboxílico (b2) (mezcla del ejemplo 114 b, 0,38 g, 1,38 mmoles) en EtOH (50 ml) se le añade Pd sobre C (20 %, 0,08 g). Se desgasifica la suspensión con vacío y se purga con H₂ varias veces. Se agita la mezcla con la presión de H₂ del balón a temperatura ambiente durante una noche. Se filtra la mezcla reaccionante a través de un lecho de Celite, se lava el lecho con EtOH, se reúnen los líquidos filtrados y se concentran a sequedad. Se emplea el producto en bruto, el éster metílico del ácido 6-(ciclopropilmetoxi)-5-(tetrahidrofuran-3-il)-piridin-2-carboxílico (c1) y el éster metílico del ácido 6-(ciclopropil-metoxi)-5-(tetrahidrofuran-2-il)-piridin-2-carboxílico (c2) (mezcla 3:2 de c1:c2, 0,36 g) en el paso siguiente sin más purificación; EM (EI): m/e = 278,1 [M+H]⁺, Rt = 1,71 min.

30

d) ácido 6-(ciclopropilmetoxi)-5-(tetrahydrofuran-3-il)-piridin-2-carboxílico (d1) y el ácido 6-(ciclopropilmetoxi)-5-(tetrahydrofuran-2-il)-piridin-2-carboxílico (d2)



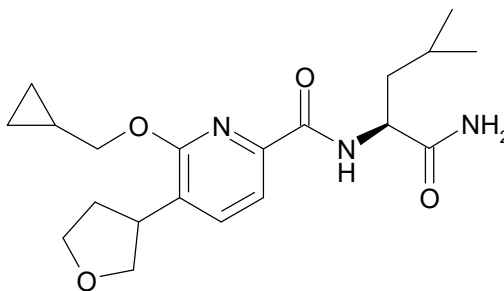
d1



d2

5 Se calienta a 90 °C durante 2 h una solución del éster metílico del ácido 6-(ciclopropilmetoxi)-5-(tetrahydrofuran-3-il)-piridin-2-carboxílico (c1) y el éster metílico del ácido 6-(ciclopropilmetoxi)-5-(tetrahydrofuran-2-il)-piridin-2-carboxílico (c2) (mezcla del ejemplo 114 c, 0,35 g, 1,3 mmoles) y el hidróxido sódico (55 mg, 1,4 mmoles) en etanol (50 ml). Se concentra la mezcla reaccionante, se disuelve en agua y se extrae con acetato de etilo (30 ml). Se ajusta el pH de la fase acuosa a 2 por adición de ácido clorhídrico 1 N, se recoge el precipitado resultante por filtración y se seca con vacío, obteniéndose el ácido 6-(ciclopropilmetoxi)-5-(tetrahydrofuran-3-il)-piridin-2-carboxílico (d1) y el ácido 6-(ciclopropilmetoxi)-5-(tetrahydrofuran-2-il)-piridin-2-carboxílico (d2) (mezcla 3:2 de d1:d2, 0,33 g, 1,3 mmoles, 100 %) en forma de sólido amarillo; EM (EI): m/e = 264,2 [M+H]⁺.

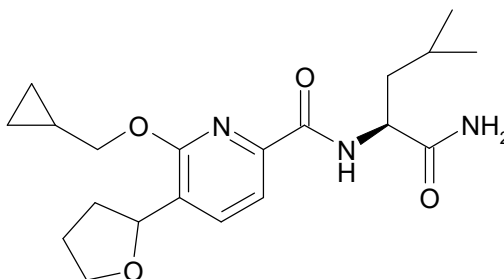
15 e) ((S)-1-carbamoil-3-metil-butil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(tetrahydrofuran-3-il)-piridin-2-carboxílico



20 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando como materiales de partida la mezcla del ácido 6-(ciclopropilmetoxi)-5-(tetrahydrofuran-3-il)-piridin-2-carboxílico y el ácido 6-(ciclopropilmetoxi)-5-(tetrahydrofuran-2-il)-piridin-2-carboxílico (mezcla del ejemplo 114 d) y la (2S)-2-amino-4-metil-pentanamida (CAN: 687-51-4), EM (EI): m/e = 376,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 115

25 ((S)-1-carbamoil-3-metil-butil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(tetrahydrofuran-2-il)-piridin-2-carboxílico

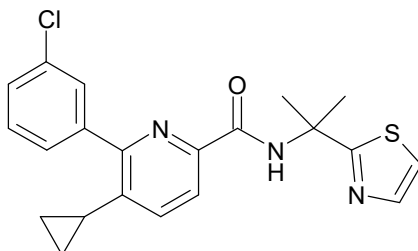


30 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando como materiales de partida la mezcla del ácido 6-(ciclopropilmetoxi)-5-(tetrahydrofuran-3-il)-piridin-2-carboxílico y el ácido 6-(ciclopropilmetoxi)-5-(tetrahydrofuran-2-il)-piridin-2-carboxílico (mezcla del ejemplo 114 d) y la (2S)-2-amino-4-metil-pentanamida (CAN: 687-51-4), EM (EI): m/e = 376,2 [M+H]⁺.

35

Ejemplo 116

(1-metil-1-tiazol-2-il-etil)-amida del ácido 6-(3-cloro-fenil)-5-ciclopropil-piridin-2-carboxílico



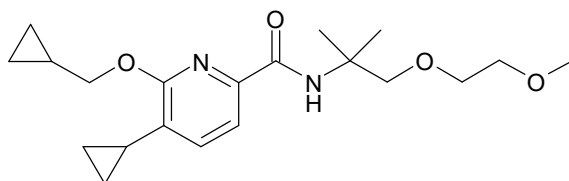
5

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando como materiales de partida el ácido 6-(3-cloro-fenil)-5-ciclopropil-piridin-2-carboxílico (ejemplo 48 e) y la α,α -dimetil-2-tiazolmetanamina (CAN: 1082393-38-1), EM (EI): $m/e = 398,1 [M+H]^+$.

10

Ejemplo 117

[2-(2-metoxi-etoxi)-1,1-dimetil-etil]-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico



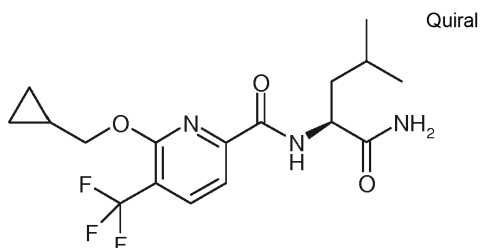
15

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando como materiales de partida el ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico (ejemplo 42 a) y la 2-(2-metoxi-etoxi)-1,1-dimetil-etilamina (CAN: 947723-29-7), EM (EI): $m/e = 363,2 [M+H]^+$.

20

Ejemplo 118

((S)-1-carbamoi-3-metil-butil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-trifluormetil-piridin-2-carboxílico



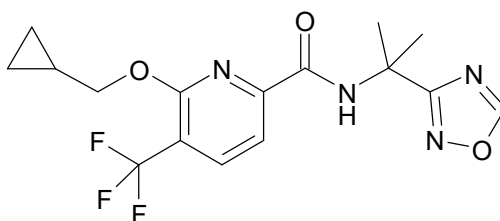
25

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando el ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-trifluormetil-piridin-2-carboxílico (ejemplo 113 d) y la (2S)-2-amino-4-metil-pentanamida (CAN: 687-51-4) como materiales de partida, EM (EI): $m/e = 374,1 [M+H]^+$.

30

Ejemplo 119

(1-metil-1-[1,2,4]oxadiazol-3-il-etil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-trifluormetil-piridin-2-carboxílico

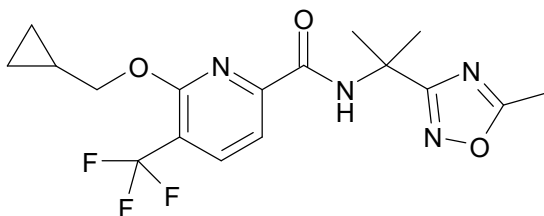


35

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando el ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-trifluormetil-piridin-2-carboxílico (ejemplo 113 d) y la 1-metil-1-[1,2,4]oxadiazol-3-il-etilamina (CAN: 1153757-41-5) como materiales de partida, EM (EI): m/e = 371,2 [M+H]⁺.

5 Ejemplo 120

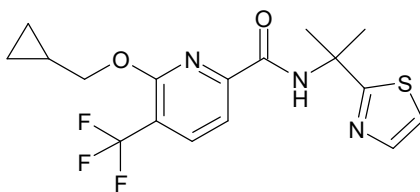
[1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-trifluormetil-piridin-2-carboxílico



10 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando el ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-trifluormetil-piridin-2-carboxílico (ejemplo 113 d) y la α,α -trimetil-1,2,4-oxadiazol-3-metanamina (CAN: 1153831-97-0) como materiales de partida, EM (EI): m/e = 385,1 [M+H]⁺.

15 Ejemplo 121

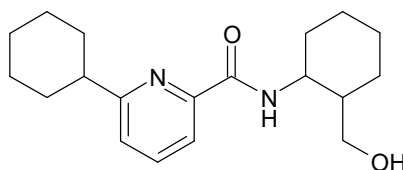
(1-metil-1-tiazol-2-il-etil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-trifluormetil-piridin-2-carboxílico



20 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando el ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-trifluormetil-piridin-2-carboxílico (ejemplo 113 d) y la α,α -dimetil-2-tiazolmetanamina (CAN: 1082393-38-1) como materiales de partida, EM (EI): m/e = 386,0 [M+H]⁺.

25 Ejemplo 122

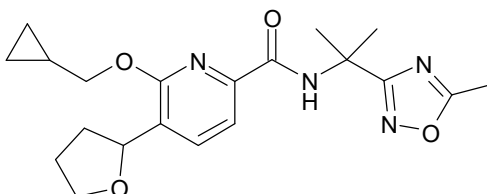
(2-hidroximetil-ciclohexil)-amida del ácido 6-ciclohexil-piridin-2-carboxílico



30 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando como materiales de partida el ácido 6-ciclohexil-piridin-2-carboxílico (ejemplo 7 b) y el 2-amino-ciclohexanometanol (CAN: 89854-92-2), EM (EI): m/e = 317,2 [M+H]⁺.

35 Ejemplo 123

[1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(tetrahydro-furan-2-il)-piridin-2-carboxílico



40

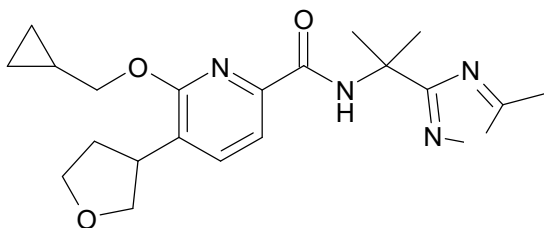
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando como materiales de partida la mezcla del ácido 6-(ciclopropilmetoxi)-5-(tetrahydrofuran-3-il)-piridin-2-carboxílico y el ácido 6-(ciclopropilmetoxi)-5-(tetrahydrofuran-2-il)-piridin-2-carboxílico (mezcla del ejemplo 114 d) y la $\alpha,\alpha,5$ -trimetil-1,2,4-oxadiazol-3-metanamina (CAN: 1153831-97-0), EM (EI): m/e = 387,2 [M+H]⁺.

5

Ejemplo 124

[1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(tetrahydro-furan-3-il)-piridin-2-carboxílico

10



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando la mezcla del ácido 6-(ciclopropilmetoxi)-5-(tetrahydrofuran-3-il)-piridin-2-carboxílico y el ácido 6-(ciclopropilmetoxi)-5-(tetrahydrofuran-2-il)-piridin-2-carboxílico (mezcla del ejemplo 114 d) y la $\alpha,\alpha,5$ -trimetil-1,2,4-oxadiazol-3-metanamina (CAN: 1153831-97-0) como materiales de partida, EM (EI): m/e = 387,2 [M+H]⁺.

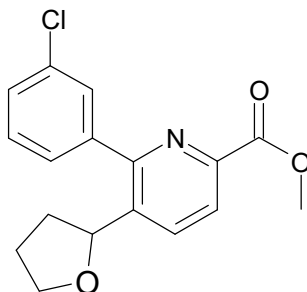
15

Ejemplo 125

[1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 6-(3-cloro-fenil)-5-(tetrahydro-furan-2-il)-piridin-2-carboxílico

20

a) éster metílico del ácido 6-(3-clorofenil)-5-(tetrahydrofuran-2-il)-piridin-2-carboxílico



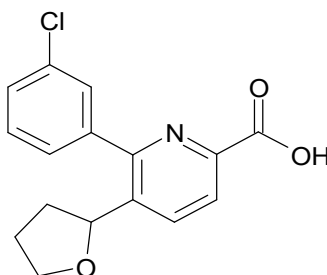
25

En atmósfera de nitrógeno se agita a 80 °C durante una noche una solución del éster metílico del ácido 6-bromo-5-(tetrahydrofuran-2-il)-piridin-2-carboxílico (mezcla de ejemplo 101 d, 0,296 g, 1 mmol), el ácido 3-clorofenilborónico (CAN: 63503-60-6, 0,24 g, 1,5 mmoles), un complejo de cloruro de metileno y dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (II) (CAN: 95464-05-4, 34 mg) y el carbonato de cesio (CAN: 534-17-8, 1 g, 3 mmoles) en DMF (10 ml). Después de la filtración se vierte la mezcla reaccionante sobre 20 ml de H₂O y se lava con acetato de etilo (2 x 20 ml). Se concentra la fase orgánica a presión reducida, obteniéndose el compuesto epigrafiado (0,3 g, 91 %) en forma de aceite negro que se emplea en el paso siguiente sin más purificación; EM (EI): m/e = 318,1 [M+H]⁺.

30

35

b) ácido 6-(3-cloro-fenil)-5-(tetrahydro-furan-2-il)-piridin-2-carboxílico

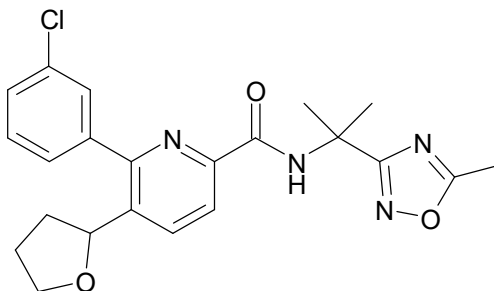


Se agita a temperatura ambiente durante 1 h una mezcla del éster metílico del ácido 6-(3-clorofenil)-5-(tetrahydrofuran-2-il)-piridin-2-carboxílico (0,3 g, 1 mmol), el hidróxido de litio monohidratado (CAN: 1310-66-3, 130 mg, 3 mmoles) y THF/H₂O = 1/1 (20 ml). Después de eliminar el disolvente orgánico a presión reducida, se lava la fase acuosa con acetato de etilo (10 ml) y se acidifica con HCl 1 N a pH 3. Se extrae la solución resultante con acetato de etilo (2 x 20 ml). Se concentra la fase orgánica a presión reducida, obteniéndose el compuesto epigrafiado (0,28 g, 98 %) en forma de aceite negro que se emplea en el paso siguiente sin más purificación; EM (EI): m/e = 304,0 [M+H]⁺.

5

10

c) [1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 6-(3-cloro-fenil)-5-(tetrahydro-furan-2-il)-piridin-2-carboxílico



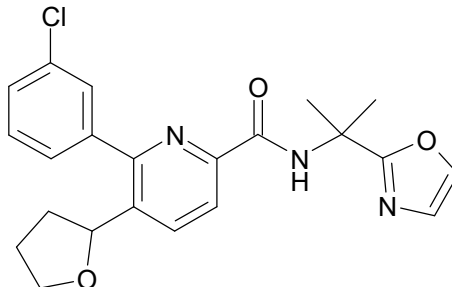
15

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando como materiales de partida el ácido 6-(3-cloro-fenil)-5-(tetrahydro-furan-2-il)-piridin-2-carboxílico y la $\alpha,\alpha,5$ -trimetil-1,2,4-oxadiazol-3-metanamina (CAN: 1153831-97-0), EM (EI): m/e = 427,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 126

20

(1-metil-1-oxazol-2-il-etil)-amida del ácido 6-(3-cloro-fenil)-5-(tetrahydro-furan-2-il)-piridin-2-carboxílico



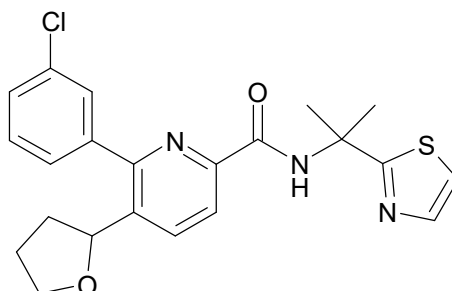
25

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando el ácido 6-(3-cloro-fenil)-5-(tetrahydro-furan-2-il)-piridin-2-carboxílico (ejemplo 125 b) y la α,α -dimetil-2-oxazolmetanamina (CAN: 1211519-76-4) como materiales de partida, EM (EI): m/e = 412,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 127

30

(1-metil-1-tiazol-2-il-etil)-amida del ácido 6-(3-cloro-fenil)-5-(tetrahydro-furan-2-il)-piridin-2-carboxílico

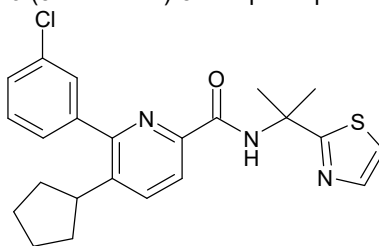


35

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando el ácido 6-(3-cloro-fenil)-5-(tetrahydro-furan-2-il)-piridin-2-carboxílico (ejemplo 125 b) y la α,α -dimetil-2-tiazolmetanamina (CAN: 1082393-38-1) como materiales de partida, EM (EI): m/e = 428,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 128

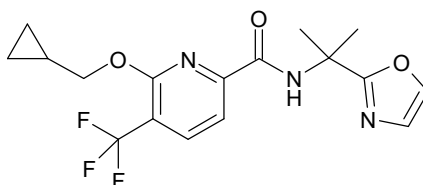
(1-metil-1-tiazol-2-il-etil)-amida del ácido 6-(3-cloro-fenil)-5-ciclopentil-piridin-2-carboxílico



5 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando el ácido 6-(3-cloro-fenil)-5-ciclo-pentil-piridin-2-carboxílico (ejemplo 106 e) y la α,α -di-metil-2-tiazolmetanamina (CAN: 1082393-38-1) como materiales de partida, EM (EI): $m/e = 426,1 [M+H]^+$.

10 Ejemplo 129

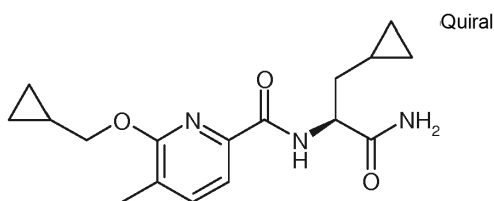
(1-metil-1-oxazol-2-il-etil)-amida del ácido 6-ciclo-propilmetoxi-5-trifluormetil-piridin-2-carboxílico



15 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando el ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-trifluorometil-piridin-2-carboxílico (ejemplo 113 d) y la α,α -di-metil-2-oxazolmetanamina (CAN: 1211519-76-4) como materiales de partida, EM (EI): $m/e = 370,1 [M+H]^+$.

20 Ejemplo 130

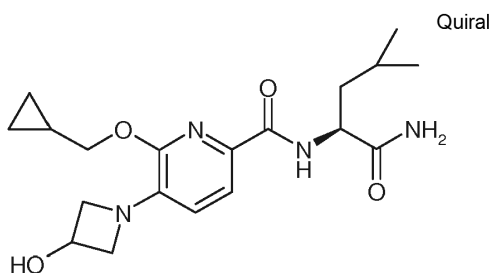
((S)-1-carbamoil-2-ciclopropil-etil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-metil-piridin-2-carboxílico



25 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando el ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-metil-piridin-2-carboxílico (ejemplo 36 d) y la (S)-2-amino-3-ciclopropil-propionamida (CAN: 156077-93-9) como materiales de partida, EM (EI): $m/e = 318,2 [M+H]^+$.

30 Ejemplo 131

((S)-1-carbamoil-3-metil-butil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3-hidroxi-azetidin-1-il)-piridin-2-carboxílico

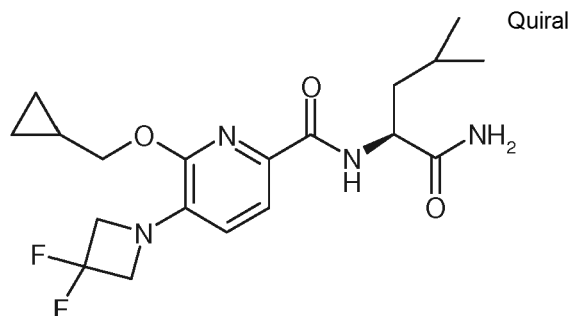


35

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando el ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3-hidroxi-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico (ejemplo 75 a) y la (2S)-2-amino-4-metil-pentanamida (CAN: 687-51-4) como materiales de partida, EM (EI): m/e = 377,2 [M+H]⁺.

5 Ejemplo 132

((S)-1-carbamoil-3-metil-butil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico

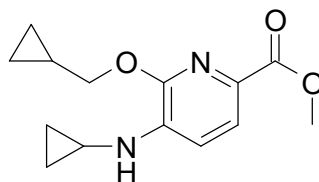


10 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando el ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico (ejemplo 69 b) y la (2S)-2-amino-4-metil-pentanamida (CAN: 687-51-4) como materiales de partida, EM (EI): m/e = 397,2 [M+H]⁺.

15 Ejemplo 133

((S)-1-carbamoil-2-ciclopropil-etil)-amida del ácido 5-ciclopropilamino-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico

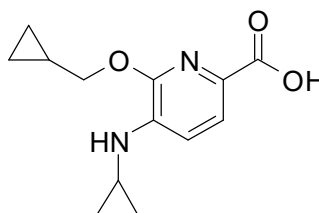
20 a) éster metílico del ácido 5-(ciclopropilamino)-6-(ciclopropilmetoxi)-piridin-2-carboxílico



25 En atmósfera de nitrógeno se añaden la ciclopropanamina (CAS 765-30-0, 158 mg, 2,8 mmoles), el bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftaleno (CAS 98327-87-8, 115 mg, 0,19 mmoles), el tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (CAS 51364-51-3, 84 mg, 0,093 mmoles) y el carbonato de cesio (CAS 534-17-8, 1,8 g, 6,6 mmoles) a una solución del éster metílico del ácido 5-bromo-6-(ciclopropilmetoxi)-piridin-2-carboxílico (ejemplo 114 a, 530 mg, 1,85 mmoles) en tolueno (20 ml). Se agita la mezcla reaccionante a 110 °C durante una noche y se concentra con vacío. Se disuelve el residuo en agua y se extrae con acetato de etilo (30 ml). Se ajusta el pH de la fase acuosa a 2 por adición de HCl 1 N, se recoge el precipitado resultante por filtración, se seca con vacío y se purifica por cromatografía de columna (50 g de gel de sílice, acetato de etilo al 50 % en éter de petróleo), obteniéndose el compuesto epigrafiado (400 mg, 82 %) en forma de sólido amarillo; EM (EI): m/e = 263,1 [M+H]⁺.

30

b) ácido 5-ciclopropilamino-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico



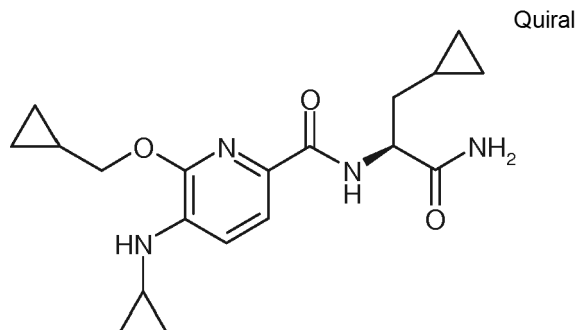
35 Se agita a temperatura ambiente durante 1 h una solución del éster metílico del ácido 5-(ciclopropilamino)-6-(ciclopropilmetoxi)-piridin-2-carboxílico (400 mg, 1,53 mmoles), el hidróxido sódico (244 mg, 6,1 mmoles) en THF/H₂O = 1/1 (10 ml). Se concentra la mezcla reaccionante a presión reducida. Se le añade agua y se ajusta el pH a 2 por adición de HCl 1 N. Después de la extracción con acetato de etilo (30 ml) se lava con salmuera (6 x 30 ml). Se seca la fase orgánica con sulfato sódico y se concentra con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía de

40

columna (50 g de gel de sílice, acetato de etilo al 50 % en éter de petróleo), obteniéndose el compuesto epigrafiado (350 mg, 92 %) en forma de sólido amarillo; EM (EI): $m/e = 249,3 [M+H]^+$.

c) ((S)-1-carbamoil-2-ciclopropil-etil)-amida del ácido 5-ciclopropilamino-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico

5



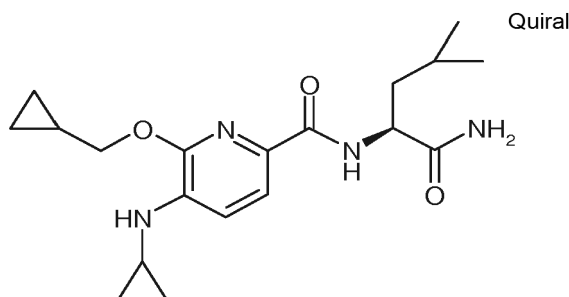
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando como materiales de partida el ácido 5-ciclopropilamino-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico y la (S)-2-amino-3-ciclopropil-propionamida (CAN: 156077-93-9), EM (EI): $m/e = 359,2 [M+H]^+$.

10

Ejemplo 134

((S)-1-carbamoil-3-metil-butil)-amida del ácido 5-ciclopropilamino-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico

15



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando como materiales de partida el ácido 5-ciclopropilamino-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico (ejemplo 133 b) y la (2S)-2-amino-4-metil-pentanamida (CAN: 687-51-4), EM (EI): $m/e = 361,3 [M+H]^+$.

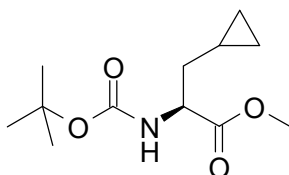
20

Ejemplo 135

((S)-1-ciclopropilmetil-2-hidroxi-2-metil-propil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico

25

a) (S)-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-3-ciclopropil-propanoato de metilo

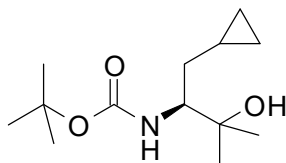


30

A una mezcla del ácido (S)-2-(*tert*-butoxicarbonil-amino)-3-ciclopropilpropanoico (CAN: 89483-06-7, 6,792 g, 30 mmoles), el K_2CO_3 (8,173 g, 59 mmoles) y DMF (100 ml) se le añade el MeI (10,37 g, 73 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante una noche. Después de la filtración se concentra el líquido filtrado, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite amarillo (6,44 g, 89 %); EM (EI): $m/e = 266,2 [M+Na]^+$.

35

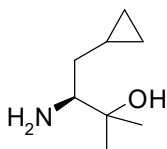
b) (S)-1-ciclopropil-3-hidroxi-3-metilbutan-2-il-carbamato de *terc*-butilo



5 A una solución del (S)-2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-3-ciclopropilpropanoato de metilo (0,972 g, 4 mmoles) en THF (20 ml) se le añade a 0 °C una solución del MeMgBr en éter de dietilo (3 M, 3,34 ml, 10 mmoles). Se agita la mezcla resultante a 0 °C durante 3 h. Se trata con agua. Se diluye la mezcla con acetato de etilo (20 ml) y salmuera (20 ml). Se lava de nuevo la fase orgánica con salmuera (20 ml), se seca con sulfato sódico anhidro y se concentra, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco (0,8 g, 82 %); EM (EI): m/e = 266,2 [M+Na]⁺.

10

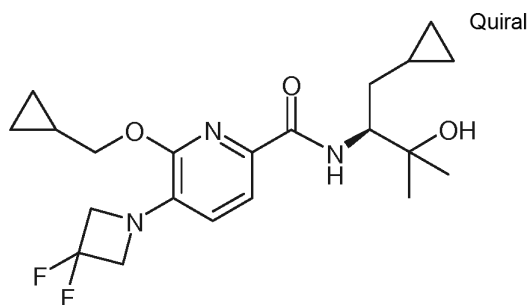
c) (S)-3-amino-4-ciclopropil-2-metil-butan-2-ol



15 Se satura una solución del (S)-1-ciclopropil-3-hidroxi-3-metilbutan-2-ilcarbamato de *terc*-butilo (0,8 g, 3 mmoles) en acetato de etilo con ácido clorhídrico (10 ml) y se agita a temperatura ambiente durante 1 h. Después de diluir con agua (20 ml), se separan las fases y se lava la fase acuosa con acetato de etilo (20 ml). Se ajusta a un pH de 8~9 con NaOH 1 N y se extrae con cloruro de metileno (3 x 20 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico anhidro y se concentran, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite amarillo (0,3 g, 64 %); EM (EI): m/e = 144,2 [M+Na]⁺.

20

d) ((S)-1-ciclopropilmetil-2-hidroxi-2-metil-propil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico



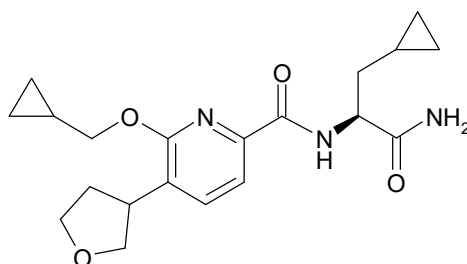
25

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando el ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico (ejemplo 69 b) y el (S)-3-amino-4-ciclopropil-2-metil-butan-2-ol como materiales de partida, EM (EI): m/e = 410,2 [M+H]⁺.

30

Ejemplo 136

((S)-1-carbamoil-2-ciclopropil-etil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(tetrahidro-furan-3-il)-piridin-2-carboxílico



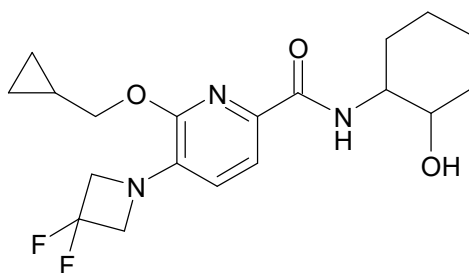
35

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando como materiales de partida la mezcla del ácido 6-(ciclopropilmetoxi)-5-(tetrahydrofuran-3-il)-piridin-2-carboxílico y el ácido 6-(ciclopropilmetoxi)-5-(tetrahydrofuran-2-il)-piridin-2-carboxílico (mezcla del ejemplo 114 d) y la (S)-2-amino-3-ciclopropil-propionamida (CAN: 156077-93-9), EM (EI): m/e = 374,2 [M+H]⁺.

5

Ejemplo 137

(2-hidroxi-ciclohexil)-amida del ácido 6-ciclopropil-metoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico



10

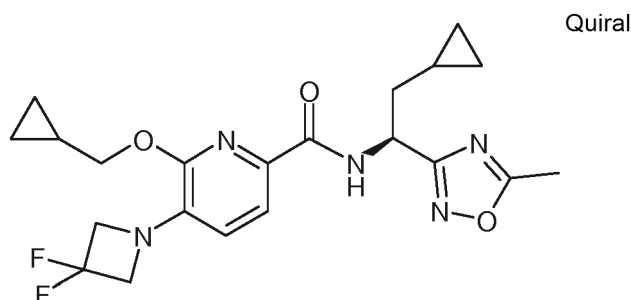
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando el ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico (ejemplo 69 b) y el 2-amino-ciclohexanol (CAN: 6850-38-0) como materiales de partida, EM (EI): m/e = 382,2 [M+H]⁺.

15

Ejemplo 138

[(S)-2-ciclopropil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico

20



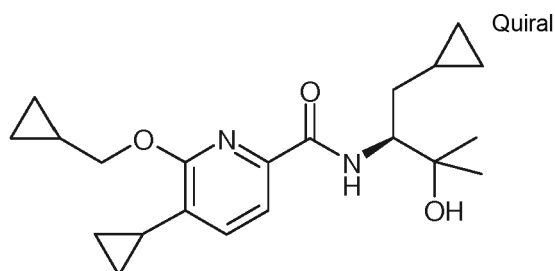
25

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando el ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico (ejemplo 69 b) y la (S)-2-ciclopropil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etilamina (ejemplo 38 e) como materiales de partida, EM (EI): m/e = 434,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 139

((S)-1-ciclopropilmetil-2-hidroxi-2-metil-propil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico

30



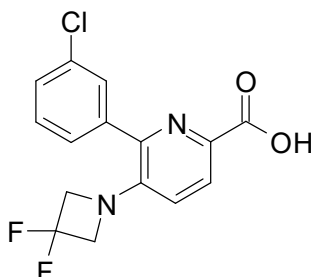
35

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando el ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico (ejemplo 42 a) y el (S)-3-amino-4-ciclopropil-2-metil-butan-2-ol (ejemplo 135 c) como materiales de partida, EM (EI): m/e = 359,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 140

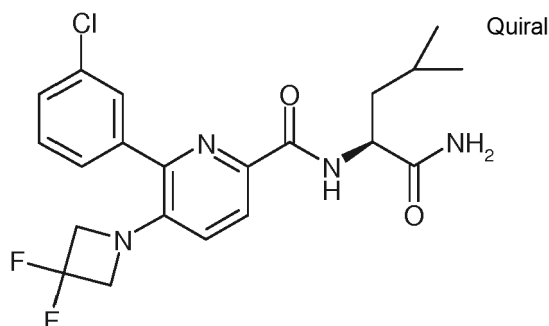
((S)-1-carbamoil-3-metil-butil)-amida del ácido 6-(3-cloro-fenil)-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico

5 a) ácido 6-(3-cloro-fenil)-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico



10 Se añaden el éster metílico del ácido 6-cloro-5-(3,3-difluorazetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico (ejemplo 69 a, 0,3 g, 1,15 mmoles), un complejo de cloruro de metileno y dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (II) (CAN: 72287-26-4, 47 mg, 0,058 mmoles) y el carbonato de cesio (CAN: 534-17-8, 0,56 g, 1,72 mmoles) a una solución del ácido 3-clorofenilborónico (CAN: 63503-60-6, 0,27 g, 1,72 mmoles) en agua (20 ml) y DMF (10 ml). Se agita la mezcla a 100 °C durante 48 h. Se ajusta el pH de la mezcla reaccionante a 3 y se extrae con cloruro de metileno (3 x 20 ml).
15 Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico y se concentran, obteniéndose el producto en bruto (110 mg, 30 %); EM (EI): 325,0 [M+H]⁺.

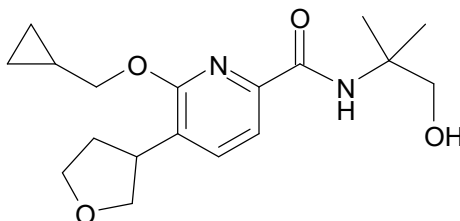
b) ((S)-1-carbamoil-3-metil-butil)-amida del ácido 6-(3-cloro-fenil)-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico



20 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando el ácido 6-(3-cloro-fenil)-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico y la (2S)-2-amino-4-metil-pentanamida (CAN: 687-51-4) como materiales de partida, EM (EI): m/e = 437,2 [M+H]⁺.

25 Ejemplo 141

(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-amida del ácido 6-(ciclo-propilmetoxi)-5-(tetrahidro-furan-3-il)-piridin-2-carboxílico

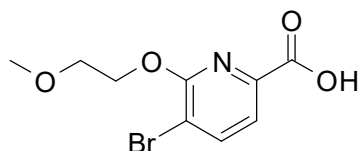


30 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando la mezcla del ácido 6-(ciclopropilmetoxi)-5-(tetrahidrofuran-3-il)-piridin-2-carboxílico y el ácido 6-(ciclopropilmetoxi)-5-(tetrahidrofuran-2-il)-piridin-2-carboxílico (mezcla del ejemplo 114 d) y el 2-amino-2-metil-1-propanol (CAN: 124-68-5) como materiales de partida,
35 EM (EI): m/e = 335,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 142

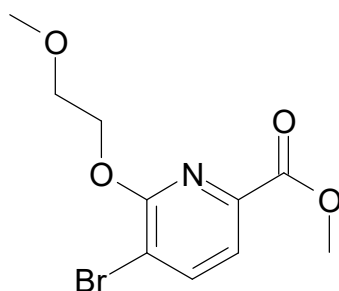
((S)-1-carbamoil-3-metil-butil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-(2-metoxi-etoxi)-piridin-2-carboxílico

5 a) ácido 5-bromo-6-(2-metoxietoxi)-piridin-2-carboxílico



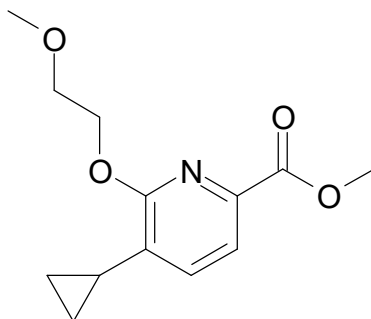
10 Se añade en porciones el NaH (2,26 g, 66 mmoles) a una solución del 2-metoxietanol (30 ml). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 30 min. Se le añade el éster metílico del ácido 5-bromo-6-cloro-piridin-2-carboxílico (ejemplo 9 c, 3 g, 12 mmoles) y se calienta la mezcla reaccionante a 100 °C durante una noche. Se vierte la mezcla sobre agua y se extrae con acetato de etilo (30 ml). Se ajusta el pH de la fase acuosa a 2 por adición de ácido clorhídrico 1 N y se extrae la mezcla resultante con acetato de etilo (3 x 50 ml). Se reúnen los extractos orgánicos, se lavan tres veces con salmuera, se secan (sulfato sódico) y se concentran. Se emplea el compuesto epigrafiado en bruto (2,48 g, sólido amarillo) en el siguiente paso de reacción sin más purificación; EM (EI): m/e 276,0 [M+H]⁺.

15 b) éster metílico del ácido 5-bromo-6-(2-metoxietoxi)-piridin-2-carboxílico



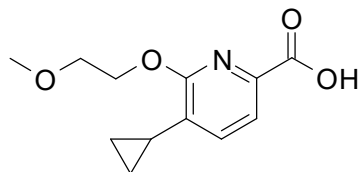
20 Se agita a temperatura ambiente durante una noche una solución del ácido 5-bromo-6-(2-metoxietoxi)-piridin-2-carboxílico (2,48 g, 9 mmoles), el yodometano (2,55 g, 18 mmoles) y el carbonato sódico (0,106 g, 9 mmoles) en DMF (30 ml). Se vierte la mezcla reaccionante sobre agua y se extrae con acetato de etilo (3 x 50 ml). Se reúnen los extractos orgánicos, se lavan tres veces con salmuera, se secan (sulfato sódico) y se concentran. Se purifica el residuo por cromatografía de columna (50 g de gel de sílice, acetato de etilo al 30 % en éter de petróleo), obteniéndose el compuesto epigrafiado (1,7 g, 6 mmoles, 65 %) en forma de sólido amarillo; EM (EI): m/e 290,0 [M+H]⁺.

30 c) éster metílico del ácido 5-ciclopropil-6-(2-metoxietoxi)-piridin-2-carboxílico



35 En atmósfera de nitrógeno se calienta a 110 °C durante 48 h una solución del éster metílico del ácido 5-bromo-6-(2-metoxietoxi)-piridin-2-carboxílico (0,2 g, 0,7 mmoles), el ácido ciclopropilborónico (CAN: 411235-57-9, 81 mg, 0,9 mmoles), el acetato de paladio (CAN: 3375-31-3, 8 mg, 0,037 mmoles), la triciclohexilfosfina (CAN: 2622-14-2, 0,021 g, 0,07 mmoles) y el fosfato potásico (0,54 g, 0,20 mmoles) en tolueno (20 ml) y agua (1 ml). Se concentra la mezcla reaccionante a presión reducida, se disuelve en agua, se extrae con acetato de etilo (3 x 30 ml), se lava con salmuera, se seca (sulfato sódico) y se concentra a sequedad. Se purifica el residuo por cromatografía de columna (10 g de gel de sílice, acetato de etilo al 5 % en éter de petróleo), obteniéndose el compuesto epigrafiado (0,16 g, 1 mmol, 93 %) en forma de aceite amarillo; EM (EI): m/e 252,2 [M+H]⁺.

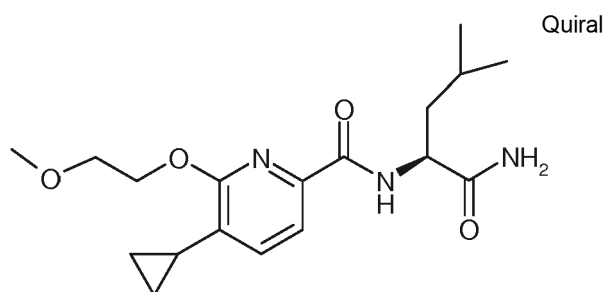
d) ácido 5-ciclopropil-6-(2-metoxietoxi)-piridin-2-carboxílico



5 Se calienta a 90 °C durante 2 h una solución del éster metílico del ácido 5-ciclopropil-6-(2-metoxietoxi)-piridin-2-carboxílico (0,16 g, 0,6 mmoles) y el hidróxido sódico (31 mg, 0,7 mmoles) en etanol (40 ml). Se concentra la mezcla reaccionante, se disuelve en agua y se extrae con acetato de etilo (30 ml). Se ajusta el pH de la fase acuosa a 2 por adición de ácido clorhídrico 1 N, se recoge el precipitado resultante por filtración y se seca con vacío, obteniéndose el compuesto epigrafiado (0,11 g, 0,5 mmoles; 73 %) en forma de aceite amarillo; EM: m/e = 238,1 [M+H]⁺.

10

e) ((S)-1-carbamoil-3-metil-butil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-(2-metoxi-etoxi)-piridin-2-carboxílico

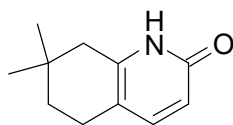


15 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando como materiales de partida el ácido 5-ciclopropil-6-(2-metoxi-etoxi)-piridin-2-carboxílico y la (2S)-2-amino-4-metil-pentanamida (CAN: 687-51-4), EM (EI): m/e = 350,2 [M+H]⁺.

20 Ejemplo 143

((R)-2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-amida del ácido 7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahydro-quinolin-2-carboxílico

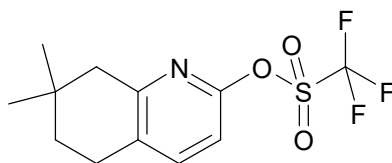
a) 7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahydro-1H-quinolin-2-ona



25

30 Se calienta una solución de la 3,3-dimetilciclohexanona (10 g, 71,3 mmoles) y el propionato de metilo (11,5 g, 136 mmoles) en amoníaco (390 ml, 2,73 moles) y se agita en un autoclave a 140 °C durante 16 h. Se enfría el autoclave a temperatura ambiente, se transfiere la mezcla reaccionante a un matraz de fondo redondo y 1 l de capacidad y se concentra con vacío, formándose un residuo sólido que se purifica por cromatografía de gradiente a través de gel de sílice con acetato de etilo en heptano, obteniéndose 7,0 g (55 %) del compuesto epigrafiado en forma de aceite incoloro; CL-EM (área del pico UV/EIC) 85 %, 178,1228 (M+H)⁺.

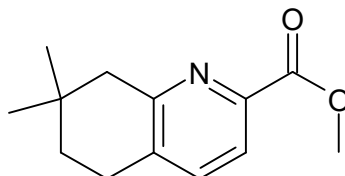
35 b) trifluor-metanosulfonato de 7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-ilo



Se disuelve la 7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahydro-1H-quinolin-2-ona (2,0 g, 11,3 mmoles) en CH₂Cl₂ (50 ml). Después de la adición de trietilamina (1,37 g, 1,89 ml, 13,5 mmoles) se enfría la mezcla a -45 °C con agitación. Se le añade

lentemente anhídrido trifluorometanosulfónico (4,78 g, 2,86 ml, 16,9 mmoles) entre -50 y -45 °C durante un período de 10 min. Se agita la mezcla a esta temperatura durante 15 min. Se retira el baño de enfriamiento y se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 1 h; se vierte sobre hielo (50 ml) y después de añadir 20 ml de una solución de NaOH al 15 % se agita durante 5 min. Se separan las fases y se extrae la fase acuosa con CH₂Cl₂ (2 x 30 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con NaOH al 15 % (2 x 20 ml), se secan con Na₂SO₄ y se concentran con vacío. Se purifica el aceite ligeramente marrón resultante por cromatografía a través de gel de sílice con un gradiente de acetato de etilo en heptano, obteniéndose 3,3 g (94 %) del compuesto epigrafiado en forma de aceite incoloro; CL-EM (área del pico UV/EIC) 100 %, 310,0722 (M+H)⁺.

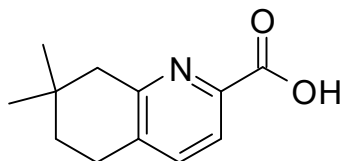
10 c) éster metílico del ácido 7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-2-carboxílico



15 Se disuelve el 7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-2-il éster del ácido trifluoro-metanosulfónico (3,1 g, 10,0 mmoles) en metanol (45 ml) y acetato de etilo (45 ml). Se le añaden un aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (311 mg, 381 μmoles) y la trietilamina (1,52 g, 2,1 ml, 15,0 mmoles) y se agita la mezcla en un autoclave con una presión de CO de 70 bares a 110 °C durante 24 h. Se evaporan los disolventes, formándose un residuo aceitoso de color rojo-marrón, que se purifica por cromatografía a través de gel de sílice con un gradiente de acetato de etilo en heptano. Por la cromatografía se obtienen 1,9 g (86 %) del compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco; CL-EM (área del pico UV/EIC) 100 %, 220,1335 (M+H)⁺.

20

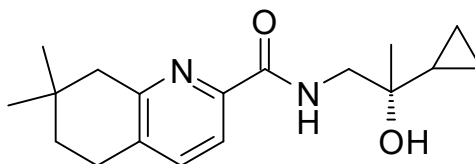
d) ácido 7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-2-carboxílico



25 Se disuelve el éster metílico del ácido 7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-2-carboxílico (1,88 g, 8,57 mmoles) en THF (30 ml) y agua (10 ml). Se le añade a temperatura ambiente con agitación el hidróxido de litio monohidratado (616 mg, 25,7 mmoles) y se agita la mezcla reaccionante a la temperatura de reflujo durante 1 h. Se enfría la mezcla, se acidifica con HCl 2 N a pH 5 y se extrae con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na₂SO₄ y se concentran con vacío. Se agita el residuo con acetato de etilo (5 ml) a 40 °C; se le añade n-heptano (10 ml) y continúa la agitación a temperatura ambiente durante 30 min. Se filtra el precipitado y se seca, obteniéndose 1,7 g (96 %) del compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco; EM (ISP): m/e = 206,1 [M+H]⁺.

30

35 e) ((R)-2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-amida del ácido 7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-2-carboxílico

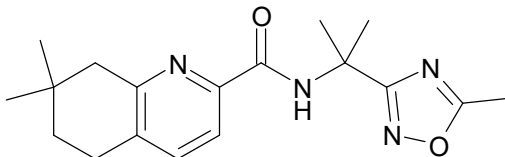


40

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando el ácido 7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-2-carboxílico y el (αR)-α-(aminometil)-α-metil-ciclo-propanometanol (CAN: 912454-48-9) como materiales de partida, CL-EM (área del pico UV/EIC) 99,3 %, 303,2078 (M+H)⁺.

Ejemplo 144

7,7-dimetil-N-(2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)propan-2-il)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxamida



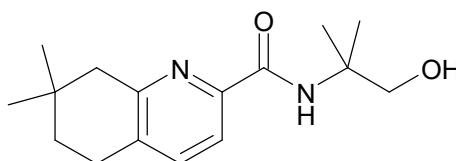
5

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando el ácido 7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxílico (ejemplo 143 d) y la $\alpha,\alpha,5$ -trimetil-1,2,4-oxadiazol-3-metanamina (CAN: 1153831-97-0) como materiales de partida, CL-EM (área del pico UV/EIC) 100 %, 329,1977 (M+H)⁺.

10

Ejemplo 145

N-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxamida



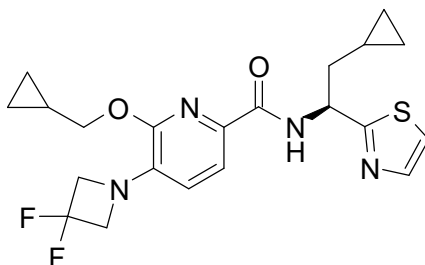
15

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando el ácido 7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxílico (ejemplo 143 d) y el 2-amino-2-metil-1-propanol (CAN: 124-68-5) como materiales de partida, CL-EM (área del pico UV/EIC) 99,7 %, 277,1910 (M+H)⁺.

20

Ejemplo 146

((S)-2-ciclopropil-1-tiazol-2-il-etil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico



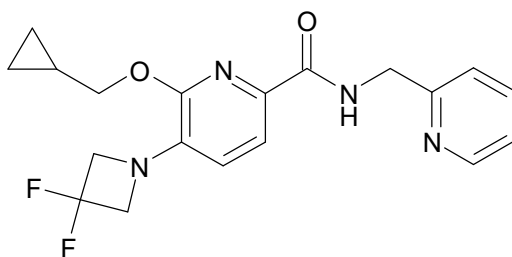
25

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando el ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico (ejemplo 69 b) y la (S)-2-ciclopropil-1-tiazol-2-il-etilamina (ejemplo 59 b) como materiales de partida, EM (EI): m/e = 435,1 [M+H]⁺.

30

Ejemplo 147

(piridin-2-ilmetil)-amida del ácido 6-ciclopropil-metoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico

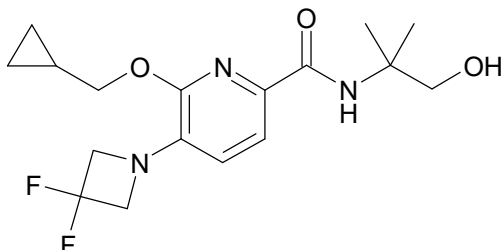


35

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando el ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico (ejemplo 69 b) y la piridin-2-il-metilamina (CAN: 3731-51-9) como materiales de partida, EM (EI): m/e = 375,2 [M+H]⁺.

5 Ejemplo 148

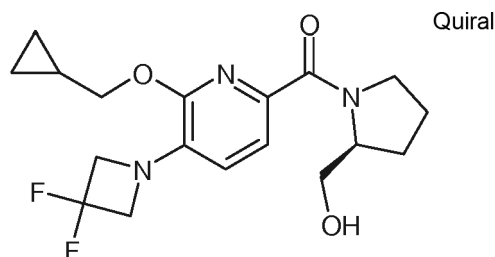
(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-amida del ácido 6-ciclo-propilmetoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico



10 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando el ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico (ejemplo 69 b) y el 2-amino-2-metil-1-propanol (CAN: 124-68-5) como materiales de partida, EM (EI): m/e = 356,2 [M+H]⁺.

15 Ejemplo 149

[6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-piridin-2-il]-((S)-2-hidroximetil-pirrolidin-1-il)-metanona

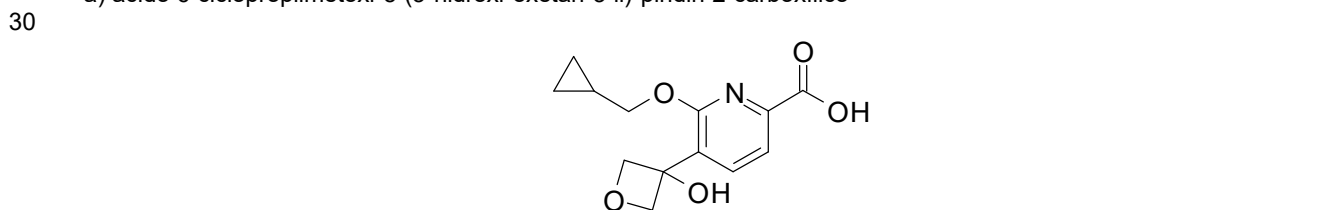


20 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando el ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico (ejemplo 69 b) y el (S)-1-pirrolidin-2-il-metanol (CAN: 23356-96-9) como materiales de partida, EM (EI): m/e = 368,2 [M+H]⁺.

25 Ejemplo 150

((S)-1-carbamoil-3-metil-butil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3-hidroxi-oxetan-3-il)-piridin-2-carboxílico

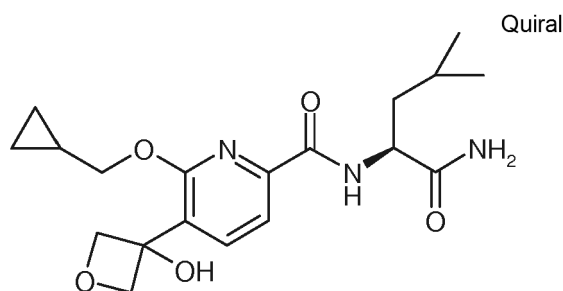
a) ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3-hidroxi-oxetan-3-il)-piridin-2-carboxílico



35 En atmósfera de nitrógeno se añade por goteo a -78 °C el n-BuLi (3,23 ml, 5,6 mmoles) a una solución del ácido 5-bromo-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico (ejemplo 9 d, 1,1 g, 4,0 mmoles) en THF (50 ml) y se agita a esta temperatura durante 1 h. Se le añade a -78 °C una solución de la oxetan-3-ona (CAN: 6704-31-0, 0,73 g, 10 mmoles) en THF (5 ml). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 1 h y se trata con una solución acuosa de NH₄Cl. Se ajusta el pH a 2 con HCl concentrado. Se extrae la mezcla con acetato de etilo (3 x 50 ml), se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera (2 x 50 ml) y se secan con Na₂SO₄. Se elimina el disolvente a presión reducida y se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de gel de sílice empleando éter de petróleo/acetato de etilo = 1/1, obteniéndose el compuesto epigrafiado (0,13 g, 30,8 %) en forma de sólido amarillo; EM (EI): m/e = 266,1 [M+H]⁺.

40

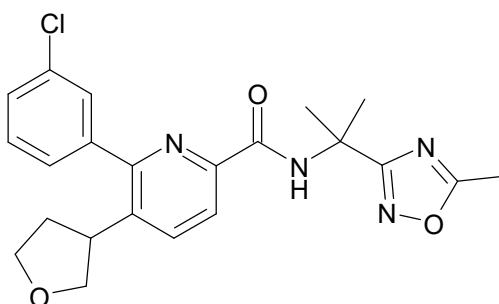
b) ((S)-1-carbamoil-3-metil-butil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3-hidroxi-oxetan-3-il)-piridin-2-carboxílico



5 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando como materiales de partida el ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3-hidroxi-oxetan-3-il)-piridin-2-carboxílico y la (2S)-2-amino-4-metil-pentanamida (CAN: 687-51-4), EM (EI): m/e = 378,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 151

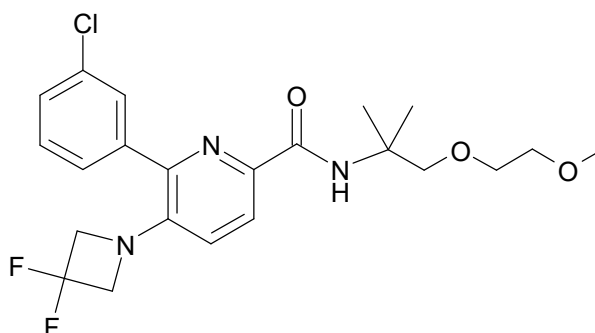
10 [1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 6-(3-cloro-fenil)-5-(tetrahydro-furan-3-il)-piridin-2-carboxílico



15 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando como materiales de partida el ácido 6-(3-cloro-fenil)-5-(tetrahydro-furan-3-il)-piridin-2-carboxílico (ejemplo 101 f) y la α,α,5-trimetil-1,2,4-oxadiazol-3-metanamina (CAN: 1153831-97-0), EM (EI): m/e = 427,1 [M+H]⁺.

20 Ejemplo 152

[2-(2-metoxi-etoxi)-1,1-dimetil-etil]-amida del ácido 6-(3-cloro-fenil)-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico

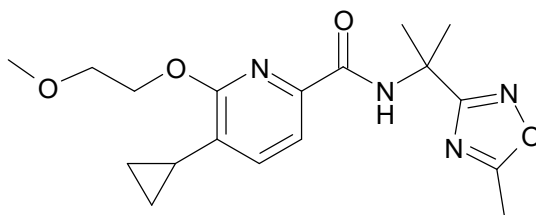


25 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando el ácido 6-(3-cloro-fenil)-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico (ejemplo 140 a) y la 2-(2-metoxi-etoxi)-1,1-dimetil-etilamina (CAN: 947723-29-7) como materiales de partida, EM (EI): m/e = 454,1 [M+H]⁺.

30

Ejemplo 153

[1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 5-ciclopropil-6-(2-metoxi-etoxi)-piridin-2-carboxílico



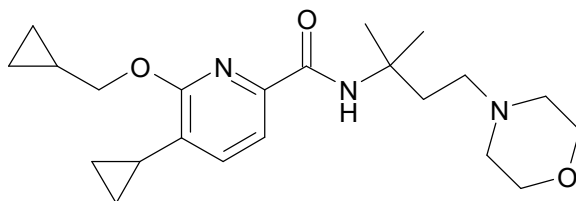
5

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando como materiales de partida el ácido 5-ciclopropil-6-(2-metoxi-etoxi)-piridin-2-carboxílico (ejemplo 142 d) y la α,α -trimetil-1,2,4-oxadiazol-3-metanamina (CAN: 1153831-97-0), EM (EI): m/e = 361,1 [M+H]⁺.

10

Ejemplo 154

(1,1-dimetil-3-morfolin-4-il-propil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico



15

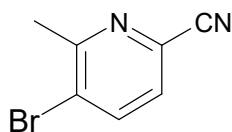
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando como materiales de partida el ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropil-metoxi-piridin-2-carboxílico (ejemplo 42 a) y la 1,1-dimetil-3-morfolin-4-il-propilamina (ejemplo 35 d), EM (EI): m/e = 388,3 [M+H]⁺.

20

Ejemplo 155

((S)-1-carbamoil-3-metil-butil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-(4-fluor-bencil)-piridin-2-carboxílico

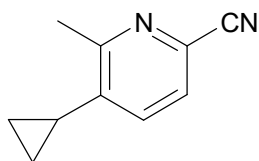
25 a) 5-bromo-6-metil-piridin-2-carbonitrilo



30

Se añade el NaCN (4 g, 82 mmoles) a una solución de la 3-bromo-6-fluor-2-metil-piridina (4 g, 21 mmoles) en DMSO (100 ml). Se agita la mezcla a 100 °C durante 2 h, se vierte sobre H₂O (100 ml) y se extrae con acetato de etilo (2 x 100 ml). Se secan las fases orgánicas con Na₂SO₄, se concentran y se purifican por cromatografía de columna flash (10 g de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 10 % en éter de petróleo), obteniéndose el compuesto epigrafiado (0,6 g, 15 %) en forma de sólido blanco; EM (EI): m/e = 197,0 [M+H]⁺.

35 b) 5-ciclopropil-6-metil-piridin-2-carbonitrilo

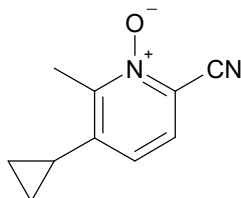


40

En atmósfera de nitrógeno se suspenden el 5-bromo-6-metil-piridin-2-carbonitrilo (0,5 g, 2,5 mmoles), el ácido ciclopropilborónico (CAN: 411235-57-9,0,36 g, 4 mmoles), el Pd₂(dba)₃ (CAN: 411235-57-9,0,1 g, 0,2 mmoles), el xantphos (CAN: 161265-03-8,0,15 g, 0,26 mmoles) y el Cs₂CO₃ (1,1 g, 3 mmoles) en 1,4-dioxano (30 ml). Se agita la mezcla a 110 °C durante 12 h, se filtra, se concentra a presión reducida y se purifica por cromatografía de columna

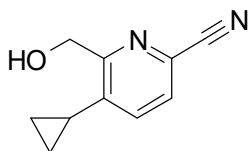
(5 g de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 10 % en éter de petróleo), obteniéndose el compuesto epigrafiado (0,3 g, 75 %) en forma de sólido amarillo; EM (EI): $m/e = 159,2 [M+H]^+$.

5 c) 5-ciclopropil-6-metil-1-oxi-piridin-2-carbonitrilo



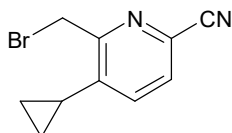
10 Se agita a 60 °C durante 12 horas una mezcla del 5-ciclopropil-6-metil-piridin-2-carbonitrilo (0,2 g, 1,3 mmoles), el m-CPBA (0,5 g, 3 mmoles) y el CH₂Cl₂ (10 ml). Después de enfriar a temperatura ambiente se filtra la mezcla, se concentra a presión reducida y se purifica por cromatografía de columna (3 g de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 50 % en éter de petróleo), obteniéndose el compuesto epigrafiado (0,2 g, 91 %) en forma de sólido amarillo; EM (EI): $m/e = 175,0 [M+H]^+$.

15 d) 5-ciclopropil-6-hidroximetil-piridin-2-carbonitrilo



20 Se añade el anhídrido trifluoroacético (CAN: 457-25-0, 1 ml) a una solución del 5-ciclopropil-6-metil-1-oxi-piridin-2-carbonitrilo (0,2 g, 1,1 mmoles) en CH₂Cl₂ (10 ml). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 12 h y se reparte entre NaOH acuoso 6 N (10 ml) y CH₂Cl₂ (10 ml). Se lava la fase acuosa varias veces con CH₂Cl₂, se reúnen las fracciones orgánicas, se secan con Na₂SO₄ y se concentran a presión reducida. Se purifica el residuo por cromatografía de columna (3 g de gel de sílice, eluyendo con metanol al 1 % en cloruro de metileno), obteniéndose el compuesto epigrafiado (0,1 g, 50 %) en forma de aceite amarillo; EM (EI): $m/e = 175,2 [M+H]^+$.

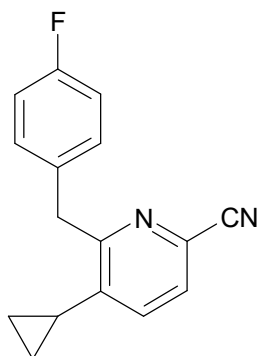
25 e) 6-bromometil-5-ciclopropil-piridin-2-carbonitrilo



30 Se agita a 40 °C durante 12 h una solución del 5-ciclopropil-6-hidroximetil-piridin-2-carbonitrilo (0,1 g, 0,6 mmoles), el CBr₄ (0,8 g, 1,2 mmoles) y la PPh₃ (0,3 g, 1,2 mmoles) en THF (10 ml). Se elimina el disolvente a presión reducida y se purifica el producto en bruto por cromatografía de columna flash (3 g de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 25 % en éter de petróleo), obteniéndose el compuesto epigrafiado (0,1 g, 74 %) en forma de sólido amarillo; EM (EI): $m/e = 236,9 [M+H]^+$.

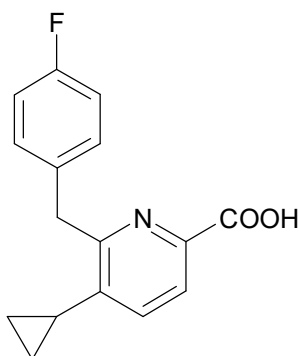
35

f) 5-ciclopropil-6-(4-fluor-bencil)-piridin-2-carbonitrilo



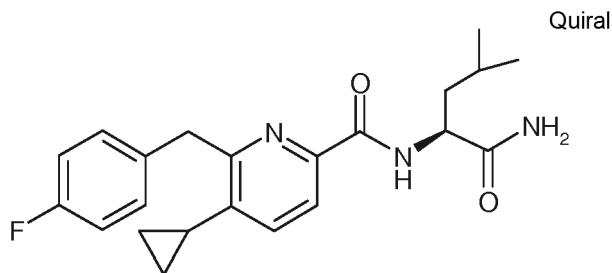
5 En atmósfera de nitrógeno se agita a 110 °C durante 12 h una mezcla del 6-bromometil-5-ciclopropil-piridin-2-carbonitrilo (0,1 g, 0,4 mmoles), el ácido 4-fluor-bencilborónico (CAN: 1765-93-1, 0,1 g, 0,7 mmoles), el Pd(dppf)Cl₂ (CAN: 95464-05-4, 50 mg, 0,068 mmoles), el Cs₂CO₃ (0,2 g, 0,6 mmoles) y el 1,4-dioxano (10 ml). Se filtra la mezcla, se concentra y se purifica por cromatografía de columna flash (3 g de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 25 % en éter de petróleo), obteniéndose el compuesto epigrafiado (80 mg, 75 %) en forma de sólido amarillo; EM (EI): m/e = 253,2 [M+H]⁺.

g) ácido 5-ciclopropil-6-(4-fluor-bencil)-piridin-2-carboxílico



15 Se agita a 90 °C durante 2 horas una solución del 5-ciclopropil-6-(4-fluor-bencil)-piridin-2-carbonitrilo (0,08 g, 0,3 mmoles) y NaOH (0,05 g, 1,2 mmoles) en H₂O (10 ml). Se ajusta el pH a 3 con HCl 1 M. Se extrae la mezcla con acetato de etilo (3 x 10 ml), se seca con Na₂SO₄, se concentra a presión reducida y se purifica por cromatografía de columna, obteniéndose el compuesto epigrafiado (0,06 g, 70 %) en forma de sólido amarillo; EM (EI): m/e = 272,1 [M+H]⁺.

h) ((S)-1-carbamoil-3-metil-butil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-(4-fluor-bencil)-piridin-2-carboxílico

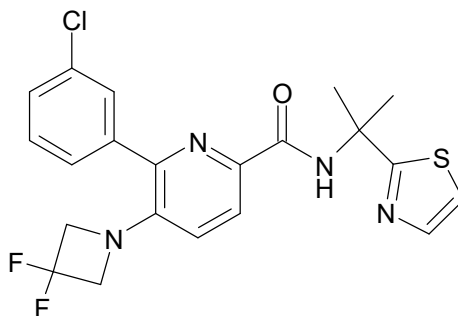


25 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando como materiales de partida el ácido 5-ciclopropil-6-(4-fluor-bencil)-piridin-2-carboxílico y la (2S)-2-amino-4-metil-pentanamida (CAN: 687-51-4), EM (EI): m/e = 384,2 [M+H]⁺.

30

Ejemplo 156

(1-metil-1-tiazol-2-il-etil)-amida del ácido 6-(3-cloro-fenil)-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico



5

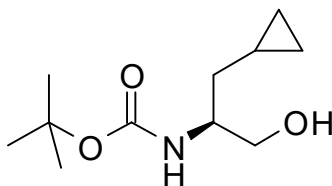
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando como materiales de partida el ácido 6-(3-cloro-fenil)-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico (ejemplo 140 a) y la α,α -dimetil-2-tiazol-metanamina (CAN: 1082393-38-1), EM (EI): m/e = 449,1 [M+H]⁺.

10

Ejemplo 157

[(S)-2-ciclopropil-1-(2-metoxi-etoximetil)-etil]-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico

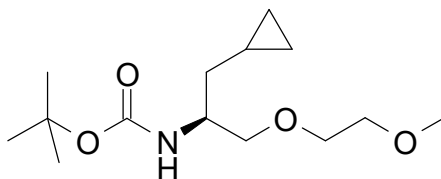
15

a) (S)-1-ciclopropil-3-hidroxi-propan-2-il-carbamato de *tert*-butilo

20

Se añade en porciones a temperatura ambiente el NaBH₄ (1,5 g, 39 mmoles) a una solución del (S)-2-(*tert*-butoxi-carbonilamino)-3-ciclopropilpropanoato de metilo (ejemplo 135 a, 3,15 g, 13 mmoles) en MeOH (30 ml). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 2 h. Se le añade H₂O (50 ml) y se forma un precipitado blanco. Se recoge el precipitado por filtración y se seca, obteniéndose el producto epigrafiado (1,84 g, 66 %) en forma de sólido blanco que se emplea en el paso siguiente sin más purificación; EM (EI): m/e = 238,1 [M+Na]⁺.

25

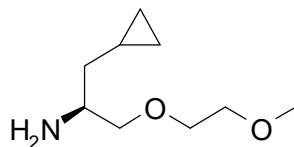
b) (S)-1-ciclopropil-3-(2-metoxietoxi)propan-2-il-carbamato de *tert*-butilo

30

Se añade en porciones a temperatura ambiente el NaH (70 %, 0,504 g, 15 mmoles) a una solución del (S)-1-ciclopropil-3-hidroxi-propan-2-il-carbamato de *tert*-butilo (1,6 g, 7,5 mmoles) en THF (30 ml). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 20 min. Se le añade el 1-bromo-2-metoxietano (2,07 g, 15 mmoles) y se continúa la agitación durante 2 h. Se trata la mezcla reaccionante mediante la adición cuidadosa de H₂O (5 ml). Después de la evaporación del disolvente se diluye el residuo con acetato de etilo (20 ml) y H₂O (20 ml). Se lava la fase orgánica con salmuera (20 ml), se seca con Na₂SO₄ y se concentra, obteniéndose el producto epigrafiado en forma de aceite amarillo (1,01 g, 50 %); EM (EI): m/e = 296,2 [M+Na]⁺.

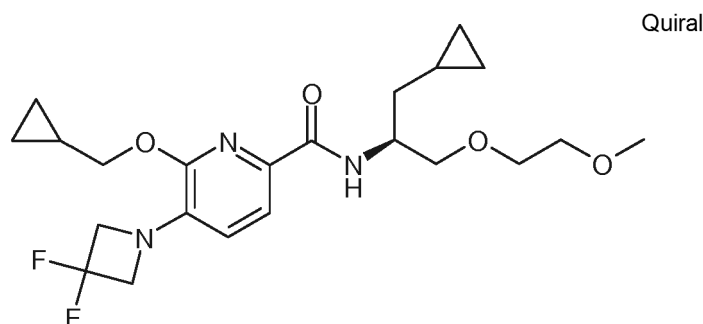
35

c) (S)-1-ciclopropil-3-(2-metoxietoxi)propano-2-amina



5 Se disuelve el (S)-1-ciclopropil-3-(2-metoxietoxi)propano-2-ilcarbamato de *terc*-butilo (1,01 g, 4 mmoles) en HCl / acetato de etilo (10 ml) y se agita a temperatura ambiente durante 30 min. Se concentra la mezcla reaccionante, formándose un residuo, que se disuelve en H₂O (10 ml) y se lava con acetato de etilo (2 x 10 ml). Se ajusta el pH de la fase acuosa a 9~10 con una solución de NaOH 5 N. Después de la extracción con acetato de etilo (3 x 20 ml), se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera (50 ml), se secan con Na₂SO₄ y se concentran, obteniéndose el producto epigrafiado (0,072 g, 11 %) en forma de aceite amarillo; EM (EI): m/e = 174,2 [M+Na]⁺.

d) [(S)-2-ciclopropil-1-(2-metoxi-etoximetil)-etil]-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico

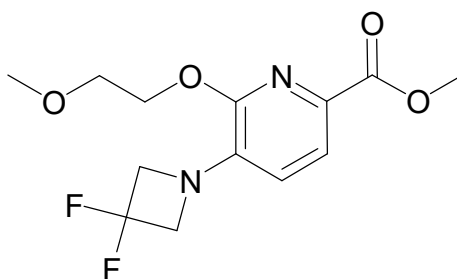


15 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando el ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico (ejemplo 69 b) y la (S)-2-ciclopropil-1-(2-metoxi-etoximetil)-etilamina como materiales de partida, EM (EI): m/e = 440,1 [M+H]⁺.

20 Ejemplo 158

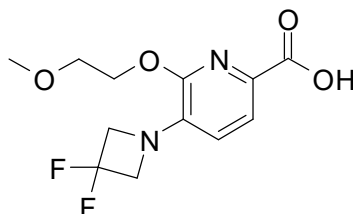
((S)-1-carbamoi-3-metil-butil)-amida del ácido 5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-6-(2-metoxi-etoxi)-piridin-2-carboxílico

25 a) éster metílico del ácido 5-(3,3-difluorazetidín-1-il)-6-(2-metoxietoxi)-piridin-2-carboxílico



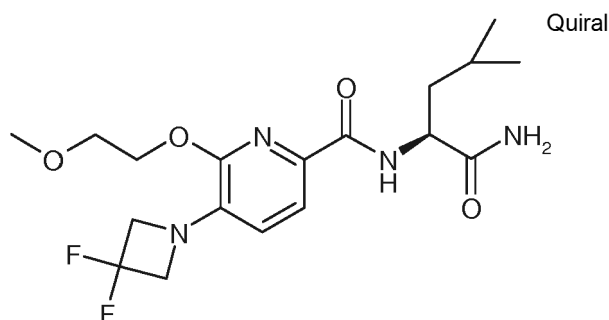
30 En atmósfera de nitrógeno se agita a 110 °C durante una noche una mezcla del éster metílico del ácido 5-bromo-6-(2-metoxietoxi)-piridin-2-carboxílico (ejemplo 142 b, 0,42 g, 1,45 mmoles), el clorhidrato de la 3,3-difluorazetidina (0,22 g, 1,74 mmoles), el tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (CAN: 51364-51-3, 27 mg, 0,03 mmoles), el (R)-(+)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (CAN: 76189-55-4, 36 mg, 0,06 mmoles), el carbonato de cesio (1,4 g, 4,35 mmoles) y tolueno (50 ml). Después de la evaporación de los disolventes, se reparte el residuo entre agua (30 ml) y acetato de etilo (30 ml) y se extrae la fase acuosa con acetato de etilo (2 x 30 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera (30 ml), se secan con sulfato sódico anhidro, se filtran y se concentran, formándose un residuo que se purifica por cromatografía de columna (8 g de gel de sílice, acetato de etilo al 15 % en éter de petróleo), obteniéndose el compuesto epigrafiado (0,3 g, 68 %) en forma de sólido blanco; EM (EI): m/e = 303,1 [M+H]⁺.

b) ácido 5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-6-(2-metoxi-etoxi)-piridin-2-carboxílico



5 Se agita a temperatura ambiente durante 3 h una solución del éster metílico del ácido 5-(3,3-difluorazetidín-1-il)-6-(2-metoxietoxi)-piridin-2-carboxílico (0,3 g, 1 mmol) y el hidróxido de litio monohidratado (0,25 g, 6 mmoles) en THF / H₂O (30 ml). Después de eliminar el disolvente orgánico se extrae la fase acuosa con acetato de etilo (20 ml), se acidifica con ácido clorhídrico 6 N a pH 2, formándose un precipitado que se recoge por filtración y se seca a presión reducida, obteniéndose el compuesto deseado (0,24 g, 84 %) en forma de sólido blanco mate que se emplea directamente en el paso siguiente sin más purificación; EM (EI): m/e = 289,1 [M+H]⁺.

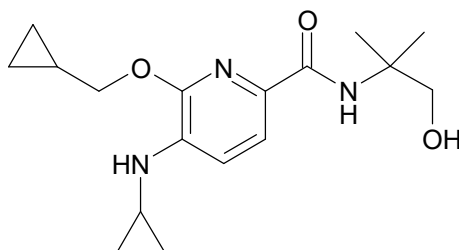
c) ((S)-1-carbamoi-3-metil-butil)-amida del ácido 5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-6-(2-metoxi-etoxi)-piridin-2-carboxílico



15 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando el ácido 5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-6-(2-metoxi-etoxi)-piridin-2-carboxílico y la (2S)-2-amino-4-metil-pentanamida (CAN: 687-51-4) como materiales de partida, EM (EI): m/e = 401,1 [M+H]⁺.

20 Ejemplo 159

(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-amida del ácido 5-ciclo-propilamino-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico



25 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando el ácido 5-ciclopropilamino-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico (ejemplo 133 b) y el 2-amino-2-metil-1-propanol (CAN: 124-68-5) como materiales de partida, EM (EI): m/e = 401,1 [M+H]⁺.

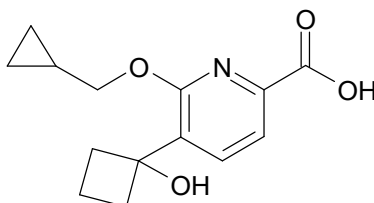
30

Ejemplo 160

[1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(1-hidroxi-ciclobutil)-piridin-2-carboxílico

5

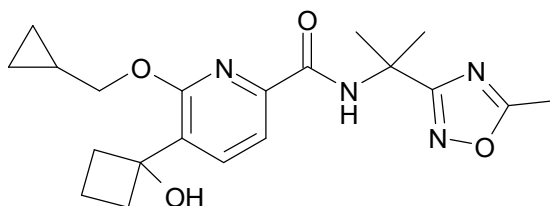
a) ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(1-hidroxi-ciclobutil)-piridin-2-carboxílico



10 En atmósfera de nitrógeno se añade por goteo a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ el BuLi (0,58 ml, 0,89 mmoles) a una solución del ácido 5-bromo-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico (ejemplo 9 d, 0,2 g, 0,74 mmoles) en THF (20 ml). Se agita la mezcla reaccionante a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 1 h y se le añade a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ la ciclobutanona (CAN: 1191-95-3, 1,11 ml, 1,47 mmoles) en THF (3 ml). Se deja calentar la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y se agita durante 1 h. Se trata la mezcla reaccionante con NH_4Cl y se ajusta el pH a 2 por adición de HCl 1 N. Se extrae la mezcla con acetato de etilo (3 x 10 ml); se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera (2 x 10 ml) y se secan con NaSO_4 . Se elimina el disolvente a presión reducida y se emplea el producto en bruto en el paso siguiente sin más purificación; EM (EI): m/e = 264,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

15

20 b) [1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(1-hidroxi-ciclobutil)-piridin-2-carboxílico

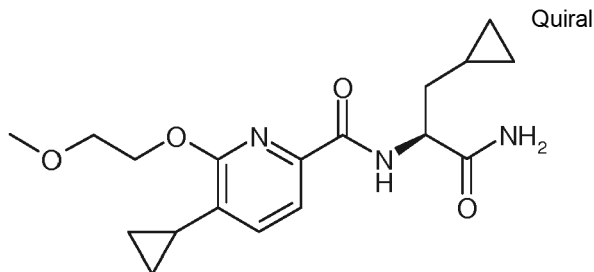


25 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando como materiales de partida el ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(1-hidroxi-ciclobutil)-piridin-2-carboxílico y la $\alpha,\alpha,5$ -trimetil-1,2,4-oxadiazol-3-metanamina (CAN: 1153831-97-0), EM (EI): m/e = 387,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

25

Ejemplo 161

30 ((S)-1-carbamoil-2-ciclopropil-etil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-(2-metoxi-etoxi)-piridin-2-carboxílico



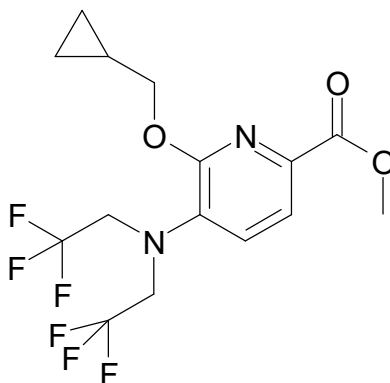
35 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando el ácido 5-ciclopropil-6-(2-metoxi-etoxi)-piridin-2-carboxílico (ejemplo 142 d) y la (S)-2-amino-3-ciclopropil-propionamida (CAN: 156077-93-9) como materiales de partida, EM (EI): m/e = 348,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 162

((S)-1-carbamoil-2-ciclopropil-etil)-amida del ácido 5-[bis-(2,2,2-trifluor-etil)-amino]-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico

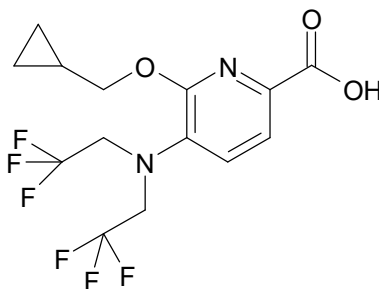
5

a) éster metílico del ácido 5-(bis(2,2,2-trifluoretil)amino)-6-(ciclopropil-metoxi)-piridin-2-carboxílico



10 En atmósfera de nitrógeno se hace reaccionar a 110 °C durante una noche una solución del éster metílico del ácido 5-bromo-6-(ciclopropil-metoxi)-piridin-2-carboxílico (ejemplo 114 a, 1 g, 3,5 mmoles), la bis(2,2,2-trifluoretil)amina (1,90 g, 10 mmoles), el (\pm)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftaleno (CAN: 98327-87-8, 0,435 g, 1 mmol), el tris(dibencilidenoacetona)-dipaladio (CAN: 51364-51-3, 0,32 g, 0,35 mmoles) y el carbonato de cesio (CAN: 534-17-8, 3,4 g, 10 mmoles) en tolueno (50 ml). Se concentra la mezcla reaccionante a presión reducida, se disuelve en agua, se extrae con acetato de etilo (50 ml), se ajusta el pH de la fase acuosa a 2 con HCl concentrado, se extrae con acetato de etilo (3 x 50 ml), se lava con salmuera (2 x 50 ml), se seca con Na₂SO₄ y se concentra a presión reducida. Se purifica el residuo por cromatografía de columna (10 g de gel de sílice, acetato de etilo al 20 % en éter de petróleo), obteniéndose el compuesto epigrafiado (0,5 g, 29,7 %) en forma de aceite amarillo; EM: m/e = 387,1 [M+H]⁺.

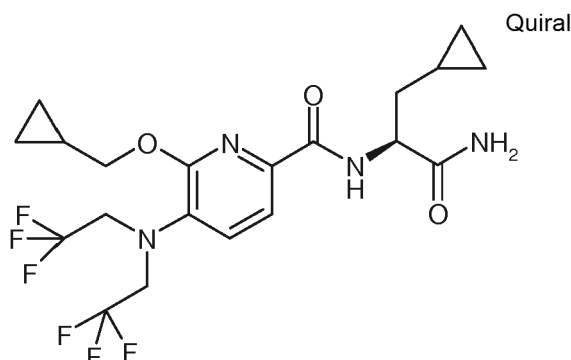
20 b) ácido 5-[bis-(2,2,2-trifluor-etil)-amino]-6-ciclo-propilmetoxi-piridin-2-carboxílico



25 Se hace reaccionar a 90 °C durante 2 h una solución del éster metílico del ácido 5-(bis(2,2,2-trifluoretil)amino)-6-(ciclopropilmetoxi)-piridin-2-carboxílico (60 mg, 0,16 mmoles) y el hidróxido sódico (9 mg, 0,23 mmoles) en etanol (20 ml). Se concentra la mezcla reaccionante a presión reducida, se disuelve en agua y se extrae con acetato de etilo (10 ml). Se ajusta el pH de la fase acuosa a 2 por adición de ácido clorhídrico 1 N; se extrae la fase acuosa con acetato de etilo (3 x 10 ml), se lava con salmuera (2 x 10 ml), se seca con Na₂SO₄ y se concentra a sequedad (0,03 g, en bruto). Se emplea el producto en bruto para el paso siguiente sin más purificación; EM: m/e = 373,1 [M+H]⁺.

30

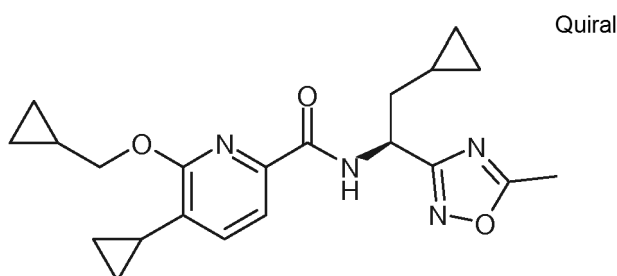
c) ((S)-1-carbamoil-2-ciclopropil-etil)-amida del ácido 5-[bis-(2,2,2-trifluor-etil)-amino]-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico



5 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando el ácido 5-[bis-(2,2,2-trifluor-etil)-amino]-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico y la (S)-2-amino-3-ciclopropil-propionamida (CAN: 156077-93-9) como materiales de partida, EM (EI): m/e = 483,1 [M+H]⁺.

10 Ejemplo 163

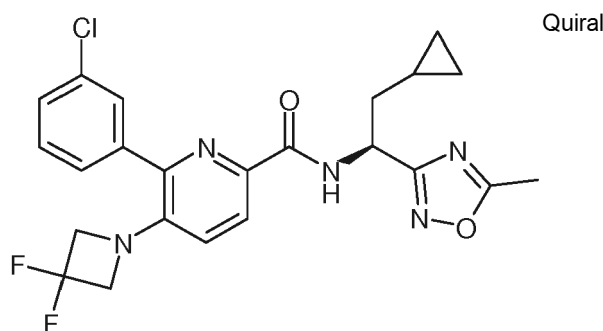
[(S)-2-ciclopropil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico



15 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando como materiales de partida el ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico (ejemplo 42 a) y la (S)-2-ciclopropil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etilamina (ejemplo 38 e), EM (EI): m/e = 383,2 [M+H]⁺.

20 Ejemplo 164

[(S)-2-ciclopropil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 6-(3-cloro-fenil)-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico

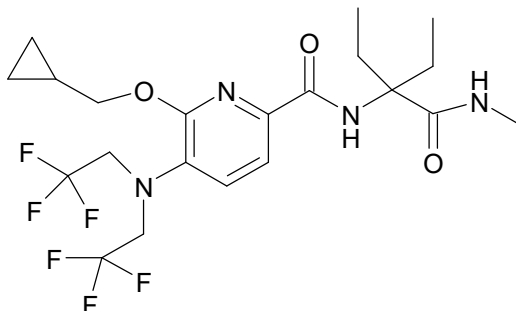


30 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando como materiales de partida el ácido 6-(3-cloro-fenil)-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico (ejemplo 140 a) y la (S)-2-ciclopropil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etilamina (ejemplo 38 e), EM (EI): m/e = 474,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 165

(1-etil-1-metilcarbamoil-propil)-amida del ácido 5-[bis-(2,2,2-trifluor-etil)-amino]-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico

5



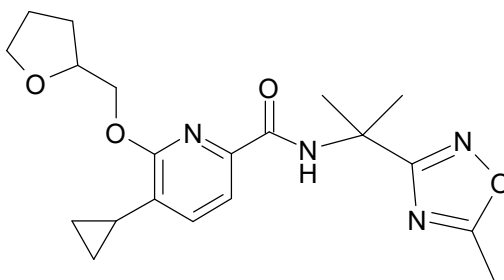
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando el ácido 5-[bis-(2,2,2-trifluor-etil)-amino]-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico (ejemplo 162 b) y la 2-amino-2-etil-N-metil-butiramida (ejemplo 70 b) como materiales de partida, EM (EI): m/e = 499,2 [M+H]⁺.

10

Ejemplo 166

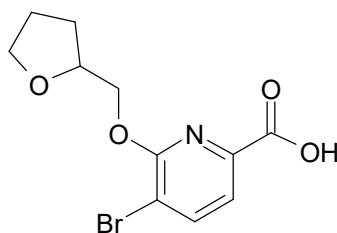
[1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 5-ciclopropil-6-(tetrahydro-furan-2-ilmetoxi)-piridin-2-carboxílico

15



a) ácido 5-bromo-6-(tetrahydro-furan-2-ilmetoxi)-piridin-2-carboxílico

20

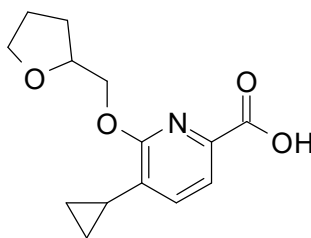


Se mezclan el ácido 5-bromo-6-cloropicolínico (200 mg, 846 μ moles; CAN: 959958-25-9) y el hidróxido potásico en polvo (190 mg, 3,38 mmoles) con DMSO (1,93 ml), formándose una solución incolora, que se agita a temperatura ambiente durante 15 min, se le añade el tetrahydro-2-furanometanol (130 mg, 123 μ l, 1,27 mmoles, CAN: 97-99-4) y se continúa la agitación a temperatura ambiente durante 1 día. Se vierte la mezcla reaccionante sobre una mezcla de agua-hielo y NaOH 1 M, se extrae con éter de metilo y t-butilo (2 x 25 ml) y se lava con agua-hielo/salmuera. Se reúnen las fases acuosas, se acidifican con hielo/HCl 1 N y se extraen con acetato de isopropilo (2 x 30 ml). Se lavan las fases orgánicas con agua-hielo/salmuera (2 x 30 ml), se secan con Na₂SO₄ y se concentran con vacío, obteniéndose el compuesto epigrafiado (254 mg, 99 %) en forma de aceite ligeramente marrón; EM (ESI): 301,8 [M-H]⁻.

25

30

b) ácido 5-ciclopropil-6-(tetrahydro-furan-2-ilmetoxi)-piridin-2-carboxílico



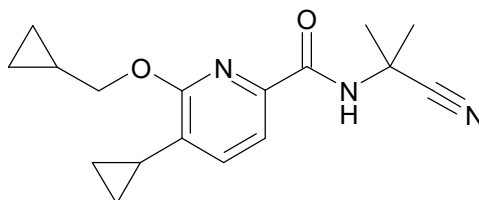
5 Se mezclan el acetato de paladio (II) (1,19 mg, 5,3 μ moles), la butilbis(triciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-il)-fosfina (2,85 mg, 7,94 μ moles, CAN: 321921-71-5), el ciclopropiltrifluorborato potásico (39,6 mg, 267 μ moles) y el carbonato de cesio (259 mg, 794 μ moles), formándose un sólido blanco. A este sólido se le añade a través del tapón del septo una solución desgasificada del ácido 5-bromo-6-(tetrahydro-furan-2-ilmetoxi)-piridin-2-carboxílico (80 mg, 265 μ moles) en tolueno (2,02 ml) / agua (224 μ l). Se calienta la mezcla reaccionante a 120 °C y se agita durante 20 h. Después de
10 enfriar a temperatura ambiente, se diluye la mezcla reaccionante con agua (2 ml), se vierte sobre 20 ml de agua-hielo/salmuera/HCl 1 N, se extrae con acetato de isopropilo (2 x 40 ml) y se lava con 20 ml de agua-hielo/salmuera. Se secan las fases orgánicas con Na₂SO₄ y se concentran con vacío, obteniéndose un residuo aceitoso ligeramente marrón que se purifica por CCF preparativa (gel de sílice: 2,0 mm, DCM/MeOH = 49:1). Se aísla el compuesto epigrafiado (25 mg, 36 %) en forma de líquido ligeramente amarillo; EM (ESI): 262,0 [M-H]⁻.

15 c) [1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 5-ciclopropil-6-(tetrahydro-furan-2-il-metoxi)-piridin-2-carboxílico

20 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando el ácido 5-ciclopropil-6-(tetrahydro-furan-2-ilmetoxi)-piridin-2-carboxílico (ejemplo 166 b) y la $\alpha,\alpha,5$ -trimetil-1,2,4-oxadiazol-3-metanamina (CAN: 1153831-97-0) como materiales de partida, EM (EI): m/e = 387,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 167

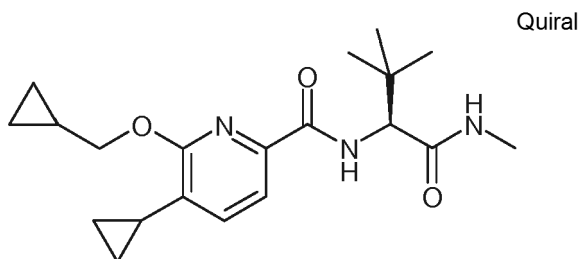
25 N-(2-cianopropan-2-il)-5-ciclopropil-6-(ciclopropil-metoxi)picolinamida



30 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando el ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropil-metoxi-piridin-2-carboxílico (ejemplo 42 a) y el 2-amino-2-metil-propanonitrilo, (CAN: 19355-69-2) como materiales de partida, CL-EM (área del pico UV/ESI) 89 %, 300,1702 (M+H)⁺.

Ejemplo 168

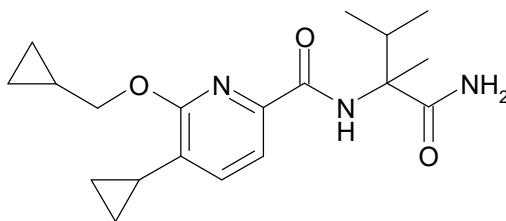
35 (S)-5-ciclopropil-6-(ciclopropilmetoxi)-N-(3,3-dimetil-1-(metilamino)-1-oxobutan-2-il)picolinamida



40 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando el ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropil-metoxi-piridin-2-carboxílico (ejemplo 42 a) y la (2S)-2-amino-N,3,3-trimetil-butanamida, (CAN: 89226-12-0) como materiales de partida, CL-EM (área del pico UV/ESI) 96 %, 360,2272 (M+H)⁺.

Ejemplo 169

N-(1-amino-2,3-dimetil-1-oxobutan-2-il)-5-ciclopropil-6-(ciclopropilmetoxi)picolinamida



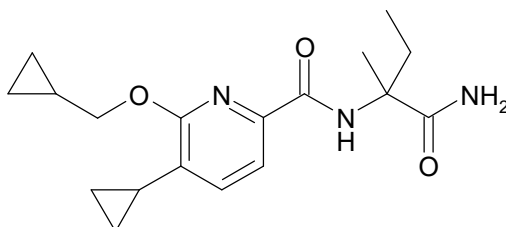
5

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando el ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico (ejemplo 42 a) y la 2-amino-2,3-dimetil-butanamida (CAN: 40963-14-2) como materiales de partida, CL-EM (área del pico UV/ESI) 96 %, 346,2136 (M+H)⁺.

10

Ejemplo 170

N-(1-amino-2-metil-1-oxobutan-2-il)-5-ciclopropil-6-(ciclopropilmetoxi)picolinamida



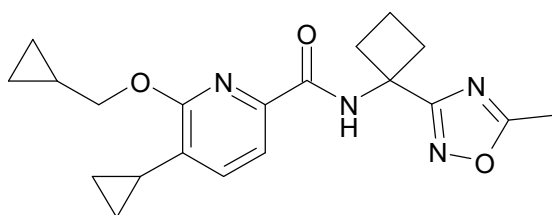
15

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando el ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico (ejemplo 42 a) y la 2-amino-2-metil-butanamida (CAN: 59209-90-4) como materiales de partida, CL-EM (área del pico UV/ESI) 96 %, 332,1982 (M+H)⁺.

20

Ejemplo 171

5-ciclopropil-6-(ciclopropilmetoxi)-N-(1-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)ciclobutil)picolinamida



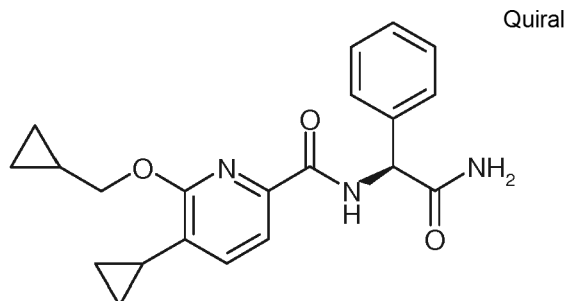
25

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando el ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico (ejemplo 42 a) y el clorhidrato de la 1-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-ciclobutanamina (1:1) (CAN: 1170897-28-5) como materiales de partida, CL-EM (área del pico UV/ESI) 97,8 %, 369,1914 (M+H)⁺.

30

Ejemplo 172

(S)-N-(2-amino-2-oxo-1-feniletíl)-5-ciclopropil-6-(ciclopropilmetoxi)picolinamida



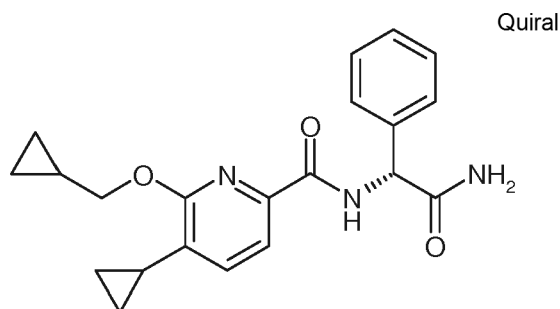
5

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando el ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico (ejemplo 42 a) y el clorhidrato de la (αS)-α-amino-bencenoacetamida (1:1) (CAN: 60079-51-8) como materiales de partida, CL-EM (área del pico UV/ESI) 98 %, 366,1814 (M+H)⁺.

10

Ejemplo 173

(R)-N-(2-amino-2-oxo-1-feniletíl)-5-ciclopropil-6-(ciclopropilmetoxi)picolinamida



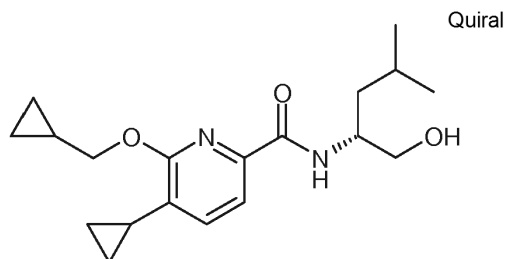
15

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando el ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico (ejemplo 42 a) y el clorhidrato de la (αR)-α-amino-bencenoacetamida (1:1) (CAN: 63291-39-4) como materiales de partida, CL-EM (área del pico UV/ESI) 100 %, 366,1808 (M+H)⁺.

20

Ejemplo 174

(R)-5-ciclopropil-6-(ciclopropilmetoxi)-N-(1-hidroxi-4-metilpentan-2-il)picolinamida



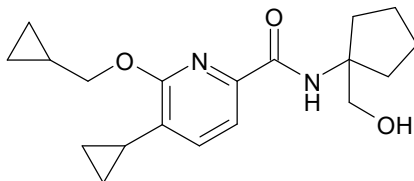
25

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando el ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico (ejemplo 42 a) y el (2R)-2-amino-4-metil-1-pentanol (CAN: 53448-09-2) como materiales de partida, CL-EM (área del pico UV/ESI) 100 %, 333,2165 (M+H)⁺.

30

Ejemplo 175

5-ciclopropil-6-(ciclopropilmetoxi)-N-(1-(hidroxi-metil)ciclopentil) picolinamida



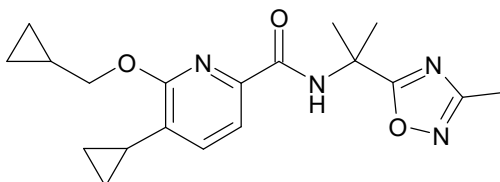
5

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando el ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico (ejemplo 42 a) y el 1-amino-ciclopentanometanol (CAN: 10316-79-7) como materiales de partida, CL-EM (área del pico UV/ESI) 100 %, 331,2014 (M+H)⁺.

10

Ejemplo 176

5-ciclopropil-6-(ciclopropilmetoxi)-N-(2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)propan-2-il)picolinamidainamida



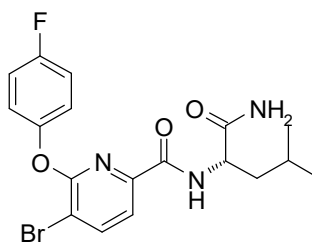
15

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando el ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico (ejemplo 42 a) y la α,α,3-trimetil-1,2,4-oxadiazol-5-metanamina (CAN: 1248289-21-5) como materiales de partida, CL-EM (área del pico UV/ESI) 100 %, 357,1921 (M+H)⁺.

20

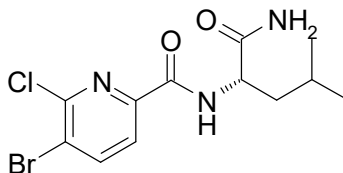
Ejemplo 177

((S)-1-carbamoil-3-metil-butil)-amida del ácido 5-bromo-6-(4-fluor-fenoxi)-piridin-2-carboxílico



25

a) ((S)-1-carbamoil-3-metil-butil)-amida del ácido 5-bromo-6-cloro-piridin-2-carboxílico



30

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando el ácido 5-bromo-6-cloropicolínico (CAN: 959958-25-9) y la (2S)-2-amino-4-metil-pentanamida (CAN: 687-51-4) como materiales de partida, EM (EI): m/e = 350,0 [M+H]⁺.

35

b) ((S)-1-carbamoil-3-metil-butil)-amida del ácido 5-bromo-6-(4-fluor-fenoxi)-piridin-2-carboxílico

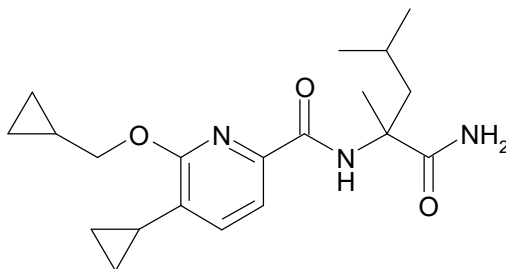
Se disuelve la ((S)-1-carbamoil-3-metil-butil)-amida del ácido 5-bromo-6-cloro-piridin-2-carboxílico (50 mg, 143 μmoles) en DMF (0,5 ml), formándose una solución incolora. Se le añaden sucesivamente el 4-fluorfenol (19,3 mg, 172 μmoles) y el carbonato sódico (45,6 mg, 430 μmoles), formándose una solución amarilla. Se agita la mezcla reaccionante a 120 °C durante el fin de semana, se enfría a temperatura ambiente y se vierte sobre 40 ml de agua.

40

Se extrae la mezcla con acetato de isopropilo (2 x 40 ml), se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na₂SO₄ y se concentran con vacío. Se purifica el residuo por CCF preparativa (2,0 mm de gel de sílice, acetato de isopropilo), obteniéndose el compuesto epigrafiado (23 mg, 38 %) en forma de aceite incoloro, EM (ESI): m/e = 421,9 [M-H]⁻.

5 Ejemplo 178

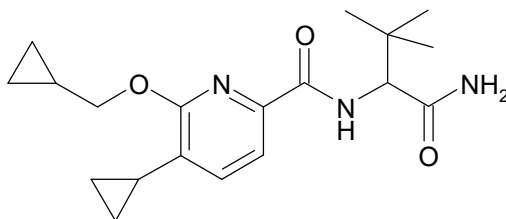
N-(1-amino-2,4-dimetil-1-oxopentan-2-il)-5-ciclopropil-6-(ciclopropilmetoxi)picolinamida



10 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando el ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico (ejemplo 42 a) y la 2-amino-2,4-dimetil-pentanamida (CAN: 113509-60-7) como materiales de partida, CL-EM (área del pico UV/ESI) 100 %, 360,2287 (M+H)⁺.

15 Ejemplo 179

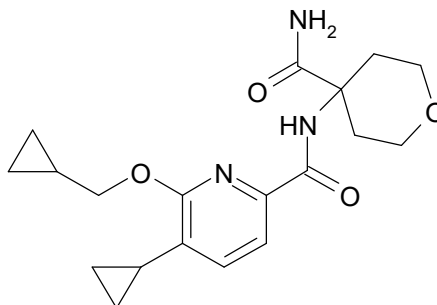
N-(1-amino-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il)-5-ciclopropil-6-(ciclopropilmetoxi)picolinamida



20 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando el ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico (ejemplo 42 a) y el clorhidrato de la 2-amino-3,3-dimetil-butanamida (1:1) (CAN: 359844-68-1) como materiales de partida, CL-EM (área del pico UV/ESI) 100 %, 346,2113 (M+H)⁺.

25 Ejemplo 180

(4-carbamoil-tetrahidro-piran-4-il)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico

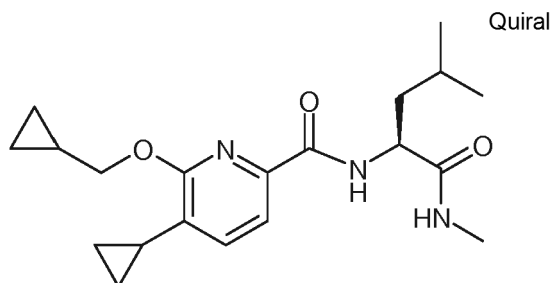


30 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando el ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico (ejemplo 42 a) y la 4-amino-tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida (CAN: 1183378-09-7) como materiales de partida, EM (EI): m/e = 360,1 [M+H]⁺.

35

Ejemplo 181

(S)-5-ciclopropil-6-(ciclopropilmetoxi)-N-(4-metil-1-(metilamino)-1-oxopentan-2-il)picolinamida



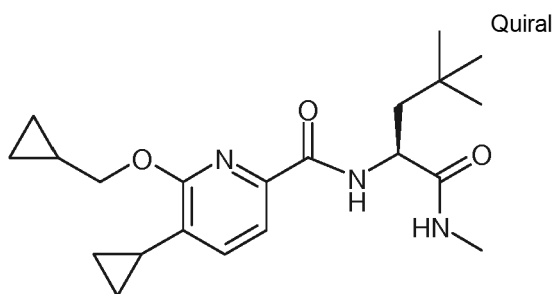
5

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando como materiales de partida el ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico (ejemplo 42 a) y el monohidrato de la (2S)-2-amino-N,4-dimetil-pentanamida (CAN: 99145-71-8), EM (EI): m/e = 360,1 [M+H]⁺.

10

Ejemplo 182

(S)-5-ciclopropil-6-(ciclopropilmetoxi)-N-(4,4-dimetil-1-(metilamino)-1-oxopentan-2-il)picolinamida



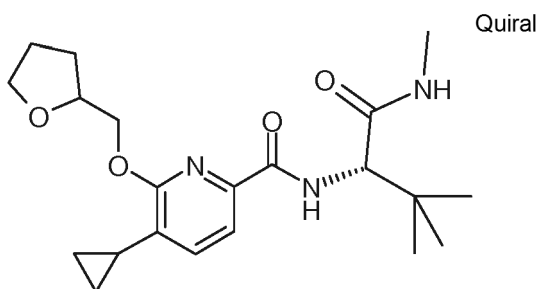
15

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando el ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico (ejemplo 42 a) y la (2S)-2-amino-N,4,4-trimetil-pentanamida (CAN: 1160161-70-5) como materiales de partida, EM (EI): m/e = 374,1 [M+H]⁺.

20

Ejemplo 183

5-ciclopropil-N-((S)-3,3-dimetil-1-(metilamino)-1-oxo-butan-2-il)-6-((tetrahidrofuran-2-il)metoxi)picolinamida



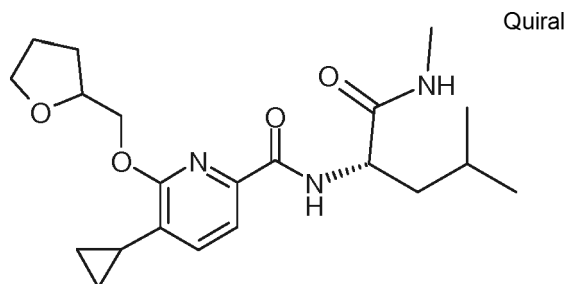
25

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando el ácido 5-ciclopropil-6-(tetrahidrofuran-2-ilmetoxi)-piridin-2-carboxílico (ejemplo 166 b) y la (2S)-2-amino-N,3,3-trimetil-butanamida (CAN: 89226-12-0) como materiales de partida, EM (EI): m/e = 390,4 [M+H]⁺.

30

Ejemplo 184

5-ciclopropil-N-((S)-4-metil-1-(metilamino)-1-oxo-pentan-2-il)-6-((tetrahidrofuran-2-il)metoxi)picolinamida



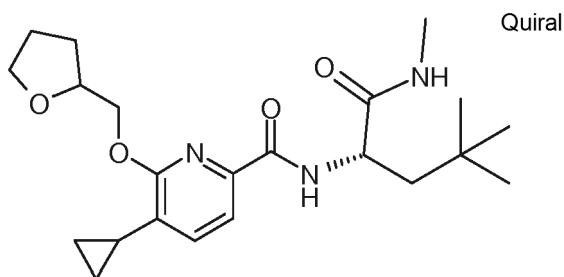
5

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando el ácido 5-ciclopropil-6-(tetrahidrofuran-2-ilmetoxi)-piridin-2-carboxílico (ejemplo 166 b) y el monoclóhidrato de la (2S)-2-amino-N,4-dimetil-pentanamida (CAN: 99145-71-8) como materiales de partida, EM (EI): m/e = 390,0 [M+H]⁺.

10

Ejemplo 185

5-ciclopropil-N-((S)-4,4-dimetil-1-(metilamino)-1-oxo-pentan-2-il)-6-((tetrahidrofuran-2-il)metoxi)picolinamida



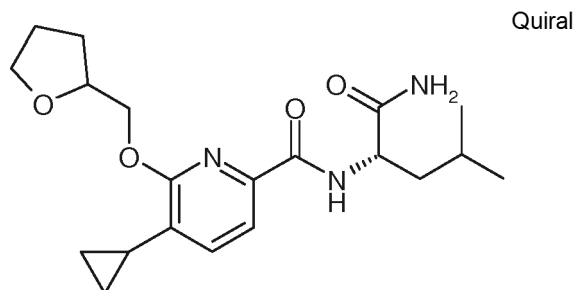
15

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando el ácido 5-ciclopropil-6-(tetrahidrofuran-2-ilmetoxi)-piridin-2-carboxílico (ejemplo 166 b) y la (2S)-2-amino-N,4,4-trimetil-pentanamida (CAN: 1160161-70-5) como materiales de partida, EM (EI): m/e = 404,1 [M+H]⁺.

20

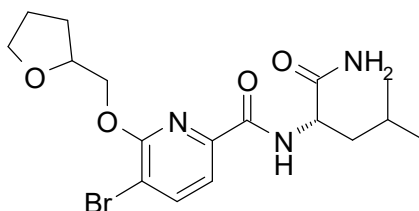
Ejemplo 186

N-((S)-1-amino-4-metil-1-oxopentan-2-il)-5-ciclopropil-6-((tetrahidrofuran-2-il)metoxi)picolinamida



25

a) ((S)-1-carbamoil-3-metil-butil)-amida del ácido 5-bromo-6-(tetrahydro-furan-2-ilmetoxi)-piridin-2-carboxílico



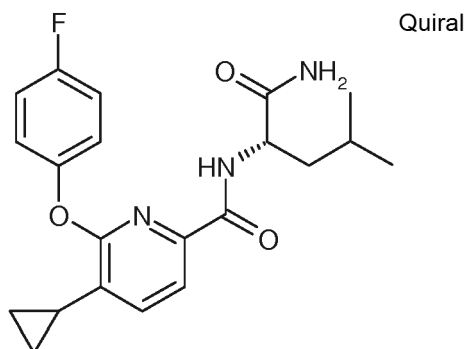
5 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando el ácido 5-bromo-6-(tetrahydro-furan-2-ilmetoxi)-piridin-2-carboxílico (ejemplo 166 a) y la (2S)-2-amino-4-metil-pentanamida (CAN: 687-51-4) como materiales de partida, EM (EI): m/e = 416,0 [M+H]⁺.

10 b) N-((S)-1-amino-4-metil-1-oxopentan-2-il)-5-ciclo-propil-6-((tetrahydrofuran-2-il)metoxi)picolinamida

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 166 b, empleando como materiales de partida la ((S)-1-carbamoil-3-metil-butil)-amida del ácido 5-bromo-6-(tetra-hidro-furan-2-ilmetoxi)-piridin-2-carboxílico (ejemplo 186 a) y el ciclopropiltrifluorborato potásico, EM (EI): m/e = 376,2 [M+H]⁺.

15 Ejemplo 187

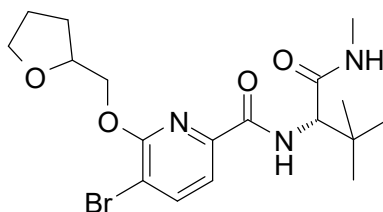
((S)-1-carbamoil-3-metil-butil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-(4-fluor-fenoxi)-piridin-2-carboxílico



20 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 166 b, empleando como materiales de partida la ((S)-1-carbamoil-3-metil-butil)-amida del ácido 5-bromo-6-(4-fluor-fenoxi)-piridin-2-carboxílico (ejemplo 177 b) y el ciclopropiltrifluorborato potásico, EM (EI): m/e = 386,0 [M+H]⁺.

25 Ejemplo 188

((S)-2,2-dimetil-1-metilcarbamoil-propil)-amida del ácido 5-bromo-6-(tetrahydro-furan-2-ilmetoxi)-piridin-2-carboxílico



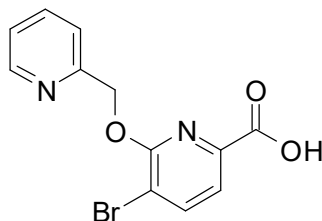
30 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando el ácido 5-bromo-6-(tetrahydro-furan-2-ilmetoxi)-piridin-2-carboxílico (ejemplo 166 a) y la (2S)-2-amino-N,3,3-trimetil-butanamida (CAN: 89226-12-0) como materiales de partida, EM (EI): m/e = 428,0 [M+H]⁺.

35

Ejemplo 189

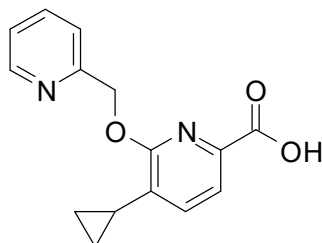
5-ciclopropil-N-(1-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)ciclobutil)-6-(piridin-2-ilmetoxi)picolinamida

5 a) ácido 5-bromo-6-(piridin-2-ilmetoxi)-piridin-2-carboxílico



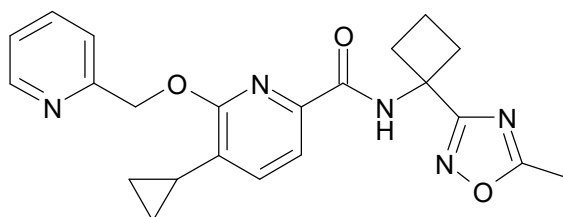
10 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 9 d, empleando el ácido 5-bromo-6-cloro-piridin-2-carboxílico y el 2-piridinametanol (CAN: 586-98-1) como materiales de partida, CL-EM (área del pico UV/ESI) 100 %, 308,9876 (M+H)⁺.

b) ácido 5-ciclopropil-6-(piridin-2-ilmetoxi)-piridin-2-carboxílico



15 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 42 a, empleando como materiales de partida el ácido 5-bromo-6-(piridin-2-ilmetoxi)-piridin-2-carboxílico y el ácido ciclopropilborónico (CAN: 411235-57-9), CL-EM (área del pico UV/ESI) 100 %, 271,1081 (M+H)⁺.

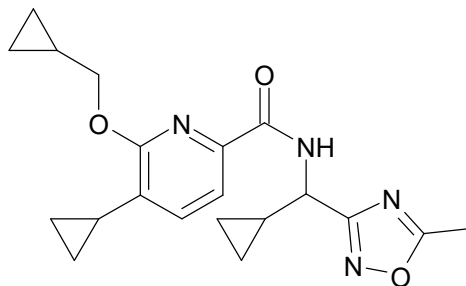
20 c) 5-ciclopropil-N-(1-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)ciclobutil)-6-(piridin-2-ilmetoxi)picolinamida



25 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando como materiales de partida el ácido 5-ciclopropil-6-(piridin-2-ilmetoxi)-piridin-2-carboxílico y el clorhidrato de la 1-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-ciclobutanamina (1:1) (CAN: 1170897-28-5), EM (EI): m/e = 406,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 190

5-ciclopropil-N-(ciclopropil(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)-6-(ciclopropilmetoxi)picolinamida



5

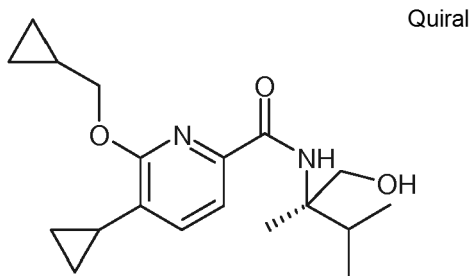
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando el ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico (ejemplo 42 a) y la ciclopropil-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-metilamina (que se puede obtener de un modo similar a p.ej. la (S)-2-ciclopropil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etilamina (ejemplo 38 e)) como materiales de partida, EM (EI): m/e = 369,2 [M+H]⁺.

10

Ejemplo 191

((R)-1-hidroximetil-1,2-dimetil-propil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico

15



Quiral

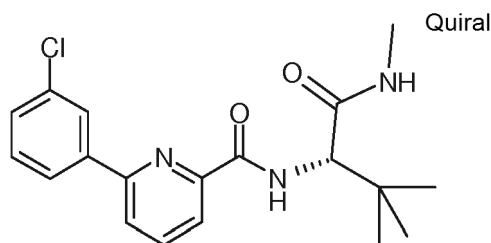
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando el ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico (ejemplo 42 a) y el (R)-2-amino-2,3-dimetil-butan-1-ol [CAN 155158-75-1] como materiales de partida, EM (EI): m/e = 333,2 [M+H]⁺.

20

Ejemplo 192

(S)-6-(3-clorofenil)-N-(3,3-dimetil-1-(metilamino)-1-oxobutan-2-il)picolinamida

25



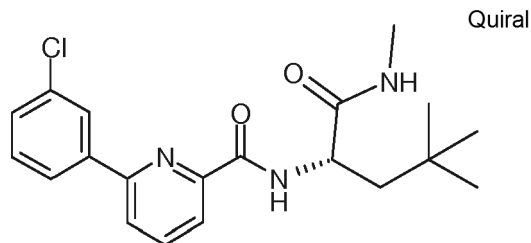
Quiral

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando como materiales de partida el ácido 6-(3-clorofenil)-2-piridinacarboxílico (CAN: 863704-38-5) y la (2S)-2-amino-N,3,3-trimetil-butanamida (CAN: 89226-12-0), EM (EI): m/e = 360,0 [M+H]⁺.

30

Ejemplo 193

(S)-6-(3-clorofenil)-N-(4,4-dimetil-1-(metilamino)-1-oxopentan-2-il)picolinamida



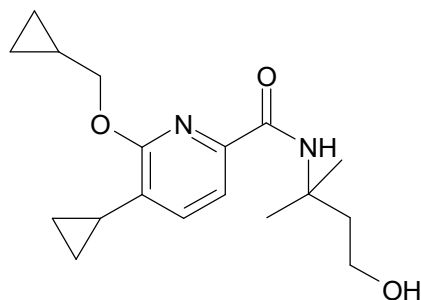
5

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando el ácido 6-(3-clorofenil)-2-piridin-carboxílico (CAN: 863704-38-5) y la (2S)-2-amino-N,4,4-trimetil-pentanamida (CAN: 1160161-70-5) como materiales de partida, EM (EI): m/e = 374,1 [M+H]⁺.

10

Ejemplo 194

5-ciclopropil-6-(ciclopropilmetoxi)-N-(4-hidroxi-2-metilbutan-2-il)picolinamida



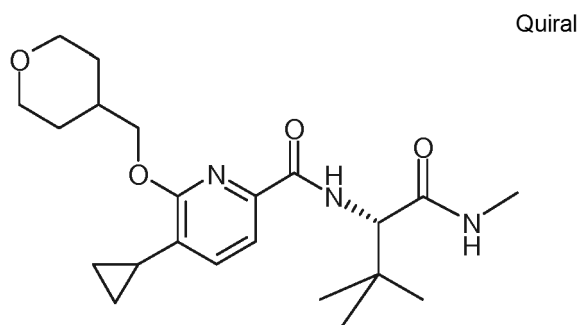
15

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando el ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropil-metoxi-piridin-2-carboxílico (ejemplo 42 a) y el 3-amino-3-metil-butan-1-ol (CAN: 42514-50-1) como materiales de partida, CL-EM (área del pico UV/ESI) 100 %, 319,1 (M+H)⁺.

20

Ejemplo 195

(S)-5-ciclopropil-N-(3,3-dimetil-1-(metilamino)-1-oxo-butan-2-il)-6-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)picolinamida



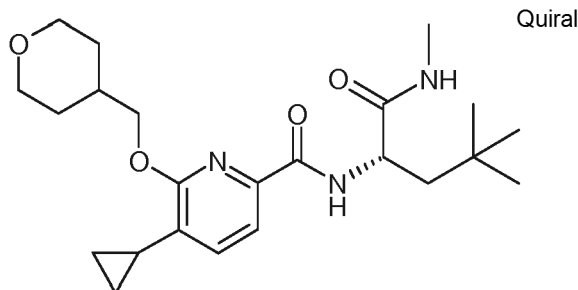
25

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando como materiales de partida el ácido 5-ciclopropil-6-(tetrahidro-piran-4-ilmetoxi)-piridin-2-carboxílico (que se puede obtener de un modo similar a p.ej. el ácido 5-ciclopropil-6-(tetrahidro-furan-2-ilmetoxi)-piridin-2-carboxílico (ejemplo 166 b)) y la (2S)-2-amino-N,3,3-trimetil-butanamida (CAN: 89226-12-0), EM (EI): m/e = 404,3 [M+H]⁺.

30

Ejemplo 196

(S)-5-ciclopropil-N-(4,4-dimetil-1-(metilamino)-1-oxo-pentan-2-il)-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)picolinamida



5

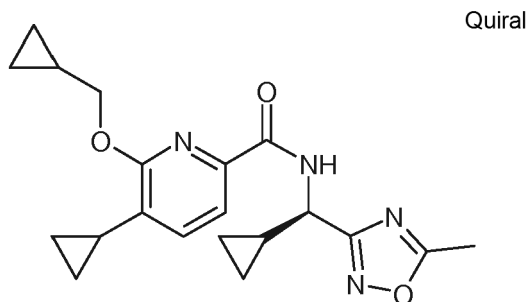
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando el ácido 5-ciclopropil-6-(tetrahidro-piran-4-ilmetoxi)-piridin-2-carboxílico (que se puede obtener de un modo similar a p.ej. el ácido 5-ciclopropil-6-(tetrahidro-furan-2-ilmetoxi)-piridin-2-carboxílico (ejemplo 166 b)) y la (2S)-2-amino-N,4,4-trimetil-pentanamida (CAN: 1160161-70-5) como materiales de partida, EM (EI): m/e = 418,3 [M+H]⁺.

10

Ejemplo 197

[ciclopropil-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-metil]-amida del ácido (-)-5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico

15



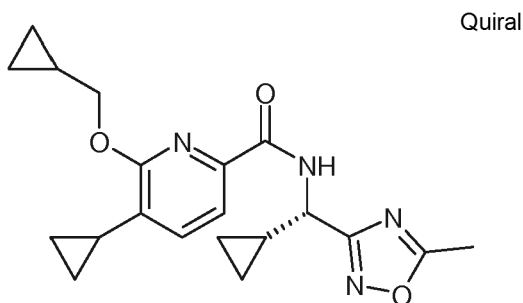
Se puede obtener el compuesto epigrafiado mediante cromatografía quiral de la 5-ciclopropil-N-(ciclopropil(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)-6-(ciclopropilmetoxi)picolinamida (ejemplo 190), EM (EI): m/e = 369,2 [M+H]⁺.

20

Ejemplo 198

[ciclopropil-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-metil]-amida del ácido (+)-5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico

25

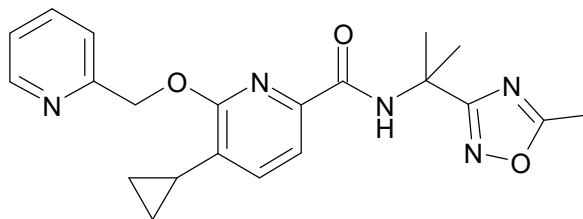


Se puede obtener el compuesto epigrafiado por cromatografía quiral a partir de la 5-ciclopropil-N-(ciclopropil(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)-6-(ciclopropilmetoxi)-picolinamida (ejemplo 190), EM (EI): m/e = 369,2 [M+H]⁺.

30

Ejemplo 199

5-ciclopropil-N-(2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-propan-2-il)-6-(piridin-2-ilmetoxi)picolinamida



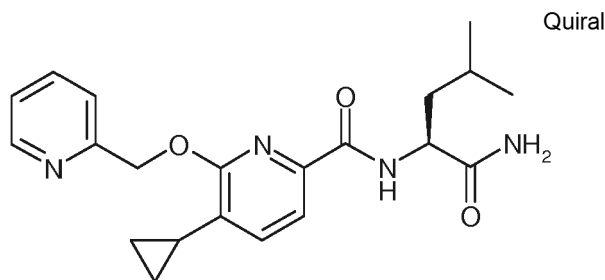
5

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando el ácido 5-ciclopropil-6-(piridin-2-ilmetoxi)-piridin-2-carboxílico (ejemplo 189 b) y la $\alpha,\alpha,5$ -trimetil-1,2,4-oxadiazol-3-metanamina (CAN: 1153831-97-0) como materiales de partida, EM (EI): m/e = 394,2 [M+H]⁺.

10

Ejemplo 200

(S)-N-(1-amino-4-metil-1-oxopentán-2-il)-5-ciclopropil-6-(piridin-2-ilmetoxi)picolinamida



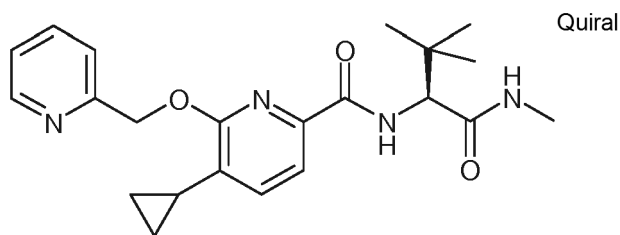
15

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando el ácido 5-ciclopropil-6-(piridin-2-ilmetoxi)-piridin-2-carboxílico (ejemplo 189 b) y la (2S)-2-amino-4-metil-pentanamida (CAN: 687-51-4) como materiales de partida, EM (EI): m/e = 383,2 [M+H]⁺.

20

Ejemplo 201

(S)-5-ciclopropil-N-(3,3-dimetil-1-(metilamino)-1-oxo-butan-2-il)-6-(piridin-2-ilmetoxi)picolinamida



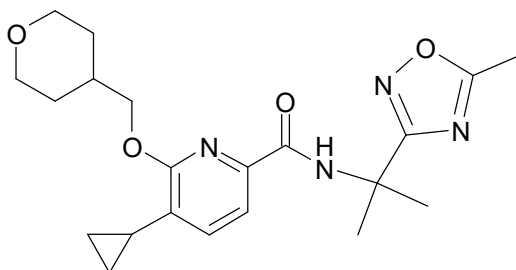
25

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando el ácido 5-ciclopropil-6-(piridin-2-ilmetoxi)-piridin-2-carboxílico (ejemplo 189 b) y la (2S)-2-amino-N,3,3-trimetil-butanamida (CAN: 89226-12-0) como materiales de partida, EM (EI): m/e = 397,2 [M+H]⁺.

30

Ejemplo 202

5-ciclopropil-N-(2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-propan-2-il)-6-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)picolinamida



5

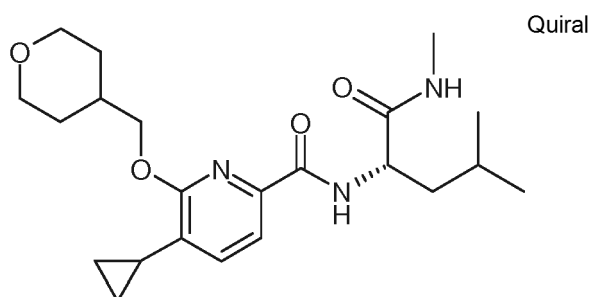
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando el ácido 5-ciclopropil-6-(tetrahydro-piran-4-ilmetoxi)-piridin-2-carboxílico (que se puede obtener de un modo similar a p.ej. el ácido 5-ciclopropil-6-(tetrahydro-furan-2-ilmetoxi)-piridin-2-carboxílico (ejemplo 166 b)) y la $\alpha,\alpha,5$ -trimetil-1,2,4-oxadiazol-3-metanamina (CAN: 1153831-97-0) como materiales de partida, EM (EI): $m/e = 401,2 [M+H]^+$.

10

Ejemplo 203

(S)-5-ciclopropil-N-(4-metil-1-(metilamino)-1-oxo-pentan-2-il)-6-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)picolinamida

15



Quiral

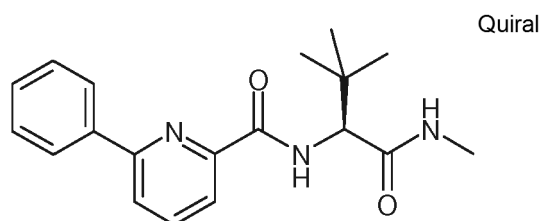
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando el ácido 5-ciclopropil-6-(tetrahydro-piran-4-ilmetoxi)-piridin-2-carboxílico (que se puede obtener de un modo similar a p.ej. el ácido 5-ciclopropil-6-(tetrahydro-furan-2-ilmetoxi)-piridin-2-carboxílico (ejemplo 166 b)) y la (2S)-2-amino-4-metil-pentanamida (CAN: 687-51-4) como materiales de partida, EM (EI): $m/e = 404,2 [M+H]^+$.

20

Ejemplo 204

(S)-N-(3,3-dimetil-1-(metilamino)-1-oxobutan-2-il)-6-fenilpicolinamida

25



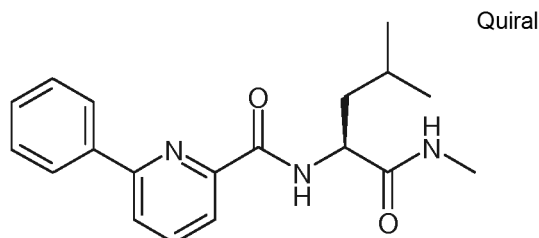
Quiral

Se puede obtener el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando como materiales de partida el ácido 6-fenil-piridin-2-carboxílico (CAN: 39774-28-2) y la (2S)-2-amino-N,3,3-trimetil-butanamida (CAN: 89226-12-0), EM (EI): $m/e = 326,2 [M+H]^+$.

30

Ejemplo 205

(S)-N-(4-metil-1-(metilamino)-1-oxopentan-2-il)-6-fenilpicolinamida



5

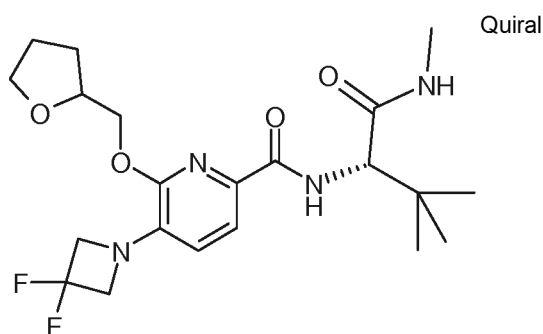
Se puede obtener el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando como materiales de partida el ácido 6-fenil-piridin-2-carboxílico (CAN: 39774-28-2) y la (2S)-2-amino-4-metil-pentanamida (CAN: 687-51-4), EM (EI): m/e = 326,2 [M+H]⁺.

10

Ejemplo 206

5-(3,3-difluorazetidín-1-il)-N-((S)-3,3-dimetil-1-(metilamino)-1-oxobutan-2-il)-6-((tetrahidrofuran-2-il)-metoxi) picolinamida

15



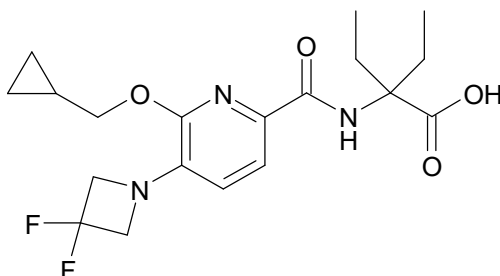
20

Se obtiene el compuesto epigrafiado por adición del clorhidrato de la 3,3-difluorazetidina (CAN: 288315-03-7) a la ((S)-2,2-dimetil-1-metilcarbamoil-propil)-amida del ácido 5-bromo-6-(tetrahidro-furan-2-ilmetoxi)-piridin-2-carboxílico (ejemplo 188) de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 69 a, EM (EI): m/e = 441,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 207

25

ácido 2-(6-(ciclopropilmetoxi)-5-(3,3-difluorazetidín-1-il)picolinamido)-2-etilbutanoico

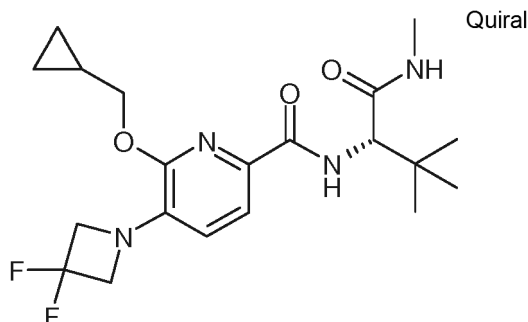


30

Se puede obtener el compuesto epigrafiado p.ej. por: i) condensación del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluorazetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico (ejemplo 69 b) con el 2-amino-2-etil-butirato de metilo (CAN: 70974-26-4) de modo similar al ejemplo 1; y ii) saponificación del grupo éster de modo similar a las condiciones descritas en el ejemplo 48 e), EM (EI): m/e = 396,1 [M-H].

Ejemplo 208

(S)-6-(ciclopropilmetoxi)-5-(3,3-difluorazetidín-1-il)-N-(3,3-dimetil-1-(metilamino)-1-oxobutan-2-il)picolinamida



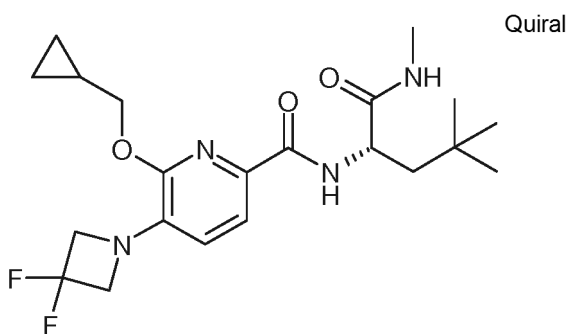
5

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando el ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico (ejemplo 69 b) y la (2S)-2-amino-N,3,3-trimetil-butanamida (CAN: 89226-12-0) como materiales de partida, EM (EI): m/e = 411,4 [M+H]⁺.

10

Ejemplo 209

(S)-6-(ciclopropilmetoxi)-5-(3,3-difluorazetidín-1-il)-N-(4,4-dimetil-1-(metilamino)-1-oxopentan-2-il)picolinamida



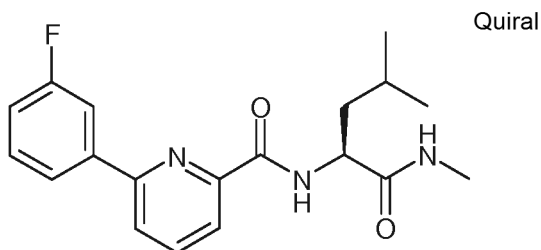
15

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando el ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico (ejemplo 69 b) y la (2S)-2-amino-N,4,4-trimetil-pentanamida (CAN: 1160161-70-5) como materiales de partida, EM (EI): m/e = 425,0 [M+H]⁺.

20

Ejemplo 210

(S)-6-(3-fluorfenil)-N-(4-metil-1-(metilamino)-1-oxo-pentan-2-il)picolinamida



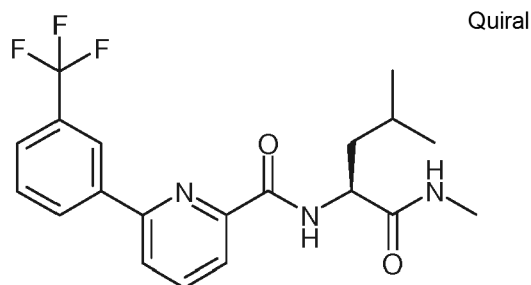
25

Se puede obtener el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando como materiales de partida el ácido 6-(3-fluor-fenil)-piridin-2-carboxílico (CAN: 887982-40-3) y la (2S)-2-amino-4-metil-pentanamida (CAN: 687-51-4), CL-EM (área del pico UV/ESI) 100 %, 344,1768 (M+H)⁺.

30

Ejemplo 211

(S)-N-(4-metil-1-(metilamino)-1-oxopentán-2-il)-6-(3-(trifluorometil)fenil) picolinamida



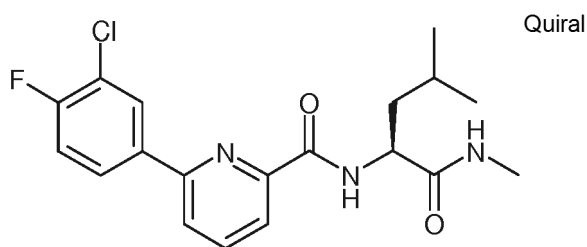
5

Se puede obtener el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando el ácido 6-(3-trifluorometil-fenil)-piridin-2-carboxílico (CAN: 887982-06-1) y la (2S)-2-amino-4-metil-pentanamida (CAN: 687-51-4) como materiales de partida, CL-EM (área del pico UV/ESI) 99,5 %, 394,1734 (M+H)⁺.

10

Ejemplo 212

(S)-6-(3-cloro-4-fluorfenil)-N-(4-metil-1-(metilamino)-1-oxopentán-2-il)picolinamida



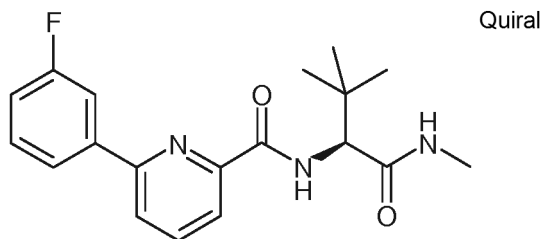
15

Se puede obtener el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando el ácido 6-(3-cloro-4-fluor-fenil)-piridin-2-carboxílico (CAN: 1261922-29-5) y la (2S)-2-amino-4-metil-pentanamida (CAN: 687-51-4) como materiales de partida, CL-EM (área del pico UV/ESI) 97,8 %, 378,1376 (M+H)⁺.

20

Ejemplo 213

(S)-N-(3,3-dimetil-1-(metilamino)-1-oxobutan-2-il)-6-(3-fluorfenil)picolinamida



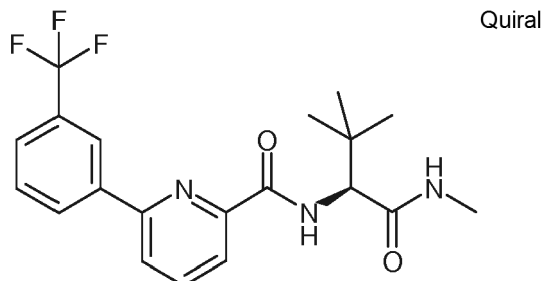
25

Se puede obtener el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando el ácido 6-(3-fluor-fenil)-piridin-2-carboxílico (CAN: 887982-40-3) y la (2S)-2-amino-N,3,3-trimetil-butanamida (CAN: 89226-12-0) como materiales de partida, CL-EM (área del pico UV/ESI) 99,1 %, 344,1774 (M+H)⁺.

30

Ejemplo 214

(S)-N-(3,3-dimetil-1-(metilamino)-1-oxobutan-2-il)-6-(3-(trifluorometil)fenil)-picolinamida



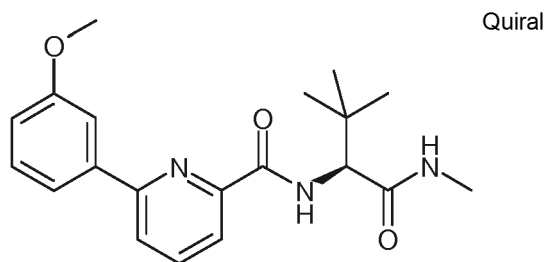
5

Se puede obtener el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando el ácido 6-(3-trifluorometil-fenil)-piridin-2-carboxílico (CAN: 887982-06-1) y la (2S)-2-amino-N,3,3-trimetil-butanamida (CAN: 89226-12-0) como materiales de partida, CL-EM (área del pico UV/ESI) 99,0 %, 394,1735 (M+H)⁺.

10

Ejemplo 215

(S)-N-(3,3-dimetil-1-(metilamino)-1-oxobutan-2-il)-6-(3-metoxifenil) picolinamida



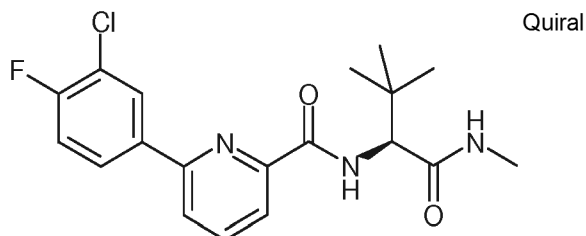
15

Se puede obtener el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando como materiales de partida el ácido 6-(3-metoxi-fenil)-piridin-2-carboxílico (CAN: 887982-11-8) y la (2S)-2-amino-N,3,3-trimetil-butanamida (CAN: 89226-12-0), CL-EM (área del pico UV/ESI) 99,1 %, 356,1961 (M+H)⁺.

20

Ejemplo 216

(S)-6-(3-cloro-4-fluorfenil)-N-(3,3-dimetil-1-(metil-amino)-1-oxobutan-2-il)picolinamida



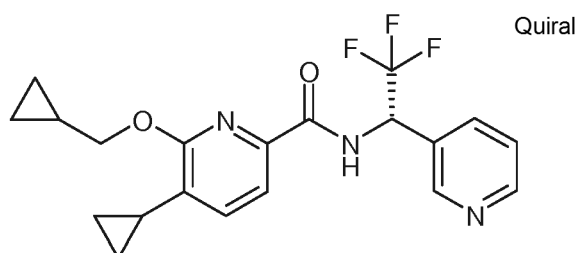
25

Se puede obtener el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando el ácido 6-(3-cloro-4-fluor-fenil)-piridin-2-carboxílico (CAN: 1261922-29-5) y la (2S)-2-amino-N,3,3-trimetil-butanamida (CAN: 89226-12-0) como materiales de partida, CL-EM (área del pico UV/ESI) 98,4 %, 378,1372 (M+H)⁺.

30

Ejemplo 217

(S)-5-ciclopropil-6-(ciclopropilmetoxi)-N-(2,2,2-trifluor-1-(piridin-3-il)etil)-picolinamida



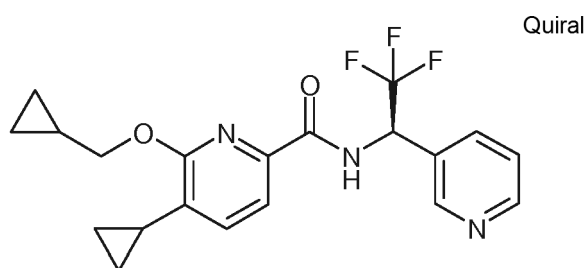
5

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando el ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico (ejemplo 42 a) y la (S)-2,2,2-trifluor-1-piridin-3-il-etilamina (CAN: 336105-46-5) como materiales de partida, EM (EI): m/e = 392,2 [M+H]⁺.

10

Ejemplo 218

(R)-5-ciclopropil-6-(ciclopropilmetoxi)-N-(2,2,2-trifluor-1-(piridin-3-il)etil)-picolinamida



15

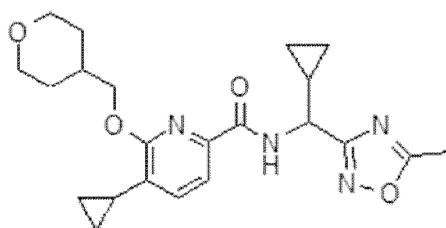
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando el ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico (ejemplo 42 a) y la (R)-2,2,2-trifluor-1-piridin-3-il-etilamina (CAN: 1212813-98-3) como materiales de partida, EM (EI): m/e = 392,2 [M+H]⁺.

20

Ejemplo 219

[ciclopropil-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-metil]-amida del ácido 5-ciclopropil-6-(tetrahydro-piran-4-il-metoxi)-piridin-2-carboxílico

25

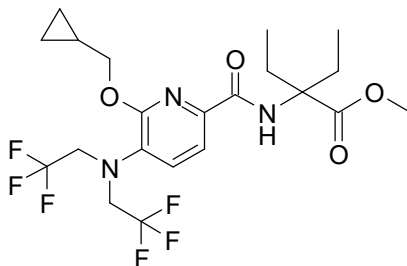


30

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando como materiales de partida el ácido 5-ciclopropil-6-(tetrahydro-piran-4-il-metoxi)-piridin-2-carboxílico (que se puede obtener de un modo similar a p.ej. el ácido 5-ciclopropil-6-(tetrahydro-furan-2-il-metoxi)-piridin-2-carboxílico (ejemplo 166 b)) y la ciclopropil-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etilamina (que se puede obtener de un modo similar a p.ej. la (S)-2-ciclopropil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etilamina (ejemplo 38 e)), EM (EI): m/e = 413,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 220

2-((5-[bis-(2,2,2-trifluor-etil)-amino]-6-ciclopropil-metoxi-piridin-2-carbonil)-amino)-2-etil-butirato de metilo



5

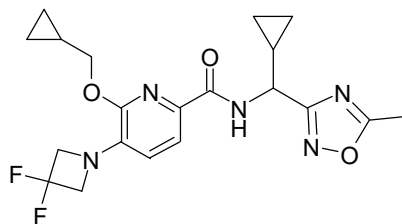
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando el ácido 5-[bis-(2,2,2-trifluor-etil)-amino]-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico (ejemplo 162 b) y el clorhidrato del 2-amino-2-etilbutanoato de metilo (CAN: 92398-54-4) como materiales de partida, EM (EI): m/e = 500,1 [M+H]⁺.

10

Ejemplo 221

[ciclopropil-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-metil]-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico

15

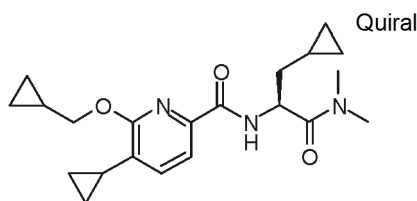


20

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando como materiales de partida el ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico (ejemplo 69 b) y la ciclopropil-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-metilamina (que se puede obtener de un modo similar a p.ej. la (S)-2-ciclopropil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etilamina (ejemplo 38 e)), EM (EI): m/e = 420,0 [M+H]⁺.

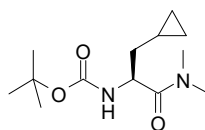
Ejemplo 222

25 ((S)-2-ciclopropil-1-dimetilcarbamoil-etil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico



30

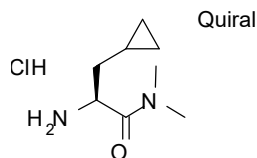
a) (S)-3-ciclopropil-1-(dimetilamino)-1-oxopropan-2-ilcarbamato de *tert*-butilo



35

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando como materiales de partida el ácido (S)-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-3-ciclopropilpropanoico (CAN: 89483-06-7) y el clorhidrato de la dimetilamina. EM (EI): m/e = 256,3 [M]⁺.

b) clorhidrato de la (S)-2-amino-3-ciclopropil-N,N-dimetilpropanamida



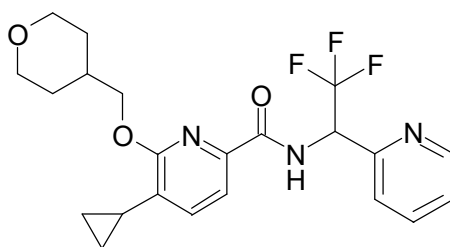
5 Se añade una solución 4 M de HCl en dioxano (4,68 ml, 18,7 mmoles) a una solución del (S)-3-ciclopropil-1-(dimetil-amino)-1-oxopropan-2-ilcarbamato de *tert*-butilo (1,2 g, 4,68 mmoles) en etanol (10 ml). Después de 16 h en agitación a temperatura ambiente se elimina el disolvente a presión reducida. Se digiere (se recoge) el sólido restante con éter de dietilo (10 ml), se filtra, se lava con éter de dietilo (3 x 5 ml) y se seca con vacío a 40 °C durante 3 h, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate (820 mg, 91 %). EM (EI): m/e = 157,1 [M+H]⁺.

c) ((S)-2-ciclopropil-1-dimetilcarbamoil-etil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico

15 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando el ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetiloxi-piridin-2-carboxílico (ejemplo 42a) y el clorhidrato de la (S)-2-amino-3-ciclopropil-N,N-dimetilpropanamida como materiales de partida, CL-EM (área del pico UV/ESI) 100 %, 372,2278 (M+H)⁺.

Ejemplo 223

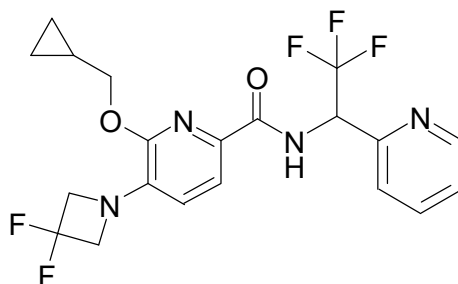
20 (2,2,2-trifluor-1-piridin-2-il-etil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-(tetrahydro-piran-4-ilmetoxi)-piridin-2-carboxílico



25 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando el ácido 5-ciclopropil-6-(tetrahydro-piran-4-ilmetoxi)-piridin-2-carboxílico (que se puede obtener de un modo similar a p.ej. el ácido 5-ciclopropil-6-(tetrahydro-furan-2-ilmetoxi)-piridin-2-carboxílico (ejemplo 166 b) y la 2,2,2-trifluor-1-(piridin-2-il)etanamina (CAN: 503173-14-6) como materiales de partida, EM (EI): m/e = 436,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 224

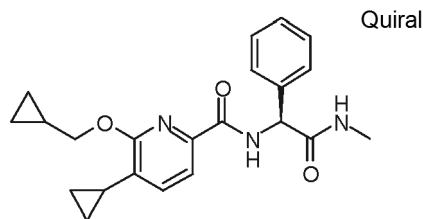
30 (2,2,2-trifluor-1-piridin-2-il-etil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico



35 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando el ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico (ejemplo 69 b) y la 2,2,2-trifluor-1-(piridin-2-il)etanamina (CAN: 503173-14-6) como materiales de partida, EM (EI): m/e = 443,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 225

((-)-metilcarbamoil-fenil-metil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico



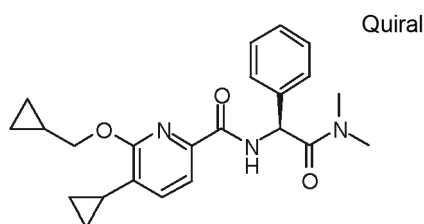
5

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando como materiales de partida el ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetiloxi-piridin-2-carboxílico (ejemplo 42a) y el clorhidrato de la (α R)- α -amino-N-metil-bencenoacetamida (1:1) (CAN: 97549-10-5). Se produce la racemización durante la obtención y se aísla el producto por cromatografía quiral a través de Chiralpak AD empleando como eluyente heptano al 20 % en etanol. Se aísla el enantiómero (-). CL-EM (área del pico UV/ESI) 100 %, 380,1968 (M+H)⁺, α_D^{20} (MeOH) = -6.0°.

10

Ejemplo 226

((+)-dimetilcarbamoil-fenil-metil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico



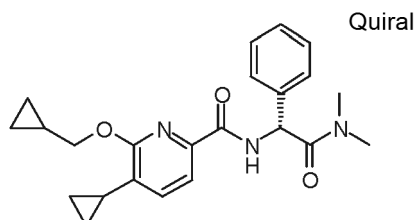
20

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando como materiales de partida el ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetiloxi-piridin-2-carboxílico (ejemplo 42a) y el clorhidrato de la (α R)- α -amino-N,N-dimetil-bencenoacetamida (1:1) (CAN: 129157-29-5). Se produce la racemización durante la obtención y se aísla el producto por cromatografía quiral a través de Reprosil Chiral NR empleando como eluyente heptano al 20 % en etanol. Se aísla el enantiómero (+). CL-EM (área del pico UV/ESI) 100 %, 394,2120 (M+H)⁺, α_D^{20} (MeOH) = +44.4°.

25

Ejemplo 227

((-)-dimetilcarbamoil-fenil-metil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico



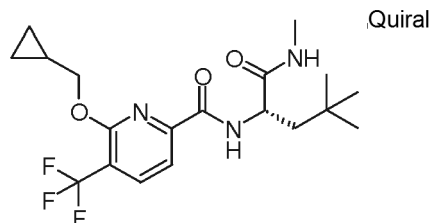
30

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando como materiales de partida el ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetiloxi-piridin-2-carboxílico (ejemplo 42a) y el clorhidrato de la (α R)- α -amino-N,N-dimetil-bencenoacetamida (1:1) (CAN: 129157-29-5). Se produce la racemización durante la obtención y se aísla el producto por cromatografía quiral a través de Reprosil Chiral NR empleando como eluyente heptano al 20 % en etanol. Se aísla el enantiómero (-). CL-EM (área del pico UV/ESI) 100 %, 394,2126 (M+H)⁺, α_D^{20} (MeOH) = -44.9°.

35

Ejemplo 228

((S)-3,3-dimetil-1-metilcarbamoil-butil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-trifluorometil-piridin-2-carboxílico



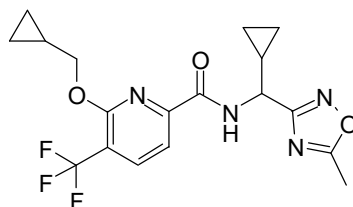
5

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando el ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-trifluorometil-piridin-2-carboxílico (ejemplo 113 d) y la (2S)-2-amino-N,4,4-trimetil-pentanamida (CAN: 1160161-70-5) como materiales de partida, EM (EI): m/e = 402,1 [M+H]⁺.

10

Ejemplo 229

[ciclopropil-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-metil]-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-trifluorometil-piridin-2-carboxílico



15

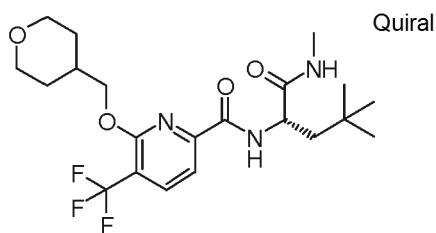
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando como materiales de partida el ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-trifluorometil-piridin-2-carboxílico (ejemplo 113 d) y la ciclopropil-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-metilamina (que se puede obtener de un modo similar a p.ej. la (S)-2-ciclopropil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etilamina (ejemplo 38 e)), EM (EI): m/e = 397,0 [M+H]⁺.

20

Ejemplo 230

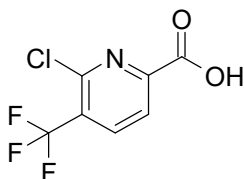
((S)-3,3-dimetil-1-metilcarbamoil-butil)-amida del ácido 6-(tetrahidro-piran-4-ilmetoxi)-5-trifluorometil-piridin-2-carboxílico

25



30

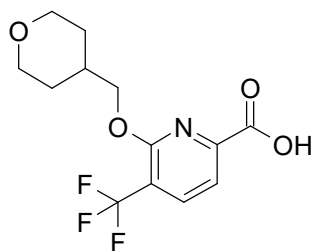
a) ácido 6-cloro-5-(trifluorometil)picolínico



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 125 b), empleando el 6-cloro-5-(trifluorometil)picolinato de metilo (ejemplo 113 c) como material de partida. EM (EI): m/e = 223,9 [M-H]⁻.

35

b) ácido 6-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)-5-(trifluorometil)picolínico



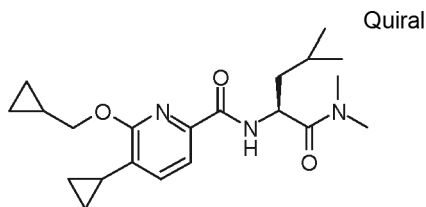
5 Se disuelven el ácido 6-cloro-5-(trifluorometil)-picolínico (330 mg, 1,46 mmoles) y el hidróxido potásico en polvo (328 mg, 5,85 mmoles) en DMSO (9 ml). Se agita la solución a temperatura ambiente durante 15 min. Se le añade el (tetrahydro-2H-piran-4-il)metanol (170 mg, 170 μ l, 1,46 mmoles; CAN: 14774-37-9). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 1 d, se vierte sobre agua-hielo/salmuera/HCl 1 N (75 ml) y se extrae con EtOAc (2 x 150 ml). Se reúnen los extractos, se lavan con agua-hielo/salmuera (75 ml) y se secan con Na_2SO_4 . Se elimina el disolvente a presión reducida, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido gris (385 mg, 86 %) que se emplea en el paso siguiente sin más purificación. EM: 304,0 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

15 c) ((S)-3,3-dimetil-1-metilcarbamoil-butil)-amida del ácido 6-(tetrahydro-piran-4-ilmetoxi)-5-trifluorometil-piridin-2-carboxílico

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando el ácido 6-((tetrahydro-2H-piran-4-il)-metoxi)-5-(trifluorometil)picolínico y la (2S)-2-amino-N,4,4-trimetil-pentanamida (CAN: 1160161-70-5) como materiales de partida, EM (EI): m/e = 446,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

20 Ejemplo 231

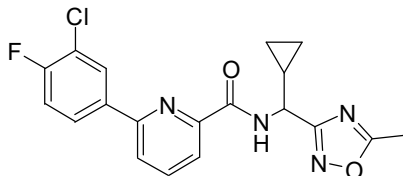
((S)-1-dimetilcarbamoil-3-metil-butil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico



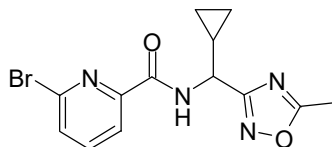
25 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando como materiales de partida el ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetiloxi-piridin-2-carboxílico (ejemplo 42a) y el clorhidrato de la (2S)-2-amino-N,N,4-tri-metil-pentanamida (1:1) (CAN: 207595-81-1), CL-EM (área del pico UV/ESI) 100 %, 374,2240 $(\text{M}+\text{H})^+$.

30 Ejemplo 232

[ciclopropil-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-metil]-amida del ácido 6-(3-cloro-4-fluor-fenil)-piridin-2-carboxílico



35 a) [ciclopropil-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-metil]-amida del ácido 6-bromo-piridin-2-carboxílico



Se puede obtener el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando como materiales de partida el ácido 6-bromo-2-piridinacarboxílico (CAN: 21190-87-4) y la ciclopropil-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-metilamina (que se puede obtener de un modo similar a p.ej. la (S)-2-ciclopropil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etilamina (ejemplo 38e), CL-EM (área del pico UV/ESI) 97 %, 337,0289 (M+H)⁺.

5

b) [ciclopropil-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-metil]-amida del ácido 6-(3-cloro-4-fluor-fenil)-piridin-2-carboxílico

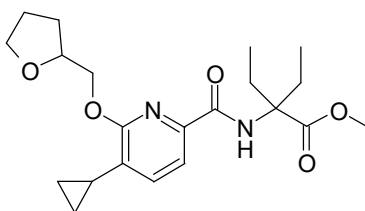
Se puede obtener el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 177b, empleando la [ciclopropil-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-metil]-amida del ácido 6-bromo-piridin-2-carboxílico (ejemplo 232a) y el ácido B-(3-cloro-4-fluorfenil)-borónico (CAN: 144432-85-9) como materiales de partida, EM (EI): m/e = 387,1 [M+H]⁺.

10

Ejemplo 233

2-[[5-ciclopropil-6-(tetrahydro-furan-2-ilmetoxi)-piridin-2-carbonil]-amino]-2-etil-butirato de metilo

15



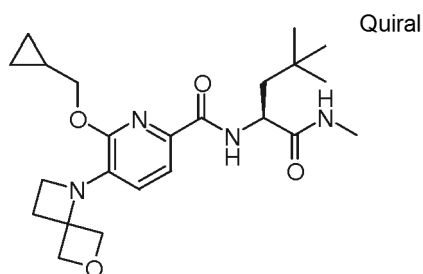
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando el ácido 5-ciclopropil-6-(tetrahydrofuran-2-ilmetoxi)-piridin-2-carboxílico (ejemplo 166 b) y el clorhidrato del 2-amino-2-etilbutanoato de metilo (CAN: 92398-54-4) como materiales de partida, EM (EI): m/e = 391,3 [M+H]⁺.

20

Ejemplo 234

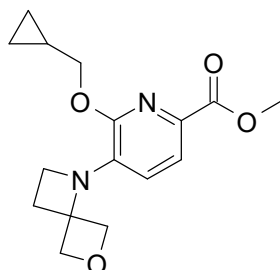
((S)-3,3-dimetil-1-metilcarbamoil-butil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(6-oxa-1-aza-espiro[3.3]hept-1-il)-piridin-2-carboxílico

25



a) éster metílico del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(6-oxa-1-aza-espiro[3.3]hept-1-il)-piridin-2-carboxílico

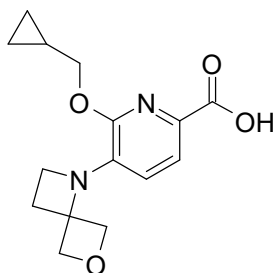
30



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 32 a), empleando como materiales de partida el éster metílico del ácido 5-bromo-6-(ciclopropilmetoxi)-piridin-2-carboxílico (ejemplo 9 d) y la sal oxalato del 6-oxa-1-azaespiro[3.3]heptano (CAN: 1359655-43-8). EM (EI): m/e = 305,0 [M+H]⁺.

35

b) ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(6-oxa-1-aza-espiro[3.3]hept-1-il)-piridin-2-carboxílico



5 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 125 b), empleando como material de partida el éster metílico del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(6-oxa-1-aza-espiro[3.3]hept-1-il)-piridin-2-carboxílico. EM (EI): m/e = 289,0 [M-H]⁻.

10 c) ((S)-3,3-dimetil-1-metilcarbamoil-butil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(6-oxa-1-aza-espiro[3.3]hept-1-il)-piridin-2-carboxílico

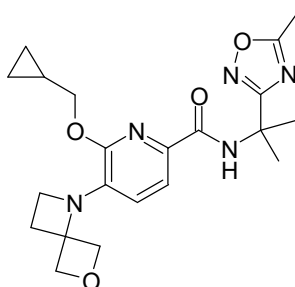
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando el ácido 6-(ciclopropilmetoxi)-5-(6-oxa-1-azaespiro[3.3]heptan-1-il)picolínico y la (2S)-2-amino-N,4,4-trimetil-pentanamida (CAN: 1160161-70-5) como materiales de partida. EM (EI): m/e = 431,1 [M+H]⁺.

15

Ejemplo 235

[1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(6-oxa-1-aza-espiro[3.3]hept-1-il)-piridin-2-carboxílico

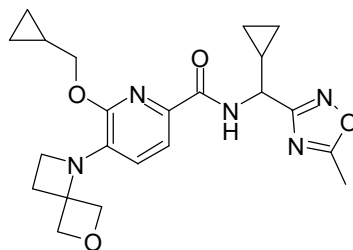
20



25 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando el ácido 6-(ciclopropilmetoxi)-5-(6-oxa-1-azaespiro[3.3]heptan-1-il)picolínico (ejemplo 234 b) y la α,α,5-trimetil-1,2,4-oxadiazol-3-metanamina (CAN: 1153831-97-0) como materiales de partida. EM (EI): m/e = 414,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 236

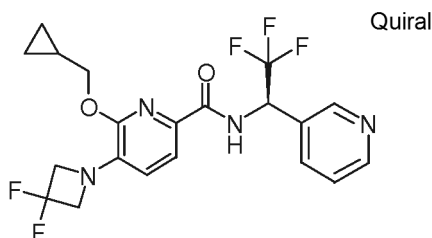
30 [ciclopropil-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-metil]-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(6-oxa-1-aza-espiro[3.3]hept-1-il)-piridin-2-carboxílico



35 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando como materiales de partida el ácido 6-(ciclopropilmetoxi)-5-(6-oxa-1-azaespiro[3.3]heptan-1-il)picolínico (ejemplo 234 b) y la ciclopropil-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-metilamina (que se puede obtener de un modo similar a p.ej. la (S)-2-ciclopropil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etilamina (ejemplo 38 e). EM (EI): m/e = 426,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 237

((R)-2,2,2-trifluor-1-piridin-3-il-etil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico

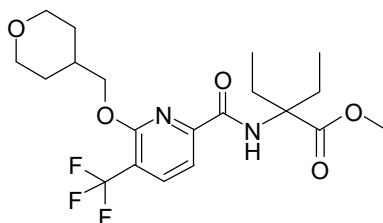


5 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando como materiales de partida el ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico (ejemplo 69 b) y la (R)-2,2,2-trifluor-1-piridin-3-il-etilamina (CAN: 1212813-98-3). EM (EI): m/e = 443,1 [M+H]⁺.

10

Ejemplo 238

2-etil-2-[[6-(tetrahidropiran-4-ilmetoxi)-5-trifluorometil-piridin-2-carbonil]-amino]-butirato de metilo

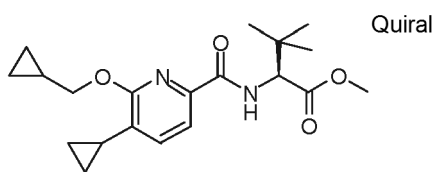


15 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando como materiales de partida el ácido 6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)-5-(trifluorometil)-picolínico (ejemplo 230 b) y el clorhidrato del 2-amino-2-etilbutanoato de metilo (CAN: 92398-54-4), EM (EI): m/e = 433,5 [M+H]⁺.

20

Ejemplo 239

(S)-2-[[5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-3,3-dimetil-butirato de metilo

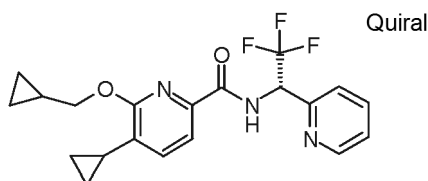


25 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando el ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetiloxi-piridin-2-carboxílico (ejemplo 42a) y el clorhidrato del éster metílico de la 3-metil-L-valina (1:1) (CAN: 63038-27-7) como materiales de partida, EM (ESI) 361,3 (M+H)⁺.

30

Ejemplo 240

((-)-2,2,2-trifluor-1-piridin-2-il-etil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico



35

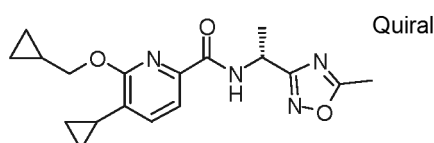
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando el ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetiloxi-piridin-2-carboxílico (ejemplo 42a) y la α -(trifluorometil)-2-piridinametanamina (CAN: 503173-14-6) como materiales de partida. Se aísla el producto por cromatografía quiral a través de Reprosil Chiral NR empleando como eluyente heptano en etanol al 20 %. Se aísla el (S)- enantiómero (-). CL-EM (área del pico UV/ESI) 100 %, 392,1950

$$\alpha_D^{20}(\text{MeOH}) = -91,1^\circ$$

(M+H)⁺;

Ejemplo 241

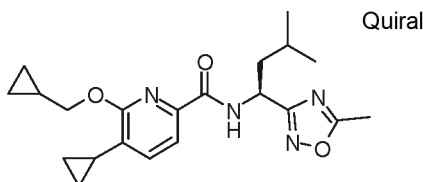
[(-)-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando el ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetiloxi-piridin-2-carboxílico (ejemplo 42a) y la α ,5-dimetil-1,2,4-oxadiazol-3-metanamina (CAN: 1153834-40-2) como materiales de partida. Se aísla el producto por cromatografía quiral a través de Chiralpak AD empleando como eluyente heptano en etanol al 20 %. Se aísla el enantiómero (-). CL-EM (área del pico UV/ESI) 98,1 %, 343,1767 (M+H)⁺, $\alpha_D^{20}(\text{MeOH}) = -28,2^\circ$.

Ejemplo 242

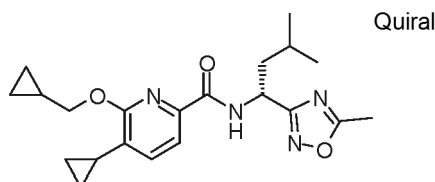
[(+)-3-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-butil]-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando el ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetiloxi-piridin-2-carboxílico (ejemplo 42a) y la 5-metil- α -(2-metilpropil)-1,2,4-oxadiazol-3-metanamina (CAN: 1155538-06-9) como materiales de partida. Se aísla el producto por cromatografía quiral a través de Chiralpak AD empleando como eluyente heptano en etanol al 8 %. Se aísla el enantiómero (+). CL-EM (área del pico UV/ESI) 100 %, 385,2234 (M+H)⁺, $\alpha_D^{20}(\text{MeOH}) = +22,5^\circ$.

Ejemplo 243

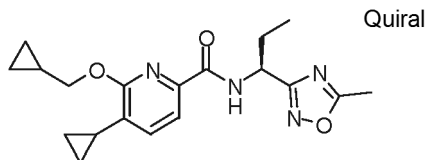
[(-)-3-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-butil]-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando el ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetiloxi-piridin-2-carboxílico (ejemplo 42a) y la 5-metil- α -(2-metilpropil)-1,2,4-oxadiazol-3-metanamina (CAN: 1155538-06-9) como materiales de partida. Se aísla el producto por cromatografía quiral a través de Chiralpak AD empleando como eluyente heptano en etanol al 8 %. Se aísla el enantiómero (-). CL-EM (área del pico UV/ESI) 100 %, 385,2234 (M+H)⁺, $\alpha_D^{20}(\text{MeOH}) = -24,8^\circ$.

Ejemplo 244

[(+)-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-propil]-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico



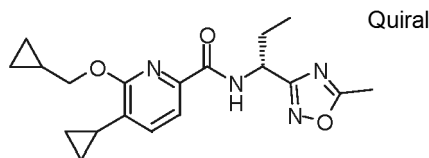
5

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando el ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetiloxi-piridin-2-carboxílico (ejemplo 42a) y el clorhidrato de la α -etil-5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-metanamina (1:1) (CAN: 111997-68-3) como materiales de partida. Se aísla el producto por cromatografía quiral a través de Chiralpak AD empleando como eluyente heptano en etanol al 8 %. Se aísla el enantiómero (+). CL-EM (área del pico UV/ESI) 98,5 %, 357,1925 (M+H)⁺, α_D^{20} (MeOH) = +36,7°.

10

Ejemplo 245

15 [(-)-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-propil]-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico



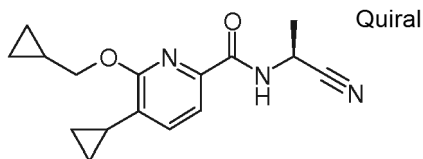
20

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando el ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetiloxi-piridin-2-carboxílico (ejemplo 42a) y el clorhidrato de la α -etil-5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-metanamina (1:1) (CAN: 111997-68-3) como materiales de partida. Se aísla el producto por cromatografía quiral a través de Chiralpak AD empleando como eluyente heptano en etanol al 8 %. Se aísla el enantiómero (-). CL-EM (área del pico UV/ESI) 100 %, 357,1913 (M+H)⁺, α_D^{20} (MeOH) = -35,1°.

25

Ejemplo 246

((-)-ciano-metil-metil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico



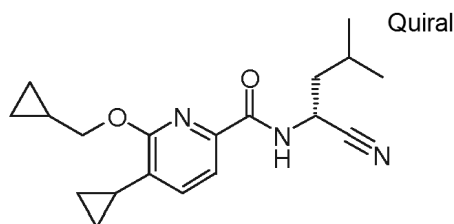
30

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando el ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetiloxi-piridin-2-carboxílico (ejemplo 42a) y el monoclóhidrato del 2-amino-propanonitrilo (CAN: 2134-48-7) como materiales de partida. Se aísla el producto por cromatografía quiral a través de Reprosil Chiral NR empleando como eluyente heptano en etanol al 15 %. Se aísla el enantiómero (-). CL-EM (área del pico UV/ESI) 100 %, 286,1552 (M+H)⁺, α_D^{20} (MeOH) = -9,6°.

35

Ejemplo 247

((-)-1-ciano-3-metil-butil)-amida del ácido 5-ciclo-propil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico



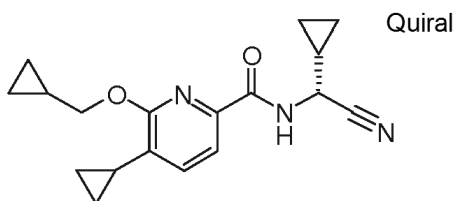
5

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando el ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetiloxi-piridin-2-carboxílico (ejemplo 42a) y el 2-amino-4-metil-pentanonitrilo (CAN: 65451-12-9) como materiales de partida. Se aísla el producto por cromatografía quiral a través de Reprosil Chiral NR empleando como eluyente heptano en etanol al 15 %. Se aísla el enantiómero (-). CL-EM (área del pico UV/ESI) 100 %, 328,2026 (M+H)⁺, $\alpha_D^{20}(\text{MeOH}) = -8,0^\circ$.

10

Ejemplo 248

((+)-ciano-ciclopropil-metil)-amida del ácido 5-ciclo-propil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico

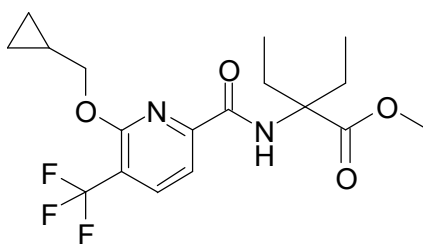


Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando el ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetiloxi-piridin-2-carboxílico (ejemplo 42a) y el α -amino-ciclopropanoacetonitrilo (CAN: 149357-92-6) como materiales de partida. Se aísla el producto por cromatografía quiral a través de Reprosil Chiral NR empleando como eluyente heptano en etanol al 20 %. Se aísla el enantiómero (+). CL-EM (área del pico UV/ESI) 100 %, 312,1706 (M+H)⁺, $\alpha_D^{20}(\text{MeOH}) = +9,0^\circ$.

20

Ejemplo 249

2-[(6-ciclopropilmetoxi-5-trifluormetil-piridin-2-carbonil)-amino]-2-etil-butirato de metilo



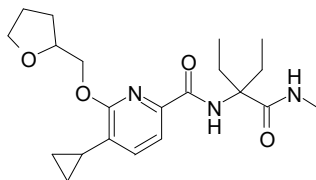
30

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando como materiales de partida el ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-trifluormetil-piridin-2-carboxílico (ejemplo 113 d) y el clorhidrato del 2-amino-2-etilbutanoato de metilo (CAN: 92398-54-4). EM (EI): m/e = 389,0 [M+H]⁺.

35

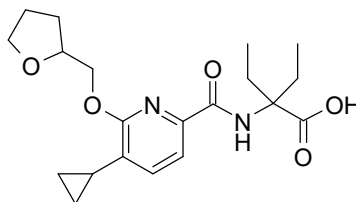
Ejemplo 250

(1-etil-1-metilcarbamoil-propil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-((tetrahydro-furan-2-ilmetoxi)-piridin-2-carboxílico



5

a) ácido 2-(5-ciclopropil-6-((tetrahydrofuran-2-il)-metoxi)picolinamido)-2-etilbutanoico



10

Se disuelven el 2-(5-ciclopropil-6-((tetrahydrofuran-2-il)metoxi)picolinamido)-2-etilbutanoato de metilo (60 mg, 154 μ moles, ejemplo 233) y el hidróxido de litio hidratado (7,74 mg, 184 μ moles) en una mezcla del THF (600 μ l) y agua (150 μ l). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 48 h. Se le añade más cantidad de hidróxido sódico (24,6 mg, 614 μ moles) y se continúa la agitación a 70 °C durante 3 d más. Se vierte la mezcla sobre agua-hielo/salmuera/ HCl 1 N (25 ml) y se extrae con EtOAc (2 x 30 ml). Se reúnen los extractos, se lavan con agua-hielo/salmuera (25 ml) y se secan con Na₂SO₄. Por concentración con vacío se obtiene el compuesto epigrafiado (49 mg, 85 %) en forma de sólido ceroso ligeramente amarillo. EM: 375,3 [M-H]⁻.

15

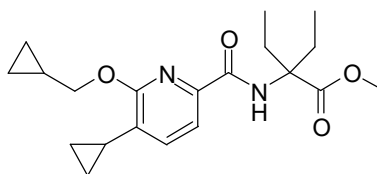
b) (1-etil-1-metilcarbamoil-propil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-((tetrahydro-furan-2-ilmetoxi)-piridin-2-carboxílico

20

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando como materiales de partida el ácido 2-(5-ciclopropil-6-((tetrahydrofuran-2-il)metoxi)picolinamido)-2-etilbutanoico y el clorhidrato de la metanamina, EM (EI): m/e = 390,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 251

2-[(5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carbonil)-amino]-2-etil-butirato de metilo

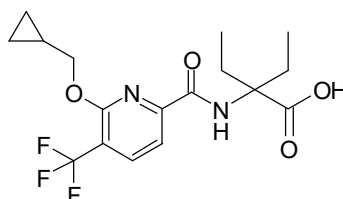


30

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando como materiales de partida el ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetiloxi-piridin-2-carboxílico (ejemplo 42a) y el clorhidrato del 2-amino-2-etil-butanoato de etilo (1:1) (CAN: 70974-26-4), CL-EM (área del pico UV/ESI) 100 %, 361,2120 (M+H)⁺.

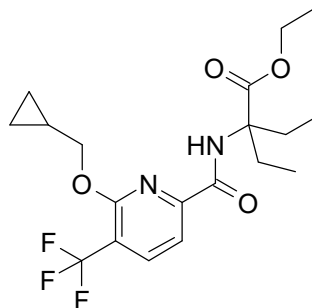
Ejemplo 252

ácido 2-[(6-ciclopropilmetoxi-5-trifluormetil-piridin-2-carbonil)-amino]-2-etil-butírico



40

a) 2-(6-(ciclopropilmetoxi)-5-(trifluorometil)-picolinamido)-2-etilbutanoato de etilo



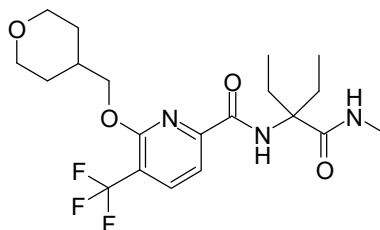
5 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando el ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-trifluorometil-piridin-2-carboxílico (ejemplo 113 d) y el clorhidrato del 2-amino-2-etilbutanoato de etilo (CAN: 1135219-29-2) como materiales de partida, EM (EI): m/e = 403,4 [M+H]⁺.

b) ácido 2-[(6-ciclopropilmetoxi-5-trifluorometil-piridin-2-carbonil)-amino]-2-etil-butírico

10 Se disuelve el 2-(6-(ciclopropilmetoxi)-5-(trifluorometil)picolinamido)-2-etilbutanoato de etilo (62 mg, 154 μmoles) en una mezcla de una solución acuosa de hidróxido sódico 1 M (616 μl, 616 μmoles), THF (600 μl) y MeOH (600 μl). Se agita la mezcla a 60 °C durante 3 d, se vierte sobre agua-hielo/salmuera/HCl 1 N (20 ml) y se extrae con EtOAc (2 x 30 ml). Se reúnen los extractos, se lavan con agua-hielo/salmuera (20 ml) y se secan con Na₂SO₄. Se elimina el disolvente con vacío, obteniéndose el compuesto epigrafiado (58 mg, rendimiento cuantitativo) en forma de sólido ligeramente amarillo. EM: 373,1 [M-H]⁻.

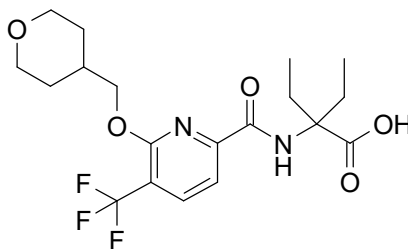
Ejemplo 253

20 (1-etil-1-metilcarbamoil-propil)-amida del ácido 6-(tetrahydro-piran-4-ilmetoxi)-5-trifluorometil-piridin-2-carboxílico



a) ácido 2-etil-2-(6-((tetrahydro-2H-piran-4-il)-metoxi)-5-(trifluorometil)picolinamido)butanoico

25 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 252 b), empleando como material de partida el 2-etil-2-(6-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)-5-(trifluorometil)picolinamido)butanoato de metilo (ejemplo 238). EM (EI): m/e = 417,0 [M-H]⁻.



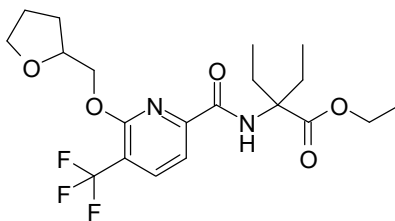
30 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 252 b), empleando como material de partida el 2-etil-2-(6-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)-5-(trifluorometil)picolinamido)butanoato de metilo (ejemplo 238). EM (EI): m/e = 417,0 [M-H]⁻.

b) (1-etil-1-metilcarbamoil-propil)-amida del ácido 6-(tetrahydro-piran-4-ilmetoxi)-5-trifluorometil-piridin-2-carboxílico

35 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando el ácido 2-etil-2-(6-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)-5-(trifluorometil)picolinamido)butanoico y el clorhidrato de la metanamina como materiales de partida. EM (EI): m/e = 432,3 [M+H]⁺.

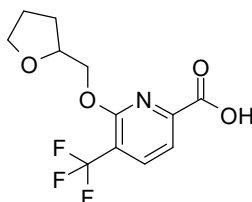
Ejemplo 254

2-etil-2-[[6-(tetrahidro-furan-2-ilmetoxi)-5-trifluor-metil-piridin-2-carbonil]-amino]-butirato de etilo



5

a) ácido 6-((tetrahidrofuran-2-il)metoxi)-5-(trifluor-metil)picolínico



10

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 230 b), empleando el ácido 6-cloro-5-(trifluorometil)picolínico y el (tetrahidrofuran-2-il)metanol (CAN: 97-99-4) como materiales de partida. EM: 290,0 [M-H].

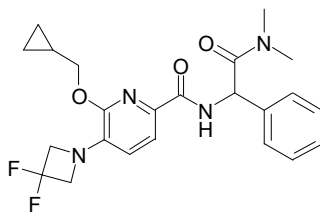
15 b) 2-etil-2-[[6-(tetrahidro-furan-2-ilmetoxi)-5-tri-fluorometil-piridin-2-carbonil]-amino]-butirato de etilo

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando el ácido 6-((tetrahidrofuran-2-il)metoxi)-5-(trifluorometil)picolínico y el clorhidrato del 2-amino-2-etilbutanoato de etilo (CAN: 1135219-29-2) como materiales de partida. EM (EI): m/e = 433,4 [M+H]⁺.

20

Ejemplo 255

(dimetilcarbamoil-fenil-metil)-amida del ácido 6-ciclo-propilmetoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico



25

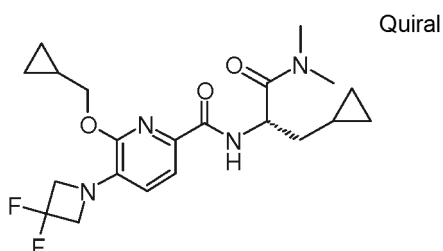
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando como materiales de partida el ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico (ejemplo 69 b) y el clorhidrato de la 2-amino-N,N-dimetil-2-fenilacetamida (CAN: 1214036-19-7). EM (EI): m/e = 445,1 [M+H]⁺.

30

Ejemplo 256

((S)-2-ciclopropil-1-dimetilcarbamoil-etil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico

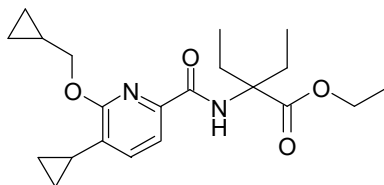
35



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando el ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico (ejemplo 69 b) y el clorhidrato de la (S)-2-amino-3-ciclopropil-N,N-dimetilpropanamida (ejemplo 222 b) como materiales de partida. EM (EI): m/e = 423,0 [M+H]⁺.

5 Ejemplo 257

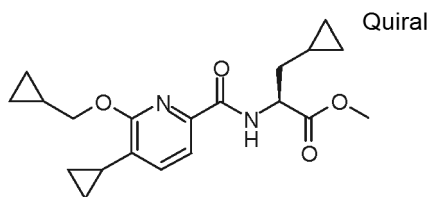
2-[(5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carbonil)-amino]-2-etil-butirato de etilo



10 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando como materiales de partida el ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetiloxi-piridin-2-carboxílico (ejemplo 42 a) y el clorhidrato del 2-amino-2-etilbutanoato de etilo (CAN: 1135219-29-2). EM (EI): m/e = 375,0 [M+H]⁺.

15 Ejemplo 258

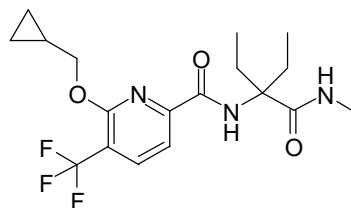
(S)-3-ciclopropil-2-[(5-ciclopropil-6-ciclopropil-metoxi-piridin-2-carbonil)-amino]-propionato de metilo



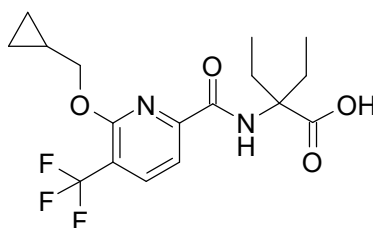
20 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando el ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetiloxi-piridin-2-carboxílico (ejemplo 42a) y el clorhidrato del (αS)-α-amino-ciclopropanopropanoato de metilo (1:1) (CAN: 206438-31-5) como materiales de partida, CL-EM (área del pico UV/ESI) 100 %, 359,153 (M+H)⁺.

25 Ejemplo 259

(1-etil-1-metilcarbamoil-propil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-trifluorometil-piridin-2-carboxílico



30 a) ácido 2-(6-(ciclopropilmetoxi)-5-(trifluorometil)-picolinamido)-2-etilbutanoico



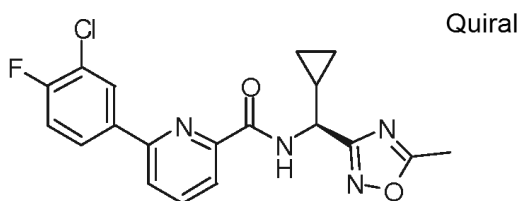
35 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 252 b), empleando el 2-(6-(ciclopropilmetoxi)-5-(trifluorometil)picolinamido)-2-etil-butanoato de metilo (ejemplo 249) como material de partida. EM (EI): m/e = 373,1 [M-H]⁻.

b) (1-etil-1-metilcarbamoil-propil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-trifluorometil-piridin-2-carboxílico

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando como materiales de partida el ácido 2-(6-(ciclopropilmetoxi)-5-(trifluorometil)picolinamido)-2-etil-butanoico y el clorhidrato de la metanamina. EM (EI): m/e = 388,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 260

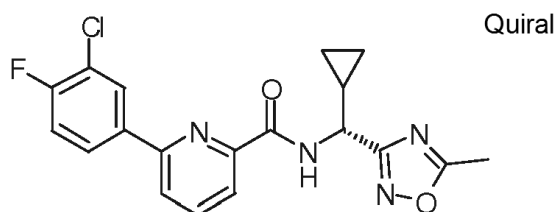
[(-)-ciclopropil-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-metil]-amida del ácido 6-(3-cloro-4-fluor-fenil)-piridin-2-carboxílico



Se aísla el compuesto epigrafiado por cromatografía quiral del racemato (ejemplo 232) a través de Reprosil Chiral NR empleando como eluyente heptano al 30 % en 2-propanol. Se aísla el enantiómero (-); EM (EI) 387,4 (M+H)⁺.

Ejemplo 261

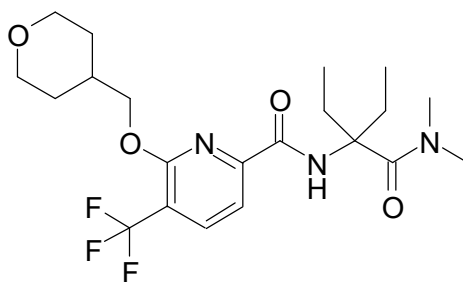
[(+)-ciclopropil-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-metil]-amida del ácido 6-(3-cloro-4-fluor-fenil)-piridin-2-carboxílico



Se aísla el compuesto epigrafiado por cromatografía quiral del racemato (ejemplo 232) a través de Reprosil Chiral NR empleando como eluyente heptano al 30 % en 2-propanol. Se aísla el enantiómero (-); EM (EI) 387,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 262

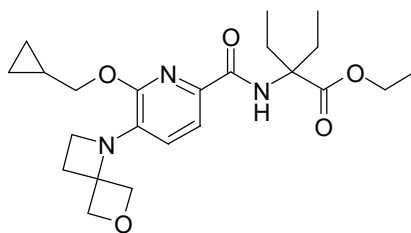
(1-dimetilcarbamoil-1-etil-propil)-amida del ácido 6-(tetrahidro-piran-4-ilmetoxi)-5-trifluorometil-piridin-2-carboxílico



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando el ácido 2-etil-2-(6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)-5-(trifluorometil)picolinamido)butanoico (ejemplo 253 a) y el clorhidrato de la dimetilamina como materiales de partida. EM (EI): m/e = 463,4 [M+NH₄]⁺.

Ejemplo 263

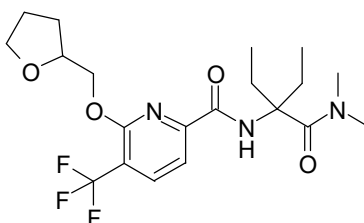
2-[[6-ciclopropilmetoxi-5-(6-oxa-1-aza-espiro[3.3]hept-1-il)-piridin-2-carbonil]-amino]-2-etil-butirato de etilo



5 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando el ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(6-oxa-1-aza-espiro[3.3]hept-1-il)-piridin-2-carboxílico (ejemplo 234 b) y el clorhidrato del 2-amino-2-etilbutanoato de etilo (CAN: 1135219-29-2) como materiales de partida. EM (EI): m/e = 432,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 264

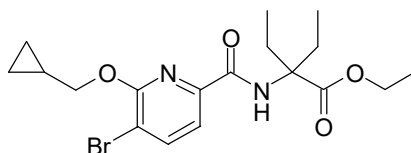
10 (1-dimetilcarbamoi-1-etil-propil)-amida del ácido 6-(tetrahydro-furan-2-ilmetoxi)-5-trifluorometil-piridin-2-carboxílico



15 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando el ácido 2-etil-2-(6-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)-5-(trifluorometil)picolinamido)butanoico (ejemplo 253 a) y el clorhidrato de la dimetilamina como materiales de partida. EM (EI): m/e = 432,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 265

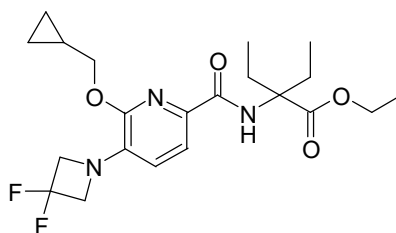
20 2-[(5-bromo-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carbonil)-amino]-2-etil-butirato de etilo



25 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando el ácido 5-bromo-6-(ciclopropilmetoxi)-piridin-2-carboxílico (ejemplo 9 d) y el clorhidrato del 2-amino-2-etilbutanoato de etilo (CAN: 1135219-29-2) como materiales de partida. EM (EI): m/e = 415,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 266

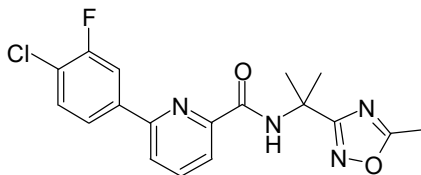
30 2-[[6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-piridin-2-carbonil]-amino]-2-etil-butirato de etilo



35 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 69 a, empleando como materiales de partida el 2-(5-bromo-6-(ciclopropilmetoxi)-picolinamido)-2-etilbutanoato de etilo (ejemplo 265) y el clorhidrato de la 3,3-difluorazetidina (CAN: 288315-03-7). EM (EI): m/e = 426,0 [M+H]⁺.

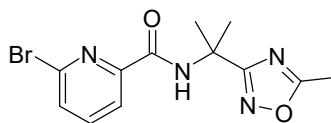
Ejemplo 267

[1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 6-(4-cloro-3-fluor-fenil)-piridin-2-carboxílico



5

a) [1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 6-bromo-piridin-2-carboxílico



10

Se puede obtener el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando como materiales de partida el ácido 6-bromo-2-piridinacarboxílico (CAN: 21190-87-4) y el clorhidrato de la $\alpha,\alpha,5$ -trimetil-1,2,4-oxadiazol-3-metanamina (1:1) (CAN: 1240526-27-5), CL-EM (área del pico UV/ESI) 85 %, 325,0293 (M+H)⁺.

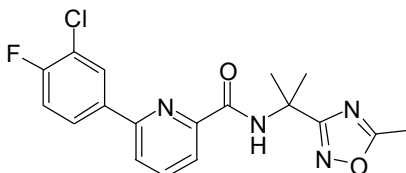
b) [1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 6-(4-cloro-3-fluor-fenil)-piridin-2-carboxílico

Se puede obtener el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 177b, empleando como materiales de partida la [1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 6-bromo-piridin-2-carboxílico (ejemplo 267a) y el ácido B-(4-cloro-3-fluorfenil)-borónico (CAN: 137504-86-0), CL-EM (área del pico UV/ESI) 100 %, 375,1017 (M+H)⁺.

20

Ejemplo 268

[1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 6-(3-cloro-4-fluor-fenil)-piridin-2-carboxílico



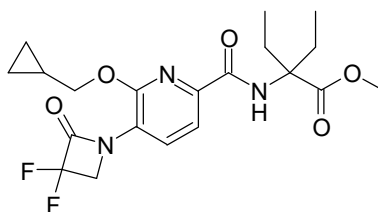
25

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 267b, empleando como materiales de partida la [1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 6-bromo-piridin-2-carboxílico (ejemplo 267a) y el ácido B-(3-cloro-4-fluorfenil)-borónico (CAN: 144432-85-9), CL-EM (área del pico UV/ESI) 91 %, 375,1018 (M+H)⁺.

30

Ejemplo 269

2-[[6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluor-2-oxo-azetidín-1-il)-piridin-2-carbonil]-amino]-2-etil-butirato de metilo



35

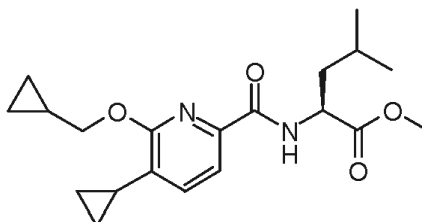
Se aísla el compuesto epigrafiado en un rendimiento inferior al 1 % en una reacción que consiste en mezclar el ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico (ejemplo 69 b) y el clorhidrato del 2-amino-2-etilbutanoato de metilo (CAN: 92398-54-4) como materiales de partida de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1. Probablemente el ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico está contaminado con una pequeña cantidad del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluor-2-oxo-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico; EM (EI): m/e = 426,0 [M+H]⁺.

40

Ejemplo 270

(S)-2-[(5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carbonil)-amino]-4-metil-pentanoato de metilo

Quiral



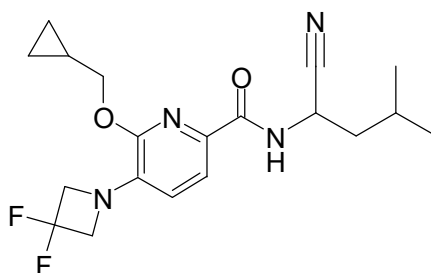
5

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando el ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetiloxi-piridin-2-carboxílico (ejemplo 42a) y el clorhidrato del éster metílico L-leucina (1:1) (CAN: 7517-19-3) como materiales de partida, CL-EM (área del pico UV/ESI) 100 %, 361,2120 (M+H)⁺.

10

Ejemplo 271

(1-ciano-3-metil-butil)-amida del ácido 6-ciclopropil-metoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico



15

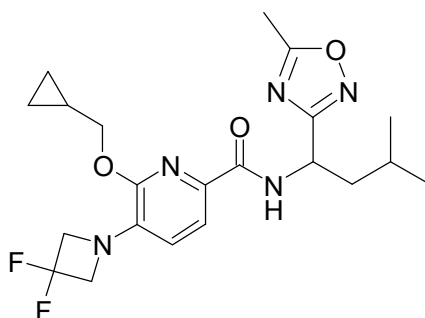
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando el ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico (ejemplo 69 b) y el clorhidrato del 2-amino-4-metilpentanonitrilo (CAN: 72177-82-3) como materiales de partida. EM (EI): m/e = 379,1 [M+H]⁺.

20

Ejemplo 272

[3-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-butil]-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico

25



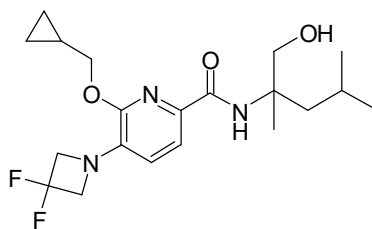
30

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando el ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico (ejemplo 69 b) y la 5-metil-α-(2-metilpropil)-1,2,4-oxadiazol-3-metanamina (CAN: 115538-06-9) como materiales de partida. EM (EI): m/e = 436,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 273

(1-hidroximetil-1,3-dimetil-butil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico

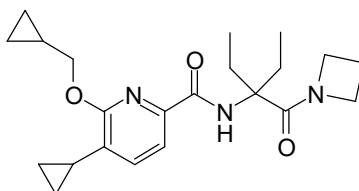
35



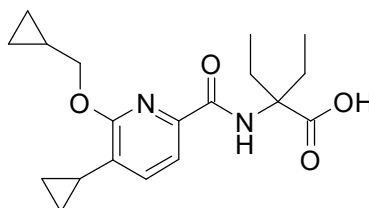
5 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando el ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluor-azetidina-1-il)-piridin-2-carboxílico (ejemplo 69 b) y el 2-amino-2,4-dimetilpentan-1-ol (CAN: 13893-55-5) como materiales de partida. EM (EI): m/e = 398,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 274

10 [1-(azetidina-1-carbonil)-1-etil-propil]-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico



a) ácido 2-(5-ciclopropil-6-(ciclopropilmetoxi)-picolinamido)-2-etilbutanoico



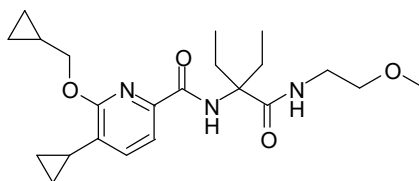
15 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 252 b), empleando el 2-(5-ciclopropil-6-(ciclopropilmetoxi)picolinamido)-2-etil-butanoato de etilo (ejemplo 257) como material de partida. EM (EI): m/e = 347,1 [M+H]⁺.

20 b) [1-(azetidina-1-carbonil)-1-etil-propil]-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico

25 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando como materiales de partida el ácido 2-(5-ciclopropil-6-(ciclopropilmetoxi)picolinamido)-2-etil-butanoico y la azetidina (CAN: 503-29-7). EM (EI): m/e = 386,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 275

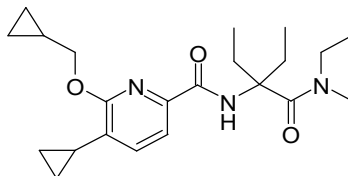
30 [1-etil-1-(2-metoxi-etilcarbamoil)-propil]-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico



35 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando como materiales de partida el ácido 2-(5-ciclopropil-6-(ciclopropilmetoxi)picolinamido)-2-etil-butanoico (ejemplo 274 a) y la 2-metoxietanamina (CAN: 109-85-3). EM (EI): m/e = 404,4 [M+H]⁺.

Ejemplo 276

[1-etil-1-(etil-metil-carbamoil)-propil]-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico



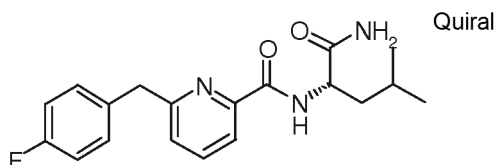
5

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando como materiales de partida el ácido 2-(5-ciclopropil-6-(ciclopropilmetoxi)picolinamido)-2-etil-butanoico (ejemplo 274 a) y la N-metiletanamina (CAN: 624-78-2). EM (EI): m/e = 388,0 [M+H]⁺.

10

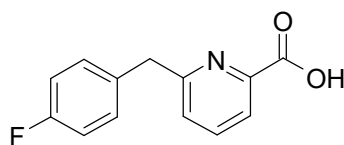
Ejemplo 277

((S)-1-carbamoil-3-metil-butil)-amida del ácido 6-(4-fluor-bencil)-piridin-2-carboxílico



15

a) ácido 6-(4-fluorbencil)picolínico



20

Se disuelven el 6-(4-fluorbencil)picolinonitrilo (24 mg, 113 μmoles; CAN: 1237431-32-1) y el hidróxido sódico en polvo (18,1 mg, 452 μmoles) en agua (3 ml). Se calienta la mezcla reaccionante a 90 °C durante 2,5 h. Se le añade más cantidad de hidróxido sódico en polvo (18,1 mg, 452 μmoles) y se continúa calentando durante 2,5 h más. Se vierte la mezcla reaccionante sobre 25 ml de hielo/HCl 0,1 N y se extrae con EtOAc (2 x 20 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua-hielo/salmuera (25 ml), se secan con Na₂SO₄ y se concentran con vacío, obteniéndose el compuesto epigrafiado (21 mg, 80 %) en forma de aceite ligeramente amarillo, que se emplea en el paso siguiente sin más purificación. EM (EI): m/e = 230,1 [M-H]⁻.

25

b) ((S)-1-carbamoil-3-metil-butil)-amida del ácido 6-(4-fluor-bencil)-piridin-2-carboxílico

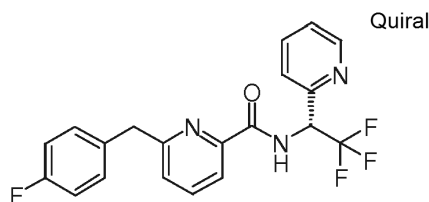
30

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando el ácido 6-(4-fluorbencil)picolínico y la (2S)-2-amino-4-metil-pentanamida (CAN: 687-51-4) como materiales de partida. EM (EI): m/e = 344,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 278

35

((R)-2,2,2-trifluor-1-piridin-2-il-etil)-amida del ácido 6-(4-fluor-bencil)-piridin-2-carboxílico

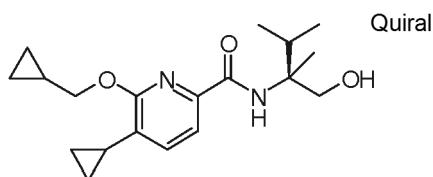


Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando el ácido 6-(4-fluorbencil)picolínico (ejemplo 277 a) y el clorhidrato de la (R)-2,2,2-trifluor-1-(piridin-2-il)etanamina (CAN: 1228565-87-4) como materiales de partida. EM (EI): m/e = 390,1 [M+H]⁺.

40

Ejemplo 279

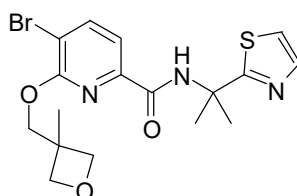
((S)-1-hidroximetil-1,2-dimetil-propil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico



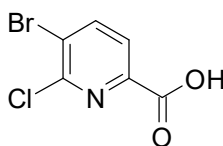
5 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando como materiales de partida el ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico (ejemplo 42a) y el (2S)-2-amino-2,3-dimetil-1-butanol (CAN: 956102-64-0), CL-EM (área del pico UV/ESI) 100 %, 333,2175 (M+H)⁺.

10 Ejemplo 280

(1-metil-1-tiazol-2-il-etil)-amida del ácido 5-bromo-6-(3-metil-oxetan-3-ilmetoxi)-piridin-2-carboxílico

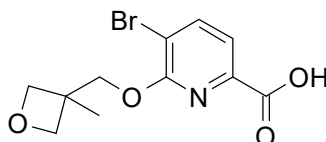


15 a) ácido 5-bromo-6-cloropicolínico



20 En un matraz de fondo redondo, dos bocas y 500 ml de capacidad, se suspende la 3-bromo-2-cloro-6-metilpiridina (CAN: 185017-72-5) (4,0 g, 19,4 mmoles) en H₂O (160 ml), formándose una suspensión incolora. Se le añaden con agitación el dodecil-sulfato sódico (64 mg, 222 μmoles) y el KMnO₄ (9,19 g, 58,1 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 100 °C durante 18 h. Se enfría la mezcla reaccionante a t.amb. y se le añaden por goteo 100 ml de una solución de NaHSO₃ (40 %) enfriando con un baño de hielo (decoloración). Se forma un precipitado blanco y se agita la mezcla durante 30 min más. Se acidifica la mezcla reaccionante con 120 ml de HCl 2 N y después se extrae con acetato de etilo (2 x 200 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na₂SO₄, se filtran y se concentran con vacío, formándose un sólido blanco que contiene una mezcla del material de partida y el producto. Se disuelve el sólido en 50 ml de TBME/THF = 9:1 y se le añaden con agitación 15 ml de NaOH 2 N, formándose una suspensión. Se extrae la suspensión con 100 ml de agua. Se lava la fase acuosa con 50 ml de TBME. Se acidifica la fase acuosa con 20 ml de HCl 2 N y se extrae con una mezcla de TBME/THF = 9:1 (2 x 50 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na₂SO₄, se filtran y se concentran con vacío a sequedad, obteniéndose el compuesto epigrafiado (1,8g, 39 %) en forma de sólido blanco; EM (CL/EM) = 235,9[M-H]⁺.

35 b) ácido 5-bromo-6-(3-metil-oxetan-3-ilmetoxi)-piridin-2-carboxílico



40 En atmósfera de argón, a una solución del ácido 5-bromo-6-cloropicolínico (ejemplo 280a) (0,75 g, 3,17 mmoles) en DMF seca (18 ml) se le añade el (3-metiloxetan-3-il)-metanol (389 mg, 3,81 mmoles) y en porciones se le añade el NaH (279 mg, 6,98 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 20 min hasta que cesa el desprendimiento de gas. Se agita la mezcla reaccionante a 110 °C durante 16 h. Se diluye la mezcla reaccionante con acetato de etilo y se vierte la solución en un embudo de separación que contiene 10 ml de una solución acuosa de HCl 1,0 M. Después de la extracción, se recoge la fase orgánica y se extrae de nuevo la fase

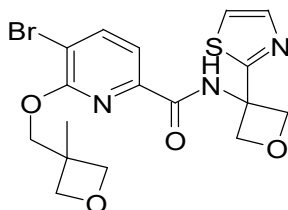
acuosa con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na_2SO_4 y se concentran con vacío. Se purifica el residuo por HPLC preparativa, obteniéndose el compuesto epigrafiado (260 mg, 27 %), EM (EI): $m/e = 302,0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

5 c) (1-metil-1-tiazol-2-il-etil)-amida del ácido 5-bromo-6-(3-metil-oxetan-3-ilmetoxi)-piridin-2-carboxílico

A una solución del ácido 5-bromo-6-(3-metil-oxetan-3-ilmetoxi)-piridin-2-carboxílico (ejemplo 280b) (30 mg, 100 μmoles) en DMF seca (1 ml) se le añaden el cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolinio (29,1 mg, 105 μmoles) y la base de Hunig (52,4 μl , 300 μmoles). Se agita la mezcla reaccionante a t.amb. durante 30 min y después se le añade la α,α -dimetil-2-tiazolmetanamina (ejemplo 12c) (14,2 mg, 100 μmoles). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante una noche y se controla el progreso de la reacción mediante el análisis por CL-EM. Una vez la reacción ha finalizado se purifica directamente la mezcla por HPLC preparativa sin ningún procedimiento de separación, obteniéndose el compuesto epigrafiado (9,8 mg, 23 %). EM (EI): $m/e = 425,9$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

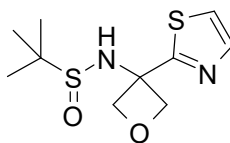
15 Ejemplo 281

(3-tiazol-2-il-oxetan-3-il)-amida del ácido 5-bromo-6-(3-metil-oxetan-3-ilmetoxi)-piridin-2-carboxílico



20

a) (3-tiazol-2-il-oxetan-3-il)-amida del ácido 2-metil-propano-2-sulfínico



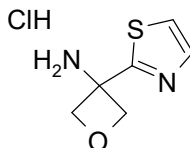
25

Se añade por goteo a -78 °C una solución del n-butil-litio en hexanos (1,6 M, 2,5 ml, 3,99 mmoles) a una solución del tiazol (364 mg, 4,23 mmoles) en tetrahidrofurano (30 ml). Se agita la mezcla resultante a -78 °C durante 30 min y se le añade por goteo a -78 °C una solución de la 2-metil-n-(oxetan-3-ilideno)propano-2-sulfínico (CAN: 1158098-73-7) (500 mg, 2,85 mmoles) en tetrahidrofurano (3,5 ml). Se agita la solución reaccionante a -78 °C durante 30 min más, se calienta a 22 °C y se trata con una solución acuosa saturada de cloruro amónico. Se reparte la mezcla reaccionante en bruto entre agua y acetato de etilo. Se sigue extrayendo la fase acuosa con acetato de etilo y se reúnen las fases orgánicas. Se lavan con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se seca la solución lavada con sulfato sódico anhidro y se concentra a sequedad. Se purifica el producto en bruto por cromatografía de columna flash (de acetato de etilo al 40 % en hexanos, a acetato de etilo al 100 % y lavando con metanol al 10 % en diclorometano), obteniéndose el compuesto epigrafiado (495 mg, 67 %). EM (EI): $m/e = 261,0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

30

35

b) clorhidrato de la 3-(tiazol-2-il)oxetano-3-amina



40

Se añade a 0 °C una solución de ácido clorhídrico 4,0 M (117 μl , 467 μmoles) en dioxano a una solución de la (3-tiazol-2-il-oxetan-3-il)-amida del ácido 2-metil-propano-2-sulfínico (ejemplo 281a) (81 mg, 311 μmoles) en metanol (0,5 ml). Se agita la mezcla a 0 °C durante 5 min y se eliminan los disolventes a presión reducida. Se tritura el sólido blanco resultante con éter de dietilo y se filtra. Se sigue lavando el sólido con éter de dietilo y se seca con alto vacío, obteniéndose el compuesto epigrafiado (42 mg, 70 %) en forma de sólido blanco, EM (EI): $m/e = 157,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

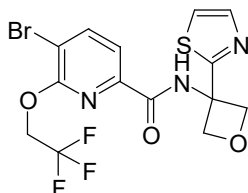
45

c) (3-tiazol-2-il-oxetan-3-il)-amida del ácido 5-bromo-6-(3-metil-oxetan-3-ilmetoxi)-piridin-2-carboxílico

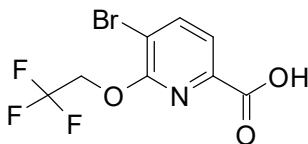
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 280c, empleando el ácido 5-bromo-6-(3-metil-oxetan-3-ilmetoxi)-piridin-2-carboxílico (ejemplo 280b) y el clorhidrato de la 3-(tiazol-2-il)oxetan-3-amina (ejemplo 281b) como materiales de partida, EM (EI): m/e = 440,4 [M+H]⁺.

Ejemplo 282

(3-tiazol-2-il-oxetan-3-il)-amida del ácido 5-bromo-6-(2,2,2-trifluor-etoxi)-piridin-2-carboxílico



a) ácido 5-bromo-6-(2,2,2-trifluor-etoxi)-piridin-2-carboxílico



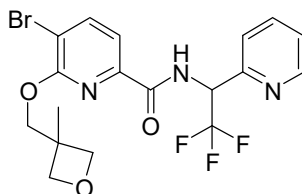
En un matraz de fondo redondo y 25 ml de capacidad se mezclan el ácido 5-bromo-6-cloropicolínico (433 mg, 1,83 mmoles) y el hidróxido potásico en polvo (411 mg, 7,32 mmoles) con DMSO (1,9 ml), formándose una solución incolora que se agita a temperatura ambiente durante 15 min. Se le añade el 2,2,2-trifluoretanol (275 mg, 198 µl, 2,75 mmoles, 1,5 equiv.). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 24 h. Una vez finalizada la reacción, se le añaden otros 0,75 equivalentes del 2,2,2-trifluoretanol y se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 48 h. Se vierte la mezcla reaccionante sobre HCl 1 M/agua-hielo (1 x 20 ml) y se extrae con iPrOAc (2 x 25 ml). Se secan las fases orgánicas con Na₂SO₄, se filtran y se concentran a presión reducida, después de recristalizar en CH₂Cl₂ y heptano se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco (409 mg, 1,36 mmoles, rendimiento = 74,4 %), EM (EI): m/e = 299,9 [M+H]⁺.

b) (3-tiazol-2-il-oxetan-3-il)-amida del ácido 5-bromo-6-(2,2,2-trifluor-etoxi)-piridin-2-carboxílico

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 280c, empleando el ácido 5-bromo-6-(2,2,2-trifluor-etoxi)-piridin-2-carboxílico (ejemplo 282a) y el clorhidrato de la 3-(tiazol-2-il)oxetan-3-amina (ejemplo 281b) como materiales de partida, EM (EI): m/e = 438,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 283

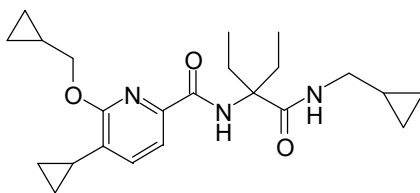
(2,2,2-trifluor-1-piridin-2-il-etil)-amida del ácido 5-bromo-6-(3-metil-oxetan-3-ilmetoxi)-piridin-2-carboxílico



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 280c, empleando el ácido 5-bromo-6-(2,2,2-trifluor-etoxi)-piridin-2-carboxílico (ejemplo 282a) y la 2,2,2-trifluor-1-(piridin-2-il)etanamina (CAN: 35272-15-2) como materiales de partida, EM (EI): m/e = 460,4 [M+H]⁺.

Ejemplo 284

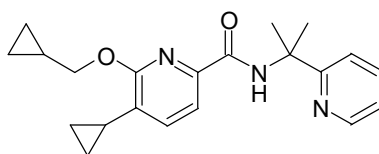
[1-(ciclopropilmetil-carbamoil)-1-etil-propil]-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico



5 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando como materiales de partida el ácido 2-(5-ciclopropil-6-(ciclopropilmetoxi)picolinamido)-2-etil-butanoico (ejemplo 274 a) y la ciclopropilmetanamina (CAN: 2516-47-4). EM (EI): m/e = 400,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 285

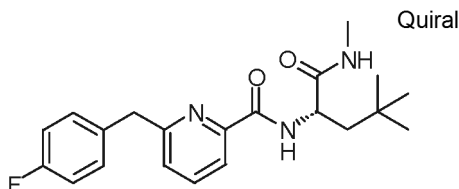
10 (1-metil-1-piridin-2-il-etil)-amida del ácido 5-ciclo-propil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico



15 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando como materiales de partida el ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetiloxi-piridin-2-carboxílico (ejemplo 42a) y la α,α-dimetil-2-piridinametanamina (CAN: 52568-28-2), CL-EM (área del pico UV/ESI) 100 %, 352,2021 (M+H)⁺.

Ejemplo 286

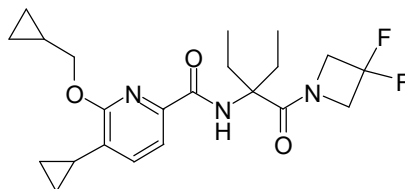
20 ((S)-3,3-dimetil-1-metilcarbamoil-butil)-amida del ácido 6-(4-fluor-bencil)-piridin-2-carboxílico



25 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando el ácido 6-(4-fluorbencil)picolínico (ejemplo 277 a) y la (2S)-2-amino-N,4,4-trimetil-pentanamida (CAN: 1160161-70-5) como materiales de partida. EM (EI): m/e = 372,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 287

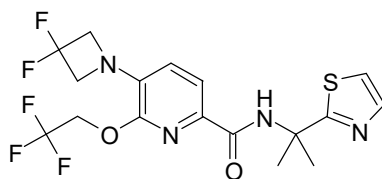
30 [1-(3,3-difluor-azetidina-1-carbonil)-1-etil-propil]-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico



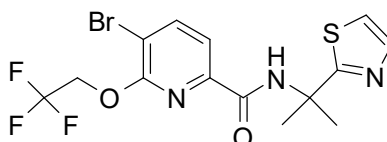
35 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando como materiales de partida el ácido 2-(5-ciclopropil-6-(ciclopropilmetoxi)picolinamido)-2-etil-butanoico (ejemplo 274 a) y el clorhidrato de la 3,3-difluor-azetidina (CAN: 288315-03-7). EM (EI): m/e = 422,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 288

40 (1-metil-1-tiazol-2-il-etil)-amida del ácido 5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-6-(2,2,2-trifluor-etoxi)-piridin-2-carboxílico



a) (1-metil-1-tiazol-2-il-etil)-amida del ácido 5-bromo-6-(2,2,2-trifluor-etoxi)-piridin-2-carboxílico



5

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 280c, empleando el ácido 5-bromo-6-(2,2,2-trifluor-etoxi)-piridin-2-carboxílico (ejemplo 282a) y la α,α -dimetil-2-tiazolmetanamina (ejemplo 12c) como materiales de partida, EM (EI): m/e = 424,3 [M+H]⁺.

10

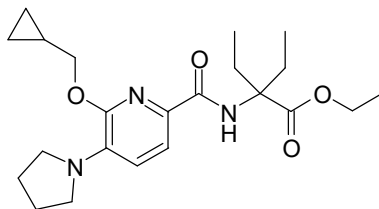
b) (1-metil-1-tiazol-2-il-etil)-amida del ácido 5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-6-(2,2,2-trifluor-etoxi)-piridin-2-carboxílico

A una solución de la (1-metil-1-tiazol-2-il-etil)-amida del ácido 5-bromo-6-(2,2,2-trifluor-etoxi)-piridin-2-carboxílico (ejemplo 288a) (63,6 mg, 150 μ moles) en tolueno seco (1 ml) se le añade el clorhidrato de la 3,3-difluor-azetidina (21,4 mg, 165 μ moles), el BINAP (9,34 mg, 15,0 μ moles), el Pd(OAc)₂ (3,37 mg, 15,0 μ moles) y el Cs₂CO₃ (122 mg, 375 μ moles). Se agita la mezcla reaccionante a 120 °C durante una noche y se controla el progreso de la reacción mediante el análisis CL-EM. Se evaporan los componentes volátiles, se disuelve de nuevo el residuo en DMF y se purifica directamente por HPLC preparativa, obteniéndose el compuesto epigrafiado (21 mg, 48 μ moles, 32 %), EM (EI): m/e = 437,4 [M+H]⁺.

20

Ejemplo 289

2-[(6-ciclopropilmetoxi-5-pirrolidin-1-il-piridin-2-carbonil)-amino]-2-etil-butirato de etilo



25

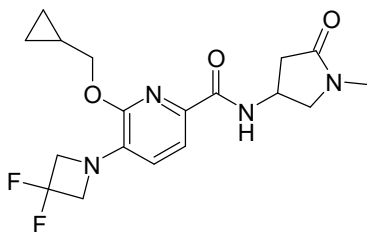
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 32 a, empleando el 2-[(5-bromo-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carbonil)-amino]-2-etil-butirato de etilo (ejemplo 265) y la pirrolidina (CAN: 123-75-1) como materiales de partida. EM (EI): m/e = 404,4 [M+H]⁺.

30

Ejemplo 290

(1-metil-5-oxo-pirrolidin-3-il)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico

35

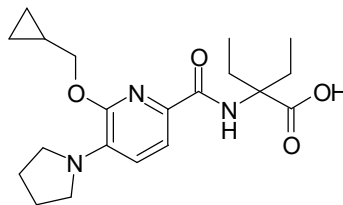


Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando el ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico (ejemplo 69 b) y el clorhidrato de la 4-amino-1-metilpirrolidin-2-ona (CAN: 1228838-07-0) como materiales de partida. EM (EI): m/e = 381,3 [M+H]⁺.

40

Ejemplo 291

ácido 2-[(6-ciclopropilmetoxi-5-pirrolidin-1-il-piridin-2-carbonil)-amino]-2-etil-butírico



5

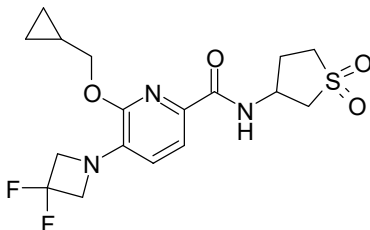
De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 252 b, se trata el 2-[(6-ciclopropilmetoxi-5-pirrolidin-1-il-piridin-2-carbonil)-amino]-2-etil-butirato de etilo (ejemplo 289) con el hidróxido sódico, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite incoloro. EM: 376,3 [M+H]⁺.

10

Ejemplo 292

(1,1-dioxo-tetrahydro-1λ⁶-tiofen-3-il)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico

15



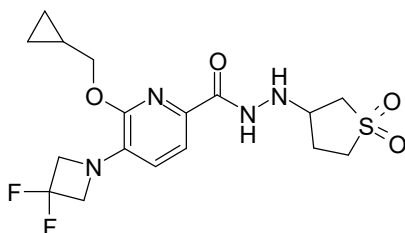
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando el ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico (ejemplo 69 b) y la 1,1-dioxidotetrahidrotien-3-ilamina (CAN: 6338-70-1) como materiales de partida. EM (EI): m/e = 402,1 [M+H]⁺.

20

Ejemplo 293

N'-(1,1-dioxo-tetrahydro-1λ⁶-tiofen-3-il)-hidrazida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico

25



Se disuelven el ácido 6-(ciclopropilmetoxi)-5-(3,3-difluorazetidín-1-il)picolinico (10 mg, 35,2 μmoles, ejemplo 69 b), el clorhidrato de la 3-sulfanil-hidrazina (6,34 mg, 42,2 μmoles; CAN: 1004-15-5), el 1-hidroxibenzotriazol hidratado (10,8 mg, 70,4 μmoles), el clorhidrato de la 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (12,1 mg, 70,4 μmoles) y la N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (18,2 mg, 24,6 μl, 141 μmoles) en DMF (100 μl). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 1 d, se vierte sobre HCl 1 M/agua-hielo (20 ml) y se extrae con EtOAc (2 x 25 ml). Se reúnen los extractos, se lavan con agua-hielo (2 x 25 ml), se secan con Na₂SO₄ y se elimina el disolvente a presión reducida, formándose 23 mg del producto en bruto que se purifica por CCF preparativa (1,0 mm de gel de sílice, heptano/EtOAc = 2:1, elución con EtOAc), obteniéndose el compuesto epigrafiado (5 mg, 34 %) en forma de aceite incoloro. EM (EI): m/e = 417,3 [M+H]⁺.

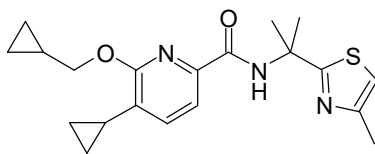
30

35

Ejemplo 294

[1-metil-1-(4-metil-tiazol-2-il)-etil]-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico

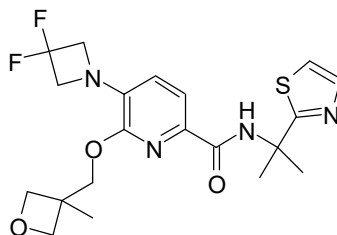
40



5 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando como materiales de partida el ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetiloxi-piridin-2-carboxílico (ejemplo 42a) y la $\alpha,\alpha,5$ -trimetil-2-tiazolmetanamina (CAN: 1155530-59-8), CL-EM (área del pico UV/ESI) 97 %, 372,1742 (M+H)⁺.

Ejemplo 295

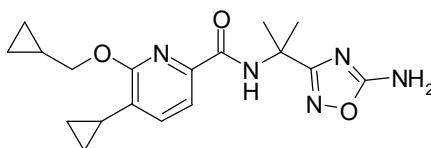
10 (1-metil-1-tiazol-2-il-etil)-amida del ácido 5-(3,3-di-fluor-azetidín-1-il)-6-(3-metil-oxetan-3-ilmetoxi)-piridin-2-carboxílico



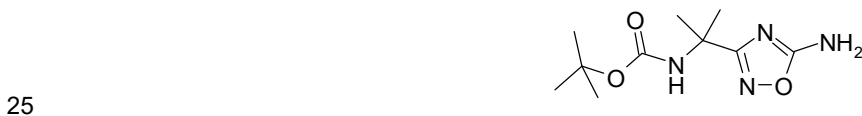
15 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 288b, empleando como materiales de partida la (1-metil-1-tiazol-2-il-etil)-amida del ácido 5-bromo-6-(3-metil-oxetan-3-ilmetoxi)-piridin-2-carboxílico (ejemplo 281c) y el clorhidrato de la 3,3-difluorazetidina, EM (EI): m/e = 439,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 296

20 [1-(5-amino-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-1-metil-etil]-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico

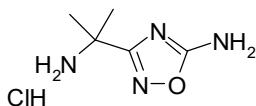


a) [1-(5-amino-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-1-metil-etil]-carbamato de *terc*-butilo



30 En atmósfera de gas inerte, a una solución incolora del [1-(N-hidroxicarbamidoil)-1-metil-etil]-carbamato de *terc*-butilo (CAN: 1251430-04-2, 5,9 g, 27,2 mmoles) en DMF (11,8 ml) se le añade con agitación el 1-piperidinacarbonitrilo (CAN: 1530-87-6) (3,29 g, 3,46 ml, 29,9 mmoles). Se calienta la mezcla reaccionante y se agita a 130 °C durante 2,5 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente se le añade agua-hielo (400 ml), se extrae la mezcla con acetato de etilo (3 x 200 ml), se lavan las fases orgánicas con agua-hielo (200 ml), se reúnen, se secan con Na₂SO₄ y se concentran con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía a través de gel de sílice con una mezcla de acetato de etilo / n-heptano como eluyente, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco (5,0 g, 76 %); CL-EM (área del pico UV/ESI) 83 %, 243,1453 (M+H)⁺.

35 b) clorhidrato de la 3-(1-amino-1-metil-etil)-[1,2,4]-oxadiazol-5-ilamina (1:1)



A una solución del [1-(5-amino-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-1-metil-etil]-carbamato de *terc*-butilo (1,6 g, 6,6 mmoles) en etanol (30 ml) se le añade HCl en dioxano (4 M, 6,6 ml, 26,4 mmoles) y se agita la mezcla reaccionante a

temperatura ambiente durante 16 horas. Se concentra la mezcla reaccionante con vacío y se seca con aplicación de alto vacío a 40 °C durante 4 horas, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate (1,2 g, rendimiento cuantitativo); CL-EM (área del pico UV/ESI) 99,9 %, 143,0927 (M+H)⁺.

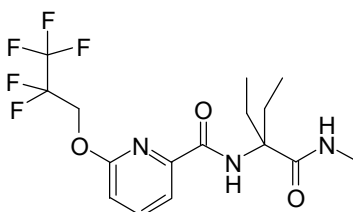
5 c) [1-(5-amino-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-1-metil-etil]-amida del ácido 5-ciclopropil-6-(2,2,3,3,3-pentafluor-propoxi)-piridin-2-carboxílico

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando como materiales de partida el ácido 5-ciclopropil-6-(2,2,3,3,3-pentafluor-propoxi)-piridin-2-carboxílico (ejemplo 42a) y el clorhidrato de la 3-(1-amino-1-metil-etil)-[1,2,4]oxadiazol-5-ilamina (1:1) (ejemplo 296b), CL-EM (área del pico UV/ESI) 98 %, 358,1879 (M+H)⁺.

10

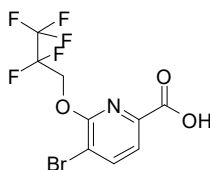
Ejemplo 297

(1-etil-1-metilcarbamoil-propil)-amida del ácido 6-(2,2,3,3,3-pentafluor-propoxi)-piridin-2-carboxílico



15

a) ácido 5-bromo-6-(2,2,3,3,3-pentafluor-propoxi)-piridin-2-carboxílico



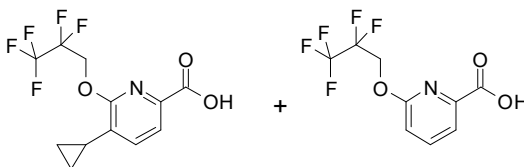
20

Se mezclan el ácido 5-bromo-6-cloro-2-piridin-carboxílico (CAN: 959958-25-9; 0,6 g, 2,54 mmoles) y el *tert*-butóxido potásico (712 mg, 6,34 mmoles) con DMF (30 ml) y THF (10 ml), formándose una suspensión amarilla. A esta suspensión se le añade el 2,2,3,3,3-pentafluor-1-propanol (CAN: 422-05-9; 3,01 g, 2 ml, 20,1 mmoles) y se calienta la mezcla a 140 °C durante 20 horas. Después de enfriar se vierte la mezcla sobre acetato de etilo (75 ml), se reúnen las mezclas y se lavan con HCl 1 M frío (1 x 10 ml). Se extrae la fase acuosa con acetato de etilo (50 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na₂SO₄ y se concentran con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía (20 g de gel de sílice, acetato de etilo del 0 al 100 % en heptano) y se purifica de nuevo por HPLC preparativa, obteniéndose el compuesto epigrafiado (0,176 g 20 %) en forma de sólido blanco mate; EM (EI) 350,1 (M+H)⁺.

25

30

b) ácido 6-(2,2,3,3,3-pentafluor-propoxi)-piridin-2-carboxílico y el ácido 5-ciclopropil-6-(2,2,3,3,3-pentafluor-propoxi)-piridin-2-carboxílico



35

Se mezclan el acetato de paladio (II) (2,44 mg, 10,9 μmoles), la butilbis(triciclo[3.3.1.1.3.7]dec-1-il)-fosfina, (5,8 mg, 16,3 μmoles), el (T-4)-ciclopropiltrifluor-borato (1-) potásico (1:1) (80 mg, 543 μmoles) y el carbonato de cesio (531 mg, 1,63 mmoles), formándose un sólido blanco. A este sólido se le añade a través del tapón del septo una solución del ácido 5-bromo-6-(2,2,3,3,3-pentafluor-propoxi)-piridin-2-carboxílico (190 mg, 543 μmoles) en tolueno (4,8 ml) y agua (532 μl) (se somete a vacío y se hace burbujear argón a través de la mezcla). Se calienta la mezcla reaccionante a 120 °C y se agita durante 20 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente se diluye la mezcla reaccionante con agua (20 ml), se vierte sobre una mezcla de agua-hielo/ salmuera/HCl 1 N (200 ml) y se extrae con acetato de etilo (2 x 200 ml). Se lavan las fases orgánicas con 200 ml de agua-hielo/salmuera, se reúnen, se secan con Na₂SO₄ y se concentran con vacío, formándose un aceite amarillo. Se purifica el material en bruto por cromatografía flash (20 g de gel de sílice, acetato de etilo), obteniéndose 195 mg de una mezcla 1/1 de ambos productos en forma de sólido amarillo, que se emplea sin más purificación.

40

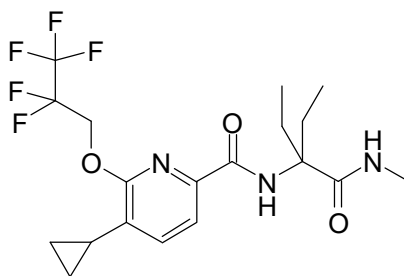
45

c) (1-etil-1-metilcarbamoil-propil)-amida del ácido 6-(2,2,3,3,3-pentafluor-propoxi)-piridin-2-carboxílico

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando como materiales de partida la mezcla del ácido 6-(2,2,3,3,3-pentafluor-propoxi)-piridin-2-carboxílico y el ácido 5-ciclopropil-6-(2,2,3,3,3-pentafluor-propoxi)-piridin-2-carboxílico (ejemplo 297b) y la 2-amino-2-etil-N-metil-butiramida (ejemplo 70b), se aísla el producto por HPLC preparativa; CL-EM (área del pico UV/ESI) 100 %, 398,1488 (M+H)⁺.

Ejemplo 298

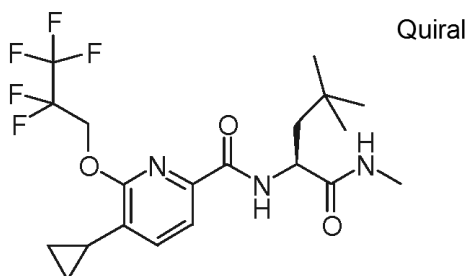
10 (1-etil-1-metilcarbamoil-propil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-(2,2,3,3,3-pentafluor-propoxi)-piridin-2-carboxílico



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando como materiales de partida la mezcla del ácido 6-(2,2,3,3,3-pentafluor-propoxi)-piridin-2-carboxílico y el ácido 5-ciclopropil-6-(2,2,3,3,3-pentafluor-propoxi)-piridin-2-carboxílico (ejemplo 297b) y la 2-amino-2-etil-N-metil-butiramida (ejemplo 70b), se aísla el producto por HPLC preparativa; CL-EM (área del pico UV/ESI) 97 %, 438,1810 (M+H)⁺.

Ejemplo 299

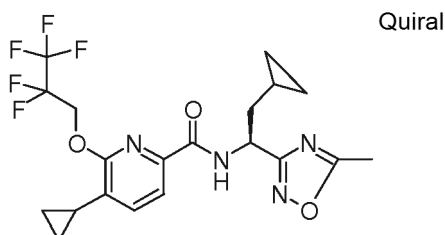
20 ((S)-3,3-dimetil-1-metilcarbamoil-butil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-(2,2,3,3,3-pentafluor-propoxi)-piridin-2-carboxílico



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando como materiales de partida la mezcla del ácido 6-(2,2,3,3,3-pentafluor-propoxi)-piridin-2-carboxílico y el ácido 5-ciclopropil-6-(2,2,3,3,3-pentafluor-propoxi)-piridin-2-carboxílico (ejemplo 297b) y la (2S)-2-amino-N,4,4-trimetil-pentanamida (CAN: 1160161-70-5), se aísla el producto por HPLC preparativa; CL-EM (área del pico UV/ESI) 100 %, 452,1962 (M+H)⁺.

Ejemplo 300

35 [(S)-2-ciclopropil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 5-ciclopropil-6-(2,2,3,3,3-pentafluor-propoxi)-piridin-2-carboxílico

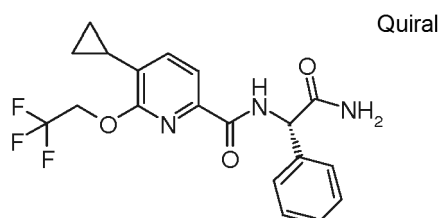


Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando como materiales de partida la mezcla del ácido 6-(2,2,3,3,3-pentafluor-propoxi)-piridin-2-carboxílico y el ácido 5-ciclopropil-6-(2,2,3,3,3-pentafluor-propoxi)-piridin-2-carboxílico (ejemplo 297b) y la (S)-2-ciclopropil-1-5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etilamina (ejemplo 38e), se aísla el producto por HPLC preparativa; CL-EM (área del pico UV/ESI) 100 %, 461,1607 (M+H)⁺.

5

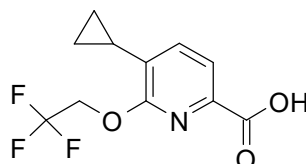
Ejemplo 301

((S)-carbamoil-fenil-metil)-amida del ácido 5-ciclo-propil-6-(2,2,2-trifluor-etoxi)-piridin-2-carboxílico



10

a) ácido 5-ciclopropil-6-(2,2,2-trifluor-etoxi)-piridin-2-carboxílico



15

En un matraz de fondo redondo y 150 ml de capacidad se mezclan el Pd(OAc)₂ (15,7 mg, 70,0 μmoles), la butil-1-adamantilfosfina (37,6 mg, 105 μmoles), el ciclopropiltrifluorborato potásico (523 mg, 3,53 mmoles), el carbonato de cesio (3,42 g, 10,5 mmoles) y el ácido 5-bromo-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)picolínico (ejemplo 282a) (1,05 g, 3,5 mmoles). Se somete el matraz a vacío, se hace burbujear argón a su través, tres veces y se le añade a través del tapón del septo una mezcla de tolueno (25 ml) / H₂O (3 ml). Se calienta la mezcla reaccionante a 120 °C, se agita durante 20 h y se enfría a temperatura ambiente. Se evaporan los componentes volátiles con vacío, se disuelve de nuevo el residuo en acetato de etilo y se extrae con HCl 1 M (12,5 ml). Se extrae de nuevo la fase acuosa con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na₂SO₄ y se concentran con vacío. Se purifica el material en bruto por cromatografía flash (50 g de gel de sílice, MeOH del 0 al 5 % en DCM), obteniéndose el compuesto epigrafiado (530 mg, 58 %). EM (EI): m/e = 262,2 [M+H]⁺.

20

25

b) ((S)-carbamoil-fenil-metil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-(2,2,2-trifluor-etoxi)-piridin-2-carboxílico

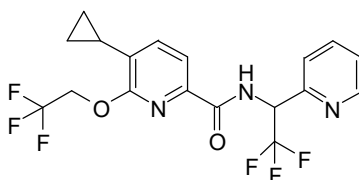
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 280c, empleando como materiales de partida el ácido 5-ciclopropil-6-(2,2,2-trifluor-etoxi)-piridin-2-carboxílico (ejemplo 301a) y el clorhidrato de la (S)-2-amino-2-fenil-acetamida (CAN: 60079-51-8), EM (EI): m/e = 394,1 [M+H]⁺.

30

Ejemplo 302

(2,2,2-trifluor-1-piridin-2-il-etil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-(2,2,2-trifluor-etoxi)-piridin-2-carboxílico

35



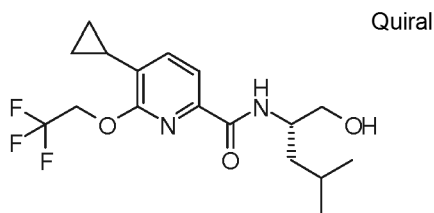
40

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 280c, empleando el ácido 5-ciclopropil-6-(2,2,2-trifluor-etoxi)-piridin-2-carboxílico (ejemplo 301a) y la 2,2,2-trifluor-1-(piridin-2-il)etanamina (CAN: 35272-15-2) como materiales de partida, EM (EI): m/e = 420,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 303

((S)-1-hidroximetil-3-metil-butil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-(2,2,2-trifluor-etoxi)-piridin-2-carboxílico

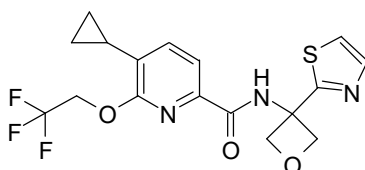
45



5 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 280c, empleando como materiales de partida el ácido 5-ciclopropil-6-(2,2,2-trifluor-etoxi)-piridin-2-carboxílico (ejemplo 301a) y el L-leucinol (CAN: 17016-87-4), EM (EI): $m/e = 361,3 [M+H]^+$.

Ejemplo 304

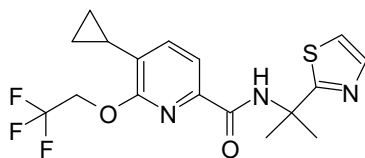
10 (3-tiazol-2-il-oxetan-3-il)-amida del ácido 5-ciclo-propil-6-(2,2,2-trifluor-etoxi)-piridin-2-carboxílico



15 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 280c, empleando como materiales de partida el ácido 5-ciclopropil-6-(2,2,2-trifluor-etoxi)-piridin-2-carboxílico (ejemplo 301a) y el clorhidrato de la 3-(tiazol-2-il)oxetan-3-amina (ejemplo 281b), EM (EI): $m/e = 400,1 [M+H]^+$.

Ejemplo 305

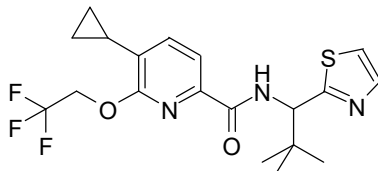
20 (1-metil-1-tiazol-2-il-etil)-amida del ácido 5-ciclo-propil-6-(2,2,2-trifluor-etoxi)-piridin-2-carboxílico



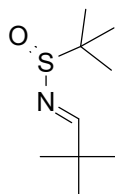
25 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 280c, empleando el ácido 5-ciclopropil-6-(2,2,2-trifluor-etoxi)-piridin-2-carboxílico (ejemplo 301a) y la α,α -dimetil-2-tiazolmetanamina (ejemplo 12c) como materiales de partida, EM (EI): $m/e = 386,3 [M+H]^+$.

Ejemplo 306

30 (2,2-dimetil-1-tiazol-2-il-propil)-amida del ácido 5-ciclo-propil-6-(2,2,2-trifluor-etoxi)-piridin-2-carboxílico

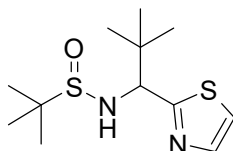


a) (E)-N-(2,2-dimetilpropilideno)-2-metilpropano-2-sulfnamida



En atmósfera de argón, a una solución del pivalaldehído (2 g, 2,56 ml, 23,2 mmoles) en diclorometano seco (150 ml) se le añade la 2-metilpropano-2-sulfinamida (3,38 g, 27,9 mmoles) y el etóxido de titanio (IV) (6,36 g, 5,84 ml, 27,9 mmoles), formándose una solución incolora. Se agita la mezcla reaccionante a t.amb. durante una noche y se trata por adición lenta de agua y con agitación hasta que se forma un precipitado. Se filtra la mezcla reaccionante a través de un lecho de Celite. Se extrae el líquido filtrado con agua, se recoge la fase orgánica, se seca con Na₂SO₄ y se concentra con vacío, obteniéndose el compuesto epigrafiado (3,6 g, 82 %) en forma de aceite en bruto. Se emplea el material en bruto sin más purificación para el paso siguiente, EM (EI): m/e = 190,3 [M+H]⁺.

b) N-(2,2-dimetil-1-(tiazol-2-il)propil)-2-metil-propano-2-sulfinamida



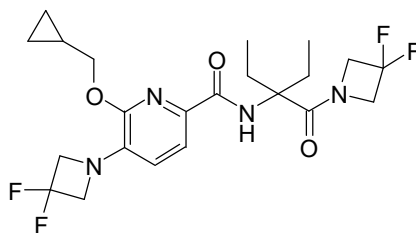
En atmósfera de argón, a una solución del tiazol (247 mg, 206 µl, 2,91 mmoles) en 10 ml de THF seco se le añade lentamente a -73 °C una solución de BuLi 1,6 M en hexano (1,82 ml, 2,91 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante resultante a -75 °C durante 30 min y se le añade una solución de la (E)-N-(2,2-dimetilpropilideno)-2-metilpropano-2-sulfinamida (ejemplo 306a) (500 mg, 2,64 mmoles) en 5 ml de THF seco. Se agita la mezcla reaccionante a -75 °C durante 30 min, se retira el baño de enfriamiento y se agita la mezcla reaccionante a t.amb. durante 1 h. Se trata la mezcla reaccionante con unas gotas de agua, se vierte la mezcla reaccionante sobre acetato de etilo y se extrae la solución con NaHCO₃ acuoso 1 M. Se recoge la fase orgánica, se seca con Na₂SO₄ y se concentra a sequedad, obteniéndose el compuesto epigrafiado en bruto (666 mg, 92 %) en forma de aceite anaranjado oscuro. se emplea el material en bruto sin más purificación, EM (EI): m/e = 275,2 [M+H]⁺.

c) (2,2-dimetil-1-tiazol-2-il-propil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-(2,2,2-trifluor-etoxi)-piridin-2-carboxílico

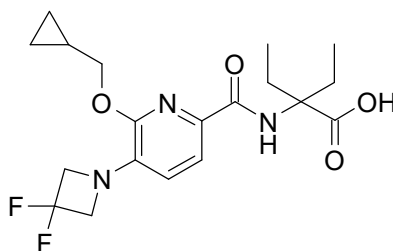
A una solución de la N-(2,2-dimetil-1-(tiazol-2-il)-propil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (ejemplo 306c) (666 mg, 2,43 mmoles) en metanol (15 ml) se le añade una solución 4,0 M de HCl en dioxano (3,03 ml, 12,1 mmoles), formándose una solución ligeramente roja. Se agita la mezcla reaccionante a t.amb. durante 1 h y se concentra a sequedad. Se tritura el sólido en bruto en éter de dietilo, se filtra y se seca con alto vacío, obteniéndose el compuesto epigrafiado (346 mg, 69 %) en forma de sólido blanco mate, que se emplea para obtener el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 280c, empleando el ácido 5-ciclopropil-6-(2,2,2-trifluor-etoxi)-piridin-2-carboxílico (ejemplo 301a) como material de partida, EM (EI): m/e = 414,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 307

[1-(3,3-difluor-azetidina-1-carbonil)-1-etil-propil]-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluor-azetidina-1-il)-piridin-2-carboxílico



a) ácido 2-(6-(ciclopropilmetoxi)-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)picolinamido)-2-etilbutanoico



5 De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 252 b), se trata el 2-[[6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-piridín-2-carbonil]-amino]-2-etil-butirato de etilo (ejemplo 266) con el hidróxido sódico, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite incoloro. EM: 396,2 [M-H]⁻.

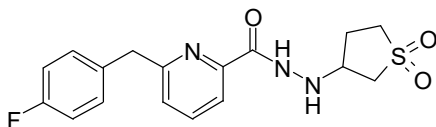
10 b) [1-(3,3-difluor-azetidina-1-carbonil)-1-etil-propil]-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-piridín-2-carboxílico

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 293 se condensan el ácido 2-(6-(ciclopropilmetoxi)-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)picolinamido)-2-etilbutanoico y la 3,3-difluorazetidina (CAN: 679431-52-8), obteniéndose el producto epigrafiado. EM (EI): m/e = 471,4 [M-H]⁻.

15

Ejemplo 308

N'-(1,1-dioxo-tetrahydro-1λ⁶-tiofen-3-il)-hidrazida del ácido 6-(4-fluor-bencil)-piridín-2-carboxílico



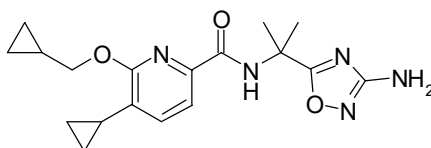
20

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 293, se condensan el ácido 6-(4-fluorobencil)picolínico (ejemplo 277 a) y el clorhidrato de la 3-sulfanil-hidrazina (CAN: 1004-15-5), obteniéndose el producto epigrafiado. EM (EI): m/e = 364,1 [M+H]⁺.

25

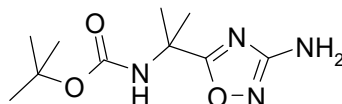
Ejemplo 309

[1-(3-amino-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-1-metil-etil]-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridín-2-carboxílico



30

a) [1-(3-amino-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-1-metil-etil]-carbamato de *terc*-butilo

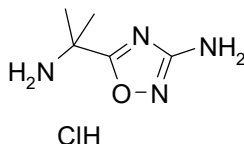


35

40 A una solución incolora de la N-[(1,1-dimetiletoxi)-carbonil]-2-metil-alanina (CAN: 30992-29-1; 1,0 g, 4,92 mmoles) en DMF (24 ml) se le añade el hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio (3,07 g, 5,9 mmoles) y la DIEA (1,72 ml, 4,9 mmoles) y en atmósfera de argón se agita la solución amarilla pálida resultante a temperatura ambiente durante 30 minutos. En atmósfera de argón se añade por goteo durante 40 minutos esta mezcla a una suspensión del sulfato de hidroxiguanidina monohidratado (3,93 g, 14,8 mmoles), la DIEA (2,6 ml, 7,4 mmoles) y tamices moleculares (4Å, 2 g) en DMF (35 ml), la temperatura no puede exceder de los 25 °C. Una vez finalizada la adición se le añaden otros 2 g de tamices moleculares y en atmósfera de argón se agita la mezcla reaccionante (suspensión amarilla pálida) a temperatura ambiente durante 1,5 horas y después se agita a 130 °C durante 20 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente se filtra la mezcla a través de Celite®. Se concentra el líquido

filtrado con vacío (bomba de alto vacío) y se agita el residuo vigorosamente con el 2-metoxi-2-metilpropano (40 ml) y NaOH 1 N (40 ml) durante 20 h. Se separan las fases; se lava la fase acuosa con el 2-metoxi-2-metilpropano (2 x 10 ml). Se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con agua, se secan con Na₂SO₄, se filtran y se concentran con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía (50 g de gel de sílice, EtOAc del 0 al 100 % en hexanos), obteniéndose el compuesto epigrafiado (106 mg, 8,9 %), que se emplea sin más purificación.

b) clorhidrato de la 5-(1-amino-1-metil-etil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-ilamina (1:1)



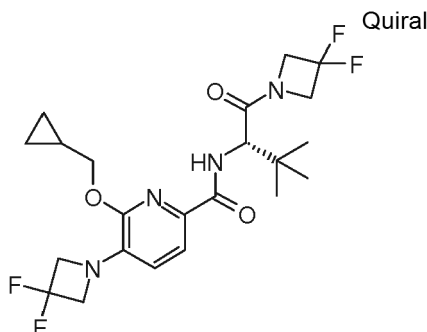
A una solución del [1-(3-amino-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-1-metil-etil]-carbamato de *tert*-butilo (100 mg, 0,41 mmoles) en etanol (2 ml) se le añade HCl en dioxano (4 M, 0,41 ml, 1,65 mmoles) y se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 16 horas. Se concentra la mezcla reaccionante con vacío y se seca aplicando alto vacío a 40 °C durante 4 horas, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco (75 mg, rendimiento cuantitativo); CL-EM (área del pico UV/ESI) nd, 143,0928 (M+H)⁺.

c) [1-(3-amino-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-1-metil-etil]-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico

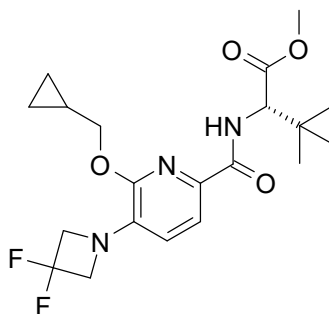
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando como materiales de partida el ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetiloxi-piridin-2-carboxílico (ejemplo 42a) y el clorhidrato de la 5-(1-amino-1-metil-etil)-[1,2,4]oxadiazol-3-ilamina (1:1) (ejemplo 309b), CL-EM (área del pico UV/ESI) 100 %, 358,1872 (M+H)⁺.

Ejemplo 310

[(S)-1-(3,3-difluor-azetidina-1-carbonil)-2,2-dimetil-propil]-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluor-azetidina-1-il)-piridin-2-carboxílico

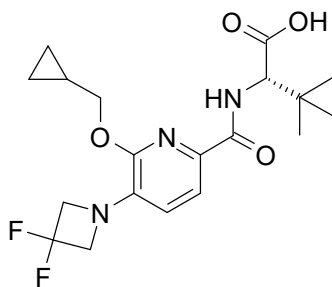


a) (S)-2-(6-(ciclopropilmetoxi)-5-(3,3-difluorazetidina-1-il)picolinamido)-3,3-dimetilbutanoato de metilo



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando el ácido 6-(ciclopropilmetoxi)-5-(3,3-difluorazetidina-1-il)picolínico (ejemplo 69 b) y el clorhidrato del (S)-2-amino-3,3-dimetilbutanoato de metilo (CAN: 63038-27-7) como materiales de partida. EM (EI): m/e = 412,3 [M+H]⁺.

b) ácido (S)-2-(6-(ciclopropilmetoxi)-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)picolinamido)-3,3-dimetilbutanoico



5 De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 5 c) se saponifica el (S)-2-(6-(ciclopropilmetoxi)-5-(3,3-difluorazetidín-1-il)picolinamido)-3,3-dimetilbutanoato de metilo con hidróxido de litio, obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM (EI): m/e = 396,1 [M-H]⁻.

10 c) [(S)-1-(3,3-difluor-azetidina-1-carbonil)-2,2-di-metil-propil]-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-di-fluor-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico

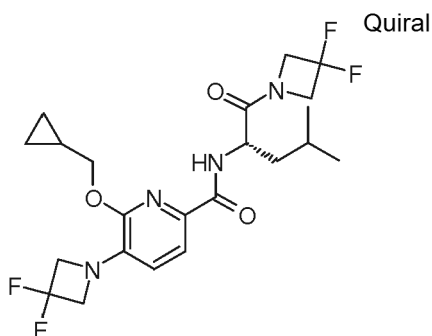
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando el ácido (S)-2-(6-(ciclopropilmetoxi)-5-(3,3-difluorazetidín-1-il)picolinamido)-3,3-dimetilbutanoico y el clorhidrato de la 3,3-difluorazetidina (CAN: 288315-03-7)) como materiales de partida. EM (EI): m/e = 473,0 [M+H]⁺.

15

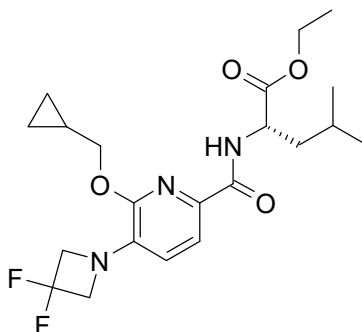
Ejemplo 311

[(S)-1-(3,3-difluor-azetidina-1-carbonil)-3-metil-butil]-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico

20



a) (S)-2-(6-(ciclopropilmetoxi)-5-(3,3-difluorazetidín-1-il)picolinamido)-4-metilpentanoato de etilo

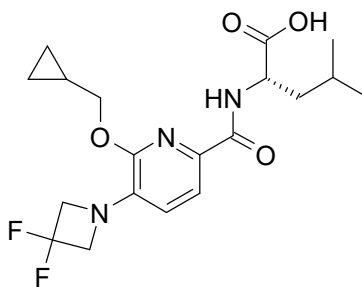


25

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando el ácido 6-(ciclopropilmetoxi)-5-(3,3-difluorazetidín-1-il)picolínico (ejemplo 69 b) y el clorhidrato del (S)-2-amino-4-metilpentanoato de etilo (CAN: 2743-40-0) como materiales de partida. EM (EI): m/e = 426,3 [M+H]⁺.

30

b) ácido (S)-2-(6-(ciclopropilmetoxi)-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)picolinamido)-4-metilpentanoico



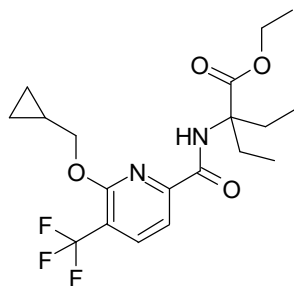
5 De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 5 c) se saponifica el (S)-2-(6-(ciclopropilmetoxi)-5-(3,3-difluorazetidín-1-il)picolinamido)-4-metilpentanoato de etilo con hidróxido de litio, obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM (EI): m/e = 396,3 [M-H]⁻.

10 c) [(S)-1-(3,3-difluor-azetidina-1-carbonil)-2,2-di-metil-propil]-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-di-fluor-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando el ácido (S)-2-(6-(ciclopropilmetoxi)-5-(3,3-difluorazetidín-1-il)picolinamido)-4-metilpentanoico y el clorhidrato de la 3,3-difluorazetidina (CAN: 288315-03-7) como materiales de partida. EM (EI): m/e = 473,3 [M+H]⁺.

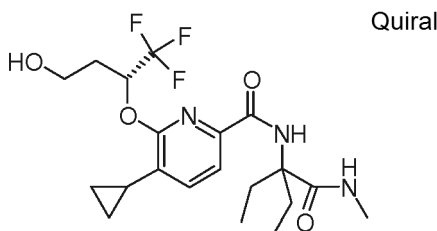
15 Ejemplo 312

2-[(6-ciclopropilmetoxi-5-trifluormetil-piridin-2-carbonil)-amino]-2-etil-butirato de etilo



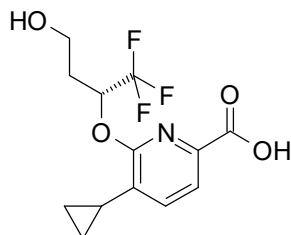
20 De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 293 se condensan el ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-trifluorometil-piridin-2-carboxílico (ejemplo 113 d) y el clorhidrato del 2-amino-2-etilbutanoato de etilo (CAN: 1135219-29-2) al producto epigrafiado. EM (EI): m/e = 403,4 [M+H]⁺.

25 (1-etil-1-metilcarbamoil-propil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-((R)-3-hidroxi-1-trifluormetil-propoxi)-piridin-2-carboxílico



30

a) ácido 5-ciclopropil-6-((R)-3-hidroxi-1-trifluor-metil-propoxi)-piridin-2-carboxílico



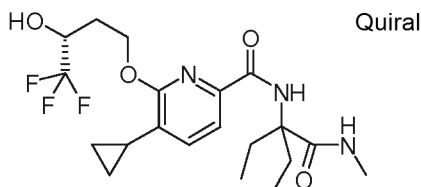
5 Se mezclan el ácido 6-cloro-5-ciclopropil-2-piridin-carboxílico (CAN: 1211530-95-8; 100 mg, 506 μ moles), el (R)-4,4,4-trifluorbutano-1,3-diol (219 mg, 1,52 mmoles) y el *tert*-butóxido potásico (114 mg, 1,01 mmoles) con DMF (2 ml), formándose una suspensión blanca. Se calienta la mezcla reaccionante a 140 °C y se agita durante 20 h. Después de enfriar se vierte la mezcla sobre HCl 1 M frío (15 ml) y se extrae con acetato de etilo (2 x 75 ml). Se reúnen las fases, se secan con Na₂SO₄ y se concentran con vacío. Se purifica el residuo por HPLC preparativa, obteniéndose el compuesto epigrafiado (12 mg, 7,8 %) y su regioisómero; EM (EI) = 304,2 (M+H)⁺.

b) (1-etil-1-metilcarbamoil-propil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-((R)-3-hidroxi-1-trifluormetil-propoxi)-piridin-2-carboxílico

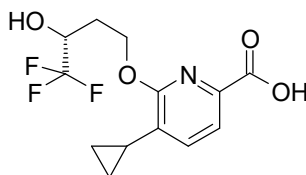
15 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando el ácido 5-ciclopropil-6-((R)-3-hidroxi-1-trifluormetil-propoxi)-piridin-2-carboxílico (ejemplo 313a) y la 2-amino-2-etil-N-metil-butiramida (ejemplo 70b) como materiales de partida; EM (EI) 432,4 (M+H)⁺.

Ejemplo 314

20 (1-etil-1-metilcarbamoil-propil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-((R)-4,4,4-trifluor-3-hidroxi-butoxi)-piridin-2-carboxílico



25 a) ácido 5-ciclopropil-6-((R)-3-hidroxi-1-trifluor-metil-propoxi)-piridin-2-carboxílico



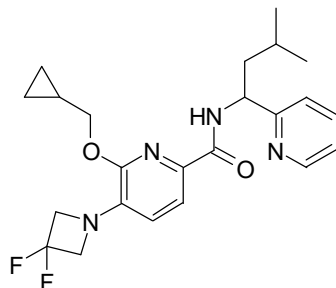
30 Se mezclan el ácido 6-cloro-5-ciclopropil-2-piridin-carboxílico (CAN: 1211530-95-8; 100 mg, 506 μ moles), el (R)-4,4,4-trifluorbutano-1,3-diol (219 mg, 1,52 mmoles) y el *tert*-butóxido potásico (114 mg, 1,01 mmoles) con DMF (2 ml), formándose una suspensión blanca. Se calienta la mezcla reaccionante a 140 °C y se agita durante 20 h. Después de enfriar se vierte la mezcla sobre HCl 1 M frío (15 ml) y se extrae con acetato de etilo (2 x 75 ml). Se reúnen las fases, se secan con Na₂SO₄ y se concentran con vacío. Se purifica el residuo por HPLC preparativa, obteniéndose el compuesto epigrafiado (8 mg, 5,2 %) y su regioisómero; EM (EI) 304,2 (M+H)⁺.

35 b) (1-etil-1-metilcarbamoil-propil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-((R)-4,4,4-trifluor-3-hidroxi-butoxi)-piridin-2-carboxílico

40 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando el ácido 5-ciclopropil-6-((R)-3-hidroxi-1-trifluormetil-propoxi)-piridin-2-carboxílico (ejemplo 314a) y la 2-amino-2-etil-N-metil-butiramida (ejemplo 70b) como materiales de partida; EM (EI) 432,4 (M+H)⁺.

Ejemplo 315

(3-metil-1-piridin-2-il-butil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluor-azetidina-1-il)-piridin-2-carboxílico



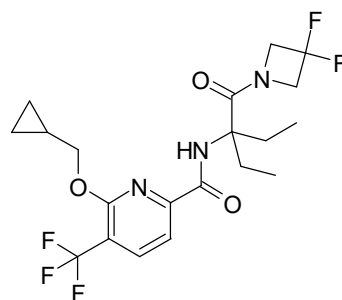
5

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 293, se condensan el ácido 6-(ciclopropilmetoxi)-5-(3,3-difluorazetidina-1-il)picolínico (ejemplo 69 b) y la 3-metil-1-(piridin-2-il)butan-1-amina (CAN: 825647-69-6) al producto epigrafiado. EM (EI): m/e = 431,4 [M+H]⁺.

10

Ejemplo 316

[1-(3,3-difluor-azetidina-1-carbonil)-1-etil-propil]-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-trifluorometil-piridin-2-carboxílico



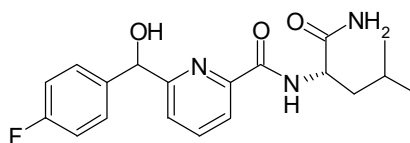
15

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 293 se condensan el ácido 2-[(6-ciclopropilmetoxi-5-trifluorometil-piridin-2-carbonil)-amino]-2-etil-butírico (ejemplo 252 b) y el clorhidrato de la 3,3-difluorazetidina (CAN: 288315-03-7) al producto epigrafiado. EM (EI): m/e = 450,0 [M+H]⁺.

20

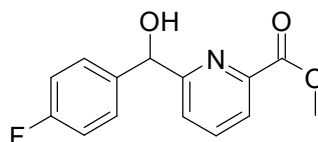
Ejemplo 317

((S)-1-carbamoi-3-metil-butil)-amida del ácido 6-[(4-fluor-fenil)-hidroxi-metil]-piridin-2-carboxílico



25

a) 6-[(4-fluorfenil)(hidroxi)metil]picolinato de metilo

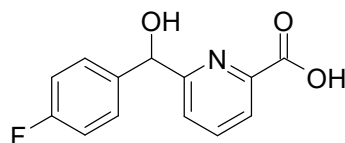


30

Se agita en un autoclave con 70 bares de presión de monóxido de carbono a 110 °C durante 18 h una suspensión del (6-bromopiridin-2-il)(4-fluorfenil)metanol (1 g, 3,54 mmoles; CAN: 875562-77-9), un complejo de diclorometano y dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno-paladio (II) (174 mg, 0,06 equiv.; CAN: 95464-05-4) y la trietilamina (464 mg, 639 µl, 4,6 mmoles) en metanol (10 ml). Se filtra la mezcla reaccionante y se concentra con vacío. Se purifica el material en bruto por cromatografía flash (70 g de gel de sílice, EtOAc del 20 al 60 % en heptano), obteniéndose el compuesto epigrafiado (853 mg, 92 %) en forma de aceite amarillo pálido. EM (EI): m/e = 262,0 [M+H]⁺.

35

b) ácido 6-((4-fluorfenil)(hidroxi)metil)picolínico



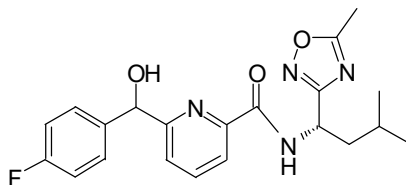
5 De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 5 c), se saponifica el 6-((4-fluorfenil)(hidroxi)metil)-picolinato de metilo con hidróxido de litio, obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM (EI): m/e = 246,1 [M-H]⁻.

c) ((S)-1-carbamoil-3-metil-butil)-amida del ácido 6-[(4-fluor-fenil)-hidroxi-metil]-piridin-2-carboxílico

10 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando como materiales de partida el ácido 6-((4-fluorfenil)(hidroxi)metil)picolínico y la (2S)-2-amino-4-metil-pentanamida (CAN: 687-51-4). EM (EI): m/e = 360,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 318

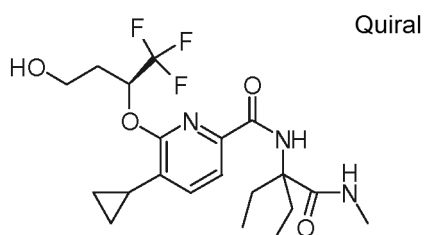
15 [(S)-3-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-butil]-amida del ácido 6-[(4-fluor-fenil)-hidroxi-metil]-piridin-2-carboxílico



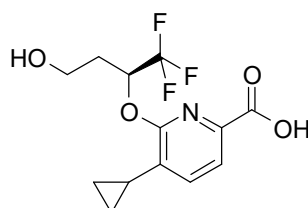
20 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando como materiales de partida el ácido 6-((4-fluorfenil)(hidroxi)metil)picolínico y el clorhidrato de la (S)-5-metil-α-(2-metilpropil)-1,2,4-oxadiazol-3-metanamina (que se obtiene del ácido (2S)-2-[(*terc*-butoxicarbonil)-amino]-4-metilpentanoico (CAN: 13139-15-6) de modo similar a los procedimientos descritos en el ejemplo 38 de a hasta e). EM (EI): m/e = 399,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 319

(1-etil-1-metilcarbamoil-propil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-((S)-3-hidroxi-1-trifluormetil-propoxi)-piridin-2-carboxílico



30 a) ácido 5-ciclopropil-6-((S)-3-hidroxi-1-trifluor-metil-propoxi)-piridin-2-carboxílico



35 Se mezclan el ácido 6-cloro-5-ciclopropil-2-piridin-carboxílico (CAN: 1211530-95-8; 180 mg, 901 μmoles), el (S)-4,4,4-trifluorbutano-1,3-diol (394 mg, 2,73 mmoles) y el *terc*-butóxido potásico (307 mg, 2,73 mmoles) con DMF (3 ml), formándose una suspensión blanca. Se calienta la mezcla reaccionante a 140 °C y se agita durante 48 h. Después de enfriar se vierte la mezcla sobre HCl 1 M frío (15 ml) y se extrae con acetato de etilo (2 x 75 ml). Se reúnen las fases, se secan con Na₂SO₄ y se concentran con vacío. Se purifica el residuo por HPLC preparativa,

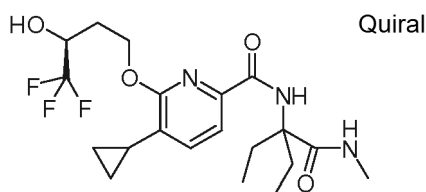
obteniéndose el compuesto epigrafiado (15 mg, 5,4 %) y su regioisómero; EM (EI) 304,2 (M+H)⁺.

b) (1-etil-1-metilcarbamoil-propil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-((S)-3-hidroxi-1-trifluorometil-propoxi)-piridin-2-carboxílico

5 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando el ácido 5-ciclopropil-6-((S)-3-hidroxi-1-trifluorometil-propoxi)-piridin-2-carboxílico (ejemplo 319a) y la 2-amino-2-etil-N-metil-butiramida (ejemplo 70b) como materiales de partida; EM (EI) 432,4 (M+H)⁺.

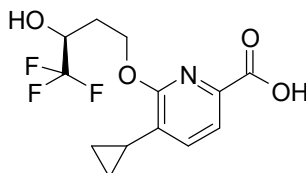
10 Ejemplo 320

(1-etil-1-metilcarbamoil-propil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-((S)-4,4,4-trifluor-3-hidroxi-butoxi)-piridin-2-carboxílico



15

a) ácido 5-ciclopropil-6-((S)-3-hidroxi-1-trifluorometil-propoxi)-piridin-2-carboxílico



20 Se mezclan el ácido 6-cloro-5-ciclopropil-2-piridin-carboxílico (CAN: 1211530-95-8; 180 mg, 901 μ moles), el (S)-4,4,4-trifluorbutano-1,3-diol (394 mg, 2,73 mmoles) y el *tert*-butóxido potásico (307 mg, 2,73 mmoles) con DMF (3 ml), formándose una suspensión blanca. Se calienta la mezcla reaccionante a 140 °C y se agita durante 48 h. Después de enfriar se vierte la mezcla sobre HCl 1 M frío (15 ml) y se extrae con acetato de etilo (2 x 75 ml). Se reúnen las fases, se secan con Na₂SO₄ y se concentran con vacío. Se purifica el residuo por HPLC preparativa,

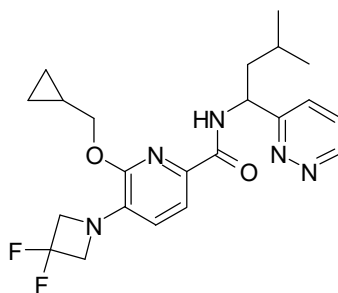
25 obteniéndose el compuesto epigrafiado (23 mg, 8,3 %) y su regioisómero; EM (EI) 304,2 (M+H)⁺.

b) (1-etil-1-metilcarbamoil-propil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-((S)-4,4,4-trifluor-3-hidroxi-butoxi)-piridin-2-carboxílico

30 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando el ácido 5-ciclopropil-6-((S)-3-hidroxi-1-trifluorometil-propoxi)-piridin-2-carboxílico (ejemplo 320a) y la 2-amino-2-etil-N-metil-butiramida (ejemplo 70b) como materiales de partida; EM (EI) 432,4 (M+H)⁺.

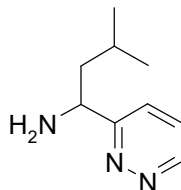
35 Ejemplo 321

(3-metil-1-piridazin-3-il-butil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico



40

a) 3-metil-1-(piridazin-3-il)butan-1-amina



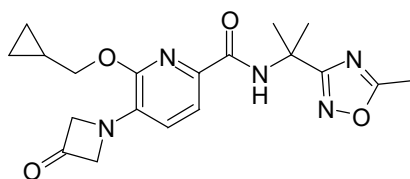
5 Se calienta a 70 °C durante 12 h una suspensión de la 3-metil-1-(piridazin-3-il)butan-1-ona (0,85 g, 5,2 mmoles; CAN: 138835-88-8), el cianoborhidruro sódico (1,2 g, 19,2 mmoles) y acetato amónico (1,28 g, 16,6 mmoles) en metanol (11,1 ml). Se elimina el disolvente a presión reducida y se reparte el aceite residual entre EtOAc y una solución acuosa de HCl 1 M. Se basicifica la fase acuosa con una solución acuosa de NaOH al 10 % y se extrae con EtOAc. Se reúnen los extractos, se lavan con salmuera y se secan con Na₂SO₄. Por filtración y evaporación se
10 obtiene el compuesto epigrafiado (233 mg, 27 %) en forma de aceite marrón, que es suficientemente puro para utilizarse en el siguiente paso de reacción. EM (EI): m/e = 166,2 [M+H]⁺.

b) (3-metil-1-piridazin-3-il-butil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico

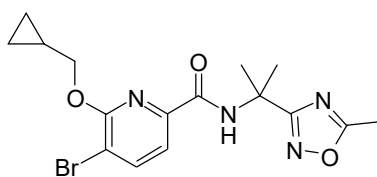
15 De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 293 se condensan el ácido 6-(ciclopropilmetoxi)-5-(3,3-difluorazetidín-1-il)picolínico (ejemplo 69 b) y la 3-metil-1-(piridazin-3-il)butan-1-amina al producto epigrafiado. EM (EI): m/e = 432,4 [M+H]⁺.

Ejemplo 322

20 [1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3-oxo-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico

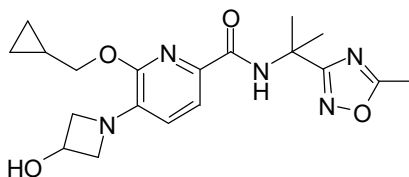


25 a) [1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 5-bromo-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico



30 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando el ácido 5-bromo-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico (ejemplo 9d) y la α,α,5-trimetil-1,2,4-oxadiazol-3-metamina (ejemplo 33d) como materiales de partida; EM (EI) 455,1 (M+H)⁺.

35 b) [1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3-hidroxi-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico



40 Se disuelve la [1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 5-bromo-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico (150 mg, 380 μmoles) en tolueno (6,0 ml), formándose una solución incolora. Se desgasifica esta solución con una corriente de argón durante 5 minutos. Se le añaden el carbonato de cesio (371 mg, 1,14 mmoles), el Pd₂(dba)₃CHCl₃ (39,3 mg, 38,0 μmoles), el [rac]-BINAP (47,3 mg, 75,9 μmoles) y el clorhidrato del 3-azetidínol

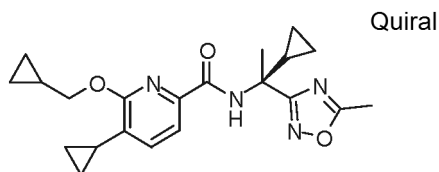
(1:1) (CAN: 18621-18-6; 49,9 mg, 455 μ moles) y se calienta la mezcla en un horno de microondas a 100 °C durante 18 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente se diluye la mezcla con acetato de etilo (5 ml) y agua (3 ml), se filtra a través de Celite® y se lava el lecho del filtro con agua (10 ml) y acetato de etilo (30 ml). Se separan las fases y se extrae la fase acuosa con acetato de etilo (20 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na₂SO₄, y se concentran con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía flash (20 g de gel de sílice, acetato de etilo del 0 al 100 % en heptano), obteniéndose el compuesto epigrafiado (80 mg, 54 %) en forma de sólido amarillo; el RMN coincide con lo esperado.

c) [1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3-oxo-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico

A una solución del cloruro de oxalilo (14,4 mg, 9,94 μ l, 114 μ moles) en diclorometano (1 ml) se le añade a -60 °C y con agitación el DMSO (17,7 mg, 16,1 μ l, 227 μ moles) en diclorometano (0,5 ml). Se agita la mezcla entre -60 °C y -50 °C durante 15 minutos. Se le añade a -50 °C durante un período de 2 minutos una solución de la [1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxa-diazol-3-il)-etil]-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3-hidroxi-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico (40 mg, 103 μ moles) en diclorometano (1 ml). Se continúa la agitación de -60 °C a -50 °C durante 1 hora. Después se le añade la trietilamina (52,2 mg, 72,0 μ l, 516 μ moles), se deja calentar la mezcla reaccionante lentamente a temperatura ambiente y se agita a temperatura ambiente durante 16 horas más. Se le añade agua (10 ml) y se extrae la mezcla con diclorometano (3 x 10 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na₂SO₄, y se concentran con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía flash (5 g de gel de sílice, acetato de etilo del 0 al 100 % en heptano), obteniéndose el compuesto epigrafiado (34 mg, 85 %) en forma de sólido blanco mate; CL-EM (área del pico UV/ESI) 92 %, 386,1820 (M+H)⁺.

Ejemplo 323

[(+)-1-ciclopropil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico

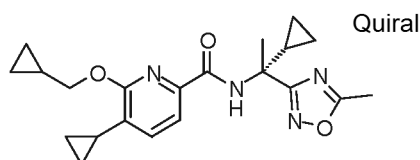


Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando como materiales de partida el ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetiloxi-piridin-2-carboxílico (ejemplo 42a) y la α -ciclopropil- α ,5-dimetil-1,2,4-oxadiazol-3-metanamina (CAN: 1155536-64-3). Se aísla el producto por cromatografía quiral a través de Lux 5 μ m Amilose-2 empleando como eluyente heptano al 15 % en 2-propanol. Se aísla el enantiómero (+). CL-EM (área del pico

UV/ESI) 100 %, 383,2090 (M+H)⁺, $\alpha_D^{20}(\text{MeOH}) = +49,3^\circ$

Ejemplo 324

[(-)-1-ciclopropil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico

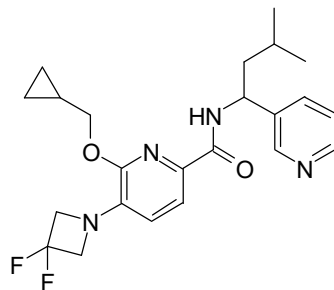


Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando como materiales de partida el ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetiloxi-piridin-2-carboxílico (ejemplo 42a) y la α -ciclopropil- α ,5-dimetil-1,2,4-oxadiazol-3-metanamina (CAN: 1155536-64-3). Se aísla el producto por cromatografía quiral a través de Lux 5 μ m Amilose-2 empleando como eluyente heptano al 15 % en 2-propanol. Se aísla el enantiómero (-). CL-EM (área del pico UV/ESI)

100 %, 383,2082 (M+H)⁺, $\alpha_D^{20}(\text{MeOH}) = -44,7^\circ$

Ejemplo 325

(3-metil-1-piridin-3-il-butil)-amida del ácido 6-ciclo-propilmetoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico



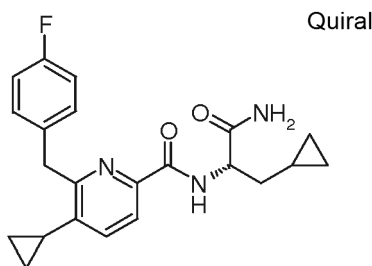
5

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 293 se condensan el ácido 6-(ciclopropilmetoxi)-5-(3,3-difluorazetidín-1-il)picolínico (ejemplo 69 b) y la 3-metil-1-(piridin-3-il)butan-1-amina (CAN: 938459-12-2), obteniéndose el producto epigrafiado. EM (EI): m/e = 431,5 [M+H]⁺.

10

Ejemplo 326

((S)-1-carbamoil-2-ciclopropil-etil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-(4-fluor-bencil)-piridin-2-carboxílico



15

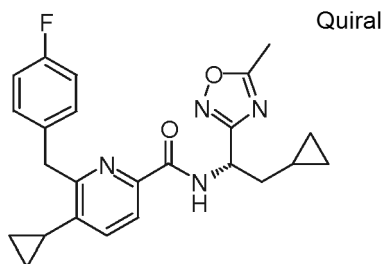
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando como materiales de partida el ácido 5-ciclopropil-6-(4-fluor-bencil)-piridin-2-carboxílico (ejemplo 155 g) y el clorhidrato de la (S)-2-amino-3-ciclopropilpropanamida (ejemplo 97 a). EM (EI): m/e = 382,1 [M+H]⁺.

20

Ejemplo 327

[(S)-2-ciclopropil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 5-ciclopropil-6-(4-fluor-bencil)-piridin-2-carboxílico

25



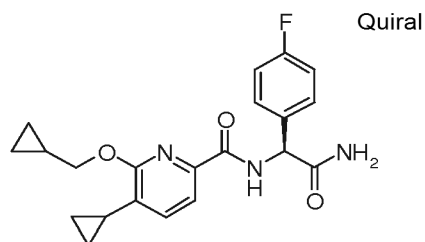
30

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, como materiales de partida empleando el ácido 5-ciclopropil-6-(4-fluor-bencil)-piridin-2-carboxílico (ejemplo 155 g) y la (S)-2-ciclopropil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etilamina (ejemplo 38e). EM (EI): m/e = 421,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 328

[(S)-carbamoil-(4-fluor-fenil)-metil]-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico

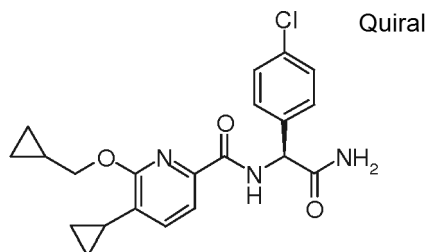
35



5 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando como materiales de partida el ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetiloxi-piridin-2-carboxílico (ejemplo 42a) y la (α S)- α -amino-4-fluor-bencenoacetamida (CAN: 785041-04-5); CL-EM (área del pico UV/ESI) 100 %, 384,1716 (M+H)⁺.

Ejemplo 329

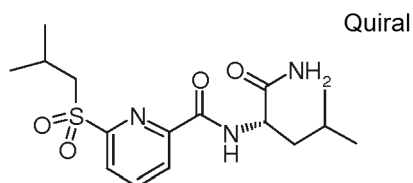
10 [(S)-carbamoil-(4-cloro-fenil)-metil]-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico



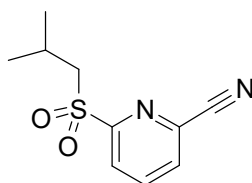
15 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando como materiales de partida el ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetiloxi-piridin-2-carboxílico (ejemplo 42a) y la (α S)- α -amino-4-cloro-bencenoacetamida (CAN: 488836-04-0); CL-EM (área del pico UV/ESI) 95 %, 400,1434 (M+H)⁺.

Ejemplo 330

20 ((S)-1-carbamoil-3-metil-butil)-amida del ácido 6-(2-metil-propano-1-sulfonil)-piridin-2-carboxílico



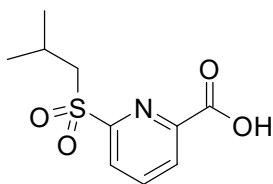
a) 6-(isobutilsulfonil)picolinonitrilo



25 Se agita a temperatura ambiente durante 24 h una mezcla del 6-(isobutiltio)picolinonitrilo (109 mg, 567 μ moles; CAN: 1342094-07-8) y el ácido 3-clorobenzoperoxoico (293 mg, 1,7 μ moles) en diclorometano (3 ml), se trata con una solución acuosa de Na₂S₂O₃ y se diluye con diclorometano. Se lava la fase orgánica con una solución acuosa saturada de NaHCO₃, se seca con Na₂SO₄ y se concentra con vacío, obteniéndose el compuesto epigrafiado (126 mg, 99 %) en forma de sólido blanco que es suficientemente puro para utilizarse en el paso siguiente. EM (EI): m/e = 225,1 [M+H]⁺.

30

b) ácido 6-(isobutilsulfonyl)picolínico



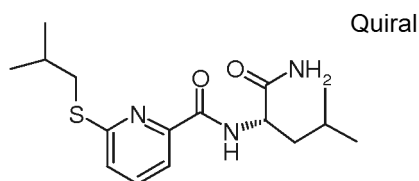
5 Se calienta a 90 °C durante 24 h una suspensión del 6-(isobutylsulfonyl)picolinonitrilo (126 mg, 562 μ moles) y el hidróxido sódico en polvo (89,9 mg, 2,25 mmoles) en agua (15 ml), se vierte sobre agua-hielo / una solución acuosa de HCl 0,1 N (1:1) y se extrae 3 veces con EtOAc. Se lavan las fases orgánicas con agua-hielo / salmuera (1:1), se secan con Na_2SO_4 y se concentran con vacío, obteniéndose el compuesto epigrafiado (116 mg, 85 %) en forma de sólido blanco que es suficientemente puro para utilizarse en el siguiente paso de reacción. EM (EI): m/e = 241,9 [M-H].

c) ((S)-1-carbamoyl-3-metil-butil)-amida del ácido 6-(2-metil-propano-1-sulfonyl)-piridin-2-carboxílico

15 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando el ácido 6-(isobutylsulfonyl)picolínico y la (2S)-2-amino-4-metil-pentanamida (CAN: 687-51-4) como materiales de partida. EM (EI): m/e = 356,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 331

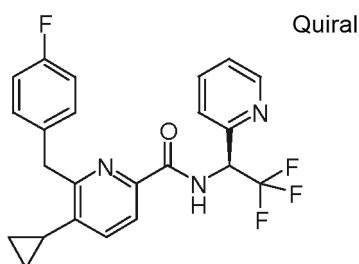
20 ((S)-1-carbamoyl-3-metil-butil)-amida del ácido 6-iso-butilsulfanil-piridin-2-carboxílico



25 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando el ácido 6-(isobutylsulfonyl)picolínico (CAN: 1247607-03-9) y la (2S)-2-amino-4-metil-pentanamida (CAN: 687-51-4) como materiales de partida. EM (EI): m/e = 324,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 332

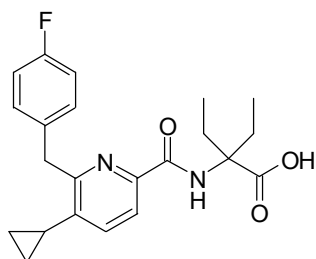
30 ((S)-2,2,2-trifluor-1-piridin-2-il-etil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-(4-fluor-bencil)-piridin-2-carboxílico



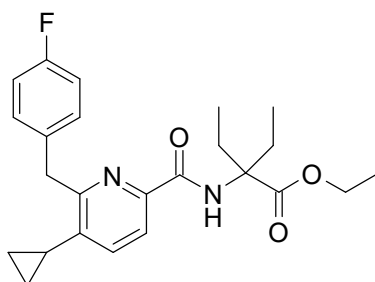
35 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando como materiales de partida el ácido 5-ciclopropil-6-(4-fluor-bencil)-piridin-2-carboxílico (ejemplo 155 g) y el clorhidrato de la (S)-2,2,2-trifluor-1-(piridin-2-il)etanamina (CAN: 336105-45-4). EM (EI): m/e = 430,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 333

40 ácido 2-[[5-ciclopropil-6-(4-fluor-bencil)-piridin-2-carbonil]-amino]-2-etil-butírico



a) 2-(5-ciclopropil-6-(4-fluorbencil)picolinamido)-2-etilbutanoato de etilo



5

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando como materiales de partida el ácido 5-ciclopropil-6-(4-fluor-bencil)-piridin-2-carboxílico (ejemplo 155 g) y el clorhidrato del 2-amino-2-etilbutanoato de etilo (CAN: 1135219-29-2). EM (EI): m/e = 413,1 [M+H]⁺.

10

b) ácido 2-[[5-ciclopropil-6-(4-fluor-bencil)-piridin-2-carbonil]-amino]-2-etil-butírico

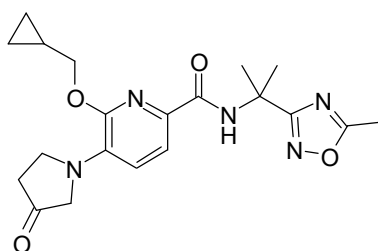
15

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 252 b), se trata el 2-(5-ciclopropil-6-(4-fluorbencil)-picolinamido)-2-etilbutanoato de etilo con el hidróxido sódico, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. EM: 383,3 [M-H]⁻.

Ejemplo 334

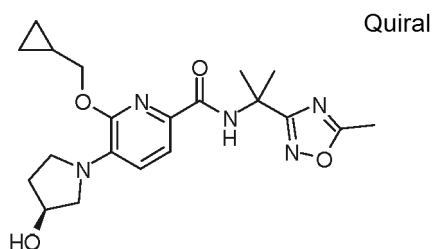
20

[1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3-oxo-pirrolidin-1-il)-piridin-2-carboxílico



25

a) [1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-((S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-piridin-2-carboxílico



30

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 322b, empleando como materiales de partida la [1-

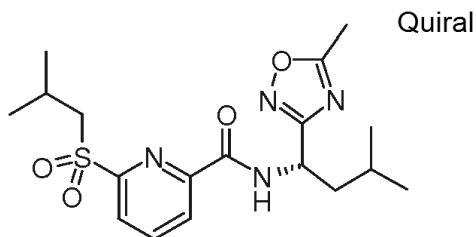
metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 5-bromo-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico (ejemplo 322a) y la (3S)-3-[[1,1-dimetiletil]dimetilsilil]oxi]-pirrolidina (CAN: 207113-36-8). Se elimina el grupo protector con fluoruro de tetrabutilamonio en THF; CL-EM (área del pico UV/ESI) 100 %, 402,2134 (M+H)⁺.

- 5 c) [1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3-oxo-pirrolidin-1-il)-piridin-2-carboxílico

10 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 322c, empleando como material de partida la [1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-((S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-piridin-2-carboxílico (ejemplo 334a); CL-EM (área del pico UV/ESI) 100 %, 400,1987 (M+H)⁺.

Ejemplo 335

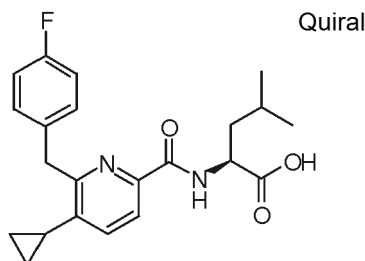
15 [(S)-3-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-butil]-amida del ácido 6-(2-metil-propano-1-sulfonil)-piridin-2-carboxílico



20 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando como materiales de partida el ácido 6-(isobutilsulfonil)picolínico (ejemplo 330 b) y el clorhidrato de la (S)-5-metil-α-(2-metilpropil)-1,2,4-oxadiazol-3-metanamina (que se obtiene del ácido (2S)-2-[(*tert*-butoxi-carbonil)amino]-4-metilpentanoico (CAN: 13139-15-6) de modo similar a los procedimientos descritos en el ejemplo 38 de a hasta e). EM (EI): m/e = 395,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 336

25 ácido (S)-2-[[5-ciclopropil-6-(4-fluor-bencil)-piridin-2-carbonil]-amino]-4-metil-pentanoico



30 a) (S)-2-(5-ciclopropil-6-(4-fluor-bencil)picolinamido)-4-metilpentanoato de etilo

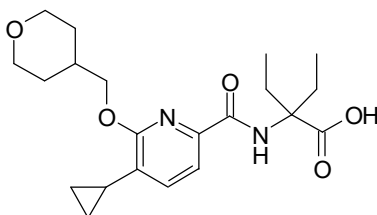
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando como materiales de partida el ácido 5-ciclopropil-6-(4-fluor-bencil)-piridin-2-carboxílico (ejemplo 155 g) y el clorhidrato del (S)-2-amino-4-metilpentanoato de etilo (CAN: 2743-40-0). EM (EI): m/e = 413,2 [M+H]⁺.

35 b) ácido (S)-2-[[5-ciclopropil-6-(4-fluor-bencil)-piridin-2-carbonil]-amino]-4-metil-pentanoico

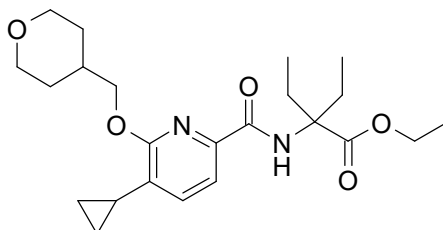
De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 5 c), se saponifica el (S)-2-(5-ciclopropil-6-(4-fluor-bencil)picolinamido)-4-metilpentanoato de etilo con hidróxido de litio, obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM (EI): m/e = 385,2 [M+H]⁺.

40 Ejemplo 337

ácido 2-[[5-ciclopropil-6-(tetrahydro-piran-4-il-metoxi)-piridin-2-carbonil]-amino]-2-etil-butírico



a) 2-(5-ciclopropil-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)-metoxi)picolinamido)-2-etilbutanoato de etilo



5

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando como materiales de partida el ácido 5-ciclopropil-6-((tetrahidro-piran-4-ilmetoxi)-piridin-2-carboxílico (que se puede obtener de un modo similar a p.ej. el ácido 5-ciclopropil-6-((tetrahidro-furan-2-ilmetoxi)-piridin-2-carboxílico (ejemplo 166 b)) y el clorhidrato del 2-amino-2-etilbutanoato de etilo (CAN: 1135219-29-2). EM (EI): m/e = 419,3 [M+H]⁺.

10

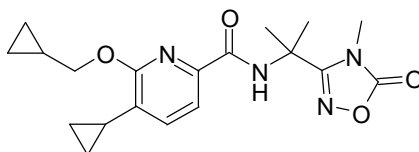
b) ácido 2-[[5-ciclopropil-6-((tetrahidro-piran-4-ilmetoxi)-piridin-2-carbonil]-amino)-2-etil-butírico

15

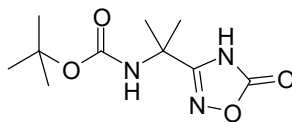
De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 252 b), se trata el 2-(5-ciclopropil-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)picolinamido)-2-etilbutanoato de etilo con hidróxido sódico, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. EM: 389,3 [M-H]⁻.

Ejemplo 338

20 [1-metil-1-(4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropil-metoxi-piridin-2-carboxílico



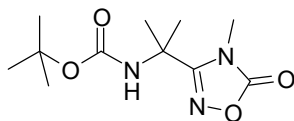
25 a) [1-metil-1-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-carbamato de *terc*-butilo



A una solución incolora del [1-(N-hidroxicarbamidoil)-1-metil-etil]-carbamato de *terc*-butilo (CAN: 1251430-04-2, 1,0 g, 4,6 mmoles) en DMF (7,5 ml) se le añade piridina (455 mg, 465 µl, 5,75 mmoles). Se enfría la mezcla a 0 °C y se le añade cloroformiato de metilo en una porción (478 mg, 392 µl, 5,06 mmoles). Se deja calentar la mezcla y se agita a temperatura ambiente durante 90 minutos más. Se eliminan los disolventes con vacío y se reparte el residuo entre acetato de etilo (30 ml) y agua (15 ml). Se extrae la fase acuosa con acetato de etilo (30 ml), se reúnen las fases orgánicas, se secan con MgSO₄ y se concentran con vacío. Se mezcla el residuo (1,2 g sólido blanco) con piridina (5 ml) y se agita a temperatura de reflujo durante 3 horas. Se elimina la piridina con vacío, obteniéndose el compuesto epigrafiado (1,0 g, 89 %) en forma de sólido blanco mate; CL-EM (ESI) 242,1151 (M-H)⁻.

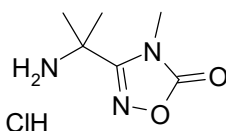
35

b) [1-metil-1-(4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]oxadi-azol-3-il)-etil]-carbamato de *terc*-butilo



5 A una solución incolora del [1-metil-1-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-carbamato de *terc*-butilo (1,5 g, 6,17 mmoles) en THF (30,0 ml) se le añaden metanol (296 mg, 374 μ l, 9,25 mmoles) y la trifetilfosfina (1,94 g, 7,4 mmoles). Se enfría la mezcla a 0-5 °C y se le añade lentamente a 5 °C como máximo el azodicarboxilato de diisopropilo (1,5 g, 1,46 ml, 7,4 mmoles) durante un período de 20 minutos. Se agita la mezcla a 0-5 °C durante 30 minutos más y a temperatura ambiente durante 16 horas. Se eliminan los disolventes con vacío y se purifica el residuo por cromatografía flash (70 g de gel de sílice, acetato de etilo del 0 al 100 % en heptano), obteniéndose el compuesto epigrafiado (1,4 g, 89 %) en forma de sólido blanco; CG-EM (EI) 98 %, 257,0 (M)⁺.

c) el clorhidrato de la 3-(1-amino-1-metil-etil)-4-metil-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona (1:1)



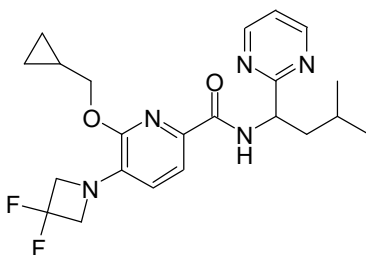
15 A una solución del [1-metil-1-(4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-carbamato de *terc*-butilo (1,45 g, 5,64 mmoles) en etanol (15 ml) se le añade HCl 4 M en dioxano (5,64 ml, 22,5 mmoles) y se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 16 horas. Se concentra la solución con vacío hasta un volumen de 5 ml. Se le añade por goteo y con agitación durante un período de 30 minutos el éter de dietilo (15 ml) y se continúa la agitación durante 30 minutos más. Se aísla el precipitado por filtración, se lava con éter de dietilo (3 x 1 ml) y se seca con vacío, obteniéndose el compuesto epigrafiado (1,0 g, 95 %) en forma de sólido blanco; CG-EM (EI) 157,0 (M)⁺.

25 d) [1-metil-1-(4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]oxadi-azol-3-il)-etil]-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropil-metoxi-piridin-2-carboxílico

30 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando como materiales de partida el ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetiloxi-piridin-2-carboxílico (ejemplo 42a) y el clorhidrato de la 3-(1-amino-1-metil-etil)-4-metil-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona (1:1) (ejemplo 338c); CL-EM (área del pico UV/ESI) 99 %, 373,1870 (M+H)⁺.

Ejemplo 339

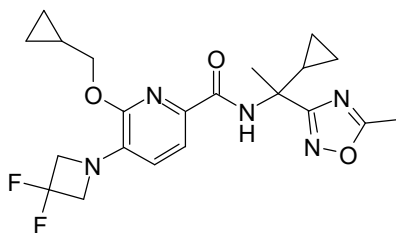
35 (3-metil-1-pirimidin-2-il-butil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico



40 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando como materiales de partida el ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico (ejemplo 69 b) y la 3-metil-1-(pirimidin-2-il)-butan-1-amina (CAN: 1178500-15-6), EM (EI): m/e = 432,4 [M+H]⁺.

Ejemplo 340

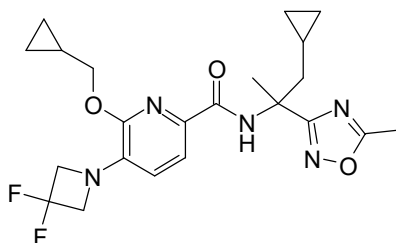
45 [1-ciclopropil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico



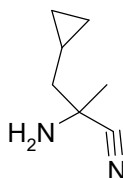
5 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando el ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico (ejemplo 69 b) y la α -ciclopropil- α ,5-dimetil-1,2,4-oxadiazol-3-metanamina (CAN: 1155536-64-3) como materiales de partida. EM (EI): m/e = 434,5 [M+H]⁺.

Ejemplo 341

10 [2-ciclopropil-1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico

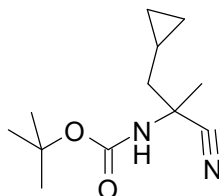


15 a) 2-amino-3-ciclopropil-2-metil-propionitrilo



20 A una solución de la 1-ciclopropil-propan-2-ona (1,0 g, 10,2 mmoles; CAN: 4160-75-2) y amoníaco acuoso (al 25 % en agua, 15 ml) en EtOH (10 ml) se le añade el cloruro amónico (1,63 g, 30,61 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 1 hora. A esta mezcla se le añade en porciones el cianuro potásico (900 mg, 15,3 mmoles) y se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 12 h. Se le añade agua-hielo (50 ml) y se extrae la mezcla con acetato de etilo (3 x 50 ml). Se lavan las fases orgánicas con agua-hielo, se reúnen, se secan con Na₂SO₄ y se concentran con vacío, obteniéndose el compuesto epigrafiado (0,8 g, 63 %) en forma de aceite amarillo. RMN-H¹ (DMSO, 400 MHz): 0,14-0,16 (d, 6,4Hz, 2H); 0,45-0,49 (d, 6,4Hz, 2H); 0,78-0,85 (m, 1H); 1,39 (s, 3H); 1,46-1,51 (m, 1H), 1,53-1,63 (m, 1H); 2,52 (s a, 2H).

25 b) (ciano-ciclopropilmetil-metil-metil)-carbamato de *terc*-butilo

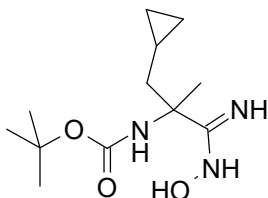


30 A una solución del 2-amino-3-ciclopropil-2-metil-propionitrilo (0,8 g, 6,45 mmoles) y la diisopropil-etil-amina (3,36 ml, 19,8 mmoles) en diclorometano (20 ml) se le añade el dicarbonato de di-*terc*-butilo (2,38 ml, 9,76 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 12 horas. Se lava la fase orgánica con agua-hielo y salmuera, se seca con Na₂SO₄ y se concentra con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía (100 g de gel de sílice, mezcla 1:9 de acetato de etilo / n-hexano), obteniéndose el compuesto epigrafiado (0,8 g, 66 %) en forma de líquido ligeramente amarillo. RMN-H¹ (DMSO, 400 MHz): 0,12-0,21 (m, 2H); 0,46-0,48 (m, 2H); 0,72-0,77 (m, 1H);

35

1,44 (s, 9H); 1,55 (s, 3H); 1,66-1,68 (dd, 13,8Hz & 7,2 Hz, 1H); 1,82-1,87 (dd, 13,8Hz & 7,2 Hz, 1H); 7,47 (s a, 1H).

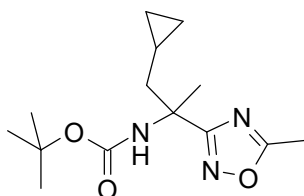
c) [2-ciclopropil-1-(N-hidroxicarbamimidoil)-1-metil-etil]-carbamato de *tert*-butilo



5

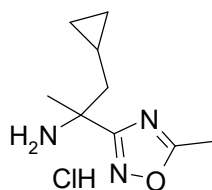
Se disuelve el bicarbonato sódico (0,204 g, 2,9 mmoles) en EtOH (10 ml) y agua (10 ml). Se le añade a 25 °C el clorhidrato de la hidroxilamina (0,204 g, 2,9 mmoles). Se le añade una solución del (ciano-ciclopropilmetil-metil-metil)-carbamato de *tert*-butilo (3) (0,7g, 2,67 mmoles) en etanol (5 ml) y se calienta la mezcla reaccionante resultante a 80 °C durante 12 horas. Después de la evaporación de los disolventes se disuelve el residuo en acetato de etilo (30 ml) y se filtra. Se concentra el líquido filtrado con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía (Combi-Flash, 40 g, mezcla 5:95 de acetato de etilo / n-hexano), obteniéndose el compuesto epigrafiado (0,45 g, 65 %) en forma de sólido blanco; CL-EM (área del pico ELSD, ESI) 100 %, 258,2 [M+H]⁺.

15 d) [2-ciclopropil-1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-carbamato de *tert*-butilo



Se calienta a 100 °C una solución del [2-ciclopropil-1-(N-hidroxicarbamimidoil)-1-metil-etil]-carbamato de *tert*-butilo (300 mg, 1,16 mmoles) en anhídrido acético (10 ml) y se agita durante 5 horas. Después de la evaporación de los disolventes se disuelve el residuo en H₂O (20 ml) y se basifica con una solución acuosa de NaHCO₃ (pH~7-8). Se extrae la fase acuosa con acetato de etilo (3 x 50 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua (20 ml) y salmuera (20 ml), se secan con Na₂SO₄ y se concentran con vacío. Se purifica el producto en bruto por cromatografía de columna (20 g de gel de sílice, malla 100-200, eluyendo con acetato de etilo al 20 % en éter de petróleo), obteniéndose el compuesto epigrafiado (0,15 g; 46 %) en forma de sólido pegajoso incoloro. RMN-H¹ (DMSO, 400 MHz): 0,012-0,014 (m, 2H); 0,31-0,38 (m, 2H); 0,56-0,58 (m, 1H); 1,32 (s, 9H); 1,55 (s, 3H); 1,69-1,98 (s a, 2H); 2,56 (s, 3H), 7,19 (s a, 1H).

30 e) clorhidrato de la 2-ciclopropil-1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etilamina



A una solución del [2-ciclopropil-1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-carbamato de *tert*-butilo (0,4 g, 1,43 mmoles) en metanol (10 ml) se le añade ácido clorhídrico (4 N en dioxano, 3,5 ml, 14,8 mmoles) y se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 4 horas. Se lava la fase orgánica con salmuera (20 ml), se seca con Na₂SO₄ anhidro y se concentra, obteniéndose el producto epigrafiado (0,25 g, 81 %) en forma de sólido ligeramente amarillo. RMN-H¹ (DMSO, 400 MHz): 0,010-0,02 (m, 2H); 0,38-0,42 (m, 2H); 0,61-0,63 (m, 1H); 1,67 (s, 3H); 1,78-1,91 (m, 2H); 2,66 (s, 3H); 8,89 (s a, 3H).

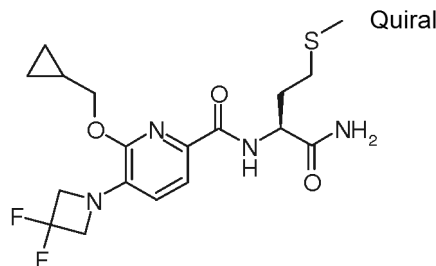
40 f) [2-ciclopropil-1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-di-fluor-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando el ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico (ejemplo 69 b) y el clorhidrato de la 2-ciclopropil-1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etilamina como materiales de partida. EM (EI): m/e = 448,5 [M+H]⁺.

Ejemplo 342

((S)-1-carbamoil-3-metilsulfanil-propil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico

5



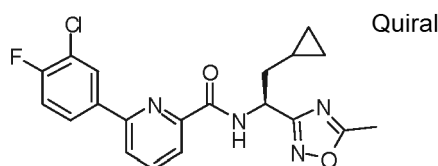
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando como materiales de partida el ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico (ejemplo 69 b) y el monohidrato de la (2S)-2-amino-4-(metiltio)-butanamida (CAN: 14510-08-1). EM (EI): m/e = 415,16 [M+H]⁺.

10

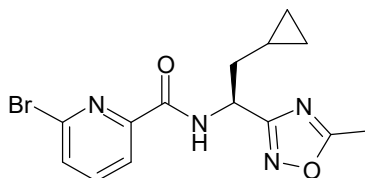
Ejemplo 343

[(S)-2-ciclopropil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 6-(3-cloro-4-fluor-fenil)-piridin-2-carboxílico

15



a) [(S)-2-ciclopropil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 6-bromo-piridin-2-carboxílico



20

Se puede obtener el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando como materiales de partida el ácido 6-bromo-2-piridinacarboxílico (CAN: 21190-87-4) y la (S)-2-ciclopropil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etilamina (ejemplo 38e), EM (EI) 353,0 (M+H)⁺.

25

b) [(S)-2-ciclopropil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 6-(3-cloro-4-fluor-fenil)-piridin-2-carboxílico

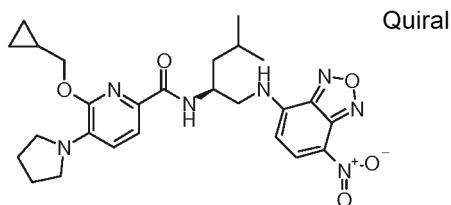
Se puede obtener el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 177b, empleando la [(S)-2-ciclopropil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 6-bromo-piridin-2-carboxílico (ejemplo 343a) y el ácido B-(3-cloro-4-fluorfenil)-borónico (CAN: 144432-85-9) como materiales de partida, CL-EM (área del pico UV/ESI) 100 %, 401,1179 (M+H)⁺.

30

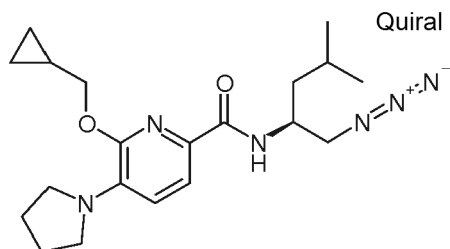
Ejemplo 344

{(S)-3-metil-1-[(7-nitro-benzo[1,2,5]oxadiazol-4-il-amino)-metil]-butil}-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-pirrolidin-1-il-piridin-2-carboxílico

35



a) ((S)-1-azidometil-3-metil-butil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-pirrolidin-1-il-piridin-2-carboxílico



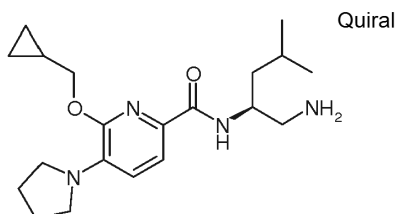
5

10

15

A una solución incolora de la ((S)-1-hidroximetil-3-metil-butil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-pirrolidin-1-il-piridin-2-carboxílico (ejemplo 14b; 231 mg, 639 μ moles) en DMF (25,6 ml) y CCl_4 (6,4 ml) se le añaden la azida sódica (49,9 mg, 767 μ moles) y la trifenilfosfina (352 mg, 1,34 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante resultante a 90 °C durante 4 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente se elimina el disolvente con vacío. Se reparte el residuo entre agua y acetato de etilo; se lavan las fases orgánicas con salmuera, se reúnen, se secan con Na_2SO_4 , se filtran y se concentran con vacío. Se purifica el residuo, un sólido ceroso marrón, por cromatografía flash (50 g de gel de sílice, acetato de etilo del 0 al 60 % en heptano), obteniéndose el compuesto epigrafiado (110 mg, 45 %) en forma de sólido blanco; EM (ESI) = 387,3 (M+H)⁺.

b) ((S)-1-aminometil-3-metil-butil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-pirrolidin-1-il-piridin-2-carboxílico



20

25

30

Se mezcla la ((S)-1-azidometil-3-metil-butil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-pirrolidin-1-il-piridin-2-carboxílico (107 mg, 277 μ moles) con el 2-propanol (725 μ l), formándose una suspensión blanca mate. A esta suspensión se le añaden la trietilamina (56,0 mg, 77,2 μ l, 554 μ moles), el 1,3-propanoditio (3,00 mg, 2,8 μ l, 27,7 μ moles) y el borhidruro sódico (15,7 mg, 415 μ moles). Se agita la mezcla reaccionante resultante a temperatura ambiente durante 20 horas. Se eliminan los componentes volátiles con vacío y se agita el residuo con una solución de ácido cítrico del 10 % (5 ml) y una mezcla 1:1 de acetato de etilo/heptano (5 ml). Se ajusta el pH de la fase acuosa a 12 con NaOH 2 N y se extrae dos veces con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na_2SO_4 y se concentran con vacío, obteniéndose el compuesto epigrafiado (32 mg, 32 %) en forma de aceite viscoso incoloro que se emplea sin más purificación para el paso siguiente; EM (ESI) 361,3 (M+H)⁺.

c) ((S)-3-metil-1-[(7-nitro-benzo[1,2,5]oxadiazol-4-il-amino)-metil]-butil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-pirrolidin-1-il-piridin-2-carboxílico

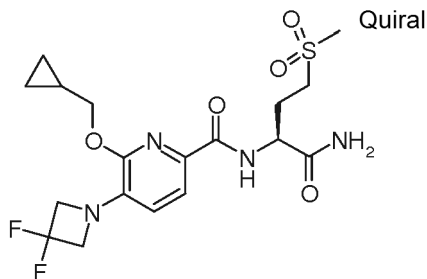
35

40

A una solución incolora de la ((S)-1-aminometil-3-metil-butil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-pirrolidin-1-il-piridin-2-carboxílico (30 mg, 83,2 μ moles) en THF (555 μ l) se le añade la 7-nitro-2,1,3-benzoxadiazol-4-amina (CAN: 10199-91-4, 19,9 mg, 100 μ moles). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 30 minutos y se agita a temperatura de reflujo durante 2 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente se vierte la mezcla sobre agua (20 ml) y se extrae con acetato de etilo (20 ml). Se lava la fase orgánica con salmuera; y se extraen las fases acuosas con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na_2SO_4 y se concentran con vacío. Se purifica el residuo sólido negro por cromatografía flash (10 g de gel de sílice básico, acetato de etilo del 0 al 100 % en una mezcla 1:1 de diclorometano y heptano), obteniéndose el compuesto epigrafiado (25 mg, 57 %) en forma de sólido marrón; CL-EM (área del pico UV/ESI) 100 %, 524,2609 (M+H)⁺.

Ejemplo 345

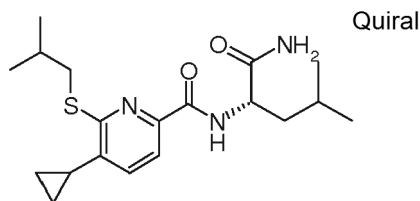
5 ((S)-1-carbamoil-3-metanosulfonil-propil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico



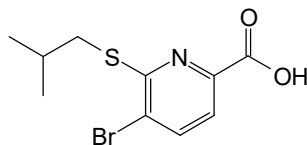
10 Se disuelve la (S)-N-(1-amino-4-(metiltio)-1-oxobutan-2-il)-6-(ciclopropilmetoxi)-5-(3,3-difluorazetidín-1-il)-picolinamida (10 mg, 24,1 μ moles; ejemplo 342) en diclorometano (200 μ l). Se enfría la solución amarilla a 0 °C. Se le añade el ácido 3-clorobenzenocarboperoxoico (8,33 mg, 48,3 μ moles). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 1 d. Se vierte sobre agua-hielo/una solución saturada de NaHCO₃ (20 ml) y se extrae con diclorometano (30 ml). Se lava el extracto con agua-hielo/salmuera (20 ml). Se extrae de nuevo la fase acuosa con diclorometano (30 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na₂SO₄ y se concentran con vacío, formándose un sólido amarillo que se purifica por CCF preparativa (gel de sílice, EtOAc, elución con diclorometano/EtOAc = 1:1), obteniéndose el compuesto epigrafiado (11 mg, 37 %) en forma de aceite blanco. EM (EI): m/e = 447,4 [M+H]⁺.

Ejemplo 346

20 ((S)-1-carbamoil-3-metil-butil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-isobutilsulfanil-piridin-2-carboxílico

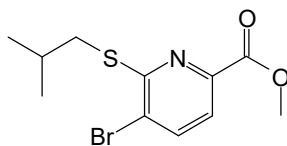


25 a) ácido 5-bromo-6-(isobutiltio)picolínico



30 Se suspenden el ácido 5-bromo-6-(isobutiltio)picolínico (2 g, 8,46 mmoles; CAN: 959958-25-9), el 2-metilpropano-1-tiol (915 mg, 1,1 ml, 10,2 mmoles) y el carbonato de cesio (6,89 g, 21,1 mmoles) en DMSO (100 ml). Se calienta la mezcla reaccionante a 150 °C, se agita durante 1 d y se vierte sobre agua-hielo/HCl 1 N (100 ml). Se extrae la fase acuosa con EtOAc (2 x 250 ml). Se reúnen los extractos, se lavan con agua-hielo/salmuera (100 ml), se secan con Na₂SO₄ y se concentran con vacío, obteniéndose el compuesto epigrafiado (2,49 g, 51 %) en forma de sólido anaranjado, que se emplea en el paso siguiente sin más purificación. EM (EI): m/e = 288,4 [M-H]⁻.

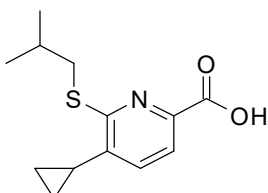
35 b) 5-bromo-6-(isobutiltio)picolinato de metilo



Se disuelve el ácido 5-bromo-6-(isobutiltio)picolínico (500 mg, 1,72 mmoles) en metanol (5 ml), generándose una

5 solución amarilla. Se le añade ácido sulfúrico (169 mg, 92,3 µl, 1,72 mmoles). Se calienta la mezcla reaccionante a 80 °C y se agita durante 1 d. Se enfría la mezcla reaccionante a 0 °C y se vierte sobre agua-hielo/salmuera (25 ml). Se extrae la fase acuosa con EtOAc (2 x 40 ml) y se lava con agua-hielo/salmuera (20 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na₂SO₄ y se concentran con vacío, formándose el compuesto epigrafiado en bruto en forma de aceite amarillo. Se purifica el aceite por cromatografía flash (5 g de gel de sílice, EtOAc del 0 al 15 % en heptano), obteniéndose el producto epigrafiado (205 mg, 39 %) en forma de aceite incoloro. EM (EI): m/e = 306,3 [M+H]⁺.

c) ácido 5-ciclopropil-6-(isobutiltio)picolínico



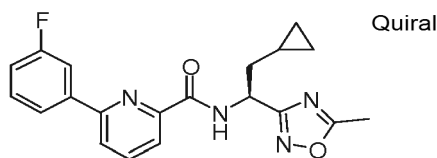
10 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 5 a), empleando el 5-bromo-6-(isobutiltio)picolinato de metilo como material de partida. EM (EI): m/e = 252,4 [M+H]⁺.

15 d) ((S)-1-carbamoil-3-metil-butil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-isobutilsulfanil-piridin-2-carboxílico

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando como materiales de partida el ácido 5-ciclopropil-6-(isobutiltio)picolínico y la (2S)-2-amino-4-metil-pentanamida (CAN: 687-51-4). EM (EI): m/e = 364,5 [M+H]⁺.

20 Ejemplo 347

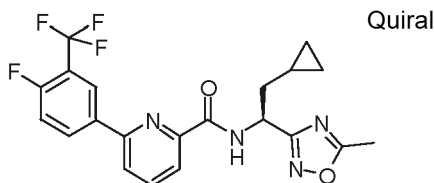
[(S)-2-ciclopropil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 6-(3-fluor-fenil)-piridin-2-carboxílico



25 Se puede obtener el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 177b, empleando la [(S)-2-ciclopropil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 6-bromo-piridin-2-carboxílico (ejemplo 343a) y el ácido B-(3-fluorfenil)-borónico (CAN: 768-35-4) como materiales de partida, CL-EM (área del pico UV/ESI) 99 %, 367,1571 (M+H)⁺.

30 Ejemplo 348

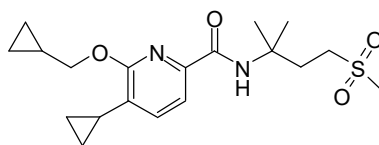
35 [(S)-2-ciclopropil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 6-(4-fluor-3-trifluormetil-fenil)-piridin-2-carboxílico



40 Se puede obtener el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 177b, empleando la [(S)-2-ciclopropil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 6-bromo-piridin-2-carboxílico (ejemplo 343a) y el ácido B-(4-fluor-3-(trifluormetil)-fenil)-borónico (CAN: 182344-23-6) como materiales de partida, CL-EM (área del pico UV/ESI) 100 %, 435,1442 (M+H)⁺.

45 Ejemplo 349

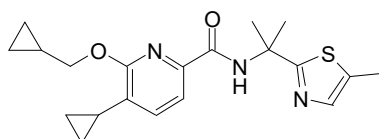
(3-metanosulfonyl-1,1-dimetil-propil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico



5 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando como materiales de partida el ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetiloxi-piridin-2-carboxílico (ejemplo 42a) y la 2-metil-4-(metilsulfonyl)-2-butanamina (CAN: 1250515-16-2); CL-EM (área del pico UV/ESI) 95 %, 381,1843 (M+H)⁺.

Ejemplo 350

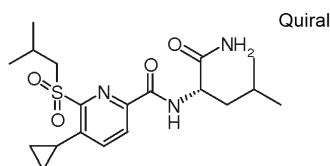
10 [1-metil-1-(5-metil-tiazol-2-il)-etil]-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico



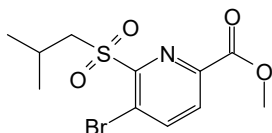
15 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando como materiales de partida el ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetiloxi-piridin-2-carboxílico (ejemplo 42a) y la α,α,5-trimetil-2-tiazolmetanamina (CAN: 1155530-59-8); CL-EM (área del pico UV/ESI) 94 %, 372,1743 (M+H)⁺.

Ejemplo 351

20 ((S)-1-carbamoil-3-metil-butil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-(2-metil-propano-1-sulfonyl)-piridin-2-carboxílico

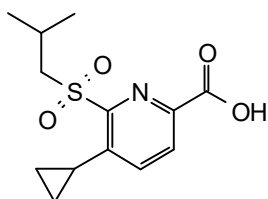


a) 5-bromo-6-(isobutilsulfonyl)picolinato de metilo



25 Se disuelve el 5-bromo-6-(isobutiltio)picolinato de metilo (30 mg, 98,6 μmoles, ejemplo 346 b) en diclorometano (1 ml). Se enfría la solución a 0 °C. Se le añade el ácido 3-clorobenzoperoxoico (34,0 mg, 197 μmoles). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 1 d, se vierte sobre agua-hielo (20 ml) y se extrae con diclorometano (2 x 30 ml). Se lava el extracto con una solución acuosa de Na₂O₃S₂ al 10 % (15 ml). Se extrae de nuevo la fase acuosa con diclorometano (30 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con una solución acuosa de hidrogenocarbonato sódico, se secan con Na₂SO₄ y se concentran con vacío, obteniéndose el producto en bruto en forma de sólido blanco. Por filtración a través de gel de sílice (3 g, heptano/EtOAc = 1:1) se obtiene el compuesto epigrafiado (19 mg, 70 %) en forma de aceite blanco. EM (EI): m/e = 338,3 [M+H]⁺.

35 b) ácido 5-ciclopropil-6-(isobutilsulfonyl)picolínico



40 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 5 a), empleando el 5-

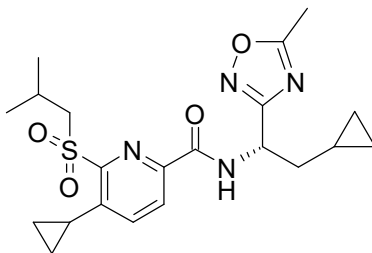
bromo-6-(isobutilsulfonyl)picolinato de metilo como material de partida. EM (EI): $m/e = 284,3 [M+H]^+$.

c) ((S)-1-carbamoil-3-metil-butil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-(2-metil-propano-1-sulfonyl)-piridin-2-carboxílico

- 5 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando como materiales de partida el ácido 5-ciclopropil-6-(isobutilsulfonyl)picolínico y el clorhidrato de la (S)-2-amino-4-metilpentanamida (CAN: 687-51-4). EM (EI): $m/e = 395,5 [M+H]^+$.

Ejemplo 352

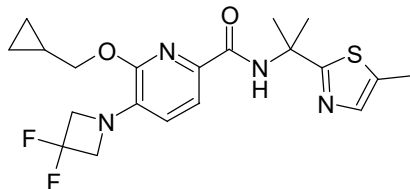
- 10 [(S)-2-ciclopropil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 5-ciclopropil-6-(2-metil-propano-1-sulfonyl)-piridin-2-carboxílico



- 15 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando el ácido 5-ciclopropil-6-(2-metil-propano-1-sulfonyl)-piridin-2-carboxílico (ejemplo 351 b) y la (S)-2-ciclopropil-1-5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil-amina (ejemplo 38e) como materiales de partida. EM (EI): $m/e = 433,2 [M+H]^+$.

Ejemplo 353

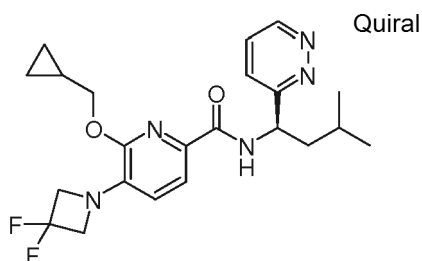
- 20 [1-metil-1-(5-metil-tiazol-2-il)-etil]-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico



- 25 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando el ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico (ejemplo 69b) y la $\alpha,\alpha,5$ -trimetil-2-tiazolmetanamina (CAN: 1155530-59-8) como materiales de partida; CL-EM (área del pico UV/ESI) 100 %, $422,4588 (M+H)^+$.

Ejemplo 354

- 30 ((R)-3-metil-1-piridazin-3-il-butil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico

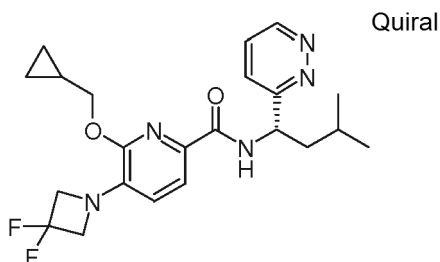


- 35 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando el ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico (ejemplo 69 b) y la 3-metil-1-(piridazin-3-il)butan-1-amina (ejemplo 321 a) como materiales de partida. Se aísla el producto por cromatografía quiral a través de Reprosil Chiral NR empleando como eluyente una mezcla de heptano, etanol y 2-propanol. Se aísla el enantiómero (+). EM (EI): $m/e = 432,5 [M+H]^+$.

40

Ejemplo 355

((S)-3-metil-1-piridazin-3-il-butil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico



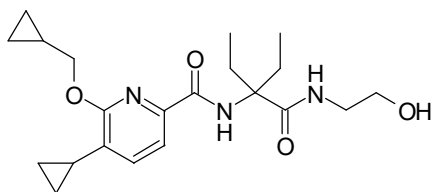
5

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando el ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico (ejemplo 69 b) y la 3-metil-1-(piridazin-3-il)butan-1-amina (ejemplo 321 a) como materiales de partida. Se aísla el producto por cromatografía quiral a través de Reprosil Chiral NR empleando como eluyente una mezcla de heptano, etanol y 2-propanol. Se aísla el enantiómero (-). EM (EI): m/e = 432,5 [M+H]⁺.

10

Ejemplo 356

15 [1-etil-1-(2-hidroxi-etilcarbamoil)-propil]-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico

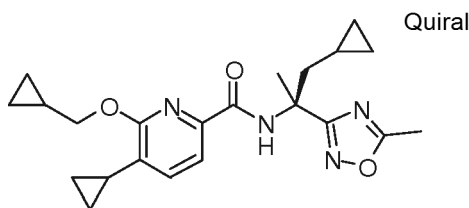


20

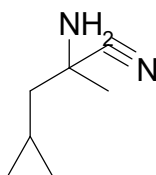
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando como materiales de partida el ácido 2-(5-ciclopropil-6-(ciclopropilmetoxi)picolinamido)-2-etil-butanoico (ejemplo 274 a) y la 2-(trimetilsililo)etanamina (CAN: 5804-92-2). EM (EI): m/e = 390,5 [M+H]⁺.

Ejemplo 357

25 [(+)-2-ciclopropil-1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropil-metoxi-piridin-2-carboxílico



30 a) 2-amino-3-ciclopropil-2-metil-propionitrilo

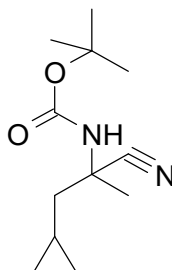


35

A una solución de la 1-ciclopropil-propan-2-ona (CAN: 4160-75-2; 1,0 g, 10,2 mmoles) y amoníaco acuoso (al 25 % en agua, 10 ml) en etanol (10 ml) se le añade cloruro amónico (1,63 g, 30,6 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 1 hora. A esta mezcla se le añade cianuro potásico en porciones (1 g, 15,30 mmoles) y se agita a temperatura ambiente durante 12 h. Se le añade agua-hielo (50 ml) y se extrae con acetato de etilo (3 x 50 ml). Se lavan las fases orgánicas con agua-hielo, se reúnen, se secan con Na₂SO₄ y se

concentran con vacío, obteniéndose el compuesto epigrafiado (0,8 g, 62,99 %) en forma de aceite amarillo; RMN (400 MHz, DMSO) δ = 2,52 (bds, 2H); 1,6-1,5 (m, 1H); 1,49-1,4 (m, 1H); 1,39 (s, 3H); 0,85-0,75 (m, 1H); 0,49-0,44 (m, 2H); 0,16-0,14 (m, 2H).

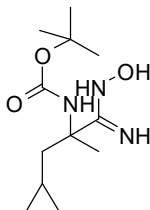
- 5 b) (1-ciano-2-ciclopropil-1-metil-etil)-carbamato de *tert*-butilo



10 A una solución del 2-amino-3-ciclopropil-2-metil-propionitrilo (1,0 g, 6,4 mmoles) y la trietil-amina (3,36 ml, 19,8 mmoles) en diclorometano (20 ml) se le añade el dicarbonato de di-*tert*-butilo (CAN: 24424-99-5, 2,38 ml, 9,47 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 12 horas. Se lava la fase orgánica con agua-hielo y salmuera, se seca con Na₂SO₄ y se concentra con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía (50 g de gel de sílice, mezcla 1:9 de acetato de etilo / n-hexano), obteniéndose el compuesto epigrafiado (1,2 g, 66 %) en forma de líquido ligeramente amarillo; CL-EM (área del pico UV, ESI) 83 %, 225,14 (M+H).

15

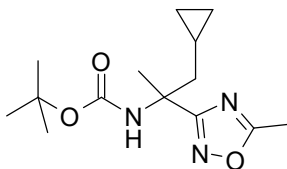
- c) [2-ciclopropil-1-(N-hidroxicarbamimidóil)-1-metil-etil]-carbamato de *tert*-butilo



20 Se disuelve bicarbonato sódico (247,52 mg, 2,94 mmoles) en agua (2 ml) y se le añade el clorhidrato de la hidroxilamina (204,747 mg, 2,94 mmoles). Se le añade una solución del (1-ciano-2-ciclopropil-1-metil-etil)-carbamato de *tert*-butilo (600 mg, 2,69 mmoles) en etanol (10 ml) y se calienta la mezcla reaccionante resultante a 80 °C durante 12 horas. Después de la evaporación de los disolventes se disuelve el residuo con acetato de etilo (20 ml) y se filtra. Se concentra el líquido filtrado con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía (25 g de gel de sílice, mezcla 3:7 de acetato de etilo / n-hexano), obteniéndose el compuesto epigrafiado (450 mg, 66 %) en forma de sólido blanco; CL-EM (área del pico UV, ESI) 100 %, 258,4 (M+H).

25

- d) 2-ciclopropil-1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-carbamato de *tert*-butilo

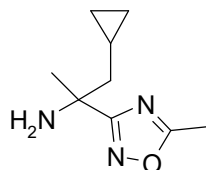


30

Se calienta a 120 °C una solución del [2-ciclopropil-1-(N-hidroxicarbamimidóil)-1-metil-etil]-carbamato de *tert*-butilo (300 mg, 1,16 mmoles) en anhídrido acético (10 ml) y se agita durante 4 horas. Después de la evaporación de los disolventes se purifica el residuo por cromatografía de columna (20 g de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 20 % en éter de petróleo), obteniéndose el compuesto epigrafiado (0,2 g; 61 %) en forma de líquido pegajoso incoloro; CL-EM (área del pico UV, ESI) 90 %, 282,2 (M+H).

35

e) 2-ciclopropil-1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etilamina



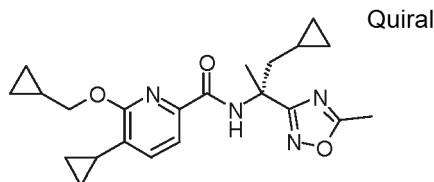
5 A una solución del 2-ciclopropil-1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-carbamato de *terc*-butilo (0,2 g, 0,7 mmoles) en metanol (5 ml) se le añade ácido clorhídrico (4 N en dioxano, 0,87 ml, 3,5 mmoles) y se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 4 horas. Se le añade agua (20 ml). Se lava la fase acuosa con acetato de etilo (2 x 20 ml) y se ajusta el pH a 9~10 con una solución de hidróxido sódico 2 M. Se extrae con acetato de etilo (2 x 20 ml). Se lava la fase orgánica con salmuera (20 ml), se seca con Na₂SO₄ anhidro y se concentra, obteniéndose el producto en bruto en forma de sólido blanco (0,1 g, 78 %); CL-EM (área del pico UV, ESI) 80 %, 182,0 (M+H).

f) [(+)-2-ciclopropil-1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclo-propilmetoxi-piridin-2-carboxílico

15 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando como materiales de partida el ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetiloxi-piridin-2-carboxílico (ejemplo 42a) y la 2-ciclopropil-1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]-oxadiazol-3-il)-etilamina (ejemplo 357e). Se aísla el producto por cromatografía quiral a través de Reprosil Chiral NR empleando como eluyente heptano al 10 % en 2-propanol. Se aísla el enantiómero (+). CL-EM (área del pico UV/ESI) 100 %, 397,2230 (M+H)⁺, $\alpha_D^{20}(\text{MeOH}) = +25,7^\circ$.

Ejemplo 358

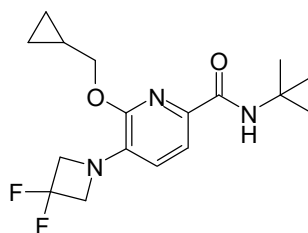
25 [(-)-2-ciclopropil-1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropil-metoxi-piridin-2-carboxílico



30 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando como materiales de partida el ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetiloxi-piridin-2-carboxílico (ejemplo 42a) y la 2-ciclopropil-1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]-oxadiazol-3-il)-etilamina (ejemplo 357e). Se aísla el producto por cromatografía quiral a través de Reprosil Chiral NR empleando como eluyente heptano al 10 % en 2-propanol. Se aísla el enantiómero (-). CL-EM (área del pico UV/ESI) 100 %, 397,2244 (M+H)⁺, $\alpha_D^{20}(\text{MeOH}) = -22,3^\circ$.

35 Ejemplo 359

terc-butilamida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico

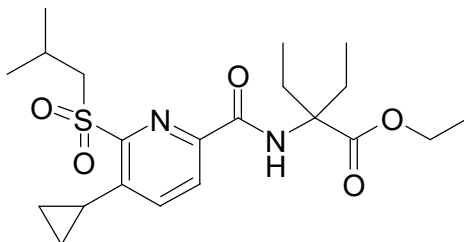


40 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando el ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico (ejemplo 69 b) y la *terc*-butilamina (CAN: 75-64-9) como materiales de partida. EM (EI): m/e = 340,5 [M+H]⁺.

45

Ejemplo 360

2-[[5-ciclopropil-6-(2-metil-propano-1-sulfonyl)-piridin-2-carbonil]-amino]-2-etil-butirato de etilo



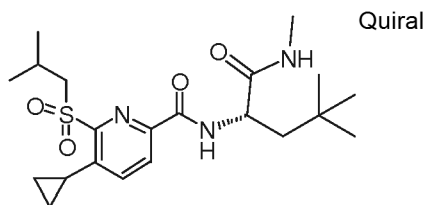
5

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando como materiales de partida el ácido 5-ciclopropil-6-(isobutilsulfonyl)picolínico (ejemplo 351 b) y el 2-amino-2-etil-butanoato de etilo (CAN: 189631-96-7). EM (EI): m/e = 425,4 [M+H]⁺.

10

Ejemplo 361

((S)-3,3-dimetil-1-metilcarbamoil-butil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-(2-metil-propano-1-sulfonyl)-piridin-2-carboxílico



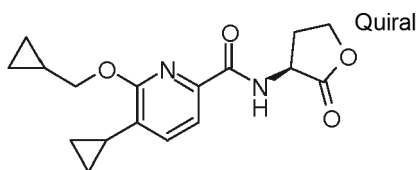
15

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando como materiales de partida el ácido 5-ciclopropil-6-(isobutilsulfonyl)picolínico (ejemplo 351 b) y la (2S)-2-amino-N,4,4-trimetil-pentanamida (CAN: 1160161-70-5). EM (EI): m/e = 424,6 [M+H]⁺.

20

Ejemplo 362

((S)-2-oxo-tetrahydro-furan-3-il)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico



25

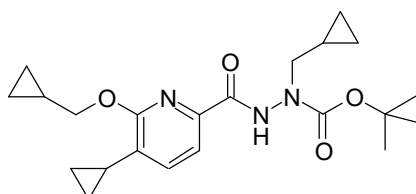
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando como materiales de partida el ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetiloxi-piridin-2-carboxílico (ejemplo 42a) y la (3S)-3-aminodihidro-2(3H)-furanona (CAN: 2185-02-6); CL-EM (área del pico UV/ESI) 100 %, 317,1500 (M+H)⁺.

30

Ejemplo 363

éster terc-butílico del ácido N'-(5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carbonil)-N-ciclopropilmetil-hidrazinacarboxílico

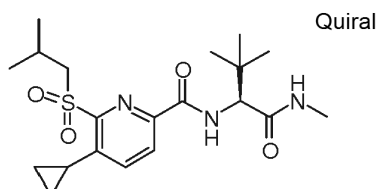
35



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando como materiales de partida el ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetiloxi-piridin-2-carboxílico (ejemplo 42a) y el 1,1-dimetiletil éster del ácido 1-(ciclopropilmetil)-hidrazinacarboxílico (CAN: 1314973-05-1); CL-EM (área del pico UV/ESI) 100 %, 402,2375 (M+H)⁺.

5 Ejemplo 364

((S)-2,2-dimetil-1-metilcarbamoil-propil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-(2-metil-propano-1-sulfonyl)-piridin-2-carboxílico



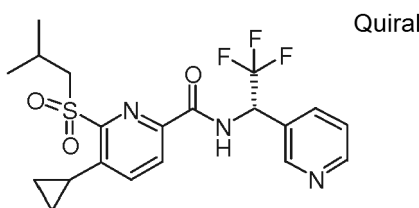
10

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando como materiales de partida el ácido 5-ciclopropil-6-(isobutilsulfonyl)picolínico (ejemplo 351 b) y la (2S)-2-amino-N,3,3-trimetil-butanamida (CAN: 89226-12-0). EM (EI): m/e = 410,6 [M+H]⁺.

15

Ejemplo 365

((S)-2,2,2-trifluor-1-piridin-3-il-etil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-(2-metil-propano-1-sulfonyl)-piridin-2-carboxílico



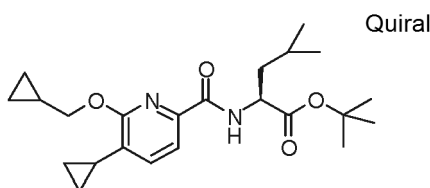
20

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando como materiales de partida el ácido 5-ciclopropil-6-(isobutilsulfonyl)picolínico (ejemplo 351 b) y el clorhidrato de la (S)-2,2,2-trifluor-1-(piridin-3-il)-etanamina (CAN: 336105-46-5). EM (EI): m/e = 442,4 [M+H]⁺.

25

Ejemplo 366

(S)-2-[(5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carbonil)-amino]-4-metil-pentanoato de *terc*-butilo



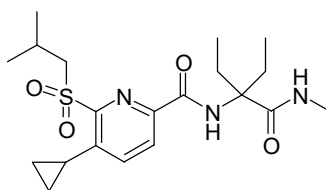
30

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando como materiales de partida el ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetiloxi-piridin-2-carboxílico (ejemplo 42a) y el clorhidrato del éster 1,1-dimetiletilo de la L-leucina (1:1) (CAN: 2748-02-9); CL-EM (área del pico UV/ESI) 98,7 %, 403,2599 (M+H)⁺.

35

Ejemplo 367

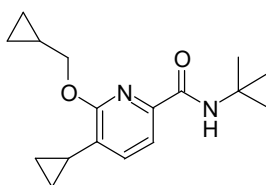
(1-etil-1-metilcarbamoil-propil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-(2-metil-propano-1-sulfonyl)-piridin-2-carboxílico



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando como materiales de partida el ácido 5-ciclopropil-6-(isobutilsulfonil)picolínico (ejemplo 351 b) y la 2-amino-2-etil-N-metil-butiramida (ejemplo 70 b). EM (EI): m/e = 410,21 [M+H]⁺.

Ejemplo 368

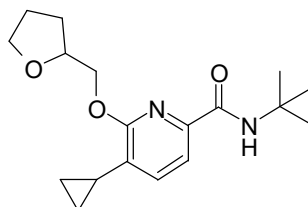
tert-butilamida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropil-metoxi-piridin-2-carboxílico



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando como materiales de partida el ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetiloxi-piridin-2-carboxílico (ejemplo 42 a) y la *tert*-butilamina (CAN: 75-64-9). EM (EI): m/e = 289,4 [M+H]⁺.

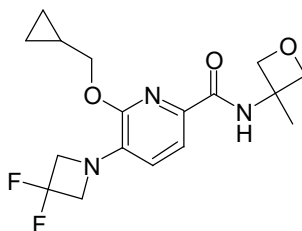
Ejemplo 369

tert-butilamida del ácido 5-ciclopropil-6-(tetrahydro-furan-2-ilmetoxi)-piridin-2-carboxílico



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando como materiales de partida el ácido 2-(5-ciclopropil-6-((tetrahydrofuran-2-il)metoxi)picolinamido)-2-etilbutanoico (ejemplo 166 b) y la *tert*-butilamina (CAN: 75-64-9). EM (EI): m/e = 319,4 [M+H]⁺.

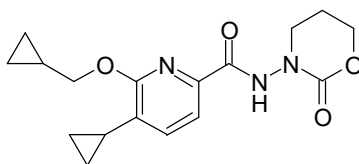
(3-metil-oxetan-3-il)-amida del ácido 6-ciclopropil-metoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando el ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico (ejemplo 69 b) y la (3-metiloxetan-3-il)-amina (CAN: 874473-14-0) como materiales de partida.

Ejemplo 371

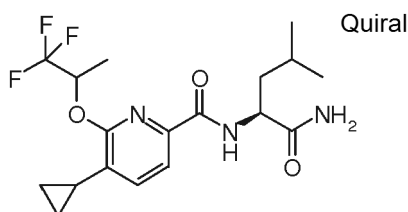
(2-oxo-[1,3]oxazinan-3-il)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico



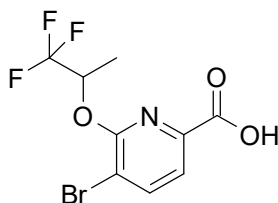
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando como materiales de partida el ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetiloxi-piridin-2-carboxílico (ejemplo 42a) y la 3-aminotetrahidro-2H-1,3-oxazin-2-ona (CAN: 54924-47-9); CL-EM (área del pico UV/ESI) 98,7 %, 332,1612 (M+H)⁺.

Ejemplo 372

((S)-1-carbamoil-3-metil-butil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-(2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-piridin-2-carboxílico

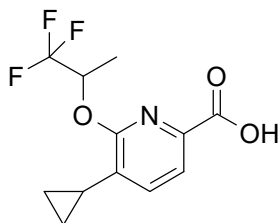


a) ácido 5-bromo-6-(1,1,1-trifluorpropan-2-iloxi)-picolínico



Se disuelve el ácido 5-bromo-6-cloropicolínico (5 g, 21,1 mmoles; CAN: 959958-25-9) en DMSO (100 ml), formándose una solución incolora. A esta solución se le añade hidróxido potásico (4,75 g, 84,6 mmoles). La mezcla reaccionante se convierte en una suspensión blanca que se agita durante 15 min. Se le añade el 1,1,1-trifluorpropan-2-ol (2,41 g, 1,92 ml, 21,1 mmoles). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 1 d, se vierte sobre agua-hielo/HCl 1 N (200 ml) y se extrae con EtOAc (2 x 400 ml). Se lavan las fases orgánicas con agua-hielo/salmuera (200 ml), se reúnen, se secan con Na₂SO₄ y se concentran con vacío, obteniéndose el compuesto epigrafiado (6,9 g, rendimiento cuantitativo) en forma de sólido anaranjado. EM (EI): m/e = 312,3 [M-H]⁻.

b) ácido 5-ciclopropil-6-(1,1,1-trifluorpropan-2-il-oxi)picolínico



En atmósfera de argón se suspenden el ácido 5-bromo-6-(1,1,1-trifluorpropan-2-iloxi)picolínico (2 g, 6,37 mmoles), el ciclopropiltrifluorborato potásico (952 mg, 6,43 mmoles), el carbonato de cesio (6,22 g, 19,1 mmoles) y el acetato de paladio (II) (28,6 mg, 127 μmoles) en tolueno (55 ml) y agua (6,11 ml). Se les añade la butil-1-adamantilfosfina (68,5 mg, 191 μmoles), se calienta la mezcla reaccionante a 120 °C durante 1 d, se vierte sobre agua-hielo/HCl 1 N (150 ml) y se extrae con EtOAc (2 x 300 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua-hielo/salmuera (150 ml), se secan con Na₂SO₄ y se concentran con vacío, obteniéndose el compuesto epigrafiado (1,38 g, 79 %) en forma de sólido amarillo. EM (EI): m/e = 276,2 [M+H]⁺.

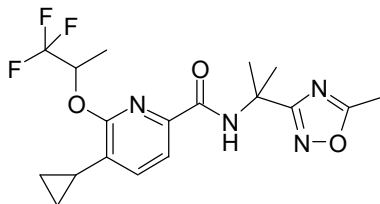
c) ((S)-1-carbamoil-3-metil-butil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-(2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-piridin-2-carboxílico

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando como materiales de partida el ácido

5-ciclopropil-6-(1,1,1-trifluorpropan-2-iloxi)picolínico y la (2S)-2-amino-4-metil-pentanamida (CAN: 687-51-4). EM (EI): m/e = 388,4 [M+H]⁺.

Ejemplo 373

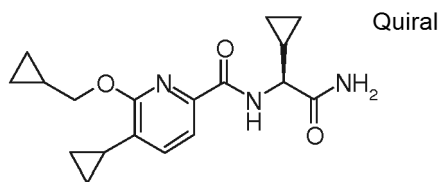
5 [1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 5-ciclopropil-6-(2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-piridin-2-carboxílico



10 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando como materiales de partida el ácido 5-ciclopropil-6-(1,1,1-trifluorpropan-2-iloxi)picolínico (ejemplo 372 b) y la $\alpha,\alpha,5$ -trimetil-1,2,4-oxadiazol-3-metanamina (CAN: 1153831-97-0). EM (EI): m/e = 399,5 [M+H]⁺.

15 Ejemplo 374

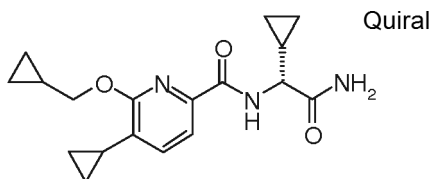
((+)-carbamoil-ciclopropil-metil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico



20 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando como materiales de partida el ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetiloxi-piridin-2-carboxílico (ejemplo 42a) y la α -amino-ciclopropanoacetamida (CAN: 1100749-41-4). Se aísla el producto por cromatografía quiral a través de Chiralpak AD empleando como eluyente heptano al 20 % en 2-propanol. Se aísla el enantiómero (+). CL-EM (área del pico UV/ESI) 97,7 %, 330,1804 (M+H)⁺,
25 $\alpha_D^{20}(\text{MeOH}) = +43,3^\circ$.

Ejemplo 375

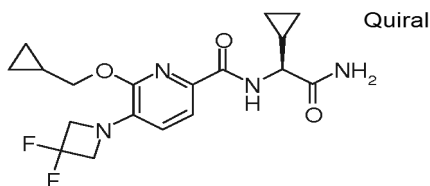
30 ((-)-carbamoil-ciclopropil-metil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico



35 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando como materiales de partida el ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetiloxi-piridin-2-carboxílico (ejemplo 42a) y la α -amino-ciclopropanoacetamida (CAN: 1100749-41-4). Se aísla el producto por cromatografía quiral a través de Chiralpak AD empleando como eluyente heptano al 20 % en 2-propanol. Se aísla el enantiómero (-). CL-EM (área del pico UV/ESI) 100 %, 330,1806 (M+H)⁺,
40 $\alpha_D^{20}(\text{MeOH}) = -40,1^\circ$.

Ejemplo 376

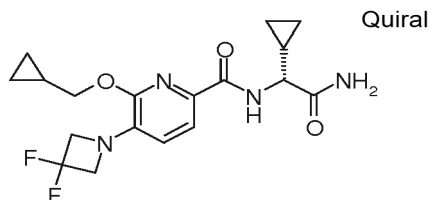
40 ((+)-carbamoil-ciclopropil-metil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico



5 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando el ácido 6-ciclopropilmetiloxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico (ejemplo 69b) y la α -amino-ciclopropanoacetamida (CAN: 1100749-41-4) como materiales de partida. Se aísla el producto por cromatografía quiral a través de Chiralpak AD empleando como eluyente heptano en etanol al 40 %. Se aísla el enantiómero (+). CL-EM (área del pico UV/ESI) 100 %, 381,1739 (M+H)⁺, α_D^{20} (MeOH) = +35,0°.

Ejemplo 377

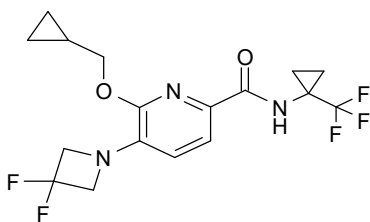
10 ((-)-carbamoil-ciclopropil-metil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico



15 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando el ácido 6-ciclopropilmetiloxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico (ejemplo 69b) y la α -amino-ciclopropanoacetamida (CAN: 1100749-41-4) como materiales de partida. Se aísla el producto por cromatografía quiral a través de Chiralpak AD empleando como eluyente heptano al 40 % en etanol. Se aísla el enantiómero (-). CL-EM (área del pico UV/ESI) 100 %, 381,1734 (M+H)⁺, α_D^{20} (MeOH) = -23,5°.

Ejemplo 378

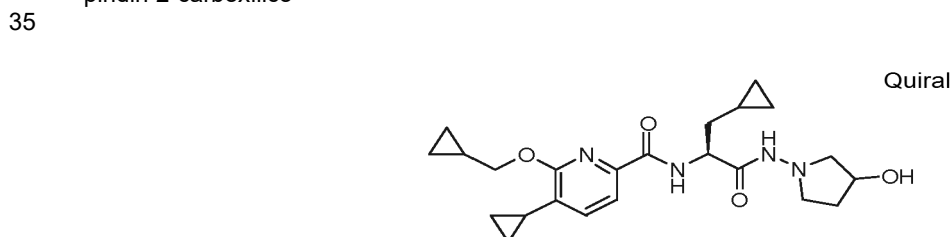
20 (1-trifluorometil-ciclopropil)-amida del ácido 6-ciclo-propilmetoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico



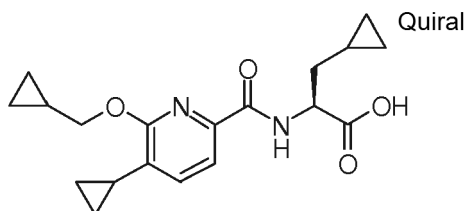
25 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando el ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico (ejemplo 69 b) y la 1-(trifluorometil)ciclopropanamina (CAN: 112738-68-8) como materiales de partida. EM (EI): m/e = 392,4 [M+H]⁺.

Ejemplo 379

30 [(S)-2-ciclopropil-1-(3-hidroxi-pirrolidín-1-il)-carbamoil]-etil)-amida del ácido (+)-5-ciclopropil-6-ciclo-propilmetoxi-piridin-2-carboxílico



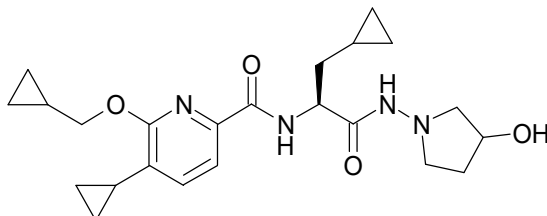
a) ácido (S)-3-ciclopropil-2-[(5-ciclopropil-6-ciclo-propilmetoxi-piridin-2-carbonil)-amino]-propiónico



5 Se disuelve el (S)-3-ciclopropil-2-[(5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carbonil)-amino]-propionato de metilo (ejemplo 258, 42 mg, 117 μ moles) en THF (2 ml). Después de la adición de agua (0,66 ml) y el hidróxido de litio monohidratado (14,8 mg, 352 μ moles) se calienta la mezcla y se agita a temperatura de reflujo durante 3 horas. Se enfría la mezcla a temperatura ambiente, se le añade agua (7 ml) y se acidifica la mezcla con HCl 1 N. Se extrae la mezcla con acetato de etilo (14 y 7 ml), se lavan las fases orgánicas con salmuera (10 ml), se reúnen, se secan con Na_2SO_4 anhidro y se concentran con vacío, obteniéndose el compuesto epigrafiado (36 mg, rendimiento cuantitativo)

10 en forma de sólido blanco; CL-EM (área del pico UV/ESI) 100 %, 345,1814 (M+H)⁺.

b) [(S)-2-ciclopropil-1-((RS)-3-hidroxi-pirrolidin-1-ilcarbamoil)-etil]-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclo-propilmetoxi-piridin-2-carboxílico



15 A una solución del ácido (S)-3-ciclopropil-2-[(5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carbonil)-amino]-propiónico (100 mg, 0,29 mmoles) en DMF (3 ml) se le añaden el TBTU (103 mg, 0,319 mmoles), la DIEA (249 μ l, 1,45 mmoles) y finalmente el 1-amino-3-pirrolidinol (CAN: 887591-10-8, 30 mg, 0,29 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 16 h, se concentra con vacío y se purifica por cromatografía flash (10 g de gel de sílice, metanol del 0 al 20 % en diclorometano), obteniéndose el compuesto epigrafiado, una mezcla de productos epimeros, (90 mg, 72 %) en forma de espuma blanca; CL-EM (área del pico UV/ESI) 96 %, 429,2493 (M+H)⁺.

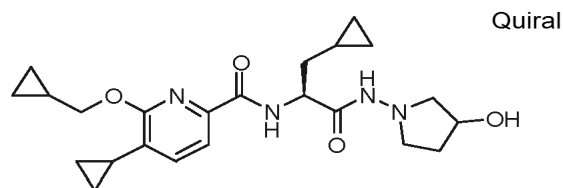
25 c) [(S)-2-ciclopropil-1-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il-carbamoil)-etil]-amida del ácido (+)-5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico

Se aísla el compuesto epigrafiado por cromatografía quiral del ejemplo 379 b a través de Chiralpak AD empleando como eluyente heptano en etanol al 20 %. Se aísla el enantiómero (+). CL-EM (área del pico UV/ESI) 100 %,

30 $\alpha_D^{20}(\text{MeOH}) = +54,4^\circ$,
429,2495 (M+H)⁺.

Ejemplo 380

35 [(S)-2-ciclopropil-1-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il-carbamoil)-etil]-amida del ácido (-)-5-ciclopropil-6-ciclo-propilmetoxi-piridin-2-carboxílico



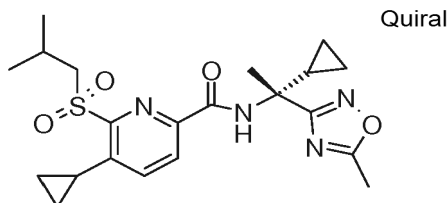
Se aísla el compuesto epigrafiado por cromatografía quiral del ejemplo 379 b a través de Chiralpak AD empleando como eluyente heptano en etanol al 20 %. Se aísla el enantiómero (-). CL-EM (área del pico UV/ESI) 100 %,

40 $\alpha_D^{20}(\text{MeOH}) = -50,2^\circ$,
429,2503 (M+H)⁺.

Ejemplo 381

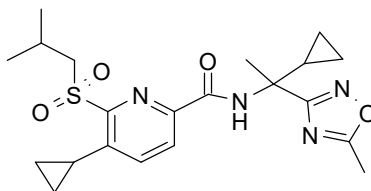
[1-ciclopropil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido (+)-5-ciclopropil-6-(2-metil-propano-1-sulfonyl)-piridin-2-carboxílico

5



a) [(R,S)-1-ciclopropil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 5-ciclopropil-6-(2-metil-propano-1-sulfonyl)-piridin-2-carboxílico

10



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando como materiales de partida el ácido 5-ciclopropil-6-(isobutilsulfonyl)picolínico (ejemplo 351 b) y la α -ciclopropil- α ,5-dimetil-1,2,4-oxadiazol-3-metanamina (CAN: 1155536-64-3). EM (EI): m/e = 433,4 [M+H]⁺.

15

b) [1-ciclopropil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido (+)-5-ciclopropil-6-(2-metil-propano-1-sulfonyl)-piridin-2-carboxílico

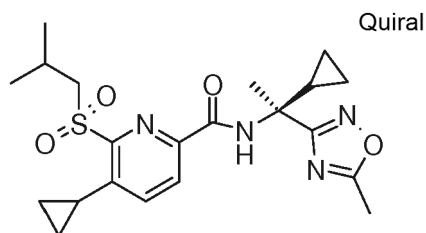
Se aísla el compuesto epigrafiado por cromatografía quiral del ejemplo 381 a). Se aísla el (+)-enantiómero. EM (EI): m/e = 433,4 [M+H]⁺.

20

Ejemplo 382

[1-ciclopropil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido (-)-5-ciclopropil-6-(2-metil-propano-1-sulfonyl)-piridin-2-carboxílico

25



Se aísla el compuesto epigrafiado por cromatografía quiral del ejemplo 381 a). Se aísla el enantiómero (-). EM (EI): m/e = 433,4 [M+H]⁺.

30

Ejemplo 383

Ensayos farmacológicos

35

Se llevan a cabo los siguientes ensayos con el fin de determinar la actividad de los compuestos de la fórmula I.

Ensayo de fijación de radioligando

40

La afinidad de los compuestos de la invención con el receptor de cannabinoides CB1 se determina empleando las cantidades recomendadas de preparaciones de membrana (PerkinElmer) de células de riñón embrionario humano (HEK) que expresan los receptores CNR1 o CNR2 humanos en combinación con CP-55,940-[H³] (Perkin Elmer) 1,5

- 5 y 2,6 nM como radioligando, respectivamente. La fijación se realiza en un tampón apropiado (50 mM Tris, 5 mM MgCl₂, 2,5 mM EDTA y un 0,5 % (p./vol.) de BSA libre de ácidos grasos, pH 7,4, para el receptor de CB1 y 50 mM Tris, 5 mM MgCl₂, 2,5 mM EGTA y un 0,1 % (p./vol.) de BSA libre de ácidos grasos, pH 7,4 para el receptor de CB2) en un volumen total de 0,2 ml agitando a 30 °C durante 1 h. La reacción se termina con una filtración rápida a través de placas de microfiltración recubiertas con un 0,5 % de polietilimina (UniFilter GF/B filter plate; Packard). Se analiza el material radioactivo fijado en forma de Ki empleando un análisis de regresión no lineal (Activity Base, ID Business Solution, Limited), los valores K_d del CP-55,940-[H³] se determinan en ensayos de saturación. Los compuestos de la fórmula (I) tienen una afinidad excelente con el receptor de CB2.
- 10 Los compuestos de la fórmula (I) tienen una actividad en el ensayo anterior (Ki) entre 0,5 nM y 10 µM. Los compuestos especiales de la fórmula (I) tienen una actividad en el ensayo anterior (Ki) entre 0,5 nM y 3 µM. Los compuestos más particulares de la fórmula (I) tienen una actividad en el ensayo anterior (Ki) entre 0,5 nM y 100 nM.

15 Ensayo cAMP

- Las células CHO que se expresan en los receptores de CB1 o CB2 humanos se siembran 17-24 horas antes del ensayo a razón de 50.000 células por hoyo en una placa negra de 96 hoyos, de fondo plano transparente (Corning Costar, nº 3904) en DMEM (Invitrogen, nº 31331), 1x suplemento HT, con un 10 % de suero fetal bovino y se incuban con un 5 % CO₂ y a 37 °C en un incubador humidificado. Se sustituye el medio de cultivo por el tampón bicarbonato de Krebs Ringer con 1 mM IBMX y se incuban a 30 °C durante 30 min. Se añaden los compuestos en un volumen final de ensayo de 100 µl y se incuban a 30 °C durante 30 min. Empleando el kit de detección llamado cAMP-Nano-TRF (Roche Diagnostics) se interrumpe el ensayo con la adición de 50 µl de reactivo de lisis (Tris, NaCl, 1,5 % Triton X100, 2,5 % NP40, 10 % NaN₃) y 50 µl de soluciones de detección (20 µM mAb Alexa700-cAMP 1:1 y 48 µM rutenio-2-AHA-cAMP) y se agita a temperatura ambiente durante 2 h. Se mide la transferencia de energía resuelta en el tiempo en un lector TRF (Evotec Technologies GmbH), equipado con un láser ND:YAG como fuente de excitación. Se hace la lectura de la placa dos veces con una excitación a 355 nm y la emisión con un retraso de 100 ns y un intervalo de 100 ns, el tiempo total de exposición es de 10s a 730 (anchura de banda: 30 nm) o 645 nm (anchura de banda: 75 nm), respectivamente. Se calcula la señal FRET del modo siguiente: FRET = T730-Alexa730-P(T645-B645), siendo P = Ru730-B730/Ru645-B645, en el que T730 es el hoyo de ensayo medido a 730 nM, T645 es el hoyo de ensayo medido a 645 nm, B730 y B645 son los controles tampón a 730 nm y 645 nm, respectivamente. Se determina el contenido de cAMP como función de una curva patrón que abarca desde 10 µM a 0,13 nM de cAMP.

- 35 Los valores EC₅₀ se determinan empleando un análisis de tipo Activity Base (ID Business Solution, Limited). Los valores EC₅₀ de un amplio abanico de agonistas de cannabinoides generados en este ensayo para los compuestos de referencia son consistentes con los valores publicados en la bibliografía científica.

- 40 En el ensayo anterior, los compuestos de la invención tienen un valor EC₅₀ respecto al CB2 humano, que se sitúa entre 0,5 nM y 10 µM. Los compuestos especiales de la invención tienen un valor EC₅₀ respecto al CB2 humano, que se sitúa entre 0,5 nM y 1 µM. Los compuestos más especiales de la invención tienen un valor EC₅₀ respecto al CB2 humano, que se sitúa entre 0,5 nM y 100 nM. Presentan una selectividad por lo menos 10 mayor con respecto al receptor de CB1 humano en ambos ensayos: del radioligando y del cAMP, o en uno de los dos ensayos. Los resultados obtenidos para los compuestos representativos de la invención se recogen en la tabla siguiente.

Ejemplo	EC ₅₀ CB2 humano [µM]	EC ₅₀ CB1 humano [µM]
1	0,0685	--
2	0,0577	--
3	0,3408	>10
4	0,0772	--
5	0,4345	--
6	0,376	--
7	0,0321	--
8	0,0996	>10
9	0,0558	>10
10	0,0883	>10
11	0,0636	>10
12	0,1051	>10
13	0,4265	>10
14	0,003	>10
15	0,0959	>10
16	0,0166	>10
17	0,5662	>10
18	0,097	>10
19	0,4146	>10
20	0,2616	>10

ES 2 588 327 T3

Ejemplo	EC ₅₀ CB2 humano [µM]	EC ₅₀ CB1 humano [µM]
21	0,2202	>10
22	0,6349	>10
23	0,0482	>10
24	0,0156	>10
25	0,2913	>10
26	0,6908	>10
27	0,0046	>10
28	0,5637	>10
29	0,3239	>10
30	0,6577	>10
31	0,4232	>10
32	0,00155	1,3911
33	0,0231	>10
34	0,0537	>10
35	0,0071	>10
36	0,9735	>10
37	0,6249	>10
38	0,0997	>10
39	0,3033	>10
40	0,0308	>10
41	0,0999	>10
42	1,4776	>10
43	0,2749	>10
44	0,0135	1,6148
45	0,0871	1,0649
46	0,2904	>10
47	0,1384	>10
48	0,4768	>10
49	0,3078	>10
50	0,1329	1,4886
51	0,1273	>10
52	0,3215	>10
53	0,0457	>10
54	0,0114	2,1582
55	0,0317	1,3873
56	0,1733	>10
57	0,3192	>10
58	0,1038	1,1053
59	0,0325	>10
60	0,0622	>10
61	1,4785	>10
62	0,0115	0,5608
63	0,1123	>10
64	0,0189	1,4641
65	0,0338	>10
66	0,2158	>10
67	0,7971	>10
68	0,4287	>10
69	0,006	0,3797
70	0,0574	>10
71	0,0612	>10
72	0,0328	>10
73	0,0407	1,3184
74	0,0089	>10
75	0,0152	>10
76	0,1847	>10
77	1,4028	>10
78	0,0046	>10
79	2,0386	>10
80	0,1338	0,0058
81	0,4167	>10
82	0,1403	2,2935

ES 2 588 327 T3

Ejemplo	EC ₅₀ CB2 humano [µM]	EC ₅₀ CB1 humano [µM]
83	0,347	>10
84	0,2918	>10
85	0,1862	>10
86	0,0331	>10
87	0,4763	>10
88	0,3558	>10
89	0,1187	1,362
90	0,2173	>10
91	0,632	>10
92	0,3203	>10
93	0,1201	>10
94	0,1294	>10
95	0,0839	>10
96	0,0958	1,441
97	0,5079	>10
98	0,0276	>10
99	0,0597	>10
100	0,0012	0,8013
101	0,1023	>10
102	0,0627	>10
103	0,007	>10
104	0,5166	>10
105	0,2079	>10
106	0,215	>10
107	0,0107	1,4572
108	0,1903	>10
109	0,178	>10
110	0,2243	>10
111	0,0069	>10
112	0,0154	>10
113	0,1995	>10
114	0,0057	0,7032
115	0,0066	0,9529
116	0,0859	1,4461
117	0,3501	>10
118	0,0134	1,5526
119	0,2271	>10
120	0,2594	>10
121	0,111	1,3529
122	0,1576	>10
123	0,02	>10
124	0,0792	>10
125	0,2088	>10
126	0,2396	>10
127	0,2237	>10
128	0,2401	>10
129	0,1841	>10
130	0,05	>10
131	0,0784	>10
132	0,0008	1,1323
133	0,0377	>10
134	0,0051	0,1507
135	0,0382	>10
136	0,0654	>10
137	0,211	>10
138	0,0267	>10
139	0,1131	>10
140	0,3046	>10
141	0,4591	>10
142	0,0144	>10
143	0,41	>10
144	0,0228	0,7392

ES 2 588 327 T3

Ejemplo	EC ₅₀ CB2 humano [µM]	EC ₅₀ CB1 humano [µM]
145	0,2894	>10
146	0,0366	>10
147	0,9219	>10
148	0,0841	>10
149	0,1745	>10
150	0,1568	>10
151	0,3509	>10
152	0,442	>10
153	0,2929	>10
154	0,1498	>10
155	0,0007	0,1226
156	0,334	>10
157	0,0274	>10
158	0,0229	>10
159	0,7805	>10
160	0,1238	>10
161	0,1241	>10
162	0,0544	0,6741
163	0,0145	>10
164	0,2488	>10
165	0,0072	1,2015
166	0,0305	>10
167	0,2055	>10
168	0,0006	0,3126
169	0,1825	>10
170	0,1939	>10
171	0,0468	>10
172	0,0101	>10
173	0,0231	>10
174	0,032	>10
175	0,0478	>10
176	0,1142	>10
177	0,1958	>10
178	0,0422	>10
179	0,0038	0,5142
180	0,4226	>10
181	0,0013	0,2306
182	0,0017	>10
183	0,004	0,1021
184	0,0039	>10
185	0,0075	>10
186	0,0011	1,488
187	0,0522	>10
188	0,005	0,3752
189	0,3807	>10
190	0,0204	>10
191	0,0577	>10
192	0,0642	1,5353
193	0,0994	>10
194	0,0991	>10
195	0,0014	0,2059
196	0,0103	>10
197	0,0332	>10
198	0,0068	>10
199	0,151	>10
200	0,0233	>10
201	0,0267	>10
202	0,0236	0,6151
203	0,0027	0,0749
204	0,0132	0,7372
205	0,0578	>10
206	0,025	>10

ES 2 588 327 T3

Ejemplo	EC ₅₀ CB2 humano [µM]	EC ₅₀ CB1 humano [µM]
207	0,0144	>10
208	0,0089	>10
209	0,0025	>10
210	0,062	>10
211	0,0571	>10
212	0,0134	>10
213	0,0128	0,3611
214	0,0537	1,6276
215	0,1254	>10
216	0,0027	0,1156
217	0,0411	>10
218	0,0241	>10
219	0,0108	2,1419
220	0,0016	0,1287
221	0,0128	10
222	0,0032	>10
223	0,0109	0,655
224	0,0222	0,6475
225	0,0484	>10
226	0,0199	>10
227	0,0408	>10
228	0,0168	>10
229	0,0524	>10
230	0,0294	1,5912
231	0,0014	0,6781
232	0,015	1,6326
233	0,0001	0,071
234	0,0083	>10
235	0,0413	>10
236	0,0365	>10
237	0,0975	>10
238	0,0004	0,1462
239	0,0011	0,0919
240	0,0661	>10
241	0,0491	>10
242	0,0012	>10
243	0,0221	0,8302
244	0,0141	>10
245	0,0205	>10
246	0,215	2,4723
247	0,0056	>10
248	0,051	>10
249	0,0022	>10
250	0,0095	>10
251	0,0014	0,0906
252	0,5521	>10
253	0,0143	>10
254	0,0023	0,5184
255	0,0613	>10
256	0,0093	>10
257	0,0023	0,3469
258	0,0071	>10
259	0,0051	>10
260	0,0249	>10
261	0,0101	0,26
262	0,0748	>10
263	0,0045	>10
264	0,0027	0,6019
265	0,0028	>10
266	0,002	1,2977
267	0,0264	>10
268	0,0087	0,3369

ES 2 588 327 T3

Ejemplo	EC ₅₀ CB2 humano [µM]	EC ₅₀ CB1 humano [µM]
269	0,0473	>10
270	0,0013	0,0914
271	0,0079	>10
272	0,0043	>10
273	0,0054	1,2462
274	0,0016	0,3514
275	0,0518	>10
276	0,0246	>10
277	0,0166	1,6984
278	0,0202	0,3571
279	0,023	>10
280	0,1178	1,4926
281	0,4473	>10
282	0,3679	>10
283	0,1086	>10
284	0,027	>10
285	0,0316	0,7034
286	0,0082	1,8658
287	0,0036	>10
288	0,1633	>10
289	0,0014	0,2343
290	0,846	>10
291	0,4134	>10
292	0,8739	>10
293	0,7905	>10
294	0,1121	>10
295	0,2593	>10
296	0,0608	>10
297	0,9624	>10
298	0,0142	>10
299	0,0276	0,6032
300	0,0318	>10
301	0,1297	>10
302	0,5874	>10
303	0,038	>10
304	0,1354	>10
305	0,0503	>10
306	0,1383	>10
307	0,0047	>10
308	0,5798	>10
309	0,1764	>10
310	0,0147	>10
311	0,0084	>10
312	0,0024	>10
313	0,9812	>10
314	0,0161	1,2573
315	0,1906	2,3204
316	0,0031	>10
317	0,0242	>10
318	0,0251	>10
319	0,3444	>10
320	0,0044	0,3227
321	0,0189	>10
322	0,4242	>10
323	0,0009	0,181
324	0,0041	>10
325	0,0175	>10
326	0,0002	0,059
327	0,0011	0,0136
328	0,0039	>10
329	0,0211	>10
330	0,8692	>10

ES 2 588 327 T3

Ejemplo	EC ₅₀ CB2 humano [μM]	EC ₅₀ CB1 humano [μM]
331	0,0166	>10
332	0,0045	0,091
333	0,008	0,081
334	0,1082	>10
335	0,9622	>10
336	0,239	>10
337	0,0345	0,475
338	0,5343	>10
339	0,0649	>10
340	0,0057	>10
341	0,0084	>10
342	0,0028	>10
343	0,0035	>10
344	0,0256	>10
345	0,2952	>10
346	0,011	>10
347	0,05	>10
348	0,0246	>10
349	0,4766	>10
350	0,0036	>10
351	0,0399	>10
352	0,1891	>10
353	0,0049	>10
354	0,0149	>10
355	0,0801	>10
356	0,0052	>10
357	0,0015	0,1994
358	0,0049	0,4889
359	0,0069	>10
360	0,0024	0,0885
361	0,0425	>10
362	0,4412	>10
363	0,038	>10
364	0,0129	>10
365	0,0139	>10
366	0,0264	>10
367	0,1954	>10
368	0,0263	>10
369	0,012	>10
370	0,0964	>10
371	0,4362	>10
372	0,0534	>10
373	0,1267	>10
374	0,0281	>10
375	0,3577	>10
376	0,0595	>10
377	0,1777	>10
378	0,0064	>10
379	0,0264	>10
380	0,5841	>10
381	0,0114	0,2403
382	0,0508	>10

Ensayo de traslocación de β-arrestina PathHunter™ (DiscoverX)

5 Se adquieren a la empresa DiscoverX Corporation la línea celular llamada PathHunter™ β-arrestina CHO-K1 CNR1 (número de catálogo: 93-0200C2) y la línea celular β-arrestina CHO-K1 CNR2 (número de catálogo: 93-0706C2). Esta línea celular se ha diseñado para que exprese el fragmento β-galactosidasa EA fusionado con la β-arrestina y el péptido complementario ProLink fusionado con el receptor de la diana. Se realiza el ensayo de complementación de proteína PathHunter™ (DiscoverX Corporation, nº 93-0001) con arreglo a las instrucciones del fabricante. Se siembran las placas de ensayo con 7500 (CNR1) y 10000 (CNR2) células, las placas tienen 384 hoyos (Corning Costar, nº 3707, blancas, de fondo transparente) en 20 μl de reactivo 2 de introducción de células en placas

10

(DiscoverX, nº 93-0563R2A). Después de la incubación a 37 °C (5 % de CO₂, humedad relativa: 95 %) durante una noche se añaden 5 µl del compuesto a ensayar (concentración final: 1 % de DMSO) y se continúa la incubación a 30 °C durante 90 min. Se añade el reactivo de detección (12 µl) y se continúa la incubación a temperatura ambiente durante 60 min. Se analizan las placas para determinar la señal quimioluminiscente empleando un lector del tipo Victor ³V (Perkin Elmer).

Ejemplo A

Pueden fabricarse por métodos convencionales tabletas recubiertas de película que contengan los siguientes ingredientes:

Ingredientes	por tableta	
núcleo:		
compuesto de la fórmula (I)	10,0 mg	200,0 mg
celulosa microcristalina	23,5 mg	43,5 mg
lactosa hidratada	60,0 mg	70,0 mg
Povidona K30	12,5 mg	15,0 mg
almidón-glicolato sódico	12,5 mg	17,0 mg
estearato magnésico	1,5 mg	4,5 mg
(peso del núcleo)	120,0 mg	350,0 mg
película de recubrimiento:		
hidroxipropil-metil-celulosa	3,5 mg	7,0 mg
polietilenglicol 6000	0,8 mg	1,6 mg
Talco	1,3 mg	2,6 mg
óxido de hierro (amarillo)	0,8 mg	1,6 mg
dióxido de titanio	0,8 mg	1,6 mg

Se tamiza el ingrediente activo y se mezcla con celulosa microcristalina y se granula la mezcla con una solución de polivinilpirrolidona en agua. Se mezcla el granulado con almidón-glicolato sódico y estearato magnésico y se comprime, obteniéndose núcleos de 120 y 350 mg, respectivamente. Se barnizan los núcleos con una solución/suspensión acuosa de la de película de recubrimiento recién descrita.

Ejemplo B

Por métodos convencionales pueden fabricarse cápsulas que contengan los siguientes ingredientes:

Ingredientes	por cápsula
compuesto de la fórmula (I)	25,0 mg
lactosa	150,0 mg
almidón de maíz	20,0 mg
Talco	5,0 mg

Se tamizan los componentes, se mezclan y se envasan en cápsulas de tamaño 2.

Ejemplo C

Las soluciones inyectables pueden tener la composición siguiente:

compuesto de la fórmula (I)	3,0 mg
polietilenglicol 400	150,0 mg
ácido acético, cantidad suficiente hasta	pH 5,0
agua para soluciones inyectables, hasta	1,0 ml

Se disuelve el ingrediente activo en una mezcla de polietilenglicol 400 y agua para inyección (una parte). Se ajusta el pH a 5,0 con ácido acético. Se ajusta el volumen a 1,0 ml con la cantidad restante de agua. Se filtra la solución, se envasa en viales, empleando una cantidad en exceso apropiada y se esteriliza.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto seleccionado entre

- 5 2-metil-2-(5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)picolinamido)propanoato de metilo;
éster metílico del ácido 2-[(6-ciclohexil-piridin-2-carbonil)-amino]-2-metil-propiónico;
éster metílico del ácido 2-[[6-ciclopropilmetoxi-5-(tetrahidro-piran-4-il)-piridin-2-carbonil]-amino]-2-metil-propiónico;
[1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(tetrahidro-piran-4-il)-piridin-2-
carboxílico;
- 10 éster metílico del ácido 2-[[6-ciclopropilmetoxi-5-(1H-pirazol-3-il)-piridin-2-carbonil]-amino]-2-metil-propiónico;
(S)-1-hidroximetil-3-metil-butil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-pirrolidin-1-il-piridin-2-carboxílico;
(6-ciclopropilmetoxi-5-pirrolidin-1-il-piridin-2-il)-(1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)-metanona;
(6-ciclopropilmetoxi-5-pirrolidin-1-il-piridin-2-il)-tiomorfolin-4-il-metanona;
piperidin-1-ilamida del ácido 6-ciclohexil-piridin-2-carboxílico;
- 15 [5-metil-6-(piperidin-1-sulfonyl)-piridin-2-il]-piperidin-1-il-metanona;
éster metílico del ácido 2-[(6-ciclopropilmetoxi-5-pirrolidin-1-il-piridin-2-carbonil)-amino]-2-metil-propiónico;
(6-ciclopropilmetoxi-5-pirrolidin-1-il-piridin-2-il)-(2-oxa-6-aza-espiro[3.3]hept-6-il)-metanona;
(S)-1-carbamoil-3-metil-butyl)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(2-metil-pirrolidin-1-il)-piridin-2-carboxílico;
[1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-pirrolidin-1-il-piridin-2-carboxílico;
- 20 (1-metil-1-tiazol-2-il-etil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(tetrahidro-piran-4-il)-piridin-2-carboxílico;
(1,1-dimetil-3-morfolin-4-il-propil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-pirrolidin-1-il-piridin-2-carboxílico;
(1-metil-1-metilcarbamoil-etil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-metil-piridin-2-carboxílico;
piperidin-1-ilamida del ácido 6-(tetrahidro-piran-4-il)-piridin-2-carboxílico;
(5-ciclopentil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-il)-(1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)-metanona;
- 25 (1-metil-1-metilcarbamoil-etil)-amida del ácido 5-ciclopentil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico;
piperidin-1-ilamida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico;
(1-metil-1-metilcarbamoil-etil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico;
(1-metil-1-tiazol-2-il-etil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico;
[1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico;
- 30 piperidin-1-ilamida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-metil-piridin-2-carboxílico;
[(S)-2-ciclopropil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 5-ciclopentil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-
carboxílico;
[1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 5-ciclopentil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico;
(1-metil-1-tiazol-2-il-etil)-amida del ácido 5-ciclopentil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico;
- 35 [(S)-2-ciclopropil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-metil-piridin-2-carboxílico;
(S)-2-ciclopropil-1-tiazol-2-il-etil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(tetrahidro-piran-4-il)-piridin-2-carboxílico;
(1-metil-1-oxazol-2-il-etil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-piridin-2-carboxílico;
(1-metil-1-tiazol-2-il-etil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-metil-piridin-2-carboxílico;
[1-(4,5-dihidro-oxazol-2-il)-1-metil-etil]-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-pirrolidin-1-il-piridin-2-carboxílico;
- 40 ((S)-3-metil-1-tiazol-2-il-butyl)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-metil-piridin-2-carboxílico;
(S)-2-ciclopropil-1-tiazol-2-il-etil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-metil-piridin-2-carboxílico;
piperidin-1-ilamida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico;
(1-metil-1-tiazol-2-il-etil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico;
(1-metil-1-[1,2,4]oxadiazol-3-il-etil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico;
- 45 (1-etil-1-metilcarbamoil-propil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico;
(1-metil-1-tiazol-2-il-etil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3-hidroxi-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico;
6-(ciclopropilmetoxi)-5-(1,1-dioxido-1,2-isotiazolidin-2-il)-N-[2-(1,3-tiazol-2-il)propan-2-il]piridin-2-carboxamida;
(1-etil-1-metilcarbamoil-propil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-piridin-2-carboxílico;
[6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-piridin-2-il]-(1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)-metanona;
- 50 (1-metil-1-metilcarbamoil-etil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-piridin-2-carboxílico;
(1-metil-1-[1,2,4]oxadiazol-3-il-etil)-amida del ácido 5-cloro-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico;
(2-hidroxi-ciclohexil)-amida del ácido 6-ciclohexil-piridin-2-carboxílico;
(1-etil-1-metilcarbamoil-propil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(tetrahidro-piran-4-il)-piridin-2-carboxílico;
(1-etil-1-metilcarbamoil-propil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico;
- 55 (1-metil-1-metilcarbamoil-etil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico;
éster metílico del ácido 2-[(6-ciclohexil-piridin-2-carbonil)-amino]-ciclohexanocarboxílico;
(1-metil-1-oxazol-2-il-etil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(tetrahidro-piran-4-il)-piridin-2-carboxílico;
piperidin-1-ilamida del ácido 6-ciclopentil-piridin-2-carboxílico;
- 60 ((S)-1-carbamoil-2-ciclopropil-etil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico;
(S)-2-ciclopropil-1-tiazol-2-il-etil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico;
(S)-1-carbamoil-3-metil-butyl)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico;
[1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-2-
carboxílico;
- 65 ((S)-1-carbamoil-2-ciclopropil-etil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-2-
carboxílico;
(S)-1-carbamoil-2-ciclopropil-etil)-amida del ácido 5-ciclopentil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico;

- [1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 5-cloro-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico;
 (1-etil-1-metilcarbamoil-propil)-amida del ácido 5-cloro-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico;
 ((S)-1-carbamoil-2-ciclopropil-etil)-amida del ácido 5-bromo-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico;
 (1-etil-1-metilcarbamoil-propil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico;
 5 ((S)-1-carbamoil-2-ciclopropil-etil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-piridin-2-carboxílico;
 ((S)-1-carbamoil-2-ciclopropil-etil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-trifluorometil-piridin-2-carboxílico;
 ((S)-1-carbamoil-3-metil-butil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(tetrahydro-furan-3-il)-piridin-2-carboxílico;
 ((S)-1-carbamoil-3-metil-butil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(tetrahydro-furan-2-il)-piridin-2-carboxílico;
 10 [2-(2-metoxi-etoxi)-1,1-dimetil-etil]-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico;
 ((S)-1-carbamoil-3-metil-butil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-trifluorometil-piridin-2-carboxílico;
 (1-metil-1-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-trifluorometil-piridin-2-carboxílico;
 [1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-trifluorometil-piridin-2-carboxílico;
 (1-metil-1-tiazol-2-il-etil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-trifluorometil-piridin-2-carboxílico;
 15 (2-hidroximetil-ciclohexil)-amida del ácido 6-ciclohexil-piridin-2-carboxílico;
 [1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(tetrahydro-furan-2-il)-piridin-2-carboxílico;
 [1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(tetrahydro-furan-3-il)-piridin-2-carboxílico;
 20 (1-metil-1-oxazol-2-il-etil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-trifluorometil-piridin-2-carboxílico;
 ((S)-1-carbamoil-2-ciclopropil-etil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-metil-piridin-2-carboxílico;
 ((S)-1-carbamoil-3-metil-butil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3-hidroxi-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico;
 ((S)-1-carbamoil-3-metil-butil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico;
 ((S)-1-carbamoil-2-ciclopropil-etil)-amida del ácido 5-ciclopropilamino-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico;
 25 ((S)-1-carbamoil-3-metil-butil)-amida del ácido 5-ciclopropilamino-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico;
 ((S)-1-ciclopropilmetil-2-hidroxi-2-metil-propil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico;
 ((S)-1-carbamoil-2-ciclopropil-etil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(tetrahydro-furan-3-il)-piridin-2-carboxílico;
 (2-hidroxi-ciclohexil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico;
 30 [(S)-2-ciclopropil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico;
 ((S)-1-ciclopropilmetil-2-hidroxi-2-metil-propil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico;
 (2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(tetrahydro-furan-3-il)-piridin-2-carboxílico;
 ((S)-1-carbamoil-3-metil-butil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-(2-metoxi-etoxi)-piridin-2-carboxílico;
 35 ((R)-2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-amida del ácido 7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahydro-quinolin-2-carboxílico;
 7,7-dimetil-N-(2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)propan-2-il)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxamida;
 N-(1-Hidroxi-2-metilpropan-2-il)-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxamida;
 ((S)-2-ciclopropil-1-tiazol-2-il-etil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico;
 40 (piridin-2-ilmetil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico;
 (2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico;
 [6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-2-il]-((S)-2-hidroximetil-pirrolidin-1-il)-metanona;
 ((S)-1-carbamoil-3-metil-butil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3-hidroxi-oxetan-3-il)-piridin-2-carboxílico;
 [1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 5-ciclopropil-6-(2-metoxi-etoxi)-piridin-2-carboxílico;
 45 (1,1-dimetil-3-morfolin-4-il-propil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico;
 ((S)-1-carbamoil-3-metil-butil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-(4-fluoro-bencil)-piridin-2-carboxílico;
 [(S)-2-ciclopropil-1-(2-metoxi-etoximetil)-etil]-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico;
 ((S)-1-carbamoil-3-metil-butil)-amida del ácido 5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-6-(2-metoxi-etoxi)-piridin-2-carboxílico;
 (2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-amida del ácido 5-ciclopropilamino-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico;
 50 [1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(1-hidroxi-ciclobutil)-piridin-2-carboxílico;
 ((S)-1-carbamoil-2-ciclopropil-etil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-(2-metoxi-etoxi)-piridin-2-carboxílico;
 ((S)-1-carbamoil-2-ciclopropil-etil)-amida del ácido 5-[bis-(2,2,2-trifluoro-etil)-amino]-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico;
 55 [(S)-2-ciclopropil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico;
 (1-etil-1-metilcarbamoil-propil)-amida del ácido 5-[bis-(2,2,2-trifluoro-etil)-amino]-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico;
 60 [1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 5-ciclopropil-6-(tetrahydro-furan-2-ilmetoxi)-piridin-2-carboxílico;
 N-(2-cianopropan-2-il)-5-ciclopropil-6-(ciclopropilmetoxi)picolinamida;
 (S)-5-ciclopropil-6-(ciclopropil-metoxi)-N-(3,3-dimetil-1-(metilamino)-1-oxobutan-2-il)picolinamida;
 N-(1-amino-2,3-dimetil-1-oxobutan-2-il)-5-ciclopropil-6-(ciclopropilmetoxi)picolinamida;
 65 N-(1-amino-2-metil-1-oxobutan-2-il)-5-ciclopropil-6-(ciclopropilmetoxi)picolinamida;
 5-ciclopropil-6-(ciclopropilmetoxi)-N-(1-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)ciclobutil)picolinamida;

- (S)-N-(2-amino-2-oxo-1-feniletíl)-5-ciclopropil-6-(ciclopropilmetoxi)picolinamida;
 (R)-N-(2-amino-2-oxo-1-feniletíl)-5-ciclopropil-6-(ciclopropilmetoxi)picolinamida;
 (R)-5-ciclopropil-6-(ciclopropilmetoxi)-N-(1-hidroxi-4-metilpentan-2-il)picolinamida;
 5-ciclopropil-6-(ciclopropilmetoxi)-N-(1-(hidroximetil)ciclopentil)picolinamida;
 5-ciclopropil-6-(ciclopropilmetoxi)-N-(2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)propan-2-il)picolinamida;
 ((S)-1-carbamoil-3-metil-butíl)-amida del ácido 5-bromo-6-(4-fluoro-fenoxi)-piridin-2-carboxílico;
 N-(1-amino-2,4-dimetil-1-oxopentan-2-il)-5-ciclopropil-6-(ciclopropilmetoxi)picolinamida;
 N-(1-amino-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il)-5-ciclopropil-6-(ciclopropilmetoxi)picolinamida;
 (4-carbamoil-tetrahidro-piran-4-il)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico;
 (S)-5-ciclopropil-6-(ciclopropilmetoxi)-N-(4-metil-1-(metilamino)-1-oxopentan-2-il)picolinamida;
 (S)-5-ciclopropil-6-(ciclopropilmetoxi)-N-(4,4-dimetil-1-(metilamino)-1-oxopentan-2-il)picolinamida;
 5-ciclopropil-N-((S)-3,3-dimetil-1-(metilamino)-1-oxobutan-2-il)-6-((tetrahidrofurano-2-il)metoxi)picolinamida;
 5-ciclopropil-N-((S)-4-metil-1-(metilamino)-1-oxopentan-2-il)-6-((tetrahidrofurano-2-il)metoxi)picolinamida;
 5-ciclopropil-N-((S)-4,4-dimetil-1-(metilamino)-1-oxopentan-2-il)-6-((tetrahidrofurano-2-il)metoxi)picolinamida;
 N-((S)-1-amino-4-metil-1-oxopentan-2-il)-5-ciclopropil-6-((tetrahidrofurano-2-il)metoxi)picolinamida;
 ((S)-1-carbamoil-3-metil-butíl)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-(4-fluoro-fenoxi)-piridin-2-carboxílico;
 ((S)-2,2-dimetil-1-metilcarbamoil-propil)-amida del ácido 5-bromo-6-(tetrahidro-furan-2-ilmetoxi)-piridin-2-carboxílico;
 5-ciclopropil-N-(1-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)ciclobutil)-6-(piridin-2-ilmetoxi)picolinamida;
 5-ciclopropil-N-(ciclopropil(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)-6-(ciclopropilmetoxi)picolinamida;
 ((R)-1-hidroximetil-1,2-dimetil-propil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico;
 5-ciclopropil-6-(ciclopropilmetoxi)-N-(4-hidroxi-2-metilbutan-2-il)picolinamida;
 (S)-5-ciclopropil-N-(3,3-dimetil-1-(metilamino)-1-oxobutan-2-il)-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)picolinamida;
 (S)-5-ciclopropil-N-(4,4-dimetil-1-(metilamino)-1-oxopentan-2-il)-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)picolinamida;
 [ciclopropil-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-metil]-amida del ácido (-)-5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico;
 [ciclopropil-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-metil]-amida del ácido (+)-5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico;
 5-ciclopropil-N-(2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)propan-2-il)-6-(piridin-2-ilmetoxi)picolinamida;
 (S)-N-(1-amino-4-metil-1-oxopentan-2-il)-5-ciclopropil-6-(piridin-2-ilmetoxi)picolinamida;
 (S)-5-ciclopropil-N-(3,3-dimetil-1-(metilamino)-1-oxobutan-2-il)-6-(piridin-2-ilmetoxi)picolinamida;
 5-ciclopropil-N-(2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)propan-2-il)-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)picolinamida;
 (S)-5-ciclopropil-N-(4-metil-1-(metilamino)-1-oxopentan-2-il)-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)picolinamida;
 5-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-N-((S)-3,3-dimetil-1-(metilamino)-1-oxobutan-2-il)-6-((tetrahidrofurano-2-il)metoxi)picolinamida;
 ácido 2-(6-(ciclopropilmetoxi)-5-(3,3-difluoroazetidín-1-il)picolinamido)-2-etilbutanoico;
 (S)-6-(ciclopropilmetoxi)-5-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-N-(3,3-dimetil-1-(metilamino)-1-oxobutan-2-il)picolinamida;
 (S)-6-(ciclopropilmetoxi)-5-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-N-(4,4-dimetil-1-(metilamino)-1-oxopentan-2-il)picolinamida;
 (S)-N-(4-metil-1-(metilamino)-1-oxopentan-2-il)-6-(3-(trifluorometil)fenil)picolinamida;
 (S)-N-(3,3-dimetil-1-(metilamino)-1-oxobutan-2-il)-6-(3-(trifluorometil)fenil)picolinamida;
 (S)-5-ciclopropil-6-(ciclopropilmetoxi)-N-(2,2,2-trifluoro-1-(piridin-3-il)etil)picolinamida;
 (R)-5-ciclopropil-6-(ciclopropilmetoxi)-N-(2,2,2-trifluoro-1-(piridin-3-il)etil)picolinamida;
 [ciclopropil-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-metil]-amida del ácido 5-ciclopropil-6-(tetrahidro-piran-4-ilmetoxi)-piridin-2-carboxílico;
 éster metílico del ácido 2-({5-[bis-(2,2,2-trifluoro-etil)-amino]-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carbonil}-amino)-2-etil-butírico;
 [ciclopropil-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-metil]-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico;
 ((S)-2-ciclopropil-1-dimetilcarbamoil-etil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico;
 (2,2,2-trifluoro-1-piridin-2-il-etil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-(tetrahidro-piran-4-ilmetoxi)-piridin-2-carboxílico;
 (2,2,2-trifluoro-1-piridin-2-il-etil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico;
 ((-)-metilcarbamoil-fenil-metil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico;
 ((+)-dimetilcarbamoil-fenil-metil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico;
 ((-)-dimetilcarbamoil-fenil-metil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico;
 ((S)-3,3-dimetil-1-metilcarbamoil-butíl)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-trifluorometil-piridin-2-carboxílico;
 [ciclopropil-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-metil]-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-trifluorometil-piridin-2-carboxílico;
 ((S)-3,3-dimetil-1-metilcarbamoil-butíl)-amida del ácido 6-(tetrahidro-piran-4-ilmetoxi)-5-trifluorometil-piridin-2-carboxílico;
 ((S)-1-dimetilcarbamoil-3-metil-butíl)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico;
 éster metílico del ácido 2-{{5-ciclopropil-6-(tetrahidro-furan-2-ilmetoxi)-piridin-2-carbonil}-amino}-2-etil-butírico;
 ((S)-3,3-dimetil-1-metil-carbamoil-butíl)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(6-oxa-1-aza-espiro[3.3]hept-1-il)-piridin-2-carboxílico;
 [1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(6-oxa-1-aza-espiro[3.3]hept-1-il)-piridin-2-carboxílico;
 [ciclopropil-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-metil]-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(6-oxa-1-aza-espiro[3.3]hept-1-il)-piridin-2-carboxílico;

- ((R)-2,2,2-trifluoro-1-piridin-3-il-etil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico;
 éster metílico del ácido 2-Etil-2-[[6-(tetrahidro-piran-4-ilmetoxi)-5-trifluorometil-piridin-2-carbonil]-amino]-butírico;
 éster metílico del ácido (S)-2-[[5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-3,3-dimetil-butírico;
 5 ((S)-2,2,2-trifluoro-1-piridin-2-il-etil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico;
 [(-)-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico;
 [(+)-3-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-butil]-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico;
 [(-)-3-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-butil]-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico;
 10 [(+)-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-propil]-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico;
 [(-)-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-propil]-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico;
 ((-)-ciano-metil-metil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico;
 ((-)-1-ciano-3-metil-butil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico;
 15 ((+)-ciano-ciclopropil-metil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico;
 éster metílico del ácido 2-[[6-ciclopropilmetoxi-5-trifluorometil-piridin-2-carbonil]-amino]-2-etil-butírico;
 (1-etil-1-metilcarbamoil-propil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-(tetrahidro-furan-2-ilmetoxi)-piridin-2-carboxílico;
 éster metílico del ácido 2-[[5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-2-etil-butírico;
 ácido 2-[[6-ciclopropilmetoxi-5-trifluorometil-piridin-2-carbonil]-amino]-2-etil-butírico;
 (1-etil-1-metilcarbamoil-propil)-amida del ácido 6-(tetrahidro-piran-4-ilmetoxi)-5-trifluorometil-piridin-2-carboxílico;
 20 éster etílico del ácido del ácido 2-etil-2-[[6-(tetrahidro-furan-2-ilmetoxi)-5-trifluorometil-piridin-2-carbonil]-amino]-butírico;
 (dimetilcarbamoil-fenil-metil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico;
 ((S)-2-ciclopropil-1-dimetilcarbamoil-etil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico;
 25 éster etílico del ácido 2-[[5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-2-etil-butírico;
 éster metílico del ácido (S)-3-ciclopropil-2-[[5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-propiónico;
 (1-etil-1-metilcarbamoil-propil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-trifluorometil-piridin-2-carboxílico;
 (1-dimetilcarbamoil-1-etil-propil)-amida del ácido 6-(tetrahidro-piran-4-ilmetoxi)-5-trifluorometil-piridin-2-carboxílico;
 30 éster etílico del ácido 2-[[6-ciclopropilmetoxi-5-(6-oxa-1-aza-espiro[3.3]hept-1-il)-piridin-2-carbonil]-amino]-2-etil-butírico;
 (1-dimetilcarbamoil-1-etil-propil)-amida del ácido 6-(tetrahidro-furan-2-ilmetoxi)-5-trifluorometil-piridin-2-carboxílico;
 éster etílico del ácido 2-[[5-bromo-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-2-etil-butírico;
 éster etílico del ácido 2-[[6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-2-carbonil]-amino]-2-etil-butírico;
 35 éster metílico del ácido 2-[[6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-2-oxo-azetidín-1-il)-piridin-2-carbonil]-amino]-2-etil-butírico;
 éster metílico del ácido (S)-2-[[5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-4-metil-pentanoico;
 (1-ciano-3-metil-butil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico;
 [3-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-butil]-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico;
 40 (1-hidroximetil-1,3-dimetil-butil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico;
 [1-(azetidín-1-carbonil)-1-etil-propil]-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico;
 [1-etil-1-(2-metoxi-etilcarbamoil)-propil]-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico;
 [1-etil-1-(etil-metil-carbamoil)-propil]-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico;
 ((S)-1-carbamoil-3-metil-butil)-amida del ácido 6-(4-fluoro-bencil)-piridin-2-carboxílico;
 45 ((R)-2,2,2-trifluoro-1-piridin-2-il-etil)-amida del ácido 6-(4-fluoro-bencil)-piridin-2-carboxílico;
 ((S)-1-hidroximetil-1,2-dimetil-propil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico;
 (1-metil-1-tiazol-2-il-etil)-amida del ácido 5-bromo-6-(3-metil-oxetan-3-ilmetoxi)-piridin-2-carboxílico;
 (3-tiazol-2-il-oxetan-3-il)-amida del ácido 5-bromo-6-(3-metil-oxetan-3-ilmetoxi)-piridin-2-carboxílico;
 (3-tiazol-2-il-oxetan-3-il)-amida del ácido 5-bromo-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-2-carboxílico;
 50 (2,2,2-trifluoro-1-piridin-2-il-etil)-amida del ácido 5-bromo-6-(3-metil-oxetan-3-ilmetoxi)-piridin-2-carboxílico;
 [1-(ciclopropilmetil-carbamoil)-1-etil-propil]-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico;
 (1-metil-1-piridin-2-il-etil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico;
 ((S)-3,3-dimetil-1-metilcarbamoil-butil)-amida del ácido 6-(4-fluoro-bencil)-piridin-2-carboxílico;
 [1-(3,3-difluoro-azetidín-1-carbonil)-1-etil-propil]-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico;
 55 (1-metil-1-tiazol-2-il-etil)-amida del ácido 5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-2-carboxílico;
 éster etílico del ácido 2-[[6-ciclopropilmetoxi-5-pirrolidín-1-il-piridin-2-carbonil]-amino]-2-etil-butírico;
 (1-metil-5-oxo-pirrolidín-3-il)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico;
 ácido 2-[[6-ciclopropilmetoxi-5-pirrolidín-1-il-piridin-2-carbonil]-amino]-2-etil-butírico;
 (1,1-dioxo-tetrahidro-1λ⁶-tiofen-3-il)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico;
 60 N^L-(1,1-dioxo-tetrahidro-1λ⁶-tiofen-3-il)-hidrazida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico;
 [1-metil-1-(4-metil-tiazol-2-il)-etil]-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico;
 (1-metil-1-tiazol-2-il-etil)-amida del ácido 5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-6-(3-metil-oxetan-3-ilmetoxi)-piridin-2-carboxílico;
 65 [1-(5-amino-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-1-metil-etil]-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico;

- (1-etil-1-metilcarbamoil-propil)-amida del ácido 6-(2,2,3,3,3-pentafluoro-propoxi)-piridin-2-carboxílico;
 (1-etil-1-metilcarbamoil-propil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-(2,2,3,3,3-pentafluoro-propoxi)-piridin-2-carboxílico;
 ((S)-3,3-dimetil-1-metilcarbamoil-butil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-(2,2,3,3,3-pentafluoro-propoxi)-piridin-2-carboxílico;
- 5 [(S)-2-ciclopropil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 5-ciclopropil-6-(2,2,3,3,3-pentafluoro-propoxi)-piridin-2-carboxílico;
 ((S)-carbamoilfenil-metil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-2-carboxílico;
 (2,2,2-trifluoro-1-piridin-2-il-etil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-2-carboxílico;
- 10 ((S)-1-hidroximetil-3-metil-butil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-2-carboxílico;
 (3-tiazol-2-il-oxetan-3-il)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-2-carboxílico;
 (1-metil-1-tiazol-2-il-etil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-2-carboxílico;
 (2,2-dimetil-1-tiazol-2-il-propil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-2-carboxílico;
 [1-(3,3-difluoro-azetidín-1-carbonil)-1-etil-propil]-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico;
- 15 *N*-(1,1-dioxo-tetrahydro-1λ⁶-tiofen-3-il)-hidrazida del ácido 6-(4-fluoro-bencil)-piridin-2-carboxílico;
 [1-(3-amino-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-1-metil-etil]-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico;
 [(S)-1-(3,3-difluoro-azetidín-1-carbonil)-2,2-dimetil-propil]-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico;
- 20 [(S)-1-(3,3-difluoro-azetidín-1-carbonil)-3-metil-butil]-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico;
 éster etílico del ácido 2-[(6-ciclopropilmetoxi-5-trifluorometil-piridin-2-carbonil)-amino]-2-etil-butírico;
 (1-etil-1-metilcarbamoil-propil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-((R)-3-hidroxi-1-trifluorometil-propoxi)-piridin-2-carboxílico;
- 25 (1-etil-1-metilcarbamoil-propil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-((R)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-butoxi)-piridin-2-carboxílico;
 (3-metil-1-piridin-2-il-butil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico;
 [1-(3,3-difluoro-azetidín-1-carbonil)-1-etil-propil]-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-trifluorometil-piridin-2-carboxílico;
- 30 ((S)-1-carbamoil-3-metil-butil)-amida del ácido 6-[(4-fluoro-fenil)-hidroxi-metil]-piridin-2-carboxílico;
 [(S)-3-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-butil]-amida del ácido 6-[(4-fluoro-fenil)-hidroxi-metil]-piridin-2-carboxílico;
 (1-etil-1-metilcarbamoil-propil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-((S)-3-hidroxi-1-trifluorometil-propoxi)-piridin-2-carboxílico;
- 35 (1-etil-1-metilcarbamoil-propil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-((S)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-butoxi)-piridin-2-carboxílico;
 (3-metil-1-piridazin-3-il-butil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico;
 [1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3-oxo-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico;
- 40 [(+)-1-ciclopropil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico;
 [(-)-1-ciclopropil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico;
- 45 (3-metil-1-piridin-3-il-butil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico;
 ((S)-1-carbamoil-2-ciclopropil-etil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-(4-fluoro-bencil)-piridin-2-carboxílico;
 [(S)-2-ciclopropil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 5-ciclopropil-6-(4-fluoro-bencil)-piridin-2-carboxílico;
- 50 [(S)-carbamoil-(4-fluoro-fenil)-metil]-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico;
 [(S)-carbamoil-(4-cloro-fenil)-metil]-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico;
 ((S)-1-carbamoil-3-metil-butil)-amida del ácido 6-(2-metil-propano-1-sulfonil)-piridin-2-carboxílico;
 ((S)-1-carbamoil-3-metil-butil)-amida del ácido 6-isobutilsulfanil-piridin-2-carboxílico;
- 55 ((S)-2,2,2-trifluoro-1-piridin-2-il-etil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-(4-fluoro-bencil)-piridin-2-carboxílico;
 ácido 2-[[5-ciclopropil-6-(4-fluoro-bencil)-piridin-2-carbonil]-amino]-2-etil-butírico;
 [1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3-oxo-pirrolidin-1-il)-piridin-2-carboxílico;
- 60 [(S)-3-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-butil]-amida del ácido 6-(2-metil-propano-1-sulfonil)-piridin-2-carboxílico;
 ácido (S)-2-[[5-ciclopropil-6-(4-fluoro-bencil)-piridin-2-carbonil]-amino]-4-metil-pentanoico;
 ácido 2-[[5-ciclopropil-6-(tetrahidropiran-4-ilmetoxi)-piridin-2-carbonil]-amino]-2-etil-butírico;
 [1-metil-1-(4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico;
- 65 (3-metil-1-pirimidin-2-il-butil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico;
 [1-ciclopropil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico;
 [2-ciclopropil-1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico;
 ((S)-1-carbamoil-3-metilsulfanil-propil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico;

- {(S)-3-metil-1-[(7-nitro-benzo[1,2,5]oxadiazol-4-ilamino)-metil]-butil}-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-pirrolidin-1-il-piridin-2-carboxílico;
 ((S)-1-carbamoil-3-metanosulfonil-propil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico;
 5 ((S)-1-carbamoil-3-metil-butyl)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-isobutilsulfanil-piridin-2-carboxílico;
 [(S)-2-ciclopropil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 6-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-piridin-2-carboxílico;
 (3-metanosulfonil-1,1-dimetil-propil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico;
 [1-metil-1-(5-metil-tiazol-2-il)-etil]-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico;
 10 ((S)-1-carbamoil-3-metil-butyl)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-(2-metil-propano-1-sulfonil)-piridin-2-carboxílico;
 [(S)-2-ciclopropil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 5-ciclopropil-6-(2-metil-propano-1-sulfonil)-piridin-2-carboxílico;
 [1-metil-1-(5-metil-tiazol-2-il)-etil]-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico;
 ((R)-3-metil-1-piridazin-3-il-butyl)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico;
 15 ((S)-3-metil-1-piridazin-3-il-butyl)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico;
 [1-etil-1-(2-hidroxi-etilcarbamoil)-propil]-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico;
 [(+)-2-ciclopropil-1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico;
 [(-)-2-ciclopropil-1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico;
 20 *terc*-butilamida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico;
 éster etílico del ácido 2-[[5-ciclopropil-6-(2-metil-propano-1-sulfonil)-piridin-2-carbonil]-amino]-2-etil-butírico;
 ((S)-3,3-dimetil-1-metilcarbamoil-butyl)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-(2-metil-propano-1-sulfonil)-piridin-2-carboxílico;
 25 ((S)-2-oxo-tetrahydro-furan-3-il)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico;
 éster *terc*-butílico del ácido N-(5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carbonil)-N-ciclopropilmetilhidrazmecarboxílico;
 ((S)-2,2-dimetil-1-metilcarbamoil-propil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-(2-metil-propano-1-sulfonil)-piridin-2-carboxílico;
 30 ((S)-2,2,2-trifluoro-1-piridin-3-il-etil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-(2-metil-propano-1-sulfonil)-piridin-2-carboxílico;
 éster *terc*-butílico del ácido del ácido (S)-2-[[5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-4-metil-pentanoico;
 (1-etil-1-metilcarbamoil-propil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-(2-metil-propano-1-sulfonil)-piridin-2-carboxílico;
terc-butilamida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico;
 35 *terc*-butilamida del ácido 5-ciclopropil-6-(tetrahydro-furan-2-ilmetoxi)-piridin-2-carboxílico;
 (3-metil-oxetan-3-il)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico;
 (2-oxo-[1,3]oxazinan-3-il)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico;
 ((S)-1-carbamoil-3-metil-butyl)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridin-2-carboxílico;
 [1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 5-ciclopropil-6-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridin-2-carboxílico;
 40 ((+)-carbamoil-ciclopropil-metil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico;
 ((-)-carbamoil-ciclopropil-metil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico;
 ((+)-carbamoil-ciclopropil-metil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico;
 ((-)-carbamoil-ciclopropil-metil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico;
 45 (1-trifluorometil-ciclopropil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico;
 [(S)-2-ciclopropil-1-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il-carbamoil)-etil]-amida del ácido (+)-5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico;
 [(S)-2-ciclopropil-1-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il-carbamoil)-etil]-amida del ácido (-)-5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico;
 50 [1-ciclopropil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido (+)-5-ciclopropil-6-(2-metil-propano-1-sulfonil)-piridin-2-carboxílico;
 y
 [1-ciclopropil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido (-)-5-ciclopropil-6-(2-metil-propano-1-sulfonil)-piridin-2-carboxílico.
 55
2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado entre
- [1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(tetrahydro-piran-4-il)-piridin-2-carboxílico;
 60 ((S)-1-hidroximetil-3-metil-butyl)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-pirrolidin-1-il-piridin-2-carboxílico;
 ((S)-1-carbamoil-3-metil-butyl)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(2-metil-pirrolidin-1-il)-piridin-2-carboxílico;
 (1,1-dimetil-3-morfolin-4-il-propil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-pirrolidin-1-il-piridin-2-carboxílico;
 (1-metil-1-metilcarbamoil-etil)-amida del ácido 5-ciclopentil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico;
 (1-metil-1-tiazol-2-il-etil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico;
 65 [(S)-2-ciclopropil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 5-ciclopentil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico;

- ((S)-3-metil-1-tiazol-2-il-butil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-metil-piridin-2-carboxílico;
 (1-metil-1-tiazol-2-il-etil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico;
 (1-etil-1-metilcarbamoil-propil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-pirrolidín-1-il)-piridin-2-carboxílico;
 (1-etil-1-metilcarbamoil-propil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico;
 5 ((S)-1-carbamoil-2-ciclopropil-etil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico;
 ((S)-1-carbamoil-3-metil-butil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico;
 ((S)-1-carbamoil-2-ciclopropil-etil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico;
 ((S)-1-carbamoil-2-ciclopropil-etil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-pirrolidín-1-il)-piridin-2-carboxílico;
 10 (S)-1-carbamoil-3-metil-butil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(tetrahidro-furan-3-il)-piridin-2-carboxílico;
 ((S)-1-carbamoil-3-metil-butil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(tetrahidro-furan-2-il)-piridin-2-carboxílico;
 ((S)-1-carbamoil-3-metil-butil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-trifluorometil-piridin-2-carboxílico;
 [1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(tetrahidro-furan-2-il)-piridin-2-carboxílico;
 15 ((S)-1-carbamoil-3-metil-butil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico;
 ((S)-1-carbamoil-3-metil-butil)-amida del ácido 5-ciclopropilamino-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico;
 ((S)-1-ciclopropilmetil-2-hidroxi-2-metil-propil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico;
 20 ((S)-2-ciclopropil-1-tiazol-2-il-etil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico;
 ((S)-1-carbamoil-3-metil-butil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-(4-fluoro-bencil)-piridin-2-carboxílico;
 [(S)-2-ciclopropil-1-(2-metoxi-etoximetil)-etil]-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico;
 25 [(S)-2-ciclopropil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico;
 (1-etil-1-metilcarbamoilpropil)-amida del ácido 5-[bis-(2,2,2-trifluoro-etil)-amino]-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico;
 (S)-5-ciclopropil-6-(ciclopropilmetoxi)-N-(3,3-dimetil-1-(metilamino)-1-oxobutan-2-il)picolinamida;
 30 (S)-N-(2-amino-2-oxo-1-feniletíl)-5-ciclopropil-6-(ciclopropilmetoxi)picolinamida;
 N-((S)-1-amino-4-metil-oxopentan-2-il)-5-ciclopropil-6-((tetrahidrofuran-2-il)metoxi)picolinamida;
 ((R)-1-hidroximetil-1,2-dimetil-propil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico;
 (S)-5-ciclopropil-N-(4,4-dimetil-1-(metilamino)-1-oxopentan-2-il)-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)picolinamida;
 35 [(SR)-ciclopropil-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-metil]-amida del ácido (+)-5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico;
 ácido 2-(6-(ciclopropilmetoxi)-5-(3,3-difluoroazetidín-1-il)picolinamido)-2-etilbutanoico;
 [ciclopropil-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-metil]-amida del ácido 5-ciclopropil-6-(tetrahidro-piran-4-ilmetoxi)-piridin-2-carboxílico;
 ((S)-2-ciclopropil-1-dimetilcarbamoil-etil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico;
 40 ((+)-dimetilcarbamoil-fenil-metil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico;
 ((S)-3,3-dimetil-1-metilcarbamoil-butil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-trifluorometil-piridin-2-carboxílico;
 éster metílico del ácido 2-[[5-ciclopropil-6-(tetrahidro-furan-2-ilmetoxi)-piridin-2-carbonil]-amino]-2-etil-butírico;
 ((S)-3,3-dimetil-1-metilcarbamoil-butil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(6-oxa-1-aza-espiro[3.3]hept-1-il)-piridin-2-carboxílico;
 45 éster metílico del ácido 2-etil-2-[[6-(tetrahidro-piran-4-ilmetoxi)-5-trifluorometil-piridin-2-carbonil]-amino]-butírico;
 éster metílico del ácido (S)-2-[[5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-3,3-dimetil-butírico;
 [(+)-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-butil]-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico;
 ((-)-1-ciano-3-metil-butil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico;
 50 éster metílico del ácido del ácido (S)-3-ciclopropil-2-[[5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carbonil]-amino]-propiónico;
 (1-etil-1-metilcarbamoil-propil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-trifluorometil-piridin-2-carboxílico;
 (1-hidroximetil-1,3-dimetil-butil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico;
 [1-etil-1-(etil-metil-carbamoil)-propil]-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico;
 ((R)-2,2,2-trifluoro-1-piridin-2-il-etil)-amida del ácido 6-(4-fluoro-bencil)-piridin-2-carboxílico;
 55 ((S)-1-hidroximetil-1,2-dimetil-propil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico;
 [1-(3,3-difluoro-azetidín-1-carbonil)-1-etil-propil]-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico;
 (1-etil-1-metilcarbamoil-propil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-(2,2,3,3,3-pentafluoro-propoxi)-piridin-2-carboxílico;
 ((S)-3,3-dimetil-1-metilcarbamoil-butil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-(2,2,3,3,3-pentafluoro-propoxi)-piridin-2-carboxílico;
 60 [1-(3,3-difluoro-azetidín-1-carbonil)-1-etil-propil]-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico;
 (1-etil-1-metilcarbamoil-propil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-((R)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-butoxi)-piridin-2-carboxílico;
 [1-(3,3-difluoro-azetidín-1-carbonil)-1-etil-propil]-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-trifluorometil-piridin-2-carboxílico;
 65 ((S)-1-carbamoil-3-metil-butil)-amida del ácido 6-[[4-fluoro-fenil]-hidroxi-metil]-piridin-2-carboxílico;

- (1-etil-1-metilcarbamoil-propil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-((S)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-butoxi)-piridin-2-carboxílico;
- [(+)-1-ciclopropil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico;
- 5 (3-metil-1-piridin-3-il-butil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico;
- ((S)-1-carbamoil-2-ciclopropil-etil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-(4-fluoro-bencil)-piridin-2-carboxílico;
- [(S)-carbamoil-(4-fluoro-fenil)-metil]-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico;
- ((S)-2,2,2-trifluoro-1-piridin-2-il-etil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-(4-fluoro-bencil)-piridin-2-carboxílico;
- 10 [1-ciclopropil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico;
- [2-ciclopropil-1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico;
- {(S)-3-metil-1-[(7-nitro-benzo[1,2,5]oxadiazol-4-ilamino)-metil]-butil}-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-pirrolidin-1-il-piridin-2-carboxílico;
- 15 ((S)-1-carbamoil-3-metil-butil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-isobutilsulfanil-piridin-2-carboxílico;
- ((S)-1-carbamoil-3-metil-butil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-(2-metil-propano-1-sulfonil)-piridin-2-carboxílico;
- [1-metil-1-(5-metil-tiazol-2-il)-etil]-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico;
- ((R)-3-metil-1-piridazin-3-il-butil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico;
- 20 [(+)-2-ciclopropil-1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico;
- [(-)-2-ciclopropil-1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico;
- tert*-butilamida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico;
- 25 ((S)-2,2,2-trifluoro-1-piridin-3-il-etil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-(2-metil-propano-1-sulfonil)-piridin-2-carboxílico;
- ((+)-carbamoil-ciclopropil-metil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico;
- (1-trifluorometil-ciclopropil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico; y
- [1-ciclopropil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido (+)-5-ciclopropil-6-(2-metil-propano-1-sulfonil)-piridin-2-carboxílico.
- 30 3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2 para uso como sustancia terapéuticamente activa.
4. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2 y un vehículo terapéuticamente inerte.
- 35 5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2 para uso en el tratamiento o profilaxis del dolor, aterosclerosis, regulación de la masa ósea, inflamación, isquemia, lesión por reperfusión, fibrosis sistémica, fibrosis hepática, fibrosis pulmonar, fibrosis renal, nefropatía crónica del aloinjerto, insuficiencia cardíaca congestiva, infarto de miocardio, esclerosis sistémica, glomerulonefropatía, lesión térmica, ardor, cicatrices hipertróficas, queloides, pirexia gingivitis, cirrosis hepática o tumores.